

# Guía asistencial de hemofilia en Castilla y León

Grupo de hemostasia y trombosis



ASOCIACIÓN CASTELLANO-LEONESA  
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



# Guía Asistencial de la Hemofilia en Castilla y León

## Coordinador

Dr. José Ramón González Porras.  
*Hospital Universitario de Salamanca*

## Equipo de Trabajo

Dr. Carlos Aguilar Franco. *Complejo Hospitalario de Soria*

Dra. Carmen Aguilera Sanz. *Hospital de El Bierzo.*

Dr. José María Bastida Bermejo.  
*Hospital Universitario de Salamanca.*

Dra. Rosa Henar Cantalejo Martín.  
*Hospital santos reyes de Aranda de Duero.*

Dra. María José Cebeira Moro.  
*Hospital Clínico Universitario de Valladolid.*

Dra. Ana María de Cecilia San Román.  
*Hospital Virgen de la Concha. Zamora.*

Dra. Rosa Fisac. *Hospital General de Segovia.*

Dr. Javier García Frade. *Hospital Universitario Río Hortega.*

Dr. Tomás José González López. *Hospital Universitario de Burgos.*

Dr. José Manuel Martín Antorán. *Hospital Río Carrión de Palencia.*

Dra. María Paz Martínez Badás. *Complejo Hospitalario de Ávila*

Dr. Manuel Prieto García. *Hospital Universitario de Burgos.*

Dr. José Antonio Rodríguez García. *Hospital de León*

## Revisora Externa:

Dra. María Teresa Álvarez-Román.  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid*



# Índice

<b>PRESENTACIÓN</b> .....	9
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	11
<b>DIAGNÓSTICO DE LA HEMOFILIA A Y B</b> .....	13
Diagnóstico fenotípico.....	13
Diagnóstico molecular.....	14
<b>PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO</b> .....	17
<b>Selección de productos terapéuticos en hemofilia</b> .....	20
<b>Tratamiento de los episodios hemorrágicos agudos</b> .....	23
<b>Tratamiento del dolor</b> .....	25
Dolor agudo por hemartros o hematoma muscular.....	25
Dolor postoperatorio.....	25
Dolor debido a artropatía crónica hemofílica.....	25
<b>Profilaxis</b> .....	26
Tipo de profilaxis .....	26
<b>Cirugía en pacientes hemofílicos</b> .....	29
Profilaxis en cirugía y otros procedimientos invasivos .....	30
<b>Valoración ortopédica en hemofilia</b> .....	31
Fisioterapia preventiva .....	32
Actividad física y deportiva en pacientes en profilaxis .....	32
<b>Tratamiento rehabilitador en hemofilia</b> .....	33
Pauta rehabilitadora de la lesión articular aguda .....	34
Reposo articular .....	34
Artrocentesis.....	34
Ejercicios isométricos .....	34

Crioterapia . . . . .	35
Cinesiterapia. . . . .	35
Ortesis . . . . .	35
Pauta rehabilitadora de la lesión muscular aguda . . . . .	35
Sinovitis hemorrágica . . . . .	36
<b>CUIDADOS GENERALES . . . . .</b>	<b>37</b>
<b>Equipo de cuidados integrales . . . . .</b>	<b>37</b>
<b>Revisiones periódicas . . . . .</b>	<b>38</b>
Seguimiento en pacientes con profilaxis . . . . .	40
<b>Atención psicosocial . . . . .</b>	<b>41</b>
<b>Salud bucodental . . . . .</b>	<b>41</b>
<b>Vacunas . . . . .</b>	<b>43</b>
<b>Sexualidad . . . . .</b>	<b>43</b>
<b>Consejo genético . . . . .</b>	<b>44</b>
<b>Diagnóstico prenatal . . . . .</b>	<b>46</b>
<b>Parto de niños con hemofilia confirmada o sospecha. . . . .</b>	<b>48</b>
<b>INFECCIONES VÍRICAS DE ORIGEN TRANSFUSIONAL EN HEMOFILIA. . . . .</b>	<b>50</b>
<b>Medidas de vigilancia generales en hemofílicos en tratamiento con concentrados de origen plasmático . . . . .</b>	<b>51</b>
<b>Principios del tratamiento de la infección por VIH en hemofilia . . . . .</b>	<b>52</b>
<b>Principios del tratamiento de la infección crónica por el VHC en hemofílicos . . . . .</b>	<b>53</b>
Importancia del problema. . . . .	53
Evolución natural de la enfermedad . . . . .	53
Diagnóstico de la hepatopatía crónica por VHC . . . . .	54
Biopsia hepática. . . . .	54

Características específicas de la infección por VHC en hemofilia . . . . .	56
Transmisión sexual del VHC . . . . .	57
Seguimiento de los pacientes con infección crónica por el VHC . . . . .	58
Tratamiento de la infección crónica por VHC . . . . .	59
Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHC. . . . .	61
<b>Principios del tratamiento de la infección crónica por el VHB en hemofílicos . . . . .</b>	<b>62</b>
<b>RIESGO CARDIOVASCULAR EN HEMOFILIA. . . . .</b>	<b>63</b>
<b>Manejo del paciente hemofílico con cardiopatía isquémica . . . . .</b>	<b>63</b>
<b>Angina Estable . . . . .</b>	<b>63</b>
<b>Síndrome coronario agudo (SCA) . . . . .</b>	<b>64</b>
<b>Manejo del paciente hemofílico con fibrilación auricular / cardioversión eléctrica . . . . .</b>	<b>65</b>
<b>Cirugía cardiovascular en hemofilia . . . . .</b>	<b>67</b>
<b>HEMOFILIA CON INHIBIDOR. . . . .</b>	<b>68</b>
<b>Etiopatogenia de la aparición de inhibidores . . . . .</b>	<b>68</b>
<b>Características fisiopatológicas de los inhibidores frente al FVIII. . . . .</b>	<b>69</b>
<b>Frecuencia de aparición de inhibidores . . . . .</b>	<b>70</b>
<b>Tipos de inhibidor. . . . .</b>	<b>71</b>
<b>Aspectos clínicos de los inhibidores en hemofilia . . . . .</b>	<b>71</b>
<b>Diagnóstico de los inhibidores . . . . .</b>	<b>72</b>
Vigilancia de la aparición de inhibidores . . . . .	72
Diagnóstico de laboratorio de los inhibidores . . . . .	74

<b>Factores de riesgo para la aparición de inhibidores</b> . . . . .	79
Factores genéticos . . . . .	79
Factores no genéticos . . . . .	81
<b>Protocolo para la prevención de la aparición de inhibidores</b> . . . . .	86
<b>Tratamiento de los inhibidores en hemofilia</b> . . . . .	87
Tratamientos de inmunotolerancia (TIT) . . . . .	87
Tratamiento de los episodios hemorrágicos . . . . .	101
Profilaxis de los episodios hemorrágicos . . . . .	109
Tratamiento perioperatorio de los hemofílicos con inhibidores de título alto . . . . .	112
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> . . . . .	117
<b>RESUMEN DE RECOMENDACIONES</b> . . . . .	136

# Presentación

La **guía asistencial** de **hemofilia** en **Castilla y León** es un proyecto de atención homogénea de las necesidades de las personas con hemofilia, liderados por profesionales de nuestra **Comunidad Autónoma** que, aplicando el máximo rigor científico, coordinarán sus actividades para mejorar sus resultados en términos de calidad científico-técnica y de satisfacción para el paciente. Dicho proyecto satisface el propósito de las **Estrategias de Calidad** de la Consejería de Salud de Castilla y León al concretar e iniciar la implantación de Programas Claves de Atención **Interdisciplinar** dentro de la mejora de la Calidad.

El significado de la Atención a la Hemofilia como actividad médica-quirúrgica ha ido cambiando con el tiempo y con la evolución de las diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas. La secuencia diagnóstica y terapéutica de la hemofilia, así como la implementación de nuevos programas de rehabilitación / apoyo psicológico, ha sufrido un cambio radical en los últimos años. El diagnóstico de la enfermedad hemofílica ha evolucionado de forma significativa, a través de *nuevas técnicas moleculares*. Las técnicas de secuenciación masiva se han incorporado al algoritmo diagnóstico, de tal modo que el diagnóstico genético molecular de la hemofilia constituye una parte integrante y fundamental en la evaluación de la hemofilia. Así, la búsqueda de la mutación causante debería realizarse en todos los pacientes hemofílicos y en portadoras.

La implementación de la profilaxis extendida, asegurar la adhesión al tratamiento, la realización de intervenciones quirúrgicas o invasivas en centros con experiencia y el tratamiento rehabilitador constituyen una prioridad para nuestro sistema sanitario y una de las preocupaciones sociales más importantes en hemofilia. Con este objetivo, orientado a satisfacer las necesidades y expectativas de médicos y pacientes con hemofilia, comienza la elaboración de esta guía, que establece de forma clara y precisa la continuidad asistencial y define la práctica clínica hacia la mejor evidencia científica disponible en cada caso.

De manera ideal, un centro que trate a pacientes hemofílicos debería contar con un equipo multidisciplinario que incluyera un especialista para cada aspecto de la atención. Si bien esto no siempre es posible cuando los recursos son escasos. Independientemente de los recursos disponibles, todos los profesionales que se dedican a la hemofilia deberían ser conscientes de todos los problemas que pueden surgir para proporcionar cuidados óptimos, según la mayor evidencia disponible.

Pretendemos, entre otras cosas, **optimizar** los recursos para la realización de un diagnóstico molecular en centros de nuestra Comunidad, realizar las intervenciones quirúrgico-invasivas en Servicios que ofrecen garantías y potenciar el acceso a la rehabilitación y a la atención psicosocial.

La Guía obedece, pues, al interés por dotar a los profesionales de un instrumento práctico que les permita analizar su realidad asistencial de manera homogénea, en orden a promover la incorporación de mejoras en el desarrollo de los diferentes procesos asistenciales en los que participan. Pretendemos, *optimizar los recursos* diagnósticos / terapéuticos que existen en nuestra comunidad para ofrecer una atención homogénea del paciente hemofílico. Estamos convencidos de que el desarrollo y consolidación de este proyecto beneficia al paciente hemofílico.

## Introducción

Las hemofilias A y B son enfermedades hemorrágicas ligadas al cromosoma X, que se caracterizan por un defecto cuantitativo del factor VIII y factor IX de la coagulación, respectivamente. La hemofilia A afecta a 1 de cada 5000 hombres. La hemofilia B afecta a 1 de cada 30.000 hombres<sup>1</sup>. Tanto para la hemofilia A como B, el 30% de los casos son esporádicos<sup>2</sup>.

Se trata de una enfermedad hematológica que sin el debido tratamiento llega a ser también una enfermedad ortopédica:

- Sangrados espontáneos y por mínimos traumas, principalmente en las articulaciones (sangrado de la membrana sinovial).
- Sangrados repetidos, que en conjunto conducen a la artropatía, una de las complicaciones más importantes que afecta seriamente a la calidad de vida del paciente.

La hemartrosis es la manifestación clínica más frecuente en la hemofilia grave y puede presentarse en cualquier articulación.

El tratamiento de la hemofilia consiste en reemplazar, con un factor de la coagulación exógeno, la deficiencia del paciente, con el fin de prevenir o solventar un episodio de sangrado agudo. Se utilizan los factores plasmáticos, que se derivan de plasma humano, y los factores recombinantes, que se obtienen a partir de células de mamífero por técnicas de ingeniería genética. Ambos tipos de factor son, hoy día, muy seguros y eficaces. Existen dos tipos de tratamiento: a) a demanda, cuando se administra tras la aparición de un episodio hemorrágico; b) en profilaxis, si se administra el factor dos o tres veces a la semana, de forma preventiva<sup>3</sup>.

Junto con el tratamiento de reemplazo con factores de la coagulación, el paciente hemofílico necesita un seguimiento y tratamiento por un equipo multidisciplinar (cirujano ortopédico, odontólogo, rehabilitador, fisioterapeuta, trabajador social, psicólogo) para garantizar que el paciente lleve una vida normal<sup>4</sup>.

La complicación más grave actualmente del tratamiento y de la hemofilia en general es el desarrollo de inhibidores. Su incidencia se estima en un 20-30 % (en hemofilia A grave)<sup>5</sup>.

# Diagnóstico de la hemofilia A y B

Varón con clínica hemorrágica y/o antecedentes familiares que presenta un TTPa alargado será nuestra sospecha diagnóstica.

## Diagnóstico fenotípico

En función de los resultados de la actividad coagulante de los factores VIII y IX, la hemofilia se clasifica en<sup>1</sup>:

- **Grave:** nivel de FVIII:C o FIX:C  $< 0,01$  UI/ml ( $< 1\%$  de valores normales)
- **Moderada:** nivel de FVIII:C o FIX:C de  $0,01$  a  $0,05$  UI/ml ( $1-5\%$  de valores normales)
- **Leve:** nivel de FVIII:C o FIX:C de  $0,06$  a  $0,4$  UI/ml ( $>5- <40\%$  de valores normales)

## Métodos para la medida del FVIII / FIX:

- Medida del FVIII:C y FIX:C por método de **coagulación en una etapa**. Es una **técnica basada en el TTPa** que utiliza un plasma deficiente en FVIII, en el caso de cuantificación del FVIII, o plasma deficiente en FIX, para la cuantificación del FIX. Es el tiempo de coagulación dependiente de la actividad del FVIII en un sistema en el que este factor es la única variable (plasma deficiente en FVIII). Es imprescindible la realización de una **curva de calibración** (para cada uno de los dos factores) con diferentes diluciones. De esa curva de calibración se obtiene el nivel de actividad del plasma problema.
- Método **cromogénico** para la determinación de la actividad del FVIII (FVIII:Cr). Se basa en el hecho de que, en presencia de fosfolípidos, el FX es activado por el FIXa. Esta activación está potenciada por el FVIIIa así que utilizando una concentración

óptima de calcio, fosfolípidos, FIXa y un exceso de FX, la proporción de activación de este FX es dependiente de la cantidad de FVIII. El FXa generado hidroliza un sustrato cromogénico que libera un grupo cromogénico sintético como la **paranitroanilina** (pNa). La cantidad de FXa generado y, en consecuencia, el color, es directamente proporcional a la actividad del FVIII en la muestra. Al igual que en el método anterior, también es necesaria una curva de calibración. Es el método recomendado para el **diagnóstico de la hemofilia A**, mientras que los métodos cromogénicos para valorar la actividad del FIX:C no han sido formalmente estandarizados y no se utilizan en la mayoría de los laboratorios.

- Determinación de los **antígenos** del FVIII y el FIX. La ausencia de niveles detectables de proteína (**CRM -vo**) se asocia en general con manifestaciones hemorrágicas graves y se relaciona con una mutación genética que puede predecir un alto riesgo de desarrollar inhibidores, mientras que un CRM +vo se encuentra en general en casos de hemofilia leve.

## Diagnóstico molecular

El gen que codifica la síntesis del factor VIII (brazo largo del cromosoma X) tiene 186 kb y 26 exones<sup>2</sup>. Se han identificado un gran número de mutaciones diferentes que afectan a este gen y que son responsables de la hemofilia A, siendo la más frecuente en casos de fenotipo grave (45%) la inversión del intrón 22<sup>3</sup>. La inversión del intrón 22 consiste en una recombinación homóloga entre las copias intra y extragénica del gen FVIII. Como resultado de esta recombinación, el gen queda dividido en dos partes y orientado en direcciones opuestas. La inversión del intrón 22 ocasiona una ausencia casi completa de la expresión del FVIII<sup>4</sup>. Por otro lado, la segunda alteración genética más frecuente en hemofilia A grave es la inversión del intrón 1 (entre el 1-5% de todos los casos de hemofilia A grave)<sup>5</sup>. Otras alteraciones genéticas en hemofilia A grave incluyen deleciones, inserciones, así como mutaciones missense. En cam-

bio, las mutaciones nonsense se han descrito en pacientes con hemofilia A moderada y leve<sup>6-7</sup>.

El gen del factor IX se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq27.1), mide 38 kb y contiene 8 exones. La mayoría de las mutaciones deletéreas en el gen del factor IX son mutaciones missense. Pequeñas deleciones (7%), grandes deleciones (3%) e inserciones (2%) son mutaciones responsables de hemofilia B que aparecen con menor frecuencia que las mutaciones puntuales<sup>7-9</sup>.

El diagnóstico genético molecular constituye una parte integrante y fundamental en la evaluación de la hemofilia. Así, la búsqueda de la mutación causante debería realizarse en todos los pacientes hemofílicos.

El análisis molecular de la hemofilia ayudaría a (a) confirmar el diagnóstico de hemofilia; (b) diferenciar la hemofilia de aquellos casos con enfermedad de von Willebrand 2N; (c) predecir la gravedad de la hemofilia; (d) estimar el riesgo de desarrollar inhibidores frente al factor VIII o factor IX<sup>10</sup>; y (e) realizar un correcto abordaje diagnóstico para el estudio de mujeres posibles portadoras de hemofilia<sup>11</sup>. El aumento de solicitudes para realizar consejo genético en posibles portadoras en países desarrollados refleja el interés en realizar dicho estudio.

Recientemente, se han publicado varias revisiones de la metodología para llevar a cabo el estudio genético-molecular de la hemofilia. En general, en pacientes con hemofilia A grave se deberían buscar, inicialmente, las mutaciones IVS22 e IVS1 por técnicas de PCR. En aquellos pacientes para los cuales las IVS22 e IVS1 fueran negativas, el siguiente paso sería la secuenciación del gen del factor VIII. Para pacientes con hemofilia A moderada-leve y hemofilia B el diagnóstico molecular directo se fundamenta en la secuenciación directa del factor VIII o factor IX desde un inicio. Las regiones principales de estudio incluyen los exones, las zonas intrónicas flanqueantes y las regiones implicadas en la regulación de la expresión<sup>12-13</sup>.

***Recomendamos:***

- *La realización del estudio genético-molecular en hemofilia.*

## Principios del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento en un paciente hemofílico es en primer lugar prevenir y, cuando esto no sea posible, tratar los episodios hemorrágicos que puedan sufrir mediante la administración de concentrados de FVIII o FIX o desmopresina (en el caso de hemofílicos A leves y algunos moderados). Debido a que alrededor de un 70-80% de los episodios hemorrágicos se producen en las articulaciones (Tablas 1 y 2) y la artropatía crónica invalidante es una de las complicaciones de un tratamiento mal planificado y cumplimentado, la prevención de las hemartrosis repetidas tiene como consecuencia un normal desarrollo musculo-articular, aspecto fundamental en la calidad de vida de estos pacientes.

Los episodios hemorrágicos deben ser tratados con la mayor precocidad posible, de modo ideal durante las primeras 2 horas; por ello es siempre recomendable que los pacientes sean capaces de autoadministrarse concentrados de factor a domicilio. Los pacientes suelen reconocer precozmente una serie de síntomas característicos (sensación de hormigueo) que preceden al hemartros y que se conocen como aura. El aura es el momento en que debe administrarse tratamiento con concentrado de factor si ello es posible. Por tanto, el tratamiento domiciliario es el de elección al permitir tratar los episodios hemorrágicos del modo más precoz posible y aportar calidad de vida al paciente en el ámbito académico, laboral o de ocio<sup>1-2</sup>. Debe formarse a los padres de los niños hemofílicos y, posteriormente, a los propios pacientes lo antes posible en el reconocimiento de los episodios hemorrágicos así como en esta forma de tratamiento para aumentar su autonomía. La autoadministración de factor debe ser planificada y supervisada por el equipo médico y debe proporcionarse al paciente algún tipo de registro en el que figuren los posibles episodios hemorrágicos, la fecha de los mismos, la dosis de factor administrada, el número de lote del concentrado infundido y los posibles efectos secundarios o complicaciones. No deben tratarse a domicilio los episodios

hemorrágicos graves si bien el paciente puede, si le es posible, ante los primeros síntomas administrarse una dosis de factor antes de acudir al hospital para reducir las consecuencias de la misma.

Debe tratarse de identificar la localización del episodio hemorrágico (en caso de que ésta no sea clínicamente evidente). En caso de duda siempre debe administrarse tratamiento y en las localizaciones potencialmente mortales o con posibilidad de graves secuelas debe tratarse con la sospecha clínica aun antes de llegarse a una confirmación diagnóstica de la hemorragia o de completarse la valoración diagnóstica considerada indicada. En pacientes candidatos a recibir desmopresina en algún momento es recomendable administrar una dosis de prueba para comprobar el grado de eficacia individual de la misma.

**Tabla 1**  
**Gravedad de las hemorragias en hemofilia según localización**

<i>Graves</i>	<i>Riesgo vital</i>
Articulaciones (hemartrosis)	Intracraneal
Músculos, sobre todo de paquetes profundos (iliopsoas, pantorrilla, antebrazo)/ tejidos blandos	Cuello/garganta
Mucosas (oral, encías, nariz, tracto urinario)	Gastrointestinal Traumatismo grave

**Tabla 2**  
**Frecuencia aproximada de sangrado en diferentes localizaciones**

<i>Localización</i>	<i>Frecuencia (%)</i>
Hemartrosis (frecuentes: rodillas, codos y tobillos; menos frecuente: hombros, muñecas y caderas)	70 - 80
Músculo	10 - 20

<b>Localización</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Otros sangrados mayores	5 - 10
Sistema Nervioso Central	< 5

El adecuado cuidado de las venas es fundamental para que el paciente pueda mantenerlas en buen estado de cara a poder soportar las numerosas y repetidas venopunciones que deben llevarse a cabo a lo largo de su vida. Se recomienda el empleo de agujas tipo “palomilla” calibre 23G y 25G, así como de las venas periféricas frente a los dispositivos de acceso venoso central siempre que sea posible.

El tratamiento profiláctico (profilaxis primaria) es el tratamiento de elección en los pacientes con hemofilia grave y debe mantenerse preferiblemente durante toda la vida del paciente<sup>2</sup>. El objetivo es mantener niveles mínimos de FVIII/FIX adecuados para evitar los episodios hemorrágicos.

También puede administrarse a domicilio desmopresina por vía intranasal para el tratamiento de hemorragias menores o antes de cirugías menores (p.ej. extracciones dentarias) en pacientes con hemofilia A leve<sup>3-4</sup>.

### **Recomendamos:**

- *El tratamiento precoz, idealmente antes de las 2 horas desde la aparición de los síntomas, de las hemorragias mediante la administración en domicilio de concentrados de factor o desmopresina intranasal.*
- *La administración de factor debe llevarse a cabo, siempre que sea posible, a través de venas periféricas empleando agujas tipo “palomilla” calibre 23G-25G. Los dispositivos de acceso venoso central deben implantarse siempre que el empleo de venas periféricas sea muy dificultoso.*

- *El tratamiento domiciliario debe ser planificado y controlado por el equipo médico y debe excluir aquellos episodios hemorrágicos graves.*

## **Selección de productos terapéuticos en hemofilia**

En las tablas 3 y 4 se muestran los concentrados recombinantes y plasmáticos, respectivamente, que se utilizan en España tanto para el tratamiento de la hemofilia A como de la hemofilia B.

**Tabla 3**  
**Factores VIII y IX recombinantes, disponibles en España**

<i><b>Producto</b></i>	<i><b>Farmacéutica</b></i>	<i><b>Agente terapéutico / Indicaciones</b></i>
Kogenate	Bayer	Factor VIII / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A. Cirugía y profilaxis.
Helixate	CSL Behring	Factor VIII / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A. Cirugía y profilaxis.
Recombinate	Baxter	Factor VIII / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A. Cirugía y profilaxis.
Advate	Baxter	Factor VIII / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A. Cirugía y profilaxis.
ReFacto AF	Pfizer	Factor VIII / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A. Cirugía y profilaxis.
BeneFIX	Pfizer	Factor IX / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia B. Cirugía y profilaxis.

**Tabla 4****Factores VIII y IX plasmáticos, disponibles en España**

<b>Producto</b>	<b>Farmacéutica</b>	<b>Agente terapéutico / Indicaciones</b>
Beriate P	CSL Behring	Factor VIII / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A.
Haemate P	CSL Behring	Factor VIII y Factor von Willebrand/ Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A y enfermedad de von Willebrand
Haemoctin	Biotest Pharma GmbH	Factor VIII / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A.
Fanhdi	Grifols	Factor VIII y Factor von Willebrand/ Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A y enfermedad de von Willebrand.
Octanate	Octapharma	Factor VIII / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A.
Wilate	Octapharma	Factor VIII y Factor von Willebrand/ Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia A y enfermedad de von Willebrand.
Berinin	CSL Behring	Factor IX / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia B.

<b>Producto</b>	<b>Farmacéutica</b>	<b>Agente terapéutico / Indicaciones</b>
FIX Grifols	Grifols	Factor IX / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia B.
Inmunine	Baxter	Factor IX / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia B.
Mononine	CSL Behring	Factor IX / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia B.
Octanine	Octapharma	Factor IX / Control y prevención de episodios hemorrágicos en hemofilia B.

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) recomienda enfáticamente el uso de concentrados derivados de plasma sometidos a procesos de inactivación viral o concentrados recombinantes en lugar de crioprecipitados o plasma fresco congelado para el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos hereditarios de la coagulación. La FMH no expresa preferencia por los concentrados recombinantes sobre los concentrados derivados del plasma y la decisión entre estos tipos de productos debe hacerse sobre la base de los criterios locales<sup>2</sup>. La recomendación de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia recomienda el uso de productos recombinantes.

### **Recomendamos:**

- *El uso de factores recombinantes en hemofilia A y B.*
- *Si un paciente está perfectamente controlado con un factor determinado no debería cambiarse a otro tipo de factor.*

## Tratamiento de los episodios hemorrágicos agudos

Las hemorragias más frecuentes en hemofilia son las que ocurren en las articulaciones y los músculos. El tratamiento sustitutivo debe calcularse teniendo en cuenta que una unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso del paciente elevará el nivel de FVIII circulante alrededor de 0.02 UI por ml. Una UI de factor IX por kilogramo de peso del paciente elevará el FIX en, aproximadamente, 0.01 UI/ml<sup>5</sup>.

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<sup>3-4</sup>. Antes de la administración de DDAVP se debe conocer el índice de respuesta biológica.

Se ajustará la dosis a cada situación clínica. La duración del tratamiento debe ser al menos hasta el cese de la hemorragia. En los niños pequeños debe considerarse que la vida media del factor 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.<sup>2</sup>

**Tabla 5**

### **Tratamiento sustitutivo de los episodios hemorrágicos agudos**

<b>Hemorragia</b>	<b>Factor óptimo (%)</b>	<b>FVIII (UI/kg)</b>	<b>FIX (UI/kg)</b>
Articular	30 – 50	12 – 25	30 – 50
Muscular	30 – 50	12 – 25	30 – 50
Tracto digestivo	40 – 60	30 – 40	40 – 60
Mucosa oral	30 – 50	12 – 25	30 – 50
Epistaxis	30 – 50	12 – 25	30 – 50
Hematuria	30 – 50	12 – 25	30 – 50

En casos de hepatopatías avanzadas (como en la cirrosis por VHC) puede ser necesario corregir déficits hemostáticos adicionales adquiridos (productos plasmáticos, concentrados de plaquetas) en episodios hemorrágicos graves o con anterioridad a exploraciones invasivas o cirugías. La posibilidad de usar Eltrombopag puede considerarse en estos casos<sup>21</sup>.

Las **hemartrosis** constituyen la complicación más frecuente en los pacientes graves y moderados. La presencia de tensión intraarticular evidente, sobre todo si el paciente responde mal al factor en las primeras 24 horas, aconseja la **artrocentesis**, además de la infusión de FVIII o FIX hasta que exista certeza de la resolución completa de la hemorragia, para lo que será imprescindible realizar un control **ecográfico**.

La segunda hemorragia más frecuente son los **hematomas musculares**. Su clínica está en función de la localización e intensidad del sangrado. La recidiva es frecuente, sobre todo en el caso del músculo psoas-iliaco. La ecografía es la prueba de imagen más útil para el diagnóstico. En ciertas localizaciones, por aumento de presión en un compartimento (antebrazo, compartimento tibial anterior) puede evolucionar a un **síndrome compartimental** que puede exigir cirugía descompresiva de urgencia si la respuesta al tratamiento sustitutivo precoz no es clínicamente satisfactoria.

Los sangrados en el **SNC** suelen ser de origen traumático y, tras el tratamiento intenso y temprano, pueden reaparecer.

Antes de atribuir la **hematuria** a la hemofilia, hay que descartar otras posibles causas. Suele ceder con la ingesta de líquidos y prednisona a dosis bajas (0,5 mg/kg/día) durante 3 ó 4 días; si persiste, se administrará factor hasta el cese de la misma; los **antifibrinolíticos** están contraindicados.

## **Tratamiento del dolor**

En la actualidad, desde la generalización de la profilaxis como tratamiento de elección, el dolor en los pacientes hemofílicos es una complicación menos frecuente debido a la menor incidencia de aparición de hemartros y artropatía hemofílica.

En niños con miedo a la venopunción puede aplicarse crema anestésica en el lugar de acceso venoso.

### **Dolor agudo por hemartros o hematoma muscular**

En estos casos el dolor se mitiga con la administración precoz de factor, RICE (reposo, hielo local, vendaje compresivo, elevación del miembro), férulas y muletas para evitar la carga sobre la articulación<sup>6</sup>.

### **Dolor postoperatorio**

Está contraindicada la vía intramuscular para la administración de analgesia. Puede administrarse inicialmente una analgesia opiácea por vía intravenosa que puede continuarse por vía oral con morfina, tramadol, hidrocodona u otros. Una vez que la intensidad del dolor se reduce puede emplearse el paracetamol (solo o en combinación con codeína) o inhibidores de la COX-2<sup>7-8</sup>.

### **Dolor debido a artropatía crónica hemofílica**

La secuencia de uso de la analgesia incluye: Paracetamol- inhibidores de la COX-2- Paracetamol+codeína- Tramadol/morfina de liberación retardada. Los inhibidores de la COX-2 deben emplearse con precaución en pacientes con HTA, insuficiencia renal o factores de riesgo cardiovascular<sup>7-8</sup>.

En algunas ocasiones pueden emplearse combinaciones de analgésicos de distinto nivel para aumentar la potencia analgésica.

### **Recomendamos:**

- *Evitar el uso de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con hemofilia. La vía intramuscular está contraindicada.*
- *El paracetamol (solo o en combinación con codeína), los inhibidores de la COX-2 y los opiáceos son los analgésicos recomendados en estos pacientes.*

### **Profilaxis**

Se define como tal, de acuerdo con la Red Pediátrica Europea para el Tratamiento de la Hemofilia, PEDNET (*European Paediatric Network for Haemophilia Management*)<sup>9</sup>, la administración continuada de factor de un mínimo de 46 semanas/año. La profilaxis puede ser primaria o secundaria.

La finalidad de la profilaxis es conseguir un desarrollo músculo-esquelético normal en el paciente con hemofilia grave.

### **Tipo de profilaxis**

De acuerdo con la PEDNET, la clasificación de la profilaxis quedaría como sigue:

- **Primaria A:** todo tratamiento regular y continuado (mínimo de 46 semanas/año) que se inicia después de la primera hemorragia articular y antes de los 2 años de edad.
- **Primaria B:** todo tratamiento regular y continuado (mínimo de 46 semanas/año) que comienza antes de los 2 años de edad y sin hemartrosis previa.

- **Secundaria A:** todo 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.
- **Secundaria B:** todo tratamiento regular pero intermitente (a corto plazo), debido a hemorragias frecuentes, intervenciones quirúrgicas, etc.

Los regímenes profilácticos utilizados son:

- **De Malmö<sup>10</sup>**, o de dosis completa, ha sido el régimen de referencia y al que le respalda mayor experiencia. Consiste en la administración de 25 a 40 UI/kg de FVIII tres veces por semana o a días alternos, y de 30 a 40 UI/Kg en el caso del FIX dos o tres veces por semana, en función de la respuesta clínica. Se inicia antes de la 1ª hemartrosis.
- **Holandés<sup>11</sup>**, o de dosis intermedia. 15- 25 UI/kg de FVIII 2 - 3 veces por semana, y de 30 a 50 UI/Kg 1 – 2 veces por semana en el caso del FIX.
- **Canadiense<sup>12-13</sup>**, o de dosis escalonada. 50 UI/kg de FVIII 1 vez por semana, y de 48 UI/Kg 1 vez por semana en el caso del FIX. Se modifica la dosis o frecuencia de infusión en función de la respuesta clínica (hemorragias).
- **De la Escuela de Bremen<sup>14</sup>**. Se intenta evitar la formación de inhibidores frente al FVIII en dos etapas diferentes. La primera etapa tiene como objetivo la consecución de la tolerancia al FVIII y se lleva a cabo durante las primeras 50 dosis de FVIII. Durante esta fase se comienza con una infusión semanal de 25 UI/kg desde los primeros hematomas subcutáneos (que puede aumentarse en frecuencia hasta 3 dosis semanales si se observa una tendencia precoz a sufrir episodios hemorrágicos) utilizando una vía periférica y tratando de evitar (sobre todo durante las 20 primeras dosis) la coincidencia de la administración de FVIII con vacunas y con procesos infecciosos en curso, así como intervenciones quirúrgicas o tratamientos intensivos. La segunda

etapa persigue la protección articular una vez alcanzada con éxito la tolerancia al FVIII y consiste en el inicio de una pauta estándar de profilaxis (25 UI/kg 3 veces por semana).

En niños es necesaria una pauta de vigilancia de aparición de inhibidores tras el inicio de la profilaxis. Existen varias opciones, una de ellas es la que se expone en el capítulo de vigilancia de desarrollo de inhibidores.

Recientes estudios han demostrado mayores beneficios clínicos y de coste-eficacia utilizando una profilaxis personalizada, en la que se valora la farmacocinética del factor infundido, diferente en cada paciente, así como otras características del mismo, como son su estilo de vida, el fenotipo hemorrágico o su estado articular<sup>15</sup>.

Aunque esta profilaxis individualizada se va definiendo como el *gold standard* en estos pacientes, quedan muchas cuestiones por responder, entre otras, el nivel valle necesario para prevenir el sangrado, si este nivel es el mismo en niños y en adultos con o sin articulación diana, si los modelos bayesianos facilitarán la realización de los estudios farmacocinéticos requeridos en este tipo de profilaxis, o cómo los concentrados de larga duración modificarán la profilaxis en la práctica clínica

### **Recomendamos:**

- *Aunque no está del todo definido el momento de inicio de la profilaxis ni cuando terminarlo, el inicio antes de la primera hemartrosis es la referencia. Aunque se haya completado el desarrollo músculo-esquelético recomendamos que esta terapéutica continúe, mientras se pueda, durante toda la vida, ya que los riesgos de hemorragias nunca desaparecen.*
- *Es posible interrumpir la profilaxis en pacientes que hayan comenzado tarde la profilaxis siempre y cuando el perfil hemorrágico sea escaso.*

- *Dados los claros beneficios del tratamiento profiláctico, es fundamental garantizar el cumplimiento terapéutico. Son los padres o tutores los que deben estar totalmente concienciados y ser los encargados de la infusión. A partir de los 10-12 años deben ser los propios enfermos los encargados de la infusión. El autotratamiento domiciliario mejora la calidad de vida. En aquellas épocas de la vida, como la adolescencia, donde el cumplimiento terapéutico puede disminuir, recomendamos atención psicosocial.*
- *Las personas con hemofilia dependen de sus venas como garantía de vida; por ello conviene tenerlas en buen estado, lo que se consigue haciendo que la profilaxis comience de modo centrípeto desde las venas de las manos. En la mayoría de los casos se consigue que la infusión se realice en la misma vena y lugar, lo que da como resultado la formación de una especie de callosidad, la pérdida de gran parte de la sensibilidad, y el marcaje del lugar exacto por el que se deben practicar las infusiones. Este proceso se conoce como “efecto túnel”.*
- *Durante la profilaxis deben cumplimentarse los registros escritos o electrónicos, su tratamiento y el número de lote del concentrado infundido.*
- *El tratamiento profiláctico debe instaurarse con el objetivo de mantener un nivel mínimo de factor para evitar los sangrados.*

## **Cirugía en pacientes hemofílicos**

Debemos optimizar los recursos de nuestra comunidad para ofrecer las **Unidades Quirúrgicas Especializadas** al paciente hemofílico cuando fuera necesario. En este sentido dentro de nuestra Comunidad Autónoma los centros de referencia quirúrgicos para pacientes hemofílicos son:

- Traumatología y Cirugía Ortopédica: Complejo Asistencial de León, Hospital Universitario de Burgos, Hospital Universitario de Salamanca, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

- Cirugía Cardíaca / Cirugía torácica: Hospital Universitario de Salamanca.
- Cirugía Vasculár: Hospital Universitario de Salamanca, Complejo Asistencial de León, Hospital Universitario de Burgos.
- Cirugía Infantil: Hospital Universitario de Burgos, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.
- Neurocirugía: Hospital Universitario de Burgos, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Hospital Universitario de Salamanca.
- Cirugía Plástica: Hospital Universitario de Burgos, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

## Profilaxis en cirugía y otros procedimientos invasivos

Existen dos modalidades de profilaxis en cirugía y otros procedimientos invasivos<sup>16</sup>:

- Profilaxis **discontinua** o “en bolos”. La fórmula recomendada es:
  - FVIII: Dosis (UI/kg) = 0,5 x [nivel FVIII deseado (UI/ml) – FVIII del paciente (UI/ml)] x peso del paciente (kg) (hemofilia A).

Estos picos máximos se aplican durante 3 ó 4 días, a intervalos de 8 – 12 horas para el FVIII.

- FIX: Dosis (UI/kg) = [nivel FIX deseado (UI/ml) – FIX del paciente (UI/ml)] x peso del paciente (kg) (hemofilia B).

Estos picos máximos se aplican durante 3 ó 4 días, a intervalos de 8 – 12 horas para el FIX pero a mitad de dosis del bolo inicial para el FIX, correspondiendo con su vida media respectiva.

Posteriormente, las dosis se van reduciendo en función de la indicación de la cirugía, manteniendo, en general, un mínimo del 50% en las fases valle hasta completar 12 días.

- Profilaxis **continúa**. Tiende a evitar los dientes de sierra que se forman en la infusión discontinua. Requiere controles de factor. Existen dos variedades de profilaxis continua, **con dosis ajustada** y **con dosis fija**. La primera precisa una valoración de constantes farmacocinéticas como son el aclaramiento del factor, el volumen de distribución del mismo, el tiempo medio de eliminación, la vida media del factor y la recuperación *in vivo*. Con estos datos, y por medio de una fórmula adecuada, se elabora el ritmo de infusión de factor en UI por kg y hora. El tratamiento por **infusión continua a ritmo o dosis fijos** se basa en la hipótesis de mantener 1 UI/ml en los primeros 4-6 días del postoperatorio, lo que se consigue con un ritmo de infusión de 4-5 UI/kg/hora, con lo que se evita el riesgo hemorrágico.

### **Recomendamos:**

- *La realización de cirugía en unidades quirúrgicas especializadas.*
- *Seguir de forma estrecha una pauta de profilaxis.*

## **Valoración ortopédica en hemofilia**

### **Recomendamos:**

- *Evaluar el estado articular de todos los pacientes, especialmente en el caso de los niños, con una periodicidad mínima anual en la Unidad o Centro Hospitalario de Referencia en Hemofilia. Se realiza mediante evaluación clínica (escala de Arnold y Hilgartner) y por técnicas de imagen como la radiología simple (escala de Pettersson), la ecografía articular (escala HEAD-US) o la RMN.*
- *Una valoración ortopédica básica anual en niños hemofílicos para detectar otros problemas prevalentes en la población infantil (pie plano, pie cavo, desviaciones del raquis, etc.).*

## Fisioterapia preventiva

### **Recomendamos:**

- *La realización de fisioterapia preventiva, mediante la supervisión de rehabilitadores y fisioterapeutas conocedores de hemofilia, en los pacientes hemofílicos, especialmente niños en profilaxis, para conseguir fortalecimiento muscular y prevención de lesiones agudas.*

### **Actividad física y deportiva en pacientes en profilaxis**

Debe fomentarse la actividad física en estos pacientes con el fin de favorecer el correcto desarrollo del aparato locomotor y dotar de estabilidad a las articulaciones, en especial a aquellas que soportan peso (rodillas, tobillos, caderas)<sup>17</sup>. La práctica de **ejercicio físico** no sólo influye en el bienestar físico, sino también en el bienestar psicológico y emocional. Se debe lograr una buena técnica en aquel deporte que se vaya a practicar. Lo ideal es que la actividad física se lleve a cabo justo después del tratamiento médico, cuando los niveles de factor son más altos.

Se recomiendan los deportes que no suponen contacto físico como la natación, caminar, golf, ciclismo, remo, bádminton, tenis o tenis de mesa; no obstante su práctica debe llevarse a cabo con la adecuada profilaxis con concentrados de factor. Los deportes de contacto como fútbol, rugby, hockey, boxeo, balonmano, baloncesto o las actividades que supongan riesgo de traumatismos graves por elevada velocidad (motociclismo, automovilismo, esquí) deben evitarse a menos que se practiquen con una profilaxis intensiva previa. Lo mismo cabe decir del atletismo, que resulta traumático para las articulaciones.

Algunas articulaciones especialmente propensas al sangrado de modo individual pueden protegerse durante el ejercicio por medio de materiales ortopédicos.

### **Recomendamos:**

- *La promoción de la actividad física de los pacientes hemofílicos mediante la práctica de deportes que eviten un contacto físico intenso o sean traumáticos para las articulaciones y bajo la supervisión de personal entrenado en hemofilia.*

### **Tratamiento rehabilitador en hemofilia**

El proceso rehabilitador trata de la recuperación física, psíquica, social y laboral del paciente, es decir, de su recuperación global mediante un trabajo multidisciplinar en el que una parte del proceso es la fisioterapia, que se ocupa de la recuperación física.

La hemartrosis es la lesión más habitual en pacientes hemofílicos. Por tanto, el objetivo principal del tratamiento es la prevención de la lesión articular y el desarrollo óptimo del aparato locomotor. Si la lesión articular tiene lugar, el paciente debe recibir un óptimo tratamiento de forma precoz para evitar posibles secuelas<sup>6,18</sup>.

### **Recomendamos:**

- *El paciente hemofílico debe ser atendido por rehabilitadores y fisioterapeutas formados en hemofilia dada la especificidad de esta patología.*
- *Todo tipo de maniobras fisioterápicas deben llevarse a cabo bajo una adecuada cobertura hemostática.*

## **Pauta rehabilitadora de la lesión articular aguda**

### ***Reposo articular***

Se procederá a la inmovilización según la gravedad del hemartros.

- Mediante férula en hemartros graves.
- Hemartros moderados – leves: Mediante vendaje compresivo almohadillado. En posición antiálgica en las primeras 24-48 horas y modificando la posición cada 24 horas hasta llegar a una situación funcional lo antes posible.

### ***Artrocentesis***

En la práctica clínica habitual, su uso es anecdótico. Valoración de artrocentesis en hemartrosis agudas (<48 horas de evolución), graves a tensión. Siempre con la infusión previa del factor deficitario. Es aconsejable la infiltración de esteroides durante el procedimiento. Tras la artrocentesis se recomienda vendaje compresivo durante 24 – 48 horas y el comienzo precoz de fisioterapia con ejercicios isométricos.

### ***Ejercicios isométricos***

De manera precoz y tras el cese del dolor se recomiendan este tipo de ejercicios que aumentan la tensión muscular sin variar la elongación del músculo, por un breve periodo de tiempo (repeticiones seriadas).

## ***Crioterapia local***

Habitualmente se aplica al inicio de lesiones agudas músculo-esqueléticas mediante bolsas de hielo. Aplicaciones discontinuas, 10 – 30 min, y nunca aplicar el frío directamente sobre la piel.

## ***Cinesiterapia***

Cinesiterapia en sus diferentes modalidades a partir del 5º día, retirando la inmovilización durante el día y manteniéndola por la noche. Es habitual el empleo de la hidrocinesiterapia<sup>19</sup>.

## ***Ortesis***

Valoración individualizada.

## **Pauta rehabilitadora de la lesión muscular aguda**

La ecografía es la prueba radiológica más útil para diagnosticar un hematoma muscular. Además, permite la localización del hematoma, delimitar su tamaño y determina la fase evolutiva en la que se encuentra. Nunca se debe aspirar o explorar quirúrgicamente el hematoma, con excepción del compromiso neurológico grave.

Inmovilización absoluta antiálgica o funcional en las primeras 24 horas. En las horas siguientes, aproximarse a la posición de función férulas progresivas y almohadilladas. En el hematoma del músculo psoas, puede utilizarse una tracción blanda percutánea<sup>6</sup>.

- Durante la fase subaguda es recomendable: a) ejercicios isométricos del músculo afectado tras el cese del dolor. Previamente, pueden realizarse ejercicios isométricos con el grupo muscular antagonista; b) en caso de afectación de la extremidad inferior, tratamiento postural intermitente en decúbito-prono; c) ejercicios activos; d) ayuda con bastones para el inicio de la marcha; e) apli-

cación de electroestimulación (si amiotrofia) y/o ultrasonidos pulsátiles para la reabsorción del hematoma.

## **Sinovitis hemofílica**

Es el proceso inflamatorio de la membrana sinovial secundaria a hemartros de repetición. Presenta, desde un punto de vista clínico, tumefacción de la articulación con poco derrame y limitación en la movilidad articular. El diagnóstico radiológico se realiza mediante ecografía-Doppler y con él es posible identificar el derrame articular, la sinovial hipertrófica y su vascularización.

El tratamiento médico-rehabilitador consiste en: a) tratamiento sustitutivo del factor deficitario; b) antiinflamatorios (AINEs de nueva generación) y rehabilitación.

Se acepta el fracaso del tratamiento conservador cuando persisten signos y síntomas de sinovitis transcurridos entre 3 y 6 meses de terapéutica específica. En este caso se pasaría al tratamiento quirúrgico<sup>6</sup>.

Primera opción: ***sinoviortesis***<sup>20</sup>, que consiste en lisar la membrana sinovial mediante procedimientos químicos o radioactivos. La sinoviortesis mediante radiofármacos puede realizarse en los Servicios de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Salamanca y del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. La sinoviortesis requiere un óptimo tratamiento rehabilitador pre, intra y post sinoviortesis.

Segunda opción: ***sinoviectomía***.

# Cuidados generales

## Equipo de cuidados integrales

El cuidado de los pacientes hemofílicos aborda una amplia gama de ámbitos (médicos y psicosociales) y profesionales que hacen que el abordaje de esta patología tenga un claro carácter multidisciplinar. Los centros de referencia para el cuidado de estos pacientes deberían, por tanto, incluir un equipo integrado por los siguientes miembros<sup>1-2</sup>:

- Médicos hematólogos con formación y experiencia en el tratamiento de coagulopatías congénitas que sean el pivote central del cuidado del paciente hemofílico.
- Otros especialistas médicos con formación en aspectos específicos de la hemofilia: pediatras, cirujanos ortopédicos, rehabilitadores, ginecólogos/obstetras, especialistas en VIH, hepatólogos, odontólogos, genetistas.
- Enfermeras (idealmente con atención a domicilio).
- Fisioterapeutas.
- Técnicos de laboratorio.
- Psicólogos.
- Trabajadores sociales.

Aquellos centros que atiendan pacientes hemofílicos deben contar con recursos de laboratorio (ya sea en el propio centro o en un centro de referencia) que permitan realizar aquellos estudios necesarios para llevar a cabo dicha atención de modo ininterrumpido (niveles de factor, determinación de inhibidores)<sup>2</sup>. Asimismo deben proporcionar asistencia continuada en todo momento a estos pacientes.

Es importante contar con guías de actuación a nivel clínico y de laboratorio que permitan que exista una correcta y fluida coordinación tanto entre los centros más periféricos y la unidad de referencia de hemofilia como entre distintos servicios dentro de un mismo hospital.

### **Recomendamos:**

- *Los centros implicados en el tratamiento de los pacientes hemofílicos deben disponer o estar en conexión con unidades de referencia que proporcionen atención integrada por parte de un equipo multidisciplinar con conocimiento del manejo de las coagulopatías congénitas cuyo eje central sea un equipo de hematólogos.*
- *El laboratorio de hemostasia debe también proporcionar soporte diagnóstico de modo ininterrumpido al clínico.*
- *Es importante disponer de guías de manejo de estos pacientes que coordinen la actuación de las unidades de referencia y de los centros periféricos.*

### **Revisiones periódicas**

Deben llevarse a cabo revisiones periódicas programadas con una frecuencia semestral en hemofílicos graves y anuales en los casos moderados y leves. Además, los pacientes deben ser revisados después de un episodio hemorrágico o de una exposición intensiva a factor (p. ej. cirugía, episodio hemorrágico grave), en especial, aquellos casos genéticamente predispuestos al desarrollo de inhibidores con objeto de hacer un cribaje de dicha complicación<sup>1-2</sup>. También si se produce un cambio de concentrado de factor debe vigilarse este aspecto concreto.

Los aspectos más importantes que deben ser evaluados en estas revisiones periódicas por parte de alguno de los miembros del equipo multidisciplinar son los siguientes:

- Estado articular.
- Episodios hemorrágicos sufridos desde la última revisión y tratamiento administrado como para el control de los mismos.
- Cribaje de inhibidores.
- Evaluación hepática/VIH.
- Posible valoración radiológica articular (sobre todo, por resonancia magnética).
- Estado dental.
- Acceso venoso.
- Posibles dificultades con el tratamiento domiciliario.
- Posibles aspectos psicosociales.

### ***Recomendamos:***

- *Revisiones semestrales programadas en hemofílicos graves y anuales en hemofílicos moderados y leves.*
- *Deben hacerse revisiones adicionales tras un episodio hemorrágico, tras exposiciones intensivas a factor (p. ej intervenciones quirúrgicas o episodios hemorrágicos graves) en hemofílicos leves (sobre todo si tienen alteraciones genéticas de riesgo de aparición de inhibidores) o en casos de cambio de concentrado de factor.*
- *Las revisiones deben incluir como aspectos fundamentales una revisión del estado articular, los episodios hemorrágicos sufridos y su tratamiento y un cribaje de inhibidores.*

## Seguimiento en pacientes con profilaxis

El seguimiento clínico de los niños en programas de profilaxis debe incluir los siguientes aspectos<sup>1-2</sup>:

- Valoración de los síntomas y signos de hemorragia.
- Registro de todos los episodios hemorrágicos.
- Evaluación periódica del estado articular (*Score* ortopédico).
- Determinaciones analíticas (niveles valle, recuperaciones, farmacocinética y titulaciones del inhibidor). Control especial durante las primeras 50 dosis. Se recomienda despistaje de inhibidor cada 2 ó 3 EDs.
- Adherencia al tratamiento.
- Valoración de la calidad de vida.
- Costes del tratamiento.

Hay datos que apoyan el hecho de que una inmensa mayoría de pacientes no presenta cambios en técnicas de imagen antes de la 3ª hemartrosis, por lo que se podría considerar el estudio radiológico con RMN tras el 3º episodio de hemartros clínico como el estudio basal. La periodicidad posterior no está establecida y debe individualizarse. Los estudios de RX convencionales son incapaces de detectar lesiones iniciales y en tejidos blandos. En RMN con daño óseo la Rx articular es normal en un 45-50% de los casos.

La monitorización de los niveles de factor previos a la siguiente infusión, denominado “valle”, y a los 30 minutos, conocido 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 infusiones. 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.

### **Recomendamos:**

- *La monitorización periódica de la adherencia, eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico.*
- *La RMN debe considerarse la técnica radiológica de elección para la monitorización de la artropatía hemofílica por su elevada sensibilidad. No obstante, la ecografía musculoesquelética puede ser de gran utilidad. La escala radiológica sólo es útil cuando aparece daño óseo.*

### **Atención psicosocial**

#### **Recomendamos:**

- *La atención psicosocial desde muy temprano y con seguimiento de: a) ayuda a los padres a aceptar el diagnóstico; b) proporcionar la información básica a los familiares; c) desarrollar la confianza del niño en sí mismo; d) fomentar la autoconfianza y la responsabilidad; y f) conseguir una autonomía e independencia creciente.*

### **Salud bucodental**

Es fundamental mantener una buena salud bucodental en hemofílicos con el fin de prevenir la enfermedad periodontal y la caries; esto tiene como finalidad reducir el riesgo de sangrado de origen gingival y la necesidad de extracciones dentarias. Por ello, deben realizarse revisiones dentales periódicas y llevar a cabo un cepillado diario después de cada comida con un cepillo de cerda media seguido de una limpieza con hilo dental no agresiva.

Debe solicitarse siempre al hematólogo, antes de cualquier intervención dentaria, un consejo terapéutico, en especial en paciente con hemofilia grave (sobre todo en presencia de un inhibidor).

Sólo se precisa tratamiento prohemostático para las extracciones dentarias, infiltraciones e inyecciones intrapapilares e intraligamentarias con factor VIII/IX o desmopresina y tratamiento coadyuvante con ácido tranexámico en forma de enjuagues. También deben aplicarse medidas hemostáticas locales tras una extracción dentaria. En pacientes con inhibidores el tratamiento hemostático debe incluir FVIII/FIX o agentes bypass según las características del inhibidor (ver capítulo de inhibidores).

Debe administrarse una profilaxis antibiótica a aquellos pacientes que sean portadores de una prótesis articular.

Se debe informar inmediatamente al dentista o hematólogo de cualquier inflamación, disfagia o ronquera que aparezca unas horas después de una extracción dentaria.

Las medidas analgésicas son similares a las ya mencionadas anteriormente en caso de ser necesarias.

### ***Recomendamos:***

- *Una buena higiene bucodental y revisiones odontológicas periódicas.*
- *Toda intervención dentaria debe ser valorada por el hematólogo para planificar la necesidad y el tipo de tratamiento previo.*
- *Se necesita tratamiento prohemostático con factor o desmopresina para extracciones dentarias, infiltraciones e inyecciones intrapapilares e intraligamentarias. El ácido tranexámico en enjuagues y las medidas hemostáticas locales deben emplearse como medidas hemostáticas coadyuvantes.*
- *Los pacientes con prótesis articulares deben recibir profilaxis antibiótica.*
- *Se debe informar al dentista o hematólogo de cualquier inflamación local, disfagia o ronquera que aparezca tras una extracción dentaria.*

## **Vacunas**

Los pacientes con hemofilia deben recibir vacunación frente al virus de la hepatitis A y B. Se recomienda que las vacunas se administren por vía subcutánea en lugar de intramuscular con el fin de evitar la administración conjunta de factor, lo cual aumenta el riesgo de aparición de inhibidores (ver capítulo de inhibidores)<sup>2</sup>.

En caso de que la vía intramuscular sea inevitable debe estar precedida de una dosis de factor o desmopresina (en hemofilia A leve).

### ***Recomendamos:***

- *La vacunación frente a la hepatitis A y B en pacientes hemofílicos.*
- *La vía de elección para la administración de las vacunas es la subcutánea (evita la necesidad de tratamiento sustitutivo concomitante).*

## **Sexualidad**

No existen restricciones para la actividad sexual más allá de las que pudiesen acarrear determinadas complicaciones articulares o el miedo a la aparición de dolor. En ocasiones dicha actividad puede desencadenar hemorragias musculares (por ejemplo hematomas del psoas).

Ocasionalmente el uso de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil) puede desencadenar epistaxis debido a congestión nasal.

## Consejo genético

Se pretende dar a la posible portadora de hemofilia toda la información adecuada y el apoyo necesario. Existe un acuerdo global en esperar a que la niña tenga edad para firmar el consentimiento informado, pero siempre antes de la concepción.

Es muy útil el patrón de información que recomienda la *United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organisation*<sup>3</sup>:

- Confirmar la hemofilia familiar y determinar tipo y gravedad.
- Confeccionar el árbol familiar e identificar portadoras obligadas y posibles.
- Aportar explicación completa de los efectos clínicos posibles de ser portadora o varón afecto.
- Aportar explicación completa del modo de herencia en la hemofilia.
- Describir los métodos que se utilizan para estudiar el estado de portadora.
- Describir en qué consiste el estudio genético: toma de muestras, almacenamiento/envío de datos, posibilidad de investigación con material almacenado, cuestiones de seguros, riesgos y errores.
- Si se considera conveniente, informar sobre la técnica que se utilizará para el diagnóstico prenatal.
- Darles oportunidad para que planteen todas las preguntas necesarias.
- Darles la oportunidad de que asuman y procesen la información adecuada.
- Aportar información escrita y la posibilidad de nueva consulta y seguimiento.

Existen dos grupos de portadoras:

- Portadoras **obligadas** (o *portadoras seguras*). Se consideran portadoras obligadas a las hijas de un varón hemofílico, las mujeres con más de un hijo hemofílico (que no sea de parto gemelar) y las mujeres con hijo hemofílico y antecedentes de hemofilia por vía materna. El riesgo para futuros embarazos es de un 50% de varones afectados y de un 50% de mujeres portadoras.
- Portadoras **posibles**. Son posibles portadoras las mujeres con sólo un hijo hemofílico sin antecedentes familiares, las hijas de mujer portadora obligada y las mujeres con historia de varón hemofílico por vía materna.

Tanto para la hemofilia A como B, el 30% de los casos son esporádicos.

Métodos para la detección de portadoras

- Estudio **fenotípico**: era el método utilizado hasta la llegada del estudio molecular. Consistía en el cálculo de la razón (o *ratio*) entre la actividad del FVIII y los niveles antigénicos de FvW (FVIII:C/FvW:Ag). Este método puede sugerir, pero no confirmar, el estado de portadora.
- Estudio **molecular**: se realiza mediante técnicas directas y es el método de elección.

La mayoría de las mujeres portadoras tienen niveles de FVIII/FIX de alrededor del 50% y son asintomáticas. Una pequeña proporción de portadoras poseen niveles de factor dentro del rango hemofílico (generalmente leve), pero en muy raras ocasiones dichas portadoras pueden situarse en el rango moderado o grave debido a un fenómeno conocido como ionización extrema (inactivación del cromosoma X); en aquellos casos en los que dichos niveles plasmáticos se sitúan por debajo de un 30% puede existir una sintomatología hemorrágica leve (sobre todo menorragia), en especial tras cirugías o traumatismos. Durante los embarazos los niveles de FVIII se elevan, mientras que los de FIX no sufren modificaciones significativas.

El tratamiento de la menorragia es la administración de anticonceptivos orales y/o antifibrinolíticos.

Deberían determinarse los niveles de factor de las familiares de primer orden de pacientes hemofílicos (madre, hermanas e hijas), sobre todo antes de intervenciones quirúrgicas, exploraciones invasivas, partos o en caso de presentar sintomatología hemorrágica y actuar desde un punto de vista terapéutico con arreglo a los mismos.

### **Recomendamos:**

- *La realización de estudio molecular para la detección de portadoras.*
- *Deben determinarse los niveles de factor en portadoras, confirmadas o posibles, de hemofilia.*
- *En caso de que los mismos se sitúen por debajo del 30%, su comportamiento clínico es como el de una hemofilia leve. En caso de que sean inferiores al 50% precisarán tratamiento sustitutivo antes de intervenciones quirúrgicas, partos o técnicas invasivas.*

### **Diagnóstico prenatal**

Debería ofrecerse el diagnóstico genético del estado de portadora a mujeres pertenecientes a familias con hemofílicos conocidos con objeto de permitir el consejo genético y si se desea, el diagnóstico prenatal; el diagnóstico molecular previo del paciente hemofílico facilita estas medidas.

El diagnóstico prenatal se ofrece generalmente en aquellas situaciones en las que, en caso de encontrarse un feto afectado por hemofilia grave, se llevaría a cabo una interrupción voluntaria del embarazo. También puede ayudar a planificar las medidas necesarias durante el parto.

El sexo fetal puede averiguarse mediante el diagnóstico del cromosoma Y por PCR en sangre materna a las 7-9 semanas de gestación o por ecografía obstétrica a la 11ª semana.

La biopsia de vellosidades coriónicas es el principal método de diagnóstico prenatal y puede realizarse entre la 9ª y 14ª semana de gestación<sup>4</sup>. De llevarse a cabo antes de este periodo, la biopsia puede asociarse a una mayor tasa de complicaciones, entre las cuales la más grave son las anomalías de miembros fetales. La amniocentesis puede realizarse entre las 15-17 semanas de gestación.

Todas las técnicas invasivas mencionadas pueden complicarse con hemorragia feto-materna, por lo que debe administrarse una dosis de gammaglobulina anti-D a mujeres Rh negativas.

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) permite la selección de embriones carentes de la mutación específica causante de la hemofilia y su implantación uterina.

La Unidad de Referencia para el DGP en los centros hospitalarios de la Comunidad de Castilla y León es la URHA (Unidad de Reproducción Humana Asistida) del Hospital Clínico de Valladolid. Las pacientes serían remitidas de la forma habitual (anexo de canalización a Centro de Referencia), siendo necesario que la paciente tenga realizado previamente un estudio ginecológico y el estudio genético de hemofilia, para poder hacer el tratamiento. Las mujeres portadoras seguras de hemofilia (o portadoras obligadas) y las mujeres portadoras posibles con un hijo afecto de hemofilia y, siempre que no tengan otro hijo sano, tendrían cobertura del Sistema de Salud de Castilla y León para la realización de este procedimiento

### ***Recomendamos:***

- *La realización de diagnóstico prenatal en un centro con experiencia.*

- *El sexo fetal puede averiguarse mediante la detección del cromosoma Y por PCR en sangre materna a las 7-9 semanas de gestación o por ecografía obstétrica a la 11ª semana.*
- *La biopsia de vellosidades coriónicas es el principal método de diagnóstico prenatal y puede realizarse entre la 9ª y 14ª semana de gestación.*
- *La amniocentesis puede realizarse entre las 15-17 semanas de gestación.*
- *Todas las técnicas invasivas mencionadas pueden complicarse con hemorragia feto materna, por lo que debe administrarse una dosis de gammaglobulina anti-D a mujeres Rh negativas.*

## **Parto de niños con hemofilia confirmada o sospecha**

En estos casos, el parto ha de ser lo menos traumático posible con el fin de reducir al máximo el riesgo de hemorragia, sobre todo a nivel intracraneal. El parto debe llevarse a cabo por la vía que las condiciones obstétricas aconsejen, evitando el empleo de fórceps, ventosas o procedimientos invasivos (como la toma de muestras o la colocación de electrodos a partir del cuero cabelludo fetal).

No existe indicación de administrar una dosis de factor al nacimiento de modo rutinario, si bien dicha práctica sí es aconsejable en caso de que haya existido algún tipo de maniobra traumática durante el parto o tras partos prematuros. Es recomendable realizar una ecografía transcraneal a las 24-48 h del parto con objeto de descartar cualquier tipo de sangrado intracraneal en hemofílicos graves.

En portadoras con niveles de factor <50% debe administrarse tratamiento sustitutivo antes del parto. Por ello deben medirse los niveles de factor durante el tercer trimestre de la gestación<sup>5</sup>.

La anestesia epidural no está contraindicada siempre que los niveles de factor sean  $>50\%$  o se haya realizado un tratamiento sustitutivo correcto, si bien debe llevarse a cabo con suma precaución.

### **Recomendamos:**

- *El parto debe llevarse a cabo por la vía que aconsejen las circunstancias obstétricas y del modo menos traumático posible.*
- *Debe evitarse el empleo de fórceps, ventosas, procedimientos invasivos (toma de muestras o colocación de electrodos a partir del cuero cabelludo fetal).*
- *No existe indicación de administrar una dosis de factor al nacimiento de modo rutinario, a no ser que haya existido algún tipo de maniobra traumática durante el parto.*
- *Deben medirse los niveles de factor durante el tercer trimestre de la gestación. En portadoras con niveles de factor  $<50\%$  debe administrarse tratamiento sustitutivo antes del parto.*
- *La anestesia epidural no está contraindicada siempre que los niveles de factor sean  $>50\%$  o se haya realizado un tratamiento sustitutivo correcto.*

## **Infecciones víricas de origen transfusional en hemofilia**

Hasta la generalización de la aplicación de técnicas de inactivación vírica de los concentrados de factor de origen plasmático en el año 1985, las infecciones víricas han supuesto la complicación más grave que la población hemofílica ha sufrido. La infección por el VIH, el virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB) por vía transfusional han constituido la principal causa de mortalidad de los pacientes con hemofilia durante la década de los 80 y 90<sup>1</sup>. Prácticamente el 100% de los hemofílicos que fueron tratados antes de 1985 poseen marcadores serológicos de infección por el VHC; además, la frecuencia de coinfección por el VIH es muy elevada, puesto que los pacientes se vieron expuestos a ambos virus por la misma vía<sup>2</sup>.

Desde la aplicación rutinaria de las técnicas de inactivación vírica a los concentrados plasmáticos de factor a mediados de los años 80 y, por supuesto, desde el empleo de los productos recombinantes, la transmisión de estas complicaciones infecciosas (que incluyen virus de cubierta lipídica) ha sido prácticamente erradicada<sup>3-4</sup>. Dichas técnicas de inactivación vírica poseen, sin embargo, una eficacia limitada frente al virus de cubierta proteica, como el virus de la hepatitis A o el parvovirus B<sub>19</sub> y frente a los priones<sup>3-5</sup>. Debido a estos motivos deben extremarse las medidas de seguridad antifecciosa (selección de donantes y cribado de plasma para anti-VHC y PCR-VHC, aplicación de métodos virucidas y métodos moleculares sensibles de detección de agentes patógenos) durante el proceso de fabricación de productos plasmáticos y, en todo caso, mantener siempre una actitud de alerta ante la posibilidad potencial de aparición de infecciones emergentes.

Debido a la complejidad y la continua evolución del tratamiento de alguna de estas infecciones, éste debe ser llevado a cabo por especialistas en enfermedades infecciosas o hepáticas. Por este motivo este capítulo sólo contempla aspectos genéricos de las mencionadas complicaciones infecciosas.

## **Medidas de vigilancia generales en hemofílicos en tratamiento con concentrados de origen plasmático**

A pesar del riesgo prácticamente inexistente de transmisión de infecciones víricas, en estos casos deben realizarse análisis de serologías frente al VIH, VHC y VHB cada 6 meses en hemofílicos graves o cada año en hemofílicos moderados o leves si han recibido tratamiento con concentrados de factor en alguna ocasión durante el año anterior como parte de las revisiones periódicas necesarias<sup>6</sup>.

En pacientes con infección por el VIH es recomendable hacer un seguimiento de los títulos de anticuerpos anti-HBs una vez vacunados frente al VHB debido a que la respuesta en estos casos puede ser inferior a la obtenida en pacientes inmunocompetentes; en pacientes con infección por el VIH y anticuerpos anti-VHC estos pueden no desarrollarse o desaparecer (6% de casos), por lo que siempre debe determinarse la viremia del VHC por PCR. La serorreversión también es posible en pacientes VIH negativos (menos de un 4%), lo cual no es sinónimo de la desaparición de la infección en todos los casos<sup>7</sup>.

### ***Recomendación:***

- *Realizar un seguimiento semestral de serologías víricas (VIH, hepatitis B y C) a hemofílicos graves que estén recibiendo tratamiento o anual en moderados/leves que hayan recibido tratamiento durante el año anterior.*
- *Es recomendable realizar evaluación de la respuesta a la vacuna de la hepatitis B, en especial a pacientes VIH positivos.*
- *En pacientes VIH positivos debe determinarse la viremia del VHC por PCR con independencia de la existencia o no de anticuerpos anti-VHC.*

## Principios del tratamiento de la infección por VIH en hemofilia

El seguimiento y tratamiento de los hemofílicos con infección por el VIH sigue por completo las directrices de los pacientes no hemofílicos y debe ser llevado a cabo por un especialista en enfermedades infecciosas.

Los esquemas de tratamiento antirretroviral de alta eficacia deberían evitar la zidovudina (puede producir anemia grave en asociación con la ribavirina), la didanosina y la estavudina (pueden interactuar con la ribavirina y producir acidosis láctica grave) y, en lo posible, el abacavir (puede reducir la respuesta al tratamiento combinado frente al VHC debido a un efecto inhibitor de la ribavirina). Se ha descrito un cierto aumento (no confirmado de un modo definitivo) de la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa<sup>8</sup>.

Deben evitarse las vacunas de virus vivos en estos pacientes. La respuesta en general a todo tipo de vacunas puede estar disminuida<sup>6</sup>.

Desde el punto de vista hemostático se deben seguir las directrices que el tipo y la gravedad de la hemofilia aconsejen con independencia del estatus VIH.

### **Recomendamos:**

- *Las directrices de tratamiento en pacientes VIH positivos con hemofilia son similares a las seguidas en pacientes VIH negativos con hemofilia de la misma gravedad.*
- *Puede existir una respuesta pobre a las vacunas administradas en estos pacientes.*
- *Los esquemas de tratamiento antirretroviral de alta eficacia deberían evitar la zidovudina, la didanosina, la estavudina y, en lo posible, el abacavir.*

## **Principios del tratamiento de la infección crónica por el VHC en hemofílicos**

### **Importancia del problema**

La infección crónica por el VHC es la principal causa de hepatopatía crónica, cirrosis hepática y trasplante hepático. Además, en la actualidad es la principal causa de muerte en hemofílicos (la mortalidad por hepatopatía crónica en hemofílicos es casi 17 veces mayor que en la población general)<sup>1,9</sup>. En pacientes con coinfección VIH/VHC la mortalidad por hepatopatía crónica C se ha reducido en gran medida tras la generalización de la terapia antirretroviral de alta eficacia<sup>10</sup>.

### **Evolución natural de la enfermedad**

Alrededor de un 10% de los hemofílicos infectados por el VHC son capaces de eliminar el virus tras la infección aguda en un período de tiempo comprendido entre 1 y 2 años. Un 90% de los casos infectados por el VHC desarrollarán una hepatitis C crónica. El riesgo de cronificación es directamente proporcional a la edad en el momento del contagio, la coinfección con el VIH y los títulos de viremia. En alrededor de un 25% de casos se encuentra viremia circulante (PCR-VHC positiva) pero con niveles de transaminasas normales de modo mantenido y un patrón histológico generalmente benigno (portadores asintomáticos) y en torno a un 20% de casos acaban desarrollando una cirrosis hepática al cabo de unos 25 años desde la infección<sup>11-13</sup>. A su vez, la cirrosis es un factor de riesgo para el desarrollo de un hepatocarcinoma (1-4%/año)<sup>12</sup>; este riesgo aumenta en los casos que además presentan niveles persistentemente elevados de alfa-fetoproteína y una edad más avanzada (>45 años) en el momento de la infección<sup>13-14</sup>.

## Diagnóstico de la hepatopatía crónica por VHC

La valoración de la infección crónica por el VHC incluye las siguientes determinaciones<sup>15</sup>:

- Serología anti-VHC.
- PCR-VHC en casos con anticuerpos positivos.
- Genotipo VHC en los casos PCR-VHC positivos.
- Pruebas de función hepática.
- Ecografía abdominal.
- Estudio histológico por biopsia hepática o Fibroscan® (elastografía ecográfica de transición).

### **Recomendamos:**

- *El estudio diagnóstico de la infección por VHC incluye serología anti-VHC, PCR-VHC, genotipo VHC, pruebas de función hepática, estudio histológico, biopsia hepática o, preferiblemente, Fibroscan® (elastografía ecográfica de transición).*
- *El seguimiento y tratamiento de estos pacientes debe llevarse a cabo por parte de un especialista en patología hepática.*

## Biopsia hepática

La biopsia hepática ofrece una información importante para conocer el grado de fibrosis hepática, fundamental con fines pronósticos y de toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, en términos generales, debe ser evitada en pacientes hemofílicos debido a su elevado riesgo hemorrágico, en especial en su forma percutánea. En caso de considerarse necesaria su realización la vía transyugular ofrece una alternativa de menor riesgo hemorrágico<sup>15</sup>. No obstante, el empleo de parámetros bioquímicos (GOT/GPT),

genotipo VHC, carga viral, y técnicas de imagen no invasivas (ecografía abdominal y Fibroscan®) puede aportar una información capaz de suplir de modo bastante fidedigno el estudio histológico; el Fibroscan® seriado puede evitar, por tanto, la realización de gran parte de las biopsias, en especial en pacientes con mayor riesgo hemorrágico (inhibidores, trombopenia)<sup>12,16-18</sup>.

En aquellos casos en los que la biopsia hepática se considera realmente necesaria (p.ej. hallazgo de un nódulo hepático en una técnica de imagen) el manejo hemostático podría ser el sugerido a continuación<sup>15-16</sup>:

- Día 0 (dosis pre-biopsia): Administrar FVIII/FIX para alcanzar un nivel de un 100% (1 UI/ml) y otra dosis similar a las 12 h en el caso de la hemofilia A.
- Día 1: Medir niveles mínimos de factor y administrar una única dosis diaria de FVIII/FIX para alcanzar el nivel de factor del 100% (1 UI/ml).
- Día 2: Medir niveles mínimos de factor y administrar una única dosis diaria de FVIII/FIX para alcanzar el nivel de factor del 50% (0.5 UI/ml).

### **Recomendación:**

- *Debe evitarse la biopsia hepática en hemofílicos con hepatopatía crónica C debido al elevado riesgo hemorrágico.*
- *En caso de considerarse necesaria, la vía transyugular es de elección en estos pacientes.*
- *La valoración histológica puede ser sustituida en hemofílicos por las pruebas de función hepática, el genotipo del VHC, carga viral y ecografía abdominal o, preferentemente, Fibroscan® (elastografía ecográfica de transición).*

## Características específicas de la infección por VHC en hemofilia

Los hemofílicos presentan algunas características específicas en lo que respecta a la infección por el VHC:

- Generalmente la infección se produjo a edades tempranas (sobre todo en casos de hemofilia grave) por lo que la evolución de la enfermedad suele ser muy dilatada en el tiempo.
- Es más frecuente que en otros grupos de riesgo la coinfección por VIH.
- Es más frecuente que en otros grupos de riesgo la exposición al virus de modo reiterado, lo cual implica mayores títulos de viremia ( $>2 \times 10^6$  copias/ml).
- Predominan los genotipos 1 y 3 que son los más desfavorables desde el punto de vista clínico y de respuesta terapéutica, en relación con los presentes en los concentrados contaminados<sup>19-20</sup>.
- Una parte de los pacientes con hepatitis C crónica avanzada puede presentar un riesgo hemorrágico añadido al de la hemofilia debido a la existencia de alteraciones asociadas de la hemostasia relacionadas con la hepatopatía:
  - Déficits factoriales asociados con el consiguiente alargamiento del TP y/o TTPA.
  - Trombopenia (aislada o asociada a neutropenia y anemia como signo de hiperesplenismo).
  - Hiperfibrinólisis.

Además, la existencia de varices esofágicas puede suponer también un factor de riesgo para la hemorragia digestiva alta aguda o crónica en pacientes con cirrosis hepática avanzada. Así, en este tipo de pacientes deben tomarse medidas prohemostáticas adicionales a la administración de factor en caso de complicaciones

hemorrágicas o como intento de prevenir las mismas con vistas a cirugía o exploraciones invasivas:

- Plasma fresco congelado.
- Concentrados de plaquetas.
- Antifibrinolíticos por vía sistémica (ácido tranexámico).
- Puede existir indicación de administrar una pauta de profilaxis con infusiones periódicas de factor en pacientes con hemofilia grave.
- En casos con trombopenia  $<50 \times 10^9/L$  está indicado el empleo de agonistas de los receptores de la trombopoyetina (eltrombopag) para mantener recuentos plaquetarios más elevados<sup>21</sup>.

### **Recomendación:**

- *En hemofílicos con hepatopatía crónica C avanzada pueden existir déficits hemostáticos asociados que precisen corrección en caso de hemorragia o con anterioridad a cirugía.*

### **Transmisión sexual del VHC**

Se trata de un aspecto muy importante de la infección para los pacientes y sus parejas. La posibilidad de transmisión de la infección por esta vía es muy escasa, si bien se ve incrementada en pacientes con coinfección por el VIH. En parejas estables, la transmisión es muy improbable (inferior al 2%), mientras que en individuos con múltiples parejas sexuales es mayor, motivo por el cual se recomienda el empleo del preservativo en estos casos<sup>22</sup>. Debería ofrecerse a las parejas de los hemofílicos con infección crónica por VHC el estudio de la posible infección por este virus.

## **Recomendación:**

- *La transmisión sexual de la infección por el VHC es muy poco frecuente, especialmente en pacientes con pareja estable y VIH-negativos.*

## **Seguimiento de los pacientes con infección crónica por el VHC**

El seguimiento de los pacientes con infección crónica por el VHC debe llevarse a cabo cada 6-12 meses por parte de un especialista en patología hepática con experiencia y conocimiento de esta complicación en pacientes con hemofilia. Generalmente consiste en<sup>12,16</sup>:

- Analítica que incluya un hemograma, un estudio de coagulación y unas pruebas de función hepática.
- Todos los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis deberían someterse a ecografía abdominal y determinación de alfa-fetoproteína cada 6 meses (no se recomienda la valoración de la alfa-fetoproteína en solitario).
- Fibroscan® anual o bienal (en dependencia de los factores pronósticos de cada paciente) o ecografía abdominal para valorar la posible evolución o el grado de fibrosis hepática.
- Gastroscopias de control cada 3 años en los casos con cirrosis (diagnosticada por biopsia hepática o Fibroscan®) sin evidencia de varices esofágicas como signo de hipertensión portal o anual en los casos con varices esofágicas.

Debe continuarse el seguimiento semestral de aquellos pacientes con cirrosis que tienen una respuesta favorable al tratamiento antivírico específico puesto que en ellos el riesgo de hepatocarcinoma persiste (aunque se vea notablemente reducido hasta un 0.4% anual) tras conseguirse dicha respuesta<sup>16</sup>.

## **Recomendación:**

- *El seguimiento de los hemofílicos con infección crónica por VHC incluye una revisión cada 6 meses que contenga hemograma, pruebas de coagulación y función hepática, alfa-fetoproteína y ecografía abdominal (en los casos de fibrosis avanzada o cirrosis), Fibroscan® anual o bienal (en dependencia de los factores pronósticos de cada paciente) o ecografía abdominal y endoscopia de control anual (en los casos con varices esofágicas) o trienal (en los pacientes con cirrosis diagnosticada por biopsia hepática o Fibroscan® sin evidencia de varices esofágicas).*
- *Debe continuarse el seguimiento semestral de aquellos pacientes con cirrosis que tienen una respuesta favorable al tratamiento antivírico específico puesto que en ellos el riesgo de hepatocarcinoma persiste tras conseguirse dicha respuesta.*

## **Tratamiento de la infección crónica por VHC**

El tratamiento estándar de la infección crónica por el VHC es similar al realizado en pacientes sin coagulopatías congénitas y se basa en la administración conjunta de interferón pegilado y ribavirina, cuya tasa de respuesta virológica mantenida se sitúa en torno al 70% para aquellos pacientes VIH negativos y un 20% en VIH positivos (55% en términos globales)<sup>20</sup>. Este tratamiento debería ofrecerse a pacientes previamente no tratados y a aquellos que no han respondido o han recaído tras un tratamiento previo con interferón en solitario o asociado a ribavirina.

El **pronóstico** terapéutico se relaciona con:

- Genotipo del VHC (80% respuestas mantenidas en genotipos 2 y 3; 45% en genotipo 1).
- Títulos de viremia.
- Coinfección con el VIH.

– Existencia de fibrosis.

Aquellos pacientes con viremia circulante y transaminasas persistentemente normales deben ser seguidos sin necesidad de tratamiento<sup>16</sup>.

Los pacientes con signos clínicos de insuficiencia hepática (presencia de ascitis, sangrado por varices esofágicas, encefalopatía hepática, leucopenia o trombopenia) no deberían recibir tratamiento con interferón + ribavirina debido al riesgo de efectos adversos graves como infección grave o descompensación hepática.

Los pacientes coinfectados por el VIH deberían recibir tratamiento frente al VHC siempre que la infección por el VIH se encuentre en tratamiento antirretroviral de alta eficacia, su carga viral se encuentre suprimida y sus recuentos de linfocitos CD4 sean normales. No obstante, los resultados del mismo en estos casos son inferiores a los obtenidos en pacientes VIH-negativos.

Los nuevos inhibidores de la proteasa del VHC tipo nucleósido (boceprevir, telaprevir) pueden mejorar los resultados obtenidos con la combinación anterior (mayores tasas de respuesta vírica mantenida y menores tiempos de tratamiento); hasta el momento, la aprobación para su uso (en combinación con interferón pegilado+ribavirina debido al rápido desarrollo de resistencias en monoterapia) se encuentra restringido al genotipo vírico 1 del VHC. Se están evaluando en ensayos clínicos otros inhibidores de la proteasa (nucleósido y no nucleósido), inhibidores de la NS5A y otras clases de antivíricos que podrían permitir evitar el uso concomitante del interferón en un futuro.

En aquellos estadios finales de la hepatopatía o en pacientes con hepatocarcinoma está indicado el trasplante ortotópico hepático, que resulta curativo también de la hemofilia si se realiza con éxito. Los resultados del mismo son similares a los de los pacientes no hemofílicos (con la excepción de los casos VIH positivos)<sup>12,23</sup>.

## **Recomendación:**

- *El tratamiento estándar de la infección crónica en hemofílicos hasta el momento es la combinación de interferón pegilado y ribavirina.*
- *Aquellos pacientes con viremia circulante y transaminasas persistentemente normales deben ser seguidos sin necesidad de tratamiento.*
- *Los pacientes con signos clínicos de insuficiencia hepática no deberían recibir tratamiento con interferón + ribavirina debido al riesgo de efectos adversos graves.*
- *Los pacientes coinfectados por el VIH deberían recibir tratamiento frente al VHC siempre que la infección por el VIH se encuentre en tratamiento antirretroviral de alta eficacia, su carga viral se encuentre suprimida y sus recuentos de linfocitos CD4 sean normales.*
- *El trasplante hepático ortotópico está indicado en estadios finales de hepatopatía o en pacientes con hepatocarcinoma.*
- *Al igual que en pacientes sin hemofilia, considerar en hemofílicos los nuevos fármacos anti-VHC tipo Sofosbuvir, en aquellas situaciones clínicas en las que exista necesidad de tratamiento con este tipo de fármacos.*

## **Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHC**

En alrededor de un tercio de los pacientes con infección crónica por VHC pueden aparecer manifestaciones extrahepáticas de la misma. Las más importantes son la crioglobulinemia mixta esencial, la asociación con ciertos tipos de linfoma no Hodgkin B de bajo grado (de la zona marginal), variante esporádica de la porfiria cutánea parda, liquen plano, trombopenia inmune primaria y glomerulonefritis membranoproliferativa<sup>16</sup>.

## **Principios del tratamiento de la infección crónica por el VHB en hemofílicos**

La prevalencia de la infección crónica por el VHB en hemofílicos expuestos a los mismos productos que fueron causantes de la infección por el VHC es mucho menor (alrededor del 5%); por este motivo, la relevancia que la hepatitis B tiene en la hepatopatía crónica del paciente hemofílico es escasa.

La relevancia de la coinfección VHC/VHB puede haber sido infravalorada, puesto que muchos pacientes coinfectados no expresan marcadores serológicos de hepatitis B (HBsAg)<sup>24</sup> por razones desconocidas. Hasta un tercio de los pacientes con infección por el VHC y negatividad para el HBsAg<sup>23</sup> presentan ADN del VHB circulante. La infección oculta es más frecuente en pacientes con cirrosis y en algunos estudios se ha asociado con peor respuesta al interferón<sup>25</sup>.

## Riesgo cardiovascular en hemofilia

Con el aumento en la esperanza de vida de los pacientes hemofílicos se espera un incremento en la prevalencia de las enfermedades relacionadas con la edad, especialmente las enfermedades cardiovasculares.

Aunque la información disponible es limitada, se sugiere que la prevalencia de la aterosclerosis subclínica en hemofílicos es igual de alta que en la población general<sup>1-2</sup>. Además, de todos los factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión es más frecuente en pacientes hemofílicos<sup>3</sup>. Por todo ello, se requiere un correcto equilibrio entre trombosis y hemostasia y, por tanto, una actuación coordinada entre cardiología y hematología.

En la actualidad no disponemos de guías basadas en la evidencia para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en hemofilia. En general, se intenta aplicar las mismas directrices que en pacientes no hemofílicos pero la decisión es complicada para aquellas situaciones en las que se recomienda un tratamiento a largo plazo con fármacos antitrombóticos.

### Manejo del paciente hemofílico con cardiopatía isquémica

La enfermedad isquémica del corazón incluye la angina estable y el síndrome coronario agudo (SCA). Dentro de este último podemos distinguir el SCA sin elevación del ST (SCASEST) y el SCA con elevación del ST (SCACEST).

#### Angina Estable

Cuando un paciente hemofílico desarrolla una angina estable debería recibir junto con el tratamiento antianginoso aspirina<sup>4-7</sup>.

## **Recomendamos:**

- *Los pacientes hemofílicos leves o en aquellos que reciben profilaxis con concentrado de factor pueden recibir aspirina (100 mg/día) por un tiempo indefinido.*
- *Durante el tratamiento con aspirina el nivel valle de factor deseable es de 5%. Por tanto, es necesario administrar 25-40 UI/kg de FVIII cada 48 horas (25-50 UI/kg de FIX 2-3 veces por semana) en hemofilia moderada y grave.*

## **Síndrome coronario agudo (SCA)**

Nuestro objetivo es intentar manejar al paciente hemofílico con SCA de una manera similar a la realizada en un paciente no hemofílico. Se sugiere que la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en hemofilia es factible. Es recomendable utilizar un acceso radial en vez de femoral<sup>8-9</sup>.

En Síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) la ACTP no está indicada. Utilizaremos como tratamiento antitrombótico la heparina no fraccionada (HNF), bolo inicial de 70 UI/kg seguido de una perfusión continua a dosis de 400 UI/kg las primeras 48 horas. A partir de entonces AAS con una dosis de carga de 325 mg seguido de una dosis diaria de 100 mg en combinación con HNF durante 4 meses. El tratamiento con clopidogrel también puede administrarse (dosis de carga de 600 mg seguido de una dosis diaria de 75 mg durante 4 semanas)<sup>4-7</sup>.

En Síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) la ACTP está indicada. Es preferible el uso de stent metálico (no fármacoactivo) sobre el stent fármacoactivo dado que permite una doble antiagregación plaquetaria de más corta duración. En aquellos pacientes con SCACEST que no sean candidatos a ACTP se puede realizar fibrinólisis, pero en hemofilia siempre será prioritaria la ACTP porque presenta menor riesgo hemorrágico que la fibrinólisis<sup>4-7</sup>.

## **Recomendamos:**

- *Durante el procedimiento de ACTP diagnóstica o ACTP con stent no fármacoactivo recomendamos 40 UI/kg de FVIII o 80 UI/kg de FIX en bolo previo al procedimiento seguido de 20 UI/kg de FVIII (30 UI/kg de FIX) a las 12 horas con el objetivo de mantener un nivel pico de factor del 80%.*
- *Durante el tratamiento con doble antiagregación plaquetaria (aspirina + inhibidor P2Y12) el nivel valle de factor deseable es de 30%. Por tanto, es necesario administrar 50 UI/kg de FVIII (60-70 UI/kg de FIX) cada 48 horas. El ticagrelor, por tener un efecto reversible, podría ser ventajoso en los pacientes hemofílicos.*
- *Durante el tratamiento con antiagregación plaquetaria simple el nivel valle de factor deseable es de 5%. Por tanto, es necesario administrar 25-40 UI/kg de FVIII cada 48 horas (25-50 UI/kg de FIX 2-3 veces por semana).*
- *Durante la fibrinólisis recomendamos 40 UI/kg de FVIII o 80 UI/kg de FIX en bolo previo al procedimiento seguido de una infusión continua de 3 UI/kg/h de FVIII o FIX ó 20 UI/kg de FVIII (30 UI/kg de FIX) cada 12 horas durante 48 horas.*

## **Manejo del paciente hemofílico con fibrilación auricular / cardioversión eléctrica**

La profilaxis antitrombótica en pacientes hemofílicos con fibrilación auricular (FA) depende de los niveles basales de FVIII / FIX y el riesgo de ictus. Se sugiere que un nivel basal de FVIII / FIX superior a 30 UI/dL parece seguro para la administración de profilaxis antitrombótica con antivitaminas K (AVK)/inhibidores directos de la coagulación sin necesidad de profilaxis con concentrados de factores de coagulación. En pacientes no hemofílicos con FA el riesgo de ictus se estratifica según el score CHADS2. A falta de una herramienta pronóstica en pacientes hemofílicos parece razonable utilizar

el CHADS2. Actualmente, se dispone un nuevo score que define mejor a la población de riesgo de ictus con puntuación de CHADS2 < 2, es el CHADVAS2. Sin embargo, el CHADS2 sigue siendo útil en hemofilia porque existe la recomendación de no utilizar tratamiento antitrombótico con antivitaminas K en CHADS2 < 2<sup>10-11</sup>.

### **Recomendamos:**

- *Evaluar la necesidad de profilaxis antitrombótica en pacientes hemofílicos con FA según los niveles basales de FVIII / FIX y el riesgo cardioembólico evaluado mediante la escala CHADS2.*
- *Los pacientes con nivel basal de FVIII / FIX > 30 UI/dl recibirán aspirina si el CHADS2 < 2 o antivitaminas K/inhibidores directos de la coagulación si el CHADS2 es ≥ 2.*
- *Los pacientes con nivel basal de FVIII / FIX entre 5 -30 UI/dl recibirán aspirina, independientemente del riesgo cardioembólico.*
- *Los pacientes con nivel basal de FVIII / FIX entre 1 – 5 UI/dl recibirán aspirina si el CHADS2 ≥ 2. Los pacientes con CHADS2 < 2 no serían candidatos a tratamiento antitrombótico.*
- *En pacientes con nivel basal de FVIII / FIX < 1% no recomendamos tratamiento antitrombótico si no están en un programa regular de profilaxis con concentrado de factor. En caso de seguir una profilaxis con concentrado de factor la profilaxis antitrombótica se realizará de una manera similar a los pacientes con nivel basal de FVIII / FIX entre 1 – 5% UI/dl.*
- *Los pacientes hemofílicos con FA de duración inferior a 48 horas y candidatos a cardioversión eléctrica, no necesitan tratamiento antitrombótico ni antes, ni durante ni después de la cardioversión. Para FA de duración superior a 48 horas recomendamos: a) realización de una ecocardiografía transtorácica para descartar la presencia de trombo auricular; b) anticoagulación con HBPM / HNF a dosis terapéuticas y mantener un nivel de FVIII / FIX > 80*

UI/dl durante la cardioversión y 5 días después de la misma; c) seguir con AVK y mantener niveles de FVIII / FIX > 30 UI/dl durante 4 semanas posteriores a la cardioversión. El manejo de la profilaxis antitrombótica a largo plazo se realizara según los niveles basales de FVIII / FIX y escala CHADS2.

## **Cirugía cardiovascular en hemofilia**

En el paciente hemofílico se debe intentar llevar a cabo las mismas actitudes terapéuticas, incluyendo la cirugía cardiovascular con cirugía extracorpórea, que en el paciente no hemofílico. Son preferibles las válvulas biológicas a las metálicas para evitar un tratamiento antitrombótico indefinido. Claramente, para este tipo de cirugía el paciente debe recibir tratamiento sustitutivo para conseguir valores plasmáticos de factor en torno a 100 UI/dl de FVIII y 70-80 UI/dl de FIX<sup>12</sup>.

### **Recomendamos:**

- *Recomendamos la corrección completa del factor de coagulación deficiente en la cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea. El concentrado de factor debe administrarse al menos 10 días para evitar el sangrado diferido.*
- *Con el tratamiento profiláctico propuesto, los pacientes deben recibir tratamiento antitrombótico. Se sugiere la administración de HBPM durante 10 días y posteriormente aspirina en la cirugía de bypass coronario. Tras ese tiempo recomendamos la administración de dicumarínicos (INR 2-3) durante 3 meses. Durante el tratamiento con dicumarínicos se requiere un nivel de factor > 5%.*

## Hemofilia con inhibidor

La aparición de aloanticuerpos (conocidos como inhibidores) frente al FVIII o FIX es, sin duda, la complicación más temida que puede aparecer en los pacientes hemofílicos. Dichos inhibidores reducen la eficacia del tratamiento sustitutivo habitualmente empleado en estos pacientes, incrementando su morbilidad y en gran medida el coste del mismo. En el momento actual, en el que los concentrados de factores son sometidos a procesos de inactivación vírica de gran eficacia, la aparición de inhibidores frente al FVIII o FIX constituye la complicación relacionada con el tratamiento más grave de la hemofilia.

### Etiopatogenia de la aparición de inhibidores

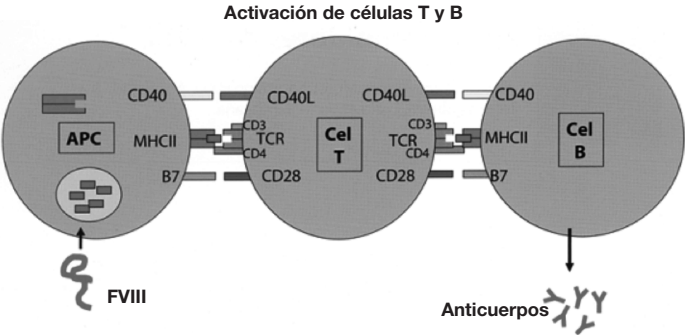
La administración de factor VIII o IX exógeno a un paciente hemofílico puede llevar a la aparición de aloanticuerpos de la misma manera que en cualquier individuo la exposición a un antígeno frente al cual no se ha desarrollado tolerancia puede despertar una reacción de tipo inmune. Los inhibidores son anticuerpos IgG policlonales de alta afinidad que neutralizan específicamente la actividad procoagulante de los factores hacia los que van dirigidos; los subtipos de IgG predominantes son el IgG1 e IgG4.

Se desconoce la razón por la cual algunos pacientes desarrollan inhibidores, pero la hipótesis más aceptada es que existe una insuficiente tolerancia al factor deficitario en pacientes hemofílicos que puede asociarse a factores congénitos o ambientales y favorecer el desencadenamiento del proceso inmune<sup>1</sup>.

A grandes rasgos (Figura 1) el proceso de formación de los inhibidores puede resumirse de la siguiente manera: en primer lugar el factor infundido es reconocido e internalizado por las células presentadoras de antígenos en vesículas endocíticas (endosomas) que se unen a los lisosomas, donde es fragmentado por acción de las

enzimas lisosómicas; algunos de dichos fragmentos se unen a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II) que se expresan sobre la superficie celular y son reconocidos por los linfocitos T CD4<sup>+</sup> a través de su receptor de células T (RCT), produciéndose en colaboración con otras moléculas de superficie (CD3, CD4, CD28, CD40) la activación de los linfocitos T. Estos linfocitos T activados estimulan la activación y expansión de los linfocitos B, así como su diferenciación hacia células plasmáticas secretoras de anticuerpos<sup>2</sup>.

**Figura 1**  
**Esquema el proceso de generación de anticuerpos y los principales sistemas de correceptores**



**Características fisiopatológicas de los inhibidores frente al FVIII:**

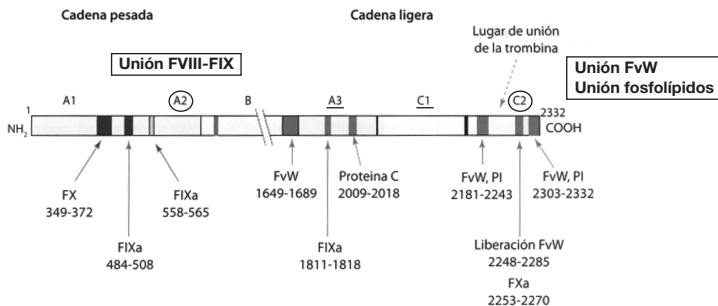
Si bien no de modo exclusivo, la mayor parte de los inhibidores que aparecen en pacientes hemofílicos van dirigidos frente al dominio C2 (67%), situado en la cadena ligera de la molécula de FVIII cuya misión es la unión del FVIII al factor von Willebrand y a los fosfolípidos, o bien frente al dominio A2 (33%), integrante de la cadena pesada y que participa en la unión del FVIII al FIXa y FX, paso clave

en la formación del complejo tenasa. Esporádicamente los inhibidores pueden dirigirse frente a los dominios A3 y C1. La figura 2 representa esquemáticamente estos aspectos.

## Figura 2

### Gráfico de la molécula de FVIII con los principales dominios de acción de los inhibidores en hemofilia A

(Tomada de Aznar JA, et al<sup>2</sup>)



En el caso de la hemofilia B, los inhibidores poseen una afinidad similar por la cadena ligera y la pesada del FIX.

## Frecuencia de aparición de inhibidores

La aparición de inhibidores es un fenómeno que ocurre principalmente en pacientes afectados de hemofilia A y en aquellas formas más graves de la enfermedad. En hemofílicos A graves la frecuencia de aparición de inhibidores oscila entre un 20-33% (puede llegar hasta un 50% si se consideran los inhibidores transitorios de baja respuesta que con frecuencia se detectan) y alrededor de un 5-10% en hemofilia moderada y leve; esta cifra está en torno a un 3% en formas graves de hemofilia B<sup>3</sup>.

La tabla 6 muestra los datos de frecuencia de inhibidores recogida en el informe anual de 2012 del registro británico de hemofilia<sup>4</sup>.

**Tabla 6****Frecuencia de aparición de inhibidores**

	<i>Grave</i>	<i>Moderada</i>	<i>Leve</i>	<i>Total</i>
Hemofilia A	20.7%	6.62%	1.95%	8.19%
Hemofilia B	3.85%	0.0%	0.0%	1.3%

**Tipos de inhibidor**

Los inhibidores se consideran de bajo título cuando éste es inferior a 5 unidades Bethesda (UB)/ml, mientras que son título alto cuando su concentración plasmática es  $\geq 5$  UB/ml. Por otra parte, se clasifican como de baja o alta respuesta cuando los títulos del inhibidor permanecen  $< 5$ UB/ml o  $\geq 5$  UB/ml al cabo de 4-7 días de exposición a FVIII (fenómeno conocido como respuesta anamnéstica)<sup>5</sup>. Los inhibidores de alta respuesta constituyen alrededor del 50-75% del total de los que aparecen en hemofílicos A y la inmensa mayoría de los que se desarrollan en el contexto de la hemofilia B.

**Aspectos clínicos de los inhibidores en hemofilia**

En hemofilias graves la aparición de un inhibidor no aumenta la frecuencia de episodios hemorrágicos; por tanto, no existe un cambio en el patrón clínico del paciente. Lo que sí se pone de manifiesto es una mayor dificultad en el tratamiento de dichos episodios hemorrágicos por una peor respuesta al tratamiento habitual.

Sin embargo, en casos de hemofilia moderada o leve en los que la clínica hemorrágica es poco manifiesta o principalmente limitada a traumatismos o cirugías sí puede existir un cambio en el perfil clínico del paciente, el cual pasa a sufrir episodios hemorrágicos con una frecuencia que recuerda más al de la hemofilia grave<sup>6</sup>. Este cambio en el patrón clínico se debe a una reacción cruzada entre

el inhibidor y el FVIII del paciente que se traduce en un nivel de FVIII:C residual  $<0.01$  UI/ml (1%). La sintomatología hemorrágica de los pacientes con hemofilia moderada o leve recuerda más al patrón clínico de la hemofilia A adquirida con predominio de complicaciones hemorrágicas mucocutáneas, urogenitales y digestivas que pueden ser muy graves e incluso mortales.

Los inhibidores frente al factor IX presentan algunas peculiaridades clínicas que merece la pena destacar; así, dichos inhibidores pueden dar reacciones de tipo anafiláctico, sobre todo en pacientes genéticamente predispuestos (portadores de grandes deleciones)<sup>7</sup>, aun en el caso de que sean de título bajo. En vista de la posibilidad de desarrollar estos acontecimientos adversos durante las primeras exposiciones al factor se recomienda que las primeras 20 dosis se administren dentro del ámbito hospitalario. Este tipo de reacciones deben también tenerse en cuenta a la hora de planificar el tratamiento de episodios hemorrágicos o de inmunotolerancia.

### **Recomendamos:**

- *La administración de las primeras 20 dosis de FIX en hemofílicos B con inhibidor en el hospital debido a la posibilidad de reacciones anafilácticas (sobre todo en casos genéticamente predispuestos, con grandes deleciones).*

## **Diagnóstico de los inhibidores**

### **Vigilancia de la aparición de inhibidores**

De un modo característico, los inhibidores aparecen durante las etapas iniciales del tratamiento de un paciente (durante las primeras 50 exposiciones y, muy especialmente, durante las primeras 20 dosis), tras tratamientos intensivos (de más de 5 días a dosis altas) y en ocasiones en las que la administración de factor coincide con

fenómenos inflamatorios que estimulan el sistema antigénico como vacunaciones, episodios hemorrágicos graves, cirugías o infecciones. La aparición de inhibidores tras exposiciones intensivas a factor (típicamente después de intervenciones quirúrgicas mayores) fuera de los mencionados períodos terapéuticos iniciales es más característica de las formas no graves de hemofilia.

La detección precoz de los inhibidores es fundamental para evitar las respuestas anamnésicas y, si el título no excede las 10 UB/ml, permitir el inicio del tratamiento de inmunotolerancia sin demora. También permite evitar el uso de tratamientos insuficientes en pacientes que pudieran presentar un inhibidor aun no diagnosticado.

Los inhibidores pueden sospecharse clínicamente en aquellos casos en los que deja de producirse una respuesta al tratamiento sustitutivo habitual o bien detectarse como consecuencia de un cribaje periódico de inhibidores recomendado en ciertas circunstancias<sup>8-9</sup>:

- Durante las primeras etapas de la exposición al factor: cada 2 ó 3 exposiciones en los primeras 20 y cada 3 meses entre los días 50 y 150; posteriormente, cada 6 meses en hemofílicos graves. En hemofilia B tras la exposición 150 sólo se debe hacer si está clínicamente indicado.
- Con anterioridad a cualquier cirugía o exploración invasiva.
- Durante los primeros 6 meses tras un cambio de tratamiento (cada 3 meses).
- Como seguimiento de la eficacia de un tratamiento de inmunotolerancia.
- Tras una exposición intensiva a FVIII (4 semanas después) o bien después de cada exposición al factor en caso de existir mutaciones con riesgo aumentado de formación de inhibidores o historia familiar de inhibidores, en hemofilia A moderada o leve.

- En hemofilia B grave después de la aparición de una reacción anafiláctica (antes de administrar de nuevo FIX)<sup>8</sup>.

### **Recomendamos:**

- *Hacer un cribaje de inhibidores mensualmente durante las primeras 50 exposiciones y cada 3 meses entre los días 50 y 150; posteriormente cada 6 meses en hemofílicos A graves indefinidamente. En hemofilia B tras la exposición 150 sólo se debe hacer si está clínicamente indicado.*
- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores con anterioridad a cualquier cirugía o exploración invasiva.*
- *Debe hacerse un cribaje trimestral de inhibidores durante los primeros 6 meses tras un cambio de tratamiento.*
- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia moderada o leve tras una exposición intensiva (4 semanas después).*
- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia moderada o leve después de cada exposición al factor en caso de existir mutaciones con riesgo aumentado de formación de inhibidores o historia familiar de inhibidores.*
- *Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia B después de la aparición de una reacción anafiláctica (antes de administrar de nuevo FIX).*

### **Diagnóstico de laboratorio de los inhibidores**

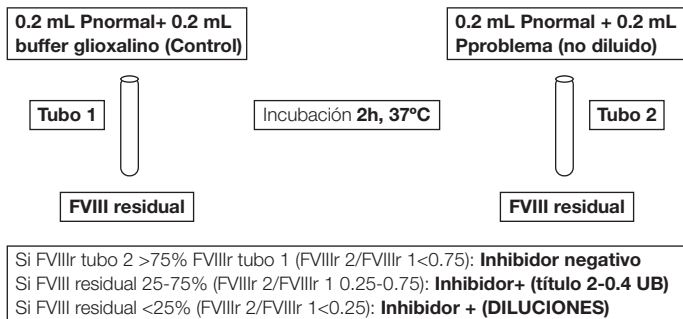
El diagnóstico de laboratorio de los inhibidores debe realizarse tras un período de no exposición al factor suficiente (al menos 72 horas) para que los niveles de factor sean los basales con el fin de evitar falsas negatividades para inhibidores de título bajo provocadas por factor circulante residual<sup>8-9</sup>.

El método de elección para el diagnóstico y titulación de los inhibidores es el de Bethesda, descrito en 1975<sup>10</sup>. Este método consiste en la comparación del FVIII o IX residual existente en dos tubos que contienen por un lado una mezcla a partes iguales de plasma normal con una solución tampón (tubo control) y por el otro, una mezcla de plasma normal con plasma del paciente (tubo problema) incubados a 37°C durante 2 horas (5 minutos si se trata de inhibidores frente al FIX, de acción inmediata). Cuando la actividad residual del FVIII o FIX es <25% se realizan distintas diluciones del plasma del paciente y se vuelven a determinar los niveles de factor hasta encontrar aquella en la que el factor residual se aproxima el máximo posible al 50% (Fig. 3 y 4). Una unidad Bethesda es la cantidad de anticuerpo que es capaz de inhibir el 50% del FVIII o FIX presente en plasma normal. Un inhibidor con un título  $\geq 0.6$  UI/ml debe considerarse como clínicamente significativo<sup>8,11</sup>.

### Figura 3

Esquema que representa el método Bethesda de diagnóstico de inhibidores

## MÉTODO BETHESDA



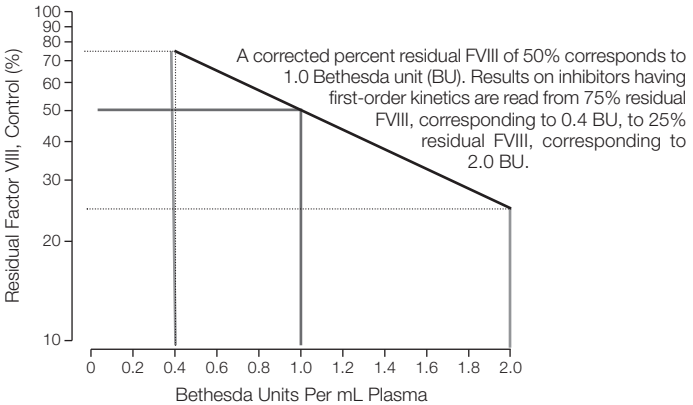
Utilizar tubos de plástico

Una vez finalizada la incubación colocar los tubos en un baño de hielo o en nevera

**En el caso de inhibidores frente al FIX incubar durante 5 minutos**

**Figura 4**

**Gráfico que representa los ejes para el cálculo del título de inhibidor (UB/ml)**

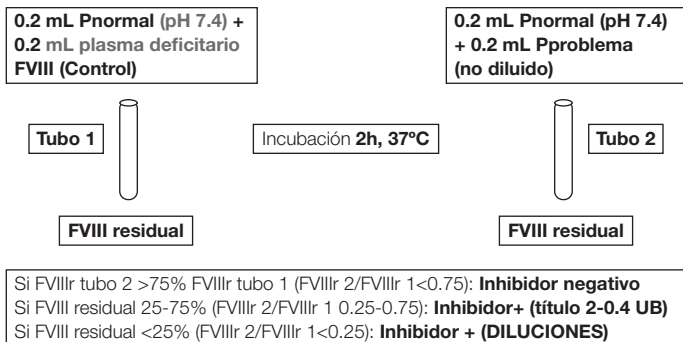


Este método tiene el inconveniente de su considerable variabilidad en los resultados en diferentes laboratorios y la escasa especificidad para el diagnóstico de los inhibidores de bajo título (0-0.8 UB/ml). Con el fin de mejorar este aspecto se llevó a cabo la modificación de Nijmegen en la cual se reduce la inactivación del FVIII durante la prueba (y así la frecuencia de falsos positivos) taponando el pH para mantenerlo en 7.4 y aumentando la concentración de proteínas en la mezcla mediante la sustitución del tampón de la mezcla control por plasma deficitario en FVIII (o FIX) o una solución de albúmina al 4%<sup>11</sup>. (Fig. 5 y 6)

Figura 5

Esquema que representa la modificación de Nijmegen del método Bethesda de diagnóstico de inhibidores

### METODO BETHESDA (Nijmegen)



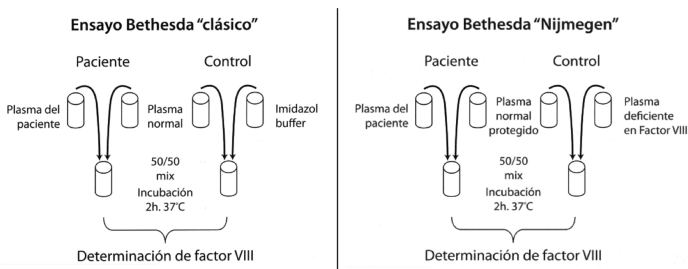
Utilizar tubos de plástico

Una vez finalizada la incubación colocar los tubos en un baño de hielo o en nevera

**En el caso de inhibidores frente al FIX incubar durante 5 minutos**

Figura 6

Gráfico comparativo del método de Bethesda clásico y con la modificación de Nijmegen



En un paciente que se encuentra en tratamiento profiláctico (20-50 UI/kg a días alternos) el hallazgo de un nivel mínimo medible antes de la siguiente dosis puede interpretarse como un cribaje de inhibidores negativo, puesto que probablemente se asocia a una vida media  $>7h^9$ .

### ***Recuperación in vivo (RIV)***

La RIV del FVIII se calcula restando a los niveles post-infusión (15 minutos después) los previos a la misma; se expresa dividiendo dicha diferencia (en UI/dl) entre la dosis infundida en UI/kg y se ve afectada por la presencia de un inhibidor. Se considera que la recuperación está disminuida cuando el nivel del FVIII alcanzado es inferior al 66% del esperado. Carece de un valor importante para medir la potencia de un inhibidor pero sí es útil para guiar el tratamiento sustitutivo de los episodios hemorrágicos<sup>9</sup>.

### ***Estudios de vida media del FVIII/FIX***

Constituyen el método más sensible de medir y cuantificar un inhibidor pero es difícil de aplicar en la práctica clínica habitual. Se considera por consenso que en un niño menor de 3 años existe un inhibidor frente al FVIII cuando la vida media del mismo es inferior a 7 horas. No existe un consenso similar para el FIX puesto que se desconoce la vida media precisa del mismo (puede oscilar entre 29-43 h para el FIX plasmático y 18-24 h para el recombinante)<sup>12</sup>. Para los estudios farmacocinéticos se infunden 50 UI/kg de FVIII o 75 UI/kg de FIX tras 3 días sin tratamiento; tras ello se extraen muestras basales y a los 10-15 min, 30 min., 1,3,6,9,24,28,32 y 48 h post-infusión de FVIII (en el caso del FIX se extrae una muestra adicional a las 72 h). Como forma más pragmática de valorar de modo subrogado la farmacocinética normal puede considerarse un valor  $\geq 1$  UI/dl a las 48 h en un individuo que recibe una profilaxis estándar (20-50 UI/kg a días alternos).

## **Recomendamos:**

- *El diagnóstico de laboratorio de los inhibidores frente al FVIII y FIX mediante el método Bethesda, preferiblemente aplicando la modificación de Nijmegen.*
- *Un inhibidor con un título  $\geq 0.6$  UI/ml debe considerarse como clínicamente significativo.*
- *La vida media del FVIII indicativa de la existencia de un inhibidor debe ser  $< 7$  horas.*
- *Sugerimos una forma pragmática de valorar de modo subrogado la farmacocinética normal en la que puede considerarse un valor  $\geq 1$  UI/dl a las 48 h en un individuo que recibe una profilaxis estándar (20-50 UI/kg a días alternos).*
- *La recuperación in vitro no es un método útil para la valoración de la potencia de un inhibidor pero sí para guiar el tratamiento sustitutivo.*

## **Factores de riesgo para la aparición de inhibidores**

La frecuencia de aparición de inhibidores está relacionada con dos tipos de factores, unos de tipo genético y otros de carácter no genético.

### **Factores genéticos**

#### ***Tipo de defecto genético***

Constituye el tipo de factor de riesgo mejor conocido. Dentro de los defectos genéticos existen algunos considerados de alto riesgo, entre los cuales la prevalencia de inhibidores supera el 30% y que incluyen las grandes deleciones, las mutaciones sin sentido (*nonsense*), la inversión del intrón 1 y del intrón 22; esta última es

la mutación más frecuentemente asociada a la hemofilia A grave (40-50%), en especial en el grupo con inhibidores (50-60%)<sup>13</sup>. Todos estos defectos moleculares producen un grave déficit de producción de FVIII.

Por otra parte, existe otro grupo de defectos genéticos que conllevan una pérdida de función pero no una ausencia completa de FVIII y cuyo riesgo de aparición de inhibidores es inferior a un 10% (grupo de bajo riesgo). Entre los mismos se encuentran las pequeñas deleciones/inserciones y las mutaciones puntuales (*mis-sense*) con cambio de aminoácido y en los lugares de procesamiento del ARN<sup>13</sup>. En los casos de hemofilia A moderada y leve el riesgo es, por lo general, bajo, si bien algunas mutaciones se asocian con un aumento del riesgo (p.Arg593Cys y p.Trp2229Cys en las que el riesgo de inhibidor alcanza el 40%).

También se ha descrito en algunas series una cierta relación (débil en cualquier caso) entre los antígenos del sistema HLA de clase I y II y el riesgo de desarrollar inhibidores que no ha sido confirmada en otras. Se han descrito fenotipos HLA que aumentan el riesgo de inhibidores y otros que parecen tener un cierto efecto protector (Tabla 7)<sup>14</sup>.

Se ha sugerido también una cierta relación entre ciertos polimorfismos genéticos de los genes TNF- $\alpha$  (308A/A) e IL-10 (alelo 134) en la formación de inhibidores o en la protección frente a la misma (alelo 318T del gen CTLA-4) en hemofilia A<sup>15-17</sup>.

**Tabla 7**  
**Relación entre alelos HLA y riesgo de aparición de inhibidores**

<i>Alelo</i>	<i>Inhibidor +</i>	<i>Inhibidor -</i>	<i>RR</i>
A3	37.85%	21%	2.2
B7	48.3%	19.1%	4.0
C7	58.6	38.1%	2.3
DQA0102	30.4%	19.1%	2.2

<i>Alelo</i>	<i>Inhibidor +</i>	<i>Inhibidor -</i>	<i>RR</i>
DQB0602	31%	19.1%	2.7
DR15	32.8%	20.2%	1.9
C2	3.4%	14.3%	0.2
DQA0103	1.7%	14.3%	0.1
DQB0603	0.0%	7.1%	0.1
DR13	1.7%	10.7%	0.1

En hemofilia B la aparición de inhibidores es un hecho prácticamente exclusivo de las formas graves y se asocia fundamentalmente a las grandes deleciones y, en menor medida, a las mutaciones sin sentido (nonsense).

### ***Otros marcadores indirectos del riesgo genético de desarrollar un inhibidor***

Son la historia familiar de inhibidores (sobre todo en familiares de primer orden)<sup>18</sup>, la raza (la raza negra posee un riesgo entre 2 y 3.5 veces superior a la blanca)<sup>18</sup> y la gravedad de la hemofilia.

### ***Recomendamos:***

- *Realizar estudio genético en todos los pacientes en el momento del diagnóstico de la hemofilia A y B con el fin de estimar el riesgo de desarrollo de inhibidores en cada paciente.*

### **Factores no genéticos**

Si bien la influencia de los genes implicados en la hemofilia y en la respuesta inmune es clara, existen también otras variables relacionadas con el tratamiento que juegan un papel en el desarrollo

de inhibidores, como lo demuestran las discordancias descritas en gemelos homocigotos.

### ***Edad de la primera exposición al factor***

Existen datos publicados por diversos grupos que sugieren que cuanto más precozmente se inicia la exposición al factor mayor es el riesgo de aparición de inhibidores, si bien no existe unanimidad a este respecto. Se postula que la edad de la primera infusión podría más bien ser un marcador indirecto de gravedad de la enfermedad que un factor de riesgo en sí. En hemofílicos A graves el riesgo es mayor por debajo de los 5 años y por encima de los 60 mientras que en los casos leves, el riesgo se incrementa con la edad.

**Tabla 8**  
**Aparición de inhibidores según edad de 1ª exposición**

	<b>0-6 meses</b>	<b>6-12 meses</b>	<b>&gt;12 meses</b>
Lorenzo et al (2001) <sup>19</sup>	41%	29%	12%
Van der Bom (2003) <sup>20</sup>	34%	20%	13%
CANAL (2007) <sup>21</sup>	35%	23%	20%

### ***Modo de administración***

Se ha sugerido que el uso de la infusión continua se asocia a un aumento en la incidencia de inhibidores, aunque los datos no son concluyentes<sup>22</sup>.

### ***Tipo de producto***

Ha sido muy debatido el hecho de que los concentrados de origen recombinante se asocien a un incremento en la incidencia de

inhibidores en pacientes previamente no tratados. Los datos publicados ofrecen datos discordantes, por lo que la valoración global de la información disponible no permite hoy por hoy afirmar dicha asociación<sup>1-21</sup>. Existe un estudio internacional, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado (SIPPET; [www.sippet.org](http://www.sippet.org)) en marcha que tiene como objetivo estudiar la inmunogenicidad de concentrados de origen plasmático y recombinante durante los primeros 50 días de tratamiento en pacientes hemofílicos A graves no tratados previamente o mínimamente tratados; las conclusiones de este estudio podrían ser una aportación importante a este respecto<sup>23</sup>. Un estudio recientemente publicado concluyó que el riesgo de aparición de inhibidores en pacientes previamente no tratados era similar con productos plasmáticos que recombinantes, que el contenido de factor von Willebrand del concentrado no era relevante en este aspecto y que el cambio de un tipo de producto a otro no constituía un factor de riesgo; sin embargo, se observó que los pacientes tratados con productos recombinantes de 2ª generación tenían un riesgo un 60% mayor que los tratados con concentrados de 3ª generación (en ambos casos concentrados recombinantes de molécula completa)<sup>24-26</sup>. Sin embargo, la **EUHASS** no lo ha corroborado cuando ahora en enero de 2015 publica sus datos de desarrollo de inhibidor desde 2008-2010<sup>27</sup>.

### ***Profilaxis versus tratamiento a demanda***

Existen datos publicados a favor del efecto protector de la profilaxis, si bien la mayor parte de los mismos proceden de estudios retrospectivos y ofrecen datos contradictorios. El estudio CANAL concluyó que la profilaxis se asociaba a una reducción de un 60% del riesgo de aparición de inhibidores<sup>21</sup>; a la misma conclusión llega el reciente estudio RODIN (reducción de un 32% de dicho riesgo y un 42% en el caso de los de título alto), si bien dicha reducción del riesgo es mucho más acusada en el caso de los pacientes de bajo riesgo genético que en los genotipos de alto riesgo<sup>28</sup>. El protocolo de prevención de aparición de inhibidores de Kurnik (grupo de Bre-

men) que posteriormente se mencionará también apunta en esta dirección; no obstante no existen evidencias tampoco a este respecto.

### ***Intensidad del tratamiento***

La intensidad del tratamiento sustitutivo es un factor de riesgo bien conocido para la formación de inhibidores en pacientes con hemofilia leve o moderada. En hemofílicos graves la relación entre tratamiento intensivo e inhibidores se produce fundamentalmente durante los primeros meses de exposición al factor. En el estudio CANAL, los hemofílicos A graves que recibieron FVIII durante 5 o más días consecutivos debido a un episodio hemorrágico o cirugía durante la primera exposición presentaron un riesgo de aparición de inhibidor 3 veces mayor que los que lo recibieron durante menos de 3 días (56% *versus* 19%)<sup>21</sup>. Este hecho podría también guardar relación con la coincidencia de las infusiones de factor con la activación del sistema inflamatorio debido a la emisión de “señales de peligro” asociadas a la lesión tisular acompañante en esas situaciones clínicas que activan a las células presentadoras de antígenos que amplifican la respuesta del sistema inmunológico<sup>25</sup>; el estudio RODIN alcanza conclusiones similares<sup>28</sup>. No existen datos a este respecto en los casos de hemofilia B.

### ***Factores relacionados con la activación del sistema inmune***

La exposición al factor coincidiendo con circunstancias clínicas que activan el sistema inmune y modifican los niveles de citocinas y moléculas inmunomoduladoras (“señales de peligro”) podría favorecer el desarrollo de inhibidores; dichas circunstancias, en general, suponen reacciones de tipo inflamatorio o de lesión tisular y pueden ser fenómenos inflamatorios, infecciones bacterianas o víricas, vacunas (se recomienda su administración por vía subcutánea), intervenciones quirúrgicas, hemorragias importantes o extravasaciones de factor<sup>21,29</sup>.

Recientemente se ha descrito y publicado un sistema de puntuación que separa diversos grupos de riesgo de desarrollo de inhibidores y que tiene en cuenta 3 factores: la historia familiar de inhibidores (2 puntos), la presencia de una alteración genética de alto riesgo (2 puntos) y la administración de un tratamiento inicial intensivo (3 puntos). En virtud de estos factores se pueden clasificar diversos grupos de riesgo que vienen recogidos en la tabla 9 junto a la probabilidad de aparición de un inhibidor en cada uno de ellos<sup>30</sup>.

**Tabla 9**  
**Sistema de puntuación para la estratificación del riesgo de desarrollo de inhibidores**

<b>Puntos score</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Historia familiar inhibidores</b>	<b>Alteración genética</b>	<b>Tratamiento intensivo inicial</b>
0	0.09	Ausente	Bajo riesgo	Ausente
2	0.22	Ausente	Alto riesgo	Ausente
3	0.36	Ausente	Bajo riesgo	Presente
4	0.47	Presente	Alto riesgo	Ausente
5	0.63	Ausente	Alto riesgo	Presente
7	0.84	Presente	Alto riesgo	Presente

**Alteraciones genéticas de alto riesgo:** grandes deleciones, mutaciones sin sentido, inv. intrón 22, inv. intrón 1.

**Alteraciones genéticas de bajo riesgo:** pequeñas deleciones, mutaciones *missense*, otras mutaciones.

En resumen, el perfil de riesgo más característico para la aparición de un inhibidor sería un hemofílico A grave (generalmente un niño), con una predisposición genética, durante los primeros meses de tratamiento y, sobre todo, si la primera exposición es intensiva.

## Protocolo para la prevención de la aparición de inhibidores

En 2010, el grupo alemán de Bremen (Kurnik et al<sup>31</sup>) publicó una serie de directrices a seguir en niños con hemofilia A grave no tratados previamente con el fin de intentar reducir al máximo la probabilidad de aparición de un inhibidor. De un modo esquemático, el protocolo a seguir constaba de dos etapas con objetivos diferentes:

- La primera etapa tiene como objetivo la consecución de la tolerancia al factor y se lleva a cabo durante las primeras 50 dosis de FVIII. Durante esta fase terapéutica se comienza con una infusión semanal de 25 UI/kg desde que se observa una clara tendencia hemorrágica, basta con pequeños hematomas, y siempre antes del primer sangrado grave, (se puede aumentar en frecuencia hasta 3 dosis semanales si se observa una tendencia precoz a sufrir episodios hemorrágicos) utilizando una vía periférica y tratando de evitar (sobre todo durante las 20 primeras dosis) la coincidencia de la administración de FVIII con vacunas y con procesos infecciosos en curso, así como intervenciones quirúrgicas o tratamientos intensivos durante las primeras exposiciones al mismo.
- La segunda etapa persigue la protección articular una vez alcanzada con éxito la tolerancia al FVIII y consiste en el inicio de una pauta estándar de profilaxis (25 UI/kg 3 veces por semana). Siguiendo esta pauta terapéutica, el grupo de Kurnik comunica una sorprendente reducción del riesgo de aparición de inhibidores de un 95%, sin embargo, esto no se ha podido confirmar en los estudios más recientes.

### **Recomendamos:**

- *Evaluar el perfil de riesgo de aparición de inhibidores al diagnóstico de la hemofilia.*

- *No existe evidencia de que los concentrados de FVIII recombinantes aumenten el riesgo de aparición de inhibidores, por lo que estos son la primera opción terapéutica.*
- *El tratamiento profiláctico reduce la incidencia de aparición de inhibidores, sobre todo en pacientes con perfil genético de bajo riesgo, por lo que es el tratamiento estándar.*
- *Debe evitarse en lo posible la administración intensiva de factor (>3-5 días) durante las primeras exposiciones al mismo.*
- *Debe evitarse en lo posible la exposición a FVIII/FIX de modo concomitante con procesos inflamatorios agudos (infecciones, vacunas) o que supongan destrucción tisular (cirugía, extravasación de factor). Deben administrarse las vacunas por vía subcutánea por este motivo.*
- *La dosis profiláctica (intensidad de la profilaxis) inicial no parece determinar el grado de protección de desarrollo del inhibidor.*

## **Tratamiento de los inhibidores en hemofilia**

El tratamiento de los inhibidores una vez que aparecen es complejo y comprende varios aspectos:

- La erradicación del inhibidor mediante los tratamientos de inmunotolerancia.
- El tratamiento de los episodios hemorrágicos.
- La profilaxis de los episodios hemorrágicos.

## **Tratamientos de inmunotolerancia (TIT)**

La erradicación del inhibidor en aquellos hemofílicos en los que aparece constituye el objetivo fundamental. Esto sólo puede conseguirse mediante la administración frecuente y prolongada de con-

centrados de factor. Se han descrito tasas de éxito elevadas (70-80%) con esquemas de tratamiento muy dispares, sin que existan bases firmes que nos indiquen cuáles son los más eficaces o posean una mejor relación coste-eficacia dado que la mayor parte de los datos conocidos proceden de análisis retrospectivos, de series cortas o estudios de diseño inadecuado.

La erradicación del inhibidor es un proceso continuo en el que para considerar como adecuada la evolución del tratamiento se deben ir cumpliendo una serie de objetivos progresivos que pueden resumirse por orden cronológico de la siguiente manera: erradicación del inhibidor (comprobada mediante el método Bethesda), normalización de la recuperación del factor (>66%), normalización de la vida media del factor (>6-7 h en el caso del FVIII) y, por último, ausencia de respuesta anamnésica cuando el paciente se ve expuesto de nuevo al factor<sup>32</sup>.

Es muy importante evitar en lo máximo posible la interrupción del TIT y aplicar el protocolo de tratamiento lo más rigurosamente posible, puesto que la posibilidad de respuesta inicial es mucho mayor que la del tratamiento de rescate. Los TIT deben ser monitorizados por centros de referencia en hemofilia. El seguimiento de estos pacientes debe ser mensual y consistir en una valoración clínica y una determinación de los niveles del inhibidor.

Los mecanismos de desarrollo de inmunotolerancia siguen sin ser bien conocidos, habiéndose propuesto la delección clonal, la inducción de los linfocitos T supresores y la síntesis de anticuerpos anti-idiotipo.

Los protocolos clásicos de inmunotolerancia más utilizados son fundamentalmente los tres que a continuación mencionaremos:

- Protocolo de **Bonn**<sup>33</sup>: consiste en la administración de dosis altas de FVIII (100-200 UI/kg/12 h) asociado a la infusión de FEIBA (50 UI/kg/12 h) como profilaxis de los episodios hemorrágicos. Su tasa de éxito es muy elevada (superior al 90%) pero su elevado coste y frecuencia de infusiones supone un grave inconveniente para su uso.

- Protocolo de **Malmö**<sup>34</sup>: se trata de un protocolo mucho más complejo que incluye una inmunoadsorción inicial en columnas de proteína A (si el título inicial era >10 UB/ml), la administración de FVIII en infusión continua para alcanzar unos niveles >30 UI/dl hasta negativizar el inhibidor y posteriormente 60-90 UI/kg semanal, inmunoglobulinas intravenosas y ciclofosfamida inicialmente intravenosa (3 días) y posteriormente por vía oral durante otros 10 días. La complejidad de este esquema y el uso de ciclofosfamida en una población fundamentalmente pediátrica también han supuesto un freno a su empleo a pesar de su eficacia (60-82%)
- Protocolos de **bajas dosis**: inicialmente descritos por van Creveld en Holanda y que emplean dosis neutralizantes de 25-50 UI/kg cada 48 horas durante las dos primeras semanas para posteriormente pasar a un esquema de profilaxis más convencional (25 UI/kg 3 veces por semana)<sup>35</sup>. En España su principal valedor ha sido el grupo de Valencia<sup>33</sup>. Su eficacia oscila entre un 65-85% y la facilidad de uso y bajo coste relativo son sus principales ventajas.

### **Recomendamos:**

- *Realizar TIT en todo paciente con hemofilia A que interfiere con la profilaxis o el tratamiento de los episodios hemorrágicos con dosis habituales de FVIII.*
- *Los TIT deben ser instaurados y monitorizados por o en coordinación con centros de referencia para el tratamiento de la hemofilia.*
- *La erradicación del inhibidor requiere el empleo de concentrados de factor de modo prolongado y siguiendo rigurosamente un protocolo terapéutico. Las posibilidades de respuesta se sitúan en torno a un 70-80%.*
- *Debe evitarse la interrupción del TIT puesto que esto reduce las posibilidades de erradicación del inhibidor.*

- *El proceso con éxito de erradicación del inhibidor debe seguir unos pasos secuenciales: erradicación del inhibidor (comprobada mediante el método Bethesda), normalización de la recuperación del factor (>66%), normalización de la vida media del factor (>6-7 h en el caso del FVIII) y, por último, ausencia de respuesta anamnéstica cuando el paciente se ve expuesto de nuevo al factor.*

Los **factores pronósticos de respuesta al ITI** pueden ser clasificados en factores relacionados con el paciente y otros relacionados con el tratamiento administrado.

### ***Factores relacionados con el paciente***

El factor pronóstico de éxito más importante es el **título del inhibidor inmediatamente anterior al inicio del tratamiento** (<10 UB o, mejor aún, <5 UB/ml) tal y como se confirma a partir de los datos del Registro Internacional y Norteamericano de Intolerancia<sup>37-38</sup>; en este último, en aquellos pacientes con títulos <10 UB/ml la tasa de éxito era del 85% en un período medio de 11 meses frente a otra del 33% y 15 meses cuando los títulos eran superiores a ese valor. Debido a este motivo, la estrategia terapéutica que ofrece mejores resultados es la de evitar todo contacto con productos que contengan FVIII a partir del momento del diagnóstico del inhibidor hasta que los títulos del mismo descienden por debajo de 10 UB/ml (o idealmente <5 UB/ml), iniciándose entonces el TIT; durante todo ese período los episodios hemorrágicos son cubiertos con un agente de “bypass” (sobre todo factor VII recombinante activado- rFVIIa)<sup>39</sup>. De esta manera el inicio del TIT se retrasa durante una media de 6 a 12 meses pero se puede alcanzar una tasa de éxitos del 85-95%. Aquellos casos que no consiguen reducir sus títulos por debajo de 10 UB en 12-24 meses tienen peor respuesta al TIT; en estas circunstancias al cabo de 1 año debe iniciarse el TIT. Si el título inicial es menor de 10 UB y no es de alta respuesta debe comenzarse el TIT de inmediato.

Los **títulos máximos del inhibidor** muy elevados durante el TIT (>250 UB/ml) o durante la evolución del paciente (>200 UB/ml) también constituyen un factor adverso<sup>40</sup>; en aquellos pacientes con un título >500 UB/ml el TIT suele fracasar.

El papel de la **edad al inicio del tratamiento** ha sido controvertido pero, en general, no parece tener gran influencia en los resultados.

Con respecto a la relación entre los **defectos genéticos** y los resultados del TIT, los resultados del estudio PROFIT indican que la relación existente entre el genotipo del FVIII y el riesgo de aparición de inhibidores se extiende también entre el tipo de defecto genético del gen del FVIII y los resultados del TIT<sup>41</sup>; así, los peores resultados se obtienen en hemofílicos con grandes deleciones.

### ***Factores relacionados con el tratamiento***

El más importante son la **dosis de FVIII** a emplear en el TIT. Los resultados obtenidos en la serie de van Creveld empleando dosis 10-15 veces inferiores de FVIII son similares a los de la serie de Bonn. Resumiendo este punto, y siempre teniendo en cuenta la ausencia de evidencias firmes en este aspecto, podemos afirmar que la importancia de dosis más altas (>100-200 UI/kg) es mayor en aquellos casos con mal pronóstico (títulos de inhibidor >10 UB/ml, títulos máximos >200 UB/ml); en estos casos, la tasa de respuesta con estas dosis es mayor y el tiempo hasta alcanzar dicha respuesta es menor. En casos de mejor pronóstico la importancia de las dosis es menor<sup>39</sup>. El estudio internacional de inmunotolerancia (ITI; [www.itistudy.com](http://www.itistudy.com)) se diseñó para intentar comparar los resultados de las dosis altas y bajas de FVIII e incluía niños menores de 8 años con inhibidores de título <10 UB/ml y máximo de 5-200 UB/ml de menos de 2 años de evolución, a los que se asignó aleatoriamente dosis de 50 UI/kg 3 veces por semana o 200 UI/kg/día. El estudio se cerró prematuramente por cuestiones de seguridad dado que se produjo un mayor número de episodios

hemorrágicos articulares y extraarticulares en la rama de dosis bajas; en el momento del cierre del estudio no había podido demostrarse una mayor eficacia de ninguno de los dos brazos pero sí una mayor rapidez (alrededor de un 50%) en la respuesta en el brazo de dosis altas<sup>43</sup>. (Figura 7).

El **tipo de FVIII empleado** también ha sido objeto de controversia. Si se analizan los resultados de diversos registros no se aprecian diferencias significativas en este aspecto. Algunas series, sobre todo las alemanas, alcanzaron mejores resultados con concentrados de origen plasmático ricos en factor von Willebrand (>80%) que con aquellos de origen recombinante (54%) y que pacientes sin respuesta con concentrados monoclonales o recombinantes alcanzaron una respuesta con productos de origen plasmático<sup>44</sup>. No obstante la influencia de algunos factores de confusión en estos resultados no puede ser excluida. El papel de factor von Willebrand podría radicar en la unión y protección del dominio C2 de la acción del inhibidor, prolongando la vida media del FVIII infundido. El registro italiano PROFIT, al igual que otras series, no concluyó que el tipo de concentrado de FVIII fuera un factor predictivo de eficacia. Existe un estudio pendiente de publicación de resultados (RESIST; [www.itistudy-resist.com](http://www.itistudy-resist.com)) que tiene como fin comparar un TIT a altas dosis (200 UI/kg/día) de pacientes con inhibidores de mal pronóstico con concentrados recombinantes o de origen plasmático<sup>45</sup>. En general puede emplearse durante el TIT el mismo tipo de concentrado que se usaba con anterioridad al mismo; la opción de derivados de origen plasmático podría formar parte de la estrategia de aquellos pacientes con una mala respuesta inicial.

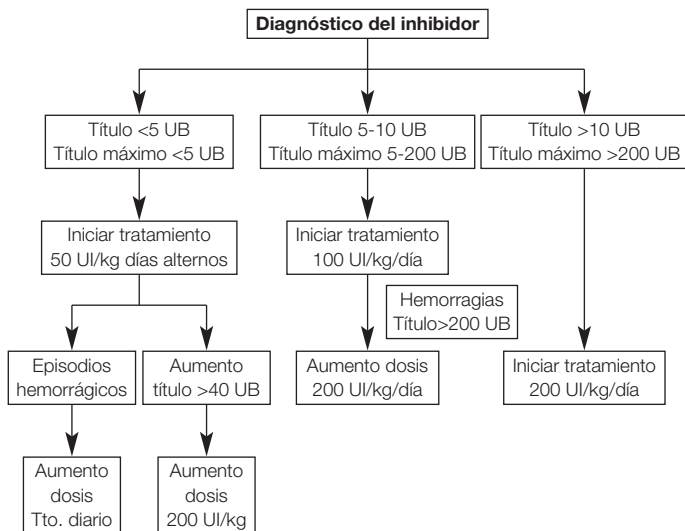
También existen datos que avalan que las **infecciones de los dispositivos de acceso venoso central** pueden aumentar de modo inespecífico los títulos del inhibidor, dificultando o retrasando la consecución de la inmunotolerancia, sobre todo en inhibidores con datos de mal pronóstico<sup>46</sup>; no obstante, las conclusiones del ITI no apoyan la influencia de este factor<sup>40</sup>. Lo mismo puede ser aplicado a otras situaciones inflamatorias o de estímulo del sistema inmune.

## **Recomendamos:**

- *Las probabilidades de éxito del inhibidor pueden estimarse valorando los títulos más altos detectados durante la evolución del inhibidor y los títulos al inicio del TIT (buen pronóstico: <200 UB/ml y <10 UB/ml respectivamente).*
- *El TIT debe iniciarse lo antes posible una vez realizado el diagnóstico del inhibidor una vez que el título del mismo cae <10 UB/ml.*
- *Si el título del inhibidor al diagnóstico es >10 UB/ml el inicio debe demorarse hasta que cae <10 UB/ml (o idealmente <5 UB/ml), tratando durante ese período los episodios hemorrágicos con agentes bypass (preferentemente rFVIIa). Si esto no ocurre en 12 meses el TIT debe iniciarse.*
- *El empleo de protocolos de TIT que incluyan dosis altas o bajas de FVIII se relaciona con los factores pronósticos existentes al inicio del tratamiento.*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT es >10 UB/ml o el título máximo >200 UB/ml deben administrarse dosis altas de FVIII (200 UI/kg/día).*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT es 5-10 UB/ml o el título máximo 5-200 UB/ml deben administrarse dosis de 100 UI/kg/día. En el caso de aumento de las manifestaciones hemorrágicas se podría considerar la asociación con una profilaxis con un agente bypass.*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT es <5 UB/ml o el título máximo <5 UB/ml deben administrarse dosis bajas de FVIII (50 UI/kg a días alternos). En el caso de que se produzcan episodios hemorrágicos la misma dosis puede administrarse a diario y si esto no es eficaz o bien el título del inhibidor se eleva >40 UB/ml debe aumentarse la dosis a 200 UI/kg/día.*

- En general debe comenzarse el TIT con el mismo concentrado que el paciente estaba recibiendo cuando apareció el inhibidor.
- Las infecciones de los dispositivos de acceso venoso central pueden aumentar los títulos del inhibidor, sobre todo en casos los casos de mal pronóstico. Los reservorios para acceso venoso central son de elección frente a los catéteres centrales tipo Hickman o Broviac por ser de menor riesgo infeccioso.

**Figura 7**  
**Algoritmo de tratamiento en hemofílicos A con inhibidores**



## ***Duración del TIT***

Los TIT suelen mantenerse durante un mínimo de 12 meses, pero hay casos en los que se prolongan hasta 2-3 años; nunca debe interrumpirse hasta que se hayan cumplido los criterios de éxito o bien se haya comprobado su fracaso (Tabla 10). Si durante los primeros 6 meses no se aprecia descenso alguno del inhibidor puede considerarse su suspensión o sustitución por otro régimen de TIT (aumento de dosis, cambio a concentrados plasmáticos ricos en factor von Willebrand). En los casos en los que se produce un descenso progresivo del título sin su total eliminación el tiempo de mantenimiento depende del criterio clínico junto a la frecuencia de episodios hemorrágicos (descenso en la frecuencia de los mismos). En general, se tiende a mantener el tratamiento en tanto en cuanto se aprecia descenso en los títulos del inhibidor aunque éste sea inferior a un 20% en 6 meses; en este momento, si no se cumple este criterio al menos de un modo aproximado se deben aumentar las dosis (en el caso de que fueran <200 UI/kg) o bien cambiar a un tratamiento de 2ª línea si ya se estaba en este nivel de dosis. La tabla 10 recoge los criterios de valoración de respuesta al TIT. Los tratamientos inmunosupresores asociados al TIT no han demostrado beneficio en hemofílicos graves, por lo que esta práctica no es habitual<sup>47</sup>. Los criterios mencionados de éxito o fracaso del TIT no son aplicables en hemofilia B.

**Tabla 10****Criterios farmacocinéticos de valoración de respuesta al TIT**

<i>Respuesta completa</i>	<i>Respuesta parcial</i>	<i>Fracaso</i>
Inhibidor no detectable	Título inhibitor <5 UB y/o Recuperación	Descenso título inhibitor <20% cada 6 meses (tras los 3 meses iniciales) durante el ITI o Ausencia de criterios de respuesta parcial o completa tras 33 meses de ITI
Recuperación FVIII normal (>66% del valor esperado)	FVIII<66% y/o Vida media FVIII *7 h	
Vida media FVIII normal* (≥7 h)	Respuesta clínica a las infusiones de FVIII	
Ausencia respuesta anamnésica	No ↑ título inhibitor > 5 UB/ml durante 6 meses de tratamiento a demanda o 12 meses en profilaxis	

\* Evaluada tras un período de 72 h sin tratamiento.

- **Seguimiento y reducción progresiva de dosis:** una vez diagnosticado, el seguimiento inicial de los títulos del inhibidor debería ser semanal con objeto de conocer el pico máximo para pasar a ser, posteriormente, mensual. Tras alcanzar la inmunotolerancia puede hacerse un seguimiento mensual (que incluya también niveles mínimos de FVIII) durante 6 meses y después bimensual hasta llegar a un año. La reducción progresiva de las dosis de FVIII durante el TIT debe llevarse a cabo de acuerdo con una serie de logros escalonados que se consiguen durante el curso del tratamiento:
  - Cuando el título del inhibidor sea negativo (y confirmado en al menos 2 ocasiones separadas por 2 y 4 semanas) se puede considerar la reducción de dosis. En caso de que el inhibidor vuelva a ser detectable o se produzcan fenómenos hemorrágicos se debe volver a la dosis inicial. Si el inhibidor sigue siendo negativo (tras un período de lavado de 3 días), el FVIII residual detectable a las 48 h y no se producen hemorragias,

puede reducirse la dosis primero a 100 UI/kg/día (si la inicial era de 200 UI/kg/día) y posteriormente a 50 UI/kg/día para pasar a días alternos.

- Una vez que la vida media del FVIII es  $>7$  h (FVIII residual a las 48 h de la última dosis  $>1$  UI/dl tras un período de lavado de 3 días) tras alcanzar la dosis de 50 UI/kg/día, podemos iniciar un tratamiento similar a una profilaxis estándar sin etapa intermedia (esta práctica es más habitual en EE. UU.) o bien mantener el tratamiento durante unos meses más hasta suspenderlo de un modo progresivo como forma de transición hacia la profilaxis (es la tendencia más habitual en Europa). Las respuestas completas alcanzadas suelen ser estables y pocos los casos que recaen (menos de un 5%).

En **hemofilia A moderada o leve** la tasa de éxito de los TIT es escasa, así como los resultados publicados; en estos grupos los inhibidores de baja respuesta son más frecuentes, por lo que pueden desaparecer espontáneamente o bien pueden ser útiles y más indicados los esquemas de TIT que emplean dosis bajas de FVIII. En este grupo de pacientes el uso de inmunosupresión (corticoides, ciclofosfamida, rituximab, etc.) podría mejorar los resultados<sup>6</sup>.

El grupo de pacientes con **hemofilia B** posee características especiales que deben ser consideradas. Por una parte, los TIT en estos pacientes pueden ser considerados de riesgo (sobre todo en casos genéticamente predispuestos por ser portadores de grandes deleciones en el gen del FIX) por la posibilidad de que se produzcan reacciones anafilácticas al contacto con el FIX; por este motivo se trata de un tratamiento que debe ser bien meditado en estos pacientes, más aún cuando las tasas de éxito comunicadas por los escasos datos recogidos a partir de registros internacionales oscilan entre un 15-30%<sup>37</sup>. Otra complicación característica de este grupo de pacientes con inhibidor asociado a un fenotipo alérgico es el síndrome nefrótico debido a una glomerulonefritis membranosa cuyo origen no es bien conocido y que aparece típicamente hacia los 8-9 meses del inicio del TIT con altas dosis de FIX (en más

de un 80% procedentes de productos purificados de FIX); puede ser reversible al suspender el tratamiento o bien precisar tratamiento esteroideo. Los tratamientos inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato, corticoides, inmunoglobulinas) pueden también en casos aislados mejorar los resultados<sup>48</sup>.

### **Recomendamos:**

- *Mantener la TIT durante un mínimo de 1 año, si bien puede mantenerse hasta 2-3 años en caso de evolución lenta pero favorable de la respuesta.*
- *El TIT puede considerarse fracasado si cada 6 meses no se reducen los títulos del inhibidor al menos un 20% una vez alcanzado el título máximo o no se cumplen los criterios de respuesta parcial o se alcanza una respuesta completa tras 33 meses de ITI.*
- *En caso de fracaso del tratamiento deben aumentarse las dosis (a 200 UI/kg) o cambiar a un tratamiento de 2ª línea si ya se estaba en ese nivel de dosis (concentrados plasmáticos ricos en factor von Willebrand, rituximab o suspensión del TIT). Si al cabo de 6 meses de cambiar de estrategia terapéutica no se produce una respuesta satisfactoria debe suspenderse el TIT.*
- *Los tratamientos inmunosupresores se utilizan más y son más eficaces en HAL y moderada pero también se han usado en Hemofilia A grave (protocolo de Malmö) y se siguen utilizando cuando falla la primera línea de TIT.*
- *Una vez alcanzada la inmunotolerancia de modo completo pueden reducirse las dosis, pasando a un tratamiento profiláctico convencional, o mantener el tratamiento con intensidad completa hasta alcanzar una vida media del FVIII > 7 h.*
- *Una vez diagnosticado el inhibidor deben determinarse los títulos del mismo semanalmente con objeto de conocer el pico máximo, para pasar a ser posteriormente mensual. Tras alcanzar la inmu-*

*notolerancia puede hacerse un seguimiento mensual (que incluya también niveles mínimos de FVIII) durante 6 meses y después bimensual hasta llegar a 1 año.*

- *En hemofilia A moderada o leve la tasa de éxito de los TIT es escasa, por lo que pueden bien tratarse los episodios hemorrágicos con agentes bypass sin iniciar TIT o emplear un esquema de dosis bajas. Pueden intentarse mejorar los resultados con tratamientos inmunosupresores.*
- *En hemofilia B el TIT debe plantearse cuidadosamente, puesto que la posibilidad de éxito es baja (15-30%) y pueden producirse reacciones anafilácticas y síndrome nefrótico como complicaciones del mismo. Los tratamientos inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato, corticoides, inmunoglobulinas) pueden también en casos aislados mejorar los resultados en asociación con el TIT.*

### ***Papel del rituximab en el TIT de rescate***

Durante los últimos años diversos grupos de investigación han buscado otras alternativas al TIT convencional en aquellos casos con mala respuesta a los tratamientos de TIT de primera línea, en los cuales se habían ensayado (generalmente con escasa fortuna) diversos esquemas de inmunosupresión (corticoides, vincristina, ciclofosfamida por ejemplo); teniendo en cuenta la edad pediátrica de la mayoría en la que se encuentran estos pacientes, dichas opciones terapéuticas resultan excesivamente agresivas, por lo que se ha tratado de buscar alternativas de inmunosupresión menos tóxicas. Una de las más estudiadas ha sido el rituximab, un anticuerpo monoclonal antiCD20 que induce una depleción rápida y profunda de los linfocitos B, productores de anticuerpos, y que se ha ensayado en diversas patologías autoinmunes.

La experiencia publicada no es amplia, siendo quizá la más representativa, la revisión sistemática publicada por Franchini et al<sup>49</sup>,

en la que pueden destacarse varios datos: por una parte, la tasa de éxitos es mayor en pacientes con hemofilia leve o moderada (75%) que en casos graves (43%); este hecho se ha relacionado con las características especiales de los inhibidores en el grupo menos grave de la enfermedad, en el que se comportan como auto y aloanticuerpos.

Por otra parte, el uso concomitante del rituximab junto a un TIT convencional parece favorecer la respuesta frente a su uso en solitario. No se ha encontrado, sin embargo, ninguna clara relación entre la respuesta y los títulos de inhibidor aunque sí una ligera tendencia a una mejor respuesta en pacientes con menores títulos.

Se sabe que una proporción elevada de pacientes recaen una vez alcanzada una respuesta. Aquellos pacientes que recaen tras un tratamiento con éxito con rituximab suelen responder a una nueva administración del fármaco.

No se han comunicado casos de mala tolerancia ni reacciones adversas graves, si bien debe recordarse que en otras indicaciones del fármaco se han descrito casos aislados de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

No obstante, los casos descritos son escasos y con seguimiento corto, por lo que los datos existentes deben valorarse siempre con mucha cautela. Se necesitan estudios aleatorizados, prospectivos para evaluar las dosis, la eficacia y la seguridad del fármaco en este contexto.

### **Recomendamos:**

- *El rituximab puede emplearse por uso compasivo en pacientes con inhibidor y hemofilia A grave en los que el TIT de primera línea ha fracasado o en pacientes con hemofilia A moderada o leve.*

## Tratamiento de los episodios hemorrágicos

El factor más determinante a la hora de decidir el tratamiento a emplear en un paciente con un inhibidor que se presenta con un episodio hemorrágico es el título del anticuerpo. En aquellos casos en los que el inhibidor es de baja respuesta puede seguir empleándose FVIII a dosis más altas de las habituales (del orden del doble o el triple); sin embargo en aquellos otros casos en los que el inhibidor es de alta respuesta, el FVIII o FIX no resulta de utilidad, siendo necesario emplear fármacos que consigan la génesis de trombina evitando la acción del inhibidor (los conocidos como agentes *bypass*). Existen dos de estos agentes: los concentrados de complejo protrombínico activados (CCPA- FEIBA<sup>®</sup>, Baxter) y el factor VII recombinante activado (rFVIIa- NovoSeven<sup>®</sup>, Novo Nordisk).

Ambos comparten la característica de que no existe ningún método eficaz de monitorización de laboratorio. Se está trabajando en la consecución de una prueba de génesis de trombina que valore de modo global la hemostasia sin que hasta el momento se haya logrado todavía desarrollar. Recientemente, tanto la trombinografía como la tromboelastografía han ofrecido resultados prometedores, sin que sea un método útil todavía como prueba de rutina en la actualidad. Dados todos estos aspectos, el método de valoración de la eficacia terapéutica de ambos agentes *bypass* es la respuesta clínica (cese de la hemorragia, reducción o desaparición del dolor en hemartros o hematomas musculares).

En pacientes con hemofilia A leve e inhibidores debe administrarse una dosis de prueba con DDAVP, puesto que, en caso de resultar con éxito y combinado con ácido tranexámico, puede ser útil para sangrados no mayores.

## **Recomendamos:**

- *El título del inhibidor es el factor más determinante para decidir el tipo de tratamiento a emplear para los episodios hemorrágicos.*
- *Los hemofílicos A graves con inhibidores de alta respuesta deben tratarse con alguno de los agentes bypass. Si los títulos son bajos o los anticuerpos de baja respuesta pueden emplearse dosis elevadas de FVIII/FIX acortando el intervalo entre dosis.*
- *En hemofílicos A leves con inhibidor debe evitarse en lo posible la exposición a FVIII debido a la posibilidad de elevación de los títulos del mismo. El ácido tranexámico posee una acción sinérgica (está contraindicado en hematurias).*
- *No existen métodos de laboratorio adecuados para la monitorización de la acción de ninguno de los agentes bypass en la práctica clínica. La valoración de su eficacia debe basarse en criterios clínicos.*

## **Factor VII recombinante activado (rFVIIa)**

La actividad “bypass” del rFVIIa en hemofilia resulta de la capacidad que poseen cantidades muy elevadas de rFVIIa (hasta 1000 veces superiores a las fisiológicas), como las alcanzadas por medios farmacológicos, de activar el factor X sobre la superficie de las plaquetas activadas en las fases iniciales del proceso hemostático, aun en ausencia de factor tisular (FT). Esta activación del FX lleva a la formación posterior de trombina, la cual activa a su vez el FXIII (que da estabilidad al coágulo de fibrina) y el TAFI (Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) que inhibe la actividad del sistema fibrinolítico reforzando así la estabilidad del coágulo<sup>50</sup>.

El mecanismo de acción del rFVIIa en hemofilia no es del todo conocido, puesto que en estos pacientes el FVIIra aumenta ligeramente *in vitro* la formación de trombina y la rapidez de la misma

pero en ningún caso llega a normalizarla debido, fundamentalmente, a la prolongación de la fase de iniciación y la notable supresión de la fase de propagación. La adición *in vitro* de FT al rFVIIa y la formación del complejo FVIIa-FT en presencia de concentraciones elevadas de plaquetas produce un aumento muy importante de la génesis de trombina, que se aproxima a la normalidad. Existe una aceleración de la activación plaquetaria producida por el rFVIIa por un mecanismo desconocido y que podría contribuir al proceso hemostático a nivel de la lesión endotelial en estos pacientes<sup>51</sup>.

Los datos farmacocinéticos conocidos a partir de estudios en pacientes hemofílicos pueden apreciarse en la tabla 11. La acción del fármaco es muy rápida puesto que empieza a manifestarse a los 5-10 minutos de su administración. El aclaramiento y la vida media son independientes de las dosis infundidas, así como del carácter sangrante o no sangrante de los pacientes en el momento de su administración.

Debido a estas propiedades farmacocinéticas el producto debe administrarse en forma de bolos intravenosos (3-5 minutos por bolo) cada 2-4 horas. La vida media más corta en niños hace que este grupo de pacientes se beneficie de modo muy especial de dosis más altas a las habituales (que serán detalladas a continuación) y de intervalos de administración más breves.

**Tabla 11**  
**Datos farmacocinéticos de rFVIIa en hemofilia**

	<i>Aclaramiento*</i>	<i>Vida media**</i>
<b>Adultos hemofílicos</b>	32.8	2.72
<b>Niños hemofílicos</b>	67.0	1.32

\* (ml / kg / h), \*\* (h)

Los principales factores relacionados de forma positiva con la eficacia clínica del rFVIIa son la precocidad en el inicio del tratamiento y el empleo de las dosis mínimas consideradas como estándar y que a continuación mencionaremos; la asociación con agentes antifibrinolíticos se considera sinérgica por lo que se recomienda el empleo simultáneo de ambos fármacos (con la excepción de los casos de hematuria). Sin embargo, no existe relación entre el tipo o gravedad del episodio hemorrágico, el tipo de hemofilia ni el título del inhibidor y la calidad de la respuesta al rFVIIa. La crítica importancia que posee la precocidad en el inicio del tratamiento (1-2 horas tras el inicio de los síntomas) es el fundamento para el desarrollo de protocolos de tratamiento domiciliario de los episodios hemorrágicos articulares y musculares en el grupo de pacientes afectados. La dosis considerada como estándar en el tratamiento de los episodios hemorrágicos de los hemofílicos con inhibidor es de 90-120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  administrada en forma de bolos con una frecuencia de 2-3 horas. Se necesita una media de 2 dosis para el control de los episodios de hemartros, siendo la eficacia esperable de alrededor del 90%<sup>52-53</sup>.

En la actualidad, la tendencia en el uso del rFVIIa para el tratamiento a demanda de episodios hemorrágicos en hemofílicos con inhibidores de alta respuesta es la de sustituir la pauta estándar por dosis altas (de 270  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) del fármaco. Este tipo de dosificación (aprobada por la EMEA desde 2007) posee una tasa de eficacia similar a la pauta clásica, siendo suficiente además una sola dosis en un 65-80% de los casos y con menor incidencia de resangrado, sobre todo si se administra precozmente (en un plazo inferior a 2 h desde la aparición de los síntomas) y una mejoría más rápida del dolor; esto supone una mejoría en la calidad de vida del paciente al facilitar el tratamiento sin que, por otra parte, el consumo de factor se vea aumentado. La incidencia de resangrados en articulaciones diana se ha mostrado algo superior en algunos estudios. La tolerancia a estas “megadosis” ha sido buena (salvo aislados casos de cefalea, náuseas o fiebre) sin que se hayan descrito episodios de trombosis. Por tanto es importante combinar dosis altas de

rFVIIa y precocidad en su administración para conseguir resultados óptimos, siendo ambos factores de especial importancia en niños<sup>54</sup>. La experiencia publicada concluye que la eficacia de la “megadosis” única frente al esquema de dosificación estándar no muestra diferencias significativas (Tabla 12).

**Tabla 12**

**Resumen de resultados de eficacia en hemartros con altas dosis versus dosis estándar de rFVIIa obtenidos en estudios aleatorizados prospectivos**

	<i>Edad</i>	<i>Megadosis rFVIIa (µg/kg)</i>	<i>Tiempo tratamiento (h)</i>	<i>Eficacia* (%)</i>
Santagostino et al <sup>55</sup> (n=20)	27 (1-47)	270	2 (0.1 – 5.9)	66 / 64
Kavakli et al <sup>56</sup> (n=24)	27.5 (6-60)	270	< 1	70 / 65
Young et al <sup>57</sup> (n=21)	19.5 (1-54)	270	NE	46 / 54

\* Dosis estándar (90 µg/ kg cada 2-3 h)/ megadosis (270 µg/kg rFVIIa dosis única)

NE: No especificado; Edad: Mediana (rango)

La utilización del rFVIIa en infusión continua para el tratamiento de episodios hemorrágicos carece de ventajas, puesto que su eficacia no supera el 65-75% y no supone un importante ahorro de producto al ser necesario mantener elevados niveles plasmáticos de FVII:C (>20-30 UI/ml) para asegurar una adecuada eficacia (se consiguen administrando un bolo inicial de 160-180 µg/kg/h seguido de una perfusión de 30-50 µg/kg/h)<sup>54</sup>.

El rFVIIa es el tratamiento de elección en hemofilia B al evitar las posibles reacciones alérgicas/anafilácticas del uso de concen-

trados que contengan FIX y, según un sondeo realizado a nivel europeo, es el tratamiento preferido en hemofílicos (sobre todo en niños) con inhibidores de alto título y alta respuesta en la mayor parte de centros<sup>58</sup>.

### **Recomendamos:**

- *La precocidad en el tratamiento (óptimo 2 h) es el factor más determinante del éxito del mismo por lo que el tratamiento domiciliario debe ser la opción principal. Una vez administrado el tratamiento debe acudir al hospital para valoración por un especialista local en hemofilia.*
- *La dosis habitual de rFVIIa para el tratamiento de episodios hemorrágicos es 90 µg/kg en 1-3 dosis.*
- *El uso de “megadosis” de rFVIIa (270 µg/kg) en dosis única constituye una alternativa a las dosis estándar del mismo. Con respecto a esta, su eficacia y seguridad son similares, su efecto más rápido y ofrecen beneficio en calidad de vida; no parecen suponer mayor consumo de rFVIIa que la pauta habitual. No existen estudios que comparen directamente ambas pautas.*
- *El rFVIIa es el tratamiento de elección en hemofilia B al evitar las posibles reacciones alérgicas/anafilácticas del uso de concentrados que contengan FIX.*

### **Concentrados de complejo protrombínico activado (CCPA)**

Los CCPA (FEIBA®) contienen factores del complejo protrombínico vitamina K-dependientes, una proporción controlada de los cuales (sobre todo de FVII) se encuentra en forma activada. Su mecanismo de acción sigue sin ser bien conocido, si bien parece que la protrombina y, en menor medida, el FX contenidos en los

mismos serían los principales determinantes de la actividad procoagulante desarrollada sobre la superficie de las plaquetas activadas. La presencia de pequeñas cantidades de otros factores activados contribuye a dicha acción hemostática<sup>59</sup>. Este producto está disponible desde 1975, pero fue en 1985 cuando se cambió el producto original por el actual sometido a inactivación vírica por vapor.

Hay ciertos aspectos de la acción de los CCPA que han sido esgrimidos en contra de su utilización. Uno de ellos es su origen plasmático sometido a técnicas de inactivación vírica (vapor), que le otorga cierta desventaja (más acusada en niños) pese a la elevadísima seguridad demostrada por el método de inactivación que utiliza.

Por otra parte se ha hablado mucho sobre el riesgo trombótico que se asocia al uso de FEIBA®, si bien el mismo es muy bajo (en torno a 4 episodios por cada 100.000 dosis administradas, los cuales ocurren en un 80% de casos en pacientes con factores de riesgo), y muy especialmente si no se excede la dosis recomendada (200 UI/kg/día) y se evita el uso concomitante de antifibrinolíticos<sup>60</sup>. Por otra parte, recientes datos han puesto de manifiesto un mayor riesgo trombótico del inicialmente comunicado asociado al uso de rFVIIa, traducido en un equilibrio en el riesgo trombótico de ambos productos en pacientes hemofílicos con inhibidor o diagnosticados de hemofilia adquirida<sup>61</sup>.

Por último, existen trazas de FVIII en FEIBA®, lo cual puede traducirse en un aumento transitorio de los títulos del inhibidor en alrededor del 30% los pacientes que lo reciben; esto no se traduce, sin embargo, en una menor probabilidad de respuesta al TIT a largo plazo<sup>61</sup>.

La dosis recomendada es de 50-100 UI/kg cada 12 horas y la tasa de eficacia descrita oscila entre 80-90%<sup>62</sup>, es decir similar a la obtenida con el rFVIIa. Su vida media es de 5-7 horas. El único estudio comparativo entre los dos tipos de agentes bypass para el tratamiento domiciliario de las hemartrosis publicado hasta el

momento es el estudio FENOC<sup>63</sup>. Este estudio incluye un grupo de 48 pacientes hemofílicos A (mediana de edad 27.5 años; rango 8-55) con inhibidor de alta respuesta y a los que se trató secuencialmente dos episodios de hemartros con una dosis de FEIBA<sup>®</sup> (75-100 UI/kg) y rFVIIa (2 dosis de 90-120 µg/kg) respectivamente. La evaluación de la respuesta se realiza sobre criterios clínicos por parte de los pacientes en distintos momentos (2 h, 6 h, 24 h, 36 h, 48 h) desde la infusión, sin que en ninguno de dichos momentos se demuestren diferencias entre la eficacia percibida de uno u otro fármaco (80-90%). Un 10% de los pacientes no obtienen buena respuesta a ninguno de los dos fármacos. En una reciente revisión, Cochrane identificó sólo 2 estudios comparativos entre ambos fármacos cuyos diseños presentaban abundantes defectos y concluyó que la eficacia de FEIBA y rFVIIa era similar.

Las mejoras introducidas en la formulación comercial que permiten la conservación de los agentes “bypass” a temperatura ambiente (limitada a 6 meses en el caso de FEIBA<sup>®</sup>) suponen un avance en cuanto a la comodidad de su transporte, lo cual puede facilitar el tratamiento precoz de los episodios hemorrágicos.

Existen en la actualidad diversas líneas de investigación y tratamientos en desarrollo que a continuación resumiremos:

- Tratamiento secuencial con FEIBA<sup>®</sup> y rFVIIa en casos graves refractarios a ambos agentes terapéuticos por separado, si bien dejando un tiempo de seguridad de 6 horas entre ambos y vigilando la posible aparición de fenómenos trombóticos<sup>64</sup>; sólo debe considerarse en circunstancias extraordinarias debido a este riesgo. La base experimental de este tipo de tratamiento consiste en que la respuesta *in vitro* al rFVIIa mejora en presencia de concentraciones más elevadas de protrombina. El aumento en las concentraciones de rFVIIa lleva a una generación más rápida de trombina mientras que la elevación de las concentraciones de protrombina aumenta la cantidad de trombina generada pero no la rapidez de la misma<sup>65</sup>.

- Se están investigando nuevas moléculas con mayor potencia hemostática y de mayor vida media y bajo poder inmunógeno. Estas moléculas incluyen análogos del rFVIIa de acción más rápida y reforzada, así como moléculas de acción prolongada como las sometidas a pegilación, inclusión en liposomas, unión a proteínas transportadoras de vida media larga (albúmina, fracción Fc de inmunoglobulinas)<sup>66-67</sup>.

### **Recomendamos:**

- *La dosis de FEIBA® a emplear es de 50-100 UI/kg en dosis única para los hemartros. Puede repetirse la dosis si al cabo de 8h no se ha apreciado mejoría clínica, siempre sin superar las 200 UI/kg/día.*
- *En caso de ineficacia de cualquiera de los dos productos debe tratar de conseguirse la hemostasia con el otro.*
- *Le eficacia clínica de FEIBA® y del rFVIIa se considera similar con los datos disponibles en la actualidad.*
- *El tratamiento secuencial con FEIBA® y rFVIIa debe emplearse únicamente en casos de sangrado de riesgo vital que no haya respondido a ninguno de ambos agentes bypass empleados en solitario.*

### **Profilaxis de los episodios hemorrágicos**

Las conclusiones del estudio ESOS<sup>68</sup> (**E**uropean **S**tudy on **O**ртоpaedic **S**tatus) demuestran claramente que, a pesar de no sufrir un mayor número de episodios de hemartros, los pacientes con inhibidor presentan una peor situación articular (peores “scores” de Gilbert y Petterson) que aquellos de edades similares sin inhibidor. Esto es una clara manifestación de que el tratamiento administrado a estos pacientes puede ser menos eficaz o insuficiente, lo cual lleva a una mayor progresión de la artropatía crónica en los mismos.

La disponibilidad durante la última década de nuevos agentes hemostáticos tipo “bypass” de elevada eficacia en pacientes con inhibidores ha hecho resurgir el interés por la búsqueda de estrategias de profilaxis en estos pacientes y de plantearse en ellos objetivos de prevención de la artropatía similares a los de los hemofílicos sin inhibidor incluida la profilaxis primaria<sup>68-69</sup>, si bien esta última meta resulta quizá excesivamente optimista, siendo el fin más realista proporcionar una profilaxis secundaria lo más precoz posible que permita aminorar al máximo el impacto de la artropatía en esta población, y mejorar su calidad de vida ya sea antes de iniciar el TIT, durante el curso del mismo o una vez suspendido en los casos en los que resulta ineficaz. En el grupo de pacientes en TIT, el consenso internacional considera de elección el rFVIIa debido a que no eleva los títulos del inhibidor<sup>32,70</sup>.

En cualquier caso, se use el producto que se estime oportuno, la experiencia publicada es escasa y no se conocen con exactitud las mejores pautas de tratamiento en cuanto a eficacia o relación coste-eficacia. Por este motivo, debería buscarse en cada paciente de modo individual la frecuencia y dosificación mínimas que resulten eficaces buscando así además una opción económicamente factible. La indicación de inicio de la profilaxis no está tampoco definida por lo que este punto queda abierto, pero el criterio más común es la existencia de una frecuencia de episodios hemorrágicos que interfiera con las actividades cotidianas (sobre todo laborales o académicas) y afecte a la calidad de vida del paciente<sup>46</sup>. La capacidad que el tratamiento profiláctico pueda tener de estabilizar o incluso mejorar la situación articular del paciente no es todavía bien conocida pero la escasa y poco dilatada experiencia publicada hasta el momento parece indicar que, al igual que ocurre en los pacientes sin inhibidor, dicha capacidad depende en gran medida de la situación articular en el momento de iniciar el tratamiento.

El estudio más importante sobre la utilidad del tratamiento con rFVIIa en la profilaxis secundaria en hemofílicos con inhibidor fue publicado en 2007<sup>70</sup>. Se trata de un estudio aleatorizado, prospec-

tivo que incluyó un grupo de 22 pacientes con hemofilia A o B, inhibidores de alta respuesta y una elevada frecuencia hemorrágica, en los que se comparó la frecuencia de hemartros durante un período de 9 meses (3 meses previos al inicio de la profilaxis, 3 meses en profilaxis y 3 meses posteriores a su finalización) en los cuales se aleatorizó a los pacientes a recibir una dosis diaria de rFVIIa de 90 µg/kg o bien 270 µg/kg. Ambos esquemas de tratamiento llevaron a una reducción de la frecuencia de episodios hemorrágicos (45% y 59% respectivamente), con una estabilidad en la situación articular durante el período de estudio, una mejoría en la calidad de vida e incluso un descenso en las necesidades de rFVIIa con respecto al tratamiento a demanda sin que su uso se asociara a efectos secundarios de ningún tipo. No obstante el período de seguimiento es corto e insuficiente para sacar conclusiones desde el punto de vista articular y se necesita más experiencia al respecto.

Es llamativo que un fármaco con una vida media tan corta pueda ser eficaz desde el punto de vista hemostático en pautas de administración cada 24 horas (e incluso, en ocasiones, cada 48 horas). Esto se debe a que el efecto biológico se extiende más allá de la vida media del fármaco. Podría existir una cierta difusión extravascular del fármaco que prevendría la aparición de microhemartrosis, así como una cierta acción antiapoptótica, antiangiogénica y antiinflamatoria que redujera la proliferación sinovial y explicara este efecto<sup>71-72</sup>.

En relación a FEIBA® la aportación más relevante es el estudio aleatorizado PROFEIBA, cuyos resultados fueron publicados a finales de 2011; en él se incluyeron 26 niños con hemofilia A de  $\geq 2$  años de edad e inhibidores de alta respuesta ( $>5$  UB) que hubieran sufrido  $\geq 6$  episodios hemorrágicos durante los últimos 6 meses y no se encontraran en ITI. Estos pacientes eran tratados a demanda y posteriormente con FEIBA® (85 UI/kg  $\pm$  15% 3 veces/semana) durante períodos equivalentes de 6 meses de duración separados por un período de 3 meses, apreciándose una reducción del 62% en el total sangrados y 63% en los hemartros (72% en el caso de

articulaciones diana) en el período de profilaxis sin un aumento de los efectos adversos<sup>73</sup>. De nuevo se precisaría prolongar el período de seguimiento para poder confirmar la relevancia clínica real de estos resultados. FEIBA® se asocia con una respuesta anamnésica, por lo que debería evitarse cuando se planifique un TIT.

### **Recomendamos:**

- *Tanto FEIBA® (85 UI/kg 3 veces por semana) como el rFVIIa (90 µg/kg/día) son capaces de reducir el número de episodios hemorrágicos en torno a un 50% y 60% respectivamente.*
- *La indicación para el inicio del tratamiento profiláctico en pacientes con inhibidor es en niños sin artropatía desde el diagnóstico del inhibidor o adultos con sangrados recurrentes que afectan a su calidad de vida (impiden el desarrollo de una vida normal) o artropatía en evolución.*
- *En pacientes que se encuentran a la espera de iniciar un TIT el rFVIIa se considera el tratamiento de elección.*
- *Si el esquema de profilaxis inicial fracasa, el aumento de la frecuencia de infusión es probablemente más eficaz que aumentar las dosis.*
- *En pacientes en TIT el tratamiento debe mantenerse hasta la desaparición del inhibidor y la normalización de la recuperación del FVIII, siempre que no existan sangrados intercurrentes.*

### **Tratamiento perioperatorio de los hemofílicos con inhibidores de título alto**

Debido a la incapacidad de llevar a cabo una monitorización hemostática fiable en estos pacientes, la cirugía en los mismos debe ser llevada a cabo en casos estrictamente necesarios y con las adecuadas precauciones en centros de referencia. En nuestra

Comunidad Autónoma no existen centros con la suficiente experiencia en este tipo de cirugía por lo que los casos de cirugía mayor en pacientes con inhibidores deben ser remitidos a una Unidad de Coagulopatías Congénitas de referencia a nivel nacional.

Aunque no existen estudios clínicos comparativos, ambos agentes “*bypass*” existentes pueden usarse con fines hemostáticos en este contexto con una tasa de eficacia de un 80-90%; no obstante, existe una mayor experiencia publicada con rFVIIa quizá justificable por el temor a complicaciones tromboticas de FEIBA® empleado a dosis altas durante períodos de tiempo prolongados en una situación clínica protrombótica ya de por sí.

Aspectos como la tromboprolifaxis o la anestesia raquídea, rutinariamente aplicados en pacientes con una hemostasia normal, merecen un comentario especial en este contexto<sup>74</sup>. Por una parte, el uso de anticoagulantes como la heparina de bajo peso molecular empleados rutinariamente (sobre todo en el contexto de la cirugía ortopédica) como profilaxis antitrombótica, pueden utilizarse en pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular. En pacientes con inhibidor no es posible asegurar de un modo tan fiable la eficacia hemostática de los productos *bypass* empleados, por lo que es preferible que la profilaxis sea evitada y considerada únicamente en aquellos casos en los que concurren factores de elevado riesgo trombotico. Los medios de profilaxis no farmacológica adquieren en este grupo de pacientes especial relevancia. No obstante, no existe evidencia alguna que apoye estas recomendaciones. Por otra parte, la seguridad del uso rutinario de la anestesia regional no ha sido probada en estos pacientes por lo que esta práctica no puede ser recomendada<sup>74</sup>.

En pacientes con inhibidores de bajo título pueden emplearse dosis altas y frecuentes de FVIII/IX pero con seguimiento de una posible respuesta anamnésica que eleve los títulos y haga que el factor infundido se haga ineficaz. En hemofilias moderadas o leves es preferible el rFVIIa por este mismo motivo. En estos últimos, el

DDAVP es una opción para cirugías menores si la respuesta a la dosis de prueba se ha demostrado eficaz.

El rFVIIa puede emplearse en forma de infusión continua o de bolos, sin que existan datos suficientes como para aportar evidencias sólidas respecto al uso o preferencia de uno sobre otro método de administración. En general, se han preferido tradicionalmente las inyecciones en forma de bolos por la mayor experiencia con las mismas y la impresión de que los picos de concentración de FVIIa generan importantes cantidades de trombina que son importantes para obtener un coágulo de mayor firmeza. El principal argumento, sin embargo, para el uso de la infusión continua ha sido la corta vida media del producto; además esta forma de administración carece de aprobación. Se han publicado algunas series cortas de pacientes<sup>75-76</sup> en las que se han empleado infusiones de entre 20 y 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  en las que la eficacia hemostática descrita ha sido muy elevada (en torno al 80%); si bien no existen recomendaciones firmes a este respecto parece que niveles de FVII:C por encima del 30 UI/ml son recomendables y los más aceptados para una correcta seguridad hemostática y niveles por debajo de 10 UI/ml se asocian a sangrado de un modo más consistente. Pruthi et al<sup>76</sup> publicaron un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado en el que se estudiaban 2 grupos (24 pacientes en total) de hemofílicos A y B con inhibidor de alta respuesta sometidos a cirugía mayor en el que se comparaba la cobertura de la misma con rFVIIa en infusión continua (50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  durante 5 días y 25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  durante los días 6 a 10) o en bolos (90  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  cada 2 h los días 1 a 5 y cada 4 horas los días 6 a 10) con una dosis de carga en ambas ramas de 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . La eficacia descrita fue similar en ambos grupos (alrededor del 75%).

La experiencia publicada con FEIBA<sup>®</sup> es, en general, favorable, con tasas de eficacia de la hemostasia quirúrgica de en torno a un 85% a dosis de 75-100 UI/kg/8-12 h (dosis máxima diaria 200 UI/kg). La mayor experiencia recogida se refiere a intervenciones quirúrgicas menores que precisan tratamientos cortos. Se han descrito casos de coagulopatía de consumo e infarto de miocardio en

pacientes con factores de riesgo y dosis superiores a 200 UI/kg/día. Por ello se debe tener muy en cuenta dichos factores de riesgo independientemente del producto hemostático elegido para cubrir la cirugía.

En caso de fracaso hemostático con uno de los agentes “bypass” puede intentarse alcanzar la hemostasia con el alternativo.

La asociación con antifibrinolíticos por vía sistémica no se recomienda en el caso de los CCPA y, pese a no haberse descrito acontecimientos adversos en su uso junto al rFVIIa, deben administrarse con precaución y mejor evitarse si el paciente presenta factores de riesgo trombótico. Su uso en forma de enjuagues sí está indicado en todos los casos de cirugía de la cavidad oral.

La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia ha publicado en su página *web* ([www.seth.es](http://www.seth.es)) recomendaciones sobre la dosis de agentes bypass en cirugía. Estas guías se resumen a continuación en las tablas 13 y 14.

### **Recomendamos:**

- *La cirugía programada en pacientes con inhibidores (sobre todo de alta respuesta) debe realizarse únicamente en aquellos casos que sean estrictamente necesarios y en centros de referencia con amplia experiencia en la misma (Hospital La Paz de Madrid).*
- *Se pueden emplear FVIII/FIX en casos de inhibidores de baja respuesta si se pueden alcanzar niveles plasmáticos suficientes de estos factores.*
- *En casos de inhibidores de título alto o alta respuesta pueden emplearse tanto rFVIIa como FEIBA® a las dosis aprobadas. En caso de fracaso de unos de ellos puede emplearse el otro.*
- *La profilaxis farmacológica y la anestesia epidural se encuentran contraindicadas en este contexto.*

**Tabla 13**

**Dosis recomendada de rFVIIa en cirugía en adultos**

	<b>Dosis preoperatoria</b>	<b>Días 1-5</b>	<b>Días 6-15</b>
<b>Cirugía menor</b>	90-120 µg/kg	Día 1: 90-120 µg/kg/2 h (4 dosis) Día 1-2: 90-120 µg/ kg/3-4 h Día 3-5: 90-120 µg/ kg/4 h	
<b>Cirugía mayor</b>	120 µg/kg	Día 1: 90-120 µg/kg/2 h Día 2: 90-120 µg/ kg/2-3 h Día 3-5: 90-120 µg/ kg/4 h	90-120 µg/kg/6 h
<b>Infusión continua</b>	Bolo 120 µg/kg	30-50 µg/ kg/ h	15-50 µg/ kg/ h

**Tabla 14**

**Dosis recomendada de FEIBA® en cirugía**

	<b>Dosis preoperatoria</b>	<b>Días 1-5</b>	<b>Días 6-15</b>
<b>Cirugía menor</b>	50-75 UI/kg	50-75 UI/kg/12-24 h	
<b>Cirugía mayor</b>	75-100 UI/kg	75-100 UI/kg	75-100 UI/kg/12 h
Dosis máxima diaria 200 UI/kg			

# Bibliografía

## Introducción

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;36: 1801-9.
2. Peyvandi F, Jayandharan G, Chandy M, et al. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006;12 (Suppl 3):82-9.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-e47.
4. Hemofilia: Guía terapéutica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2012.
5. Hay CRM, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and factor IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2006;133: 591-605.

## Diagnóstico de la hemofilia

1. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, et al. 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;85:560-75.
2. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003;36:1801-9.
3. Peyvandi F, Jayandharan G, Chandy M, et al. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2006;12 (Suppl 3):82-9.
4. Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, et al. Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. *Nat Rev Genet.* 2005;6:488-501.
5. Bagnall RD, Waseem N, Green PM, et al. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood.* 2002;99:168-74.
6. Haemophilia A Mutation database. URL: <http://europium.csc.mrc.ac.uk>.
7. Aznar JA, Abad-Franch L, Cortina VR, et al. The national registry of haemophilia A and B in Spain: results from a census of patients. *Haemophilia.* 2009;15:1327-53.
8. Haemophilia B Mutation database. URL: <http://www.kcl.ac.uk/ip/peter-green/haemBdatabase.html>.
9. Mukherjee S, Mukhopadhyay A, Chaudhuri K, et al. Analysis of haemophilia B database and strategies for identification of common point mutations in the factor IX gene. *Haemophilia* 2003; 9:187-92.
10. Dasgupta S, Navarrete AM, Delignat S, et al. Immune response against therapeutic factor VIII in hemophilia A patients-a survey of probable risk factors. *Immunol Lett.* 2007;110:23-8.
11. Pruthi RK. Hemophilia: a practical approach to genetic testing. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1485-99.
12. Goodeve A. Molecular Genetic Testing of Hemophilia A. Seminars in Thromb and Haemost. 2008;34:491-501.

13. Poggi H, Honorato J, Romeo E, et al. Análisis de las inversiones del intrón 1 y 22 y secuenciación del gen F8 para el diagnóstico genético-molecular de hemofilia A en Chile. *Rev Med Chile*. 2011;139:189-96.

## Tratamiento de la hemofilia

1. Sedano C, Villar A, Altisent C, et al. Recomendaciones para el buen uso y control del autotratamiento en hemofilia. Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia. 2010. URL: [http://www.hemofilia.com/archivos/736\\_recomendaciones-para-el-buen-uso-y-control-del-auto-tratamiento-en-hemofilia.pdf](http://www.hemofilia.com/archivos/736_recomendaciones-para-el-buen-uso-y-control-del-auto-tratamiento-en-hemofilia.pdf).
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-e47.
3. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21:615–9.
4. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000;6(Suppl. 1):60–7.
5. Gill JC. Therapy of factor VIII deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 1993;19:1-12
6. López-Cabarcos C, Querol F, Moreno S, et al. Recomendaciones sobre rehabilitación en hemofilia y otras coagulopatías congénitas. Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia. 2009. URL: [http://www.hemofilia.com/archivos/293\\_recomendaciones-sobre-rehabilitacion-en-hemofilia-y-otras-coagulopatias-congenitas.pdf](http://www.hemofilia.com/archivos/293_recomendaciones-sobre-rehabilitacion-en-hemofilia-y-otras-coagulopatias-congenitas.pdf).
7. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12:514–7.
8. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107:1785–90.
9. 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.
10. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, et al. Twenty five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A y B. *J Inter Med*. 1992;232:25-32.
11. 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;112:561-5.

12. 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;4:1228-36.
13. Hang MX, Blanchette VS, Pullenayegum F, et al. 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;9:1067-9.
14. Kreuz 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.
15. Guía Terapéutica. Hemofilia. Comité Científico para la seguridad transfusional. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2012. URL: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicina-Transfusional/publicaciones/docs/Hemofilia\\_GuiaTerapeutica.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicina-Transfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_GuiaTerapeutica.pdf)
16. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol.* 2000;110:715–20.
17. Gomis M, Querol F, Gallach JE, et al. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia.* 2009;15:43–54.
18. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, et al. European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia.* 2011;17:383–92.
19. Buzzard B y Beetar K. Physiotherapy Management of Haemophilia. En: *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia.* Blackwell Science Ltd, Oxford, 2000.
20. Rodriguez-Merchan EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia.* 2007;13:1-3.
21. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2013 vol. 24(3) pp. 231-6. Potential usefulness of thrombopoietin receptor agonists in haemophiliacs with thrombocytopaenia due to chronic liver disease.

## **Cuidados generales en hemofilia / Consejo genético / Diagnóstico prenatal**

1. Hemofilia: Guía terapéutica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2012.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-e47.
3. URL: <http://www.ukhcdo.org/>
4. 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.
5. Rodríguez-Martorell FJ, Mingot ME, Palomo A, et al. Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia. 2009. Recomendaciones sobre portadoras de hemofilia. URL: [http://www.hemofilia.com/archivos/488\\_recomendaciones-sobre-portadoras-en-hemofilia.pdf](http://www.hemofilia.com/archivos/488_recomendaciones-sobre-portadoras-en-hemofilia.pdf).

## **Infecciones víricas de origen transfusional en hemofilia**

1. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007;110:815-25.
2. Aguilar C, Lucía JF. Hepatitis C y hemofilia. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:139-41.
3. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, et al. Safety and efficacy of plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia*. 2007; 13:697-700.
4. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG, European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia*. 2005;11:433-7.
5. Tapper ML. Emerging viral diseases and infectious disease risks. *Haemophilia*. 2006; 12 (Supl.1):3-7.
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-e47.
7. Aguilar C, Lucía JF. Anti-HCV seroreversion in HIV-negative haemophiliacs. *Br J Haematol*. 1996;93:491-8.
8. Mandalaki T, Katsarou O, Panagiotopoulou C, et al. Does protease inhibitor treatment induce increased bleeding tendency in haemophilia?. *Haemophilia*. 1998;4:766-7.
9. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet*. 1997;350:1425-31.
10. Qurishi N, Kreuzberg C, Lutchers G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIC and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003;362:170-13.
11. Telfer P, Sabin C, Devereux H, et al. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol*. 1994;87:555-61.

12. Zoulim F, Bailly F. New approaches to the management of hepatitis C in haemophilia in 2012. *Haemophilia*. 2012;18 (Supl. 4):28-33.
13. Rumi MG, De Filippi F, Santagostino E, et al. Hepatitis C in haemophilia: lights and shadows. *Haemophilia*. 2004;10 (Supl. 4): 211-5.
14. Tradati F, Colombo, Mannucci PM, et al. A prospective multicentre study of hepatocellular carcinoma in Italian haemophiliacs with chronic hepatitis C. *Blood*. 1998;91:1173-7.
15. DiMichele DM, Mirani G, Wilfredo-Canchis P, et al. Transjugular liver biopsy is safe and diagnostic for patients with congenital bleeding disorders and hepatitis C infection. *Haemophilia*. 2003;9:613-8.
16. Wilde JI, Mutimer D, Dolan G, et al. UKHCDO Guidelines on the management of HCV in patients with hereditary bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011;17:e877-e83.
17. Aguilar C, Lucía JF. Is liver biopsy really necessary in haemophiliacs with chronic hepatitis C? *Haemophilia*. 1996;2:260-1.
18. Canavan C, Eisenburg J, Meng L, et al. Ultrasound elastography for fibrosis surveillance is cost effective in patients with chronic hepatitis C virus in the UK. *Dig Dis Sci*. 2013;58:2691-704.
19. Telfer PT, Devereux H, Savage K, et al. Chronic hepatitis C virus infection in haemophilic patients: clinical significance of viral genotype. *Thromb Haemost*. 1995;74:1020-3.
20. Posthouwer D, Fischer K, de Heusden N, et al. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in patients with congenital bleeding disorders: a single-centre experience. *Haemophilia*. 2007;13:98-103.
21. Aguilar C. Potential usefulness of thrombopoietin receptor agonists in haemophiliacs with thrombocytopaenia due to chronic liver disease. *Blood Coag Fibrinol*. 2013;24:231-6.
22. Telfer P. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Haemophilia*. 1995;1 (supl. 4):15-8.
23. Ragni MV, DeVera ME, Roland ME, et al. Liver transplant outcomes in HIV(+) haemophilic men. *Haemophilia*. 2013;19:134-40.

24. Aguilar C, Lucía JF, Simón MA. Ausencia de cronificación de la hepatitis B en pacientes afectados de coagulopatías congénitas. Rev Iberoam Tromb Hemost. 1998;11:67-8.
25. Squadrito G, Cacciola I, Alibrandi A, et al. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. J Hepatol. 2013;59:696-700.

## Riesgo cardiovascular en hemofilia

1. Bilora F, Zanon E, Petrobelli F, et al. Does hemophilia protect against atherosclerosis? A case-control study. *Clin Appl. Thromb. Hemost.* 2006;12:193-198.
2. Sramek A, Reiber JH, Gerrits WB, et al. Decreased coagulability has no clinically relevant effect on atherogenesis: observations in individuals with a hereditary bleeding tendency. *Circulation.* 2001;104:762-767.
3. Kamphuisen PW, ten Cate H. Cardiovascular risk in patients with hemophilia. *Blood* 2014; 123: 1297-1301.
4. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, et al. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia.* 2009;15: 894-899.
5. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, et al. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood.* 2009;114: 5256-5263.
6. Mannucci PM and Mauser-Bunschoten EP. cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. *Haemophilia.* 2010;16 (suppl. 3):58-66.
7. Schutgens REG, Tuinenburg A, Fischer K, et al. Anticoagulation therapy in haemophilia. Managing the unknown. *Hämostaseologie.* 2013;33: 299-304
8. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 349-356.
9. Brasselet C, Tassan S, Nazeyrollas P, et al. Randomised comparison of femoral versus radial approach for percutaneous coronary intervention using abciximab in acute myocardial infarction: results of the FARM1 trial. *Heart.* 2007;93:1556-1561.
10. Schutgens REG, Klamroth R, Pabinger I, et al. on behalf of the Advance Working Group. Management of atrial fibrillation in people with haemophilia – a consensus view by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia.* 2014;20:399-443.

11. Schutgens REG, Klamroth R, Pabinger I, et al. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia*. 2014; 20: 682–686.
12. Tang M, Wierup P, Terp K, et al. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15: 101-107.

## Inhibidores en hemofilia

1. Kempton CL, White GC. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009;113:11-7.
2. Aznar JA, Moret A, Haya S, et al. Fisiopatología y diagnóstico de los inhibidores del FVIII. En: *Inhibidores en hemofilia*. Jiménez Yuste V ed, 2009:59-74.
3. Hay CRM, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and factor IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2006;133:591-605.
4. Bleeding Disorder Statistics for 2011-2012. <http://www.ukhcdo.org/annReport.htm>
5. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, et al. 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;85:560-75.
6. Hay CRM, Ludlam CA, Colvin BT, et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate haemophilia. *Thromb Haemost*. 1998;79:762-6.
7. Thorland EC, Drost JB, Lusher JM, et al. Anaphylactic response to FIX replacement therapy in hemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia*. 1999;5:101-5.
8. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-e47.
9. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition). *Br J Haematol*. 2012;160:153-170.
10. Kasper CK, Aledort L, Aronson D, et al. Proceedings: a more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh*. 1975;34:612.
11. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995;73:247-51.

12. Björkman S. A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing. *Haemophilia*. 2011;17:179-84.
13. Goodeve AC, Peake IR. The molecular basis of hemophilia A: genotype-phenotype relationships and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29:23-30.
14. Hay CR, Ollier W, Pepper L, et al. HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe hemophilia A. UKHCDO Working Party. *Thromb Haemost*. 1997;77:234-7.
15. Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, et al. Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*. 2006;108:3739-45.
16. Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, et al. Polymorphisms in the IL10 but not in the ILbeta and IL4 genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*. 2006;107:3167-72.
17. Astermark J, Wang X, Oldenburg J, et al. Polymorphisms in the CTLA-4 gene and inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5:263-5.
18. Astermark J, Berntorp E, White GC, et al. MIBS Study Group. The Malmö International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2001;7:267-72.
19. Lorenzo JI, López A, Altisent C, et al. Incidence of factor VIII inhibitors in severe hemophilia A: the importance of patient age. *Br J Haematol*. 2001;113:600-3.
20. Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, et al. Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. *Thromb Haemost*. 2003;89:475-9.
21. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109:4648-54.
22. von Auer C, Oldenburg J, von Depka M, et al. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:498-505.

23. Mannucci PM; Gringeri A, Peyvandi F, et al. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey on inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia*. 2007;13: 65-8.
24. Gouw SC, van den Born JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe haemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;168: 231-8. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014;124:3398-408.
25. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014;124:3398-408.
26. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA. et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A. 2000-2011. *Blood*. 2014;124:3389-97.
27. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015 Jan 8;113(4).
28. Gouw S, van den Berg M, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe haemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121:4046-55.
29. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002;296:301-5.
30. Ter Avest PC, Fischer K, Mancuso ME, et al. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. *J Thromb Haemost*. 2008;6:2048-54.
31. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010;16:256-62.
32. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007;13 (Supl.1):1-22.
33. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of FVIII inhibitors—twenty years' 'Bonn protocol'. *Vox Sang*. 1996;70:30-5.

34. Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide and factor VIII. *N Engl J Med.* 1988;318:947-50.
35. van Leeuwen EF, Mauser-Bunschoten EP, van Dijken PJ, et al. Disappearance of factor VIII:C antibodies in patients with haemophilia A upon frequent administration of factor VIII in intermediate or low dose. *Br J Haematol.* 1986;64:291-7.
36. Aznar JA, Jorquera JI, Peiró A, et al. The importance of corticoids added to continued treatment with factor VIII concentrates in the suppression of inhibitors in haemophilia A. *Thromb Haemost.* 1984;51:217-21.
37. DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost.* 2002;87:52-7.
38. Mariani G, Kroner B. Immune tolerance in hemophilia with inhibitors: predictors of success. *Haematologica.* 2001;86:1186-93.
39. Smith MP, Spence KJ, Waters EL, et al. Immune tolerance therapy for haemophilia A patients with acquired factor VIII alloantibodies: comprehensive analysis of experience at a single institution. *Thromb Haemost.* 1999;81:35-8.
40. Hay CR, DiMichele DM, for the International Immune Tolerance Study. The principal results of the Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood.* 2012;119:1335-44.
41. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al. Factor VIII gene mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of patients with severe hemophilia A and high responding inhibitors: *J Thromb Haemost.* 2009;7:1809-15.
42. Kroner BL. Comparison of the International Immune Tolerance Registry and the North American Immune Tolerance registry. *Vox Sang.* 1999;77 (Supl. 1):33-7.
43. Hay CRM, Goldberg I, Foulkes M, et al. on behalf of the International Immune Tolerance Study Group. International prospective randomized immune tolerance (ITI) study: interim analysis of therapeutic efficacy and safety. *Haemophilia.* 2010;16:405.

44. Astermark J, Morado M, Rocino A, et al. European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2006;12:363-71.
45. Gringeri A. VWF/FVIII concentrates in high-risk immunotolerance: the RESIST study. *Haemophilia*. 2007;13 (Supl.5):73-7.
46. Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, et al. Immune tolerance induction with recombinant FVIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica*. 2006;91:558-61.
47. Coppola A, Di Minno MND, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*. 2010;150:515-28.
48. Warrior I. Inhibitors in haemophilia B. In Lee CA, Berntorp E, Hoots WK, ed. *Textbook of hemophilia*. Oxford UK, Malden, MA: Blackwell Publishing, 2005: 97-100.
49. Franchini M, Mengoli C, Lippi G, et al. Immune tolerance with rituximab in congenital haemophilia with inhibitors: a systematic literature review based on individual patients analysis. *Haemophilia*. 2008;14:903-12.
50. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, et al. Platelet activity of high dose FVIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol*. 1997;99:542-7.
51. Butenas S, Brummel KE, Bouchard BA, et al. How factor VIIa works in haemophilia. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1158-60.
52. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven®) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost*. 1998;80:912-8.
53. Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM. Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors: the advantage of early intervention. *Br J Haematol*. 1999;104:22-6.
54. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, et al. A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven®). *J Thromb Haemost*. 2003;1:450-5.

55. Santagostino E, Mancuso EM, Rocino A, et al. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of haemarthroses in haemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2006;4:367-71.
56. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, et al. for the NovoSeven trial (F7HAEM-1510) investigators. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost.* 2006;95:600-5.
57. Young G, Shafer FE, Rojas P, et al. Single 270  $\mu\text{g kg}^{-1}$ -dose rFVIIa vs. standard 90  $\mu\text{g kg}^{-1}$ -dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia.* 2008;14:287-94.
58. Astermark J, Rocino A, von Depka M, et al. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia.* 2007;13:38-45.
59. Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. FEIBA®: Mode of action. *Haemophilia.* 2004;1 (Supl. 2):3-9.
60. Ehrlich HJ, Henil MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA®): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia.* 2002;8:83-90.
61. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1700-8.
62. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, et al. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA® in France in patients with FVIII and FIX inhibitors. French FEIBA® Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost.* 1997;77:1113-9.
63. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109:546-51.
64. Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, et al. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia.* 2007;13:244-8.

65. Allen GA, Hoffman M, Roberts HR, et al. Manipulation of prothrombin concentration improves response to high-dose factor VIIa in a cell-based model of haemophilia. *Br J Haematol.* 2006;134:314-9.
66. Stennicke HR, Ostergaard H, Bayer RJ, et al. Generation and biochemical characterization of glycoPEGylated factor VIIa derivatives. *Thromb Haemost.* 2008;100:920-8.
67. Schulte S. Use of albumin fusion technology to prolong the half-life of recombinant factor VIIa. *Thromb Res.* 2008;122 (Supl. 4):14-9.
68. Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European Study on Orthopaedic Status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2007;13:606-12.
69. Hedner U. Prevention of arthropathy: may it be extrapolated from patients without inhibitors to patients with inhibitors? *Haemophilia.* 2008;14 (Supl. 6):23-27.
70. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1904-13.
71. Sorensen BB, Rao LV, Tornehave D, et al. Antiapoptotic effect of coagulation factor VIIa. *Blood.* 2003;102:1708-1715.
72. Hedner U. Potential role of recombinant factor VIIa in prophylaxis in severe haemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2498-500.
73. Leissinger CA, Gringeri A, Antment B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med.* 2011;365:1684-92.
74. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia.* 2009;15:227-39.
75. Valentino LA, Cooper DL, Goldstein B. Surgical experience with rFVIIa (NovoSeven) in congenital haemophilia A and B patients with inhibitors to factor VIII or IX. *Haemophilia.* 2011;17:579-89.

76. Pruthi RK, Mathew P, Valentino LA, et al. NovoSeven in Surgery Study Investigators. Haemostatic efficacy and safety of bolus and continuous infusion of recombinant factor VIIa are comparable in haemophilia patients with inhibitors undergoing major surgery. Results from an open-label, randomized, multicenter trial. *Thromb Haemost.* 2007;98:726-32.

## Resumen de recomendaciones

### ***Diagnóstico molecular en hemofilia, recomendamos:***

- *La realización del estudio genético-molecular en hemofilia.*

### ***Principios del tratamiento en hemofilia, recomendamos:***

- *El tratamiento precoz de las hemorragias, idealmente antes de las 2 horas desde la aparición de los síntomas, mediante la administración en domicilio de concentrados de factor o desmopresina intranasal.*
- *La administración de factor debe llevarse a cabo siempre que sea posible a través de venas periféricas empleando agujas tipo "palomilla" calibre 23G-25G. Los dispositivos de acceso venoso central deben implantarse siempre que el empleo de venas periféricas sea muy dificultoso.*
- *El tratamiento domiciliario debe ser planificado y controlado por el equipo médico y debe excluir aquellos episodios hemorrágicos graves.*

### ***Tratamiento con concentrados de factor, recomendamos:***

- *El uso de factores recombinantes en hemofilia A y B.*
- *Si un paciente está perfectamente controlado con un factor determinado no debería cambiarse a otro tipo de factor.*
- *En los pacientes con hemofilia e inhibidores recomendamos: a) si el título de inhibidor es bajo seguirán las mismas recomendaciones que en la hemofilia A y B, utilizando dosis más altas de factor; b) en pacientes con alto título de inhibidor el producto recomendado es Factor VII recombinante activado (rFVIIa). Los*

*concentrados de complejos protrombónicos activados (CCPA) representan la alternativa al rFVIIa. En el caso de inmunotolerancia ver el apartado de hemofilia con inhibidor.*

### **Tratamiento del dolor, recomendamos:**

- *Evitar el uso de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con hemofilia. La vía intramuscular está contraindicada.*
- *El paracetamol (solo o en combinación con codeína), los inhibidores de la COX-2 y los opiáceos son los analgésicos recomendados en estos pacientes.*

### **Profilaxis en hemofilia, recomendamos:**

- *Aunque no está del todo definido el momento de inicio de la profilaxis ni cuando terminarlo, el inicio antes de la primera hemartrosis es la referencia. Aunque se haya completado el desarrollo músculo-esquelético recomendamos que esta terapéutica continúe, mientras se pueda, durante toda la vida, ya que los riesgos de hemorragias nunca desaparecen.*
- *Es posible interrumpir la profilaxis en pacientes que hayan comenzado tarde la profilaxis siempre y cuando el perfil hemorrágico sea escaso.*
- *Dados los claros beneficios del tratamiento profiláctico, es fundamental garantizar el cumplimiento terapéutico. Son los padres o tutores los que deben estar totalmente concienciados y ser los encargados de la infusión. A partir de los 10-12 años deben ser los propios enfermos los encargados de la infusión. El autotratamiento domiciliario mejora la calidad de vida. En aquellas épocas de la vida, como la adolescencia, donde el cumplimiento terapéutico puede disminuir, recomendamos atención psicosocial.*

- *Las personas con hemofilia dependen de sus venas como garantía de vida; por ello conviene tenerlas en buen estado, lo que se consigue haciendo que la profilaxis comience de modo centrípeto desde las venas de las manos. En la mayoría de los casos se consigue que la infusión se realice en la misma vena y lugar, lo que da como resultado la formación de una especie de callosidad, la pérdida de gran parte de la sensibilidad, y el marcaje del lugar exacto por el que se deben practicar las infusiones. Este proceso se conoce como “efecto túnel”.*
- *Durante la profilaxis deben cumplimentarse los registros escritos o electrónicos, su tratamiento y el número de lote del concentrado infundido.*
- *El tratamiento profiláctico debe instaurarse con el objetivo de mantener un nivel mínimo de factor para evitar los sangrados.*

### **Cuidados integrales en hemofilia, recomendamos:**

- *Los centros implicados en el tratamiento de los pacientes hemofílicos deben disponer o estar en conexión con unidades de referencia que proporcionen atención integrada por parte de un equipo multidisciplinar con conocimiento del manejo de las coagulopatías congénitas cuyo eje central sea un equipo de hematólogos.*
- *El laboratorio de hemostasia debe también proporcionar soporte diagnóstico de modo ininterrumpido al clínico.*
- *Es importante disponer de guías de manejo de estos pacientes que coordinen la actuación de las unidades de referencia y de los centros periféricos.*

### **Revisiones en hemofilia, recomendamos:**

- *Revisiones semestrales programadas en hemofílicos graves y anuales en hemofílicos moderados y leves.*

- *Deben hacerse revisiones adicionales tras un episodio hemorrágico, tras exposiciones intensivas a factor (por ejemplo intervenciones quirúrgicas o episodios hemorrágicos graves) en hemofílicos leves (sobre todo si tienen alteraciones genéticas de riesgo de aparición de inhibidores) o en casos de cambio de concentrado de factor.*
- *Las revisiones deben incluir como aspectos fundamentales una revisión del estado articular, los episodios hemorrágicos sufridos y su tratamiento y un cribaje de inhibidores.*
- *La monitorización periódica de la adherencia, eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico.*
- *La RMN debe considerarse la técnica radiológica de elección para la monitorización de la artropatía hemofílica por su elevada sensibilidad. La escala radiológica sólo es útil cuando aparece daño óseo. Últimamente, van adquiriendo más protagonismo la ecografía con escalas sencillas como la de Martinoli diseñadas rápidamente en la consulta de hematólogos.*

### **Cirugía en hemofilia, recomendamos:**

- *La realización de cirugía en unidades quirúrgicas especializadas.*
- *Seguir de forma estrecha una pauta de profilaxis.*

### **Tratamiento rehabilitador en hemofilia, recomendamos:**

- *El paciente hemofílico debe ser atendido por rehabilitadores y fisioterapeutas formados en hemofilia dada la especificidad de esta patología.*
- *Todo tipo de maniobras fisioterápicas deben llevarse a cabo bajo una adecuada cobertura hemostática.*
- *Evaluar el estado articular de todos los pacientes, especialmente en el caso de los niños, con una periodicidad mínima anual en la*

*Unidad o Centro Hospitalario de Referencia en Hemofilia. Se realiza mediante evaluación clínica (escala de Arnold y Hilgartner) y por técnicas de imagen como la radiología simple (escala de Pettersson), la ecografía articular o preferentemente la RMN.*

- *Una valoración ortopédica básica anual en niños hemofílicos para detectar otros problemas prevalentes en la población infantil (pie plano, pie cavo, desviaciones del raquis, etc.).*
- *La realización de fisioterapia preventiva, mediante la supervisión de rehabilitadores y fisioterapeutas conocedores de hemofilia, en los pacientes hemofílicos, especialmente niños en profilaxis, para conseguir fortalecimiento muscular y prevención de lesiones agudas.*

### **Actividad física en hemofilia, recomendamos:**

- *La promoción de la actividad física de los pacientes hemofílicos mediante la práctica de deportes que eviten un contacto físico intenso o sean traumáticos para las articulaciones y bajo la supervisión de personal entrenado en hemofilia.*

### **Atención psicosocial en hemofilia, recomendamos:**

- *La atención psicosocial desde muy temprano y con seguimiento de: a) ayuda a los padres a aceptar el diagnóstico; b) proporcionar la información básica a los familiares; c) desarrollar la confianza del niño en sí mismo; d) fomentar la autoconfianza y la responsabilidad; y f) conseguir una autonomía e independencia creciente.*

### **Salud bucodental en hemofilia, recomendamos:**

- *Una buena higiene bucodental y revisiones odontológicas periódicas.*

- *Toda intervención dentaria debe ser valorada por el hematólogo para planificar la necesidad y el tipo de tratamiento previo.*
- *Se necesita tratamiento prohemostático con factor o desmopresina para extracciones dentarias, infiltraciones e inyecciones intrapapilares e intraligamentarias. El ácido tranexámico en enjuagues y las medidas hemostáticas locales deben emplearse como medidas hemostáticas coadyuvantes.*
- *Los pacientes con prótesis articulares deben recibir profilaxis antibiótica.*
- *Se debe informar al dentista o hematólogo de cualquier inflamación local, disfagia o ronquera que aparezca tras una extracción dentaria.*

### **Vacunación en hemofilia, recomendamos:**

- *La vacunación frente a la hepatitis A y B en pacientes hemofílicos.*
- *La vía de elección para la administración de las vacunas es la subcutánea (evita la necesidad de tratamiento sustitutivo concomitante).*

### **Consejo genético / diagnóstico prenatal en hemofilia, recomendamos:**

- *La realización de estudio molecular para la detección de portadoras.*
- *Debe determinarse los niveles de factor en portadoras confirmadas o posibles de hemofilia.*
- *En caso de que los mismos se sitúen por debajo de 30% su comportamiento clínico es como el de una hemofilia leve. En caso de que sean inferiores al 50% precisarán tratamiento sustitutivo antes de intervenciones quirúrgicas, partos o técnicas invasivas.*

- *La realización de diagnóstico prenatal en un centro con experiencia.*
- *El sexo fetal puede averiguarse mediante la detección del cromosoma Y por PCR en sangre materna a las 7-9 semanas de gestación o por ecografía obstétrica a la 11ª semana.*
- *La biopsia de vellosidades coriónicas es el principal método de diagnóstico prenatal y puede realizarse entre la 9ª y 14ª semana de gestación.*
- *La amniocentesis puede realizarse entre las 15-17 semanas de gestación.*

### **Parto de niños con hemofilia confirmada o sospecha, recomendamos:**

- *Todas las técnicas invasivas mencionadas pueden complicarse con hemorragia feto materna, por lo que debe administrarse una dosis de gammaglobulina anti-D a mujeres Rh negativas. El parto debe llevarse a cabo por la vía que aconsejen las circunstancias obstétricas y del modo menos traumático posible.*
- *Debe evitarse el empleo de fórceps, ventosas, procedimientos invasivos (toma de muestras o colocación de electrodos a partir del cuero cabelludo fetal).*
- *No existe indicación de administrar una dosis de factor al nacimiento de modo rutinario, a no ser que haya existido algún tipo de maniobra traumática durante el parto.*
- *Deben medirse los niveles de factor durante el tercer trimestre de la gestación. En portadoras con niveles de factor <50% debe administrarse tratamiento sustitutivo antes del parto.*
- *La anestesia epidural no está contraindicada siempre que los niveles de factor sean >50% o se haya realizado un tratamiento sustitutivo correcto.*

## ***Infecciones víricas en hemofilia, recomendamos:***

- *Realizar un seguimiento semestral de serologías víricas (VIH, hepatitis B y C) a hemofílicos graves que estén recibiendo tratamiento o anual en moderados/leves que hayan recibido tratamiento durante el año anterior.*
- *Es recomendable realizar evaluación de la respuesta a la vacuna de la hepatitis B, en especial a pacientes VIH positivos.*
- *En pacientes VIH positivos debe determinarse la viremia del VHC por PCR con independencia de la existencia o no de anticuerpos anti-VHC.*
- *Realizar un seguimiento semestral de serologías víricas (VIH, hepatitis B y C) a hemofílicos graves que estén recibiendo tratamiento con productos plasmáticos o anual en moderados/leves que hayan recibido tratamiento durante el año anterior.*
- *Es recomendable realizar evaluación de la respuesta a la vacuna de la hepatitis B, en especial a pacientes VIH positivos.*
- *En pacientes VIH positivos debe determinarse la viremia del VHC por PCR con independencia de la existencia o no de anticuerpos anti-VHC.*
- *Las directrices de tratamiento en pacientes VIH positivos con hemofilia son similares a las seguidas en pacientes VIH negativos con hemofilia de la misma gravedad.*
- *Puede existir una respuesta pobre a las vacunas administradas en estos pacientes.*
- *Los esquemas de tratamiento antirretroviral de alta eficacia deberían evitar la zidovudina, la didanosina, la estavudina y, en lo posible, el abacavir.*
- *El estudio diagnóstico de la infección por VHC incluye serología anti-VHC, PCR-VHC, genotipo VHC, pruebas de función hepática, estudio histológico, biopsia hepática o, preferiblemente, Fibroscan® (elastografía ecográfica de transición).*

- *Al igual que en pacientes sin hemofilia, considerar en hemofílicos los nuevos fármacos anti-VHC tipo Sofosbuvir, en aquellas situaciones clínicas en las que exista necesidad de tratamiento con este tipo de fármacos.*
- *El seguimiento y tratamiento de estos pacientes debe llevarse a cabo por parte de un especialista en patología hepática.*
- *Debe evitarse la biopsia hepática en hemofílicos con hepatopatía crónica C debido al elevado riesgo hemorrágico.*
- *En caso de considerarse necesaria la vía transyugular es de elección en estos pacientes.*
- *La valoración histológica puede ser sustituida en hemofílicos por las pruebas de función hepática, el genotipo del VHC, carga viral y ecografía abdominal o, preferentemente, Fibroscan® (elastografía ecográfica de transición).*
- *En hemofílicos con hepatopatía crónica C avanzada pueden existir déficits hemostáticos asociados que precisen corrección en caso de hemorragia o con anterioridad a cirugía.*
- *La transmisión sexual de la infección por el VHC es muy poco frecuente, especialmente en pacientes con pareja estable y VIH-negativos.*
- *El seguimiento de los hemofílicos con infección crónica por VHC incluye una revisión cada 6 meses que incluya hemograma, pruebas de coagulación y función hepática, alfa-fetoproteína y ecografía abdominal (en los casos de fibrosis avanzada o cirrosis), Fibroscan® anual o bienal (en dependencia de los factores pronósticos de cada paciente) o ecografía abdominal y endoscopia de control anual (en los casos con varices esofágicas) o trienal (en los pacientes con cirrosis diagnosticada por biopsia hepática o Fibroscan® sin evidencia de varices esofágicas).*
- *Debe continuarse el seguimiento semestral de aquellos pacientes con cirrosis que tienen una respuesta favorable al tratamiento*

*antivirico específico puesto que en ellos el riesgo de hepatocarcinoma persiste tras conseguirse dicha respuesta.*

- *El tratamiento estándar de la infección crónica en hemofílicos hasta el momento es la combinación de interferón pegilado y ribavirina.*
- *Aquellos pacientes con viremia circulante y transaminasas persistentemente normales deben ser seguidos sin necesidad de tratamiento.*
- *Los pacientes con signos clínicos de insuficiencia hepática no deberían recibir tratamiento con interferón + ribavirina debido al riesgo de efectos adversos graves.*
- *Los pacientes coinfectados por el VIH deberían recibir tratamiento frente al VHC siempre la infección por el VIH se encuentre en tratamiento antirretroviral de alta eficacia, su carga viral se encuentre suprimida y sus recuentos de linfocitos CD4 sean normales.*
- *El trasplante hepático ortotópico está indicado en estadios finales de hepatopatía o en pacientes con hepatocarcinoma.*

### **Riesgo cardiovascular en hemofilia, recomendamos:**

- *Los pacientes hemofílicos leves o en aquellos que reciben profilaxis con concentrado de factor pueden recibir aspirina (100 mg/día) por un tiempo indefinido.*
- *Durante el tratamiento con aspirina el nivel valle de factor deseable es de 5%. Por tanto, es necesario administrar 25-40 UI/kg de FVIII cada 48 horas (25-50 UI/kg de FIX 2-3 veces por semana en hemofilia moderada y grave).*
- *Durante el procedimiento de ACTP diagnóstica o ACTP con stent no fármaco activo recomendamos 40 UI/kg de FVIII o 80 UI/kg de FIX en bolo previo al procedimiento seguido de 20 UI/kg de FVIII (30 UI/kg de FIX) a las 12 horas con el objetivo de mantener un nivel pico de factor del 80%.*

- *En la ACTP con stent no fármaco activo recomendamos 40 UI/kg de FVIII o 80 UI/kg de FIX en bolo previo al procedimiento seguido de 20 UI/kg de FVIII (30 UI/kg de FIX) a las 12 horas con el objetivo de mantener un nivel valle de factor del 80%.*
- *Durante el tratamiento con doble antiagregación plaquetaria (aspirina + inhibidor P2Y12) el nivel valle de factor deseable es de 30%. Por tanto, es necesario administrar 50 UI/ kg de FVIII (60-70 UI/kg de FIX) cada 48 horas. El ticagrelor, por tener un efecto reversible, podría ser ventajoso en los pacientes hemofílicos.*
- *Durante el tratamiento con antiagregación plaquetaria simple el nivel valle de factor deseable es de 5%. Por tanto, es necesario administrar 25-40 UI kg de FVIII cada 48 horas (25-50 UI/kg de FIX 2-3 veces por semana).*
- *Durante la fibrinólisis recomendamos 40 UI/kg de FVIII o 80 UI/kg de FIX en bolo previo al procedimiento seguido de una infusión continua de 3 UI/kg/h de FVIII o FIX ó 20 UI/kg de FVIII (30 UI/kg de FIX) cada 12 horas durante 48 horas.*
- *Evaluar la necesidad de profilaxis antitrombótica en pacientes hemofílicos con FA según los niveles basales de FVIII / FIX y el riesgo cardioembólico evaluado mediante la escala CHADS2.*
- *En pacientes con nivel basal de FVIII / FIX > 30 UI/dl recibirán aspirina si el CHADS2 < 2 o antivitaminas K/inhibidores directos de la coagulación si el CHADS2 es ≥ 2.*
- *En pacientes con nivel basal de FVIII / FIX entre 5 -30 UI/dl recibirán aspirina, independientemente del riesgo cardioembólico.*
- *En pacientes con nivel basal de FVIII / FIX entre 1 – 5 UI/dl recibirán aspirina si el CHADS2 ≥ 2. Los pacientes con CHADS2 < 2 no serían candidatos a tratamiento antitrombótico.*
- *En pacientes con nivel basal de FVIII / FIX < 1% no recomendamos tratamiento antitrombótico si los pacientes hemofílicos no están en un programa regular de profilaxis con concentrado de factor. En caso de seguir una profilaxis con concentrado de factor*

la profilaxis antitrombótica se realizará de una manera similar a los pacientes con nivel basal de FVIII / FIX entre 1 – 5 UI/dl.

- *Pacientes hemofílicos con FA candidatos a cardioversión eléctrica, si le FA tiene una duración inferior a 48 horas no necesitan tratamiento antitrombótico ni antes, durante o después de la cardioversión. Para FA de duración superior a 48 horas recomendamos: a) realización de una ecocardiografía transtorácica para descartar la presencia de trombo auricular; b) anticoagulación con HBPM / HNF a dosis terapéuticas y mantener un nivel de FVIII / FIX > 80 UI/dl durante la cardioversión y 5 días después de la misma; c) seguir con AVK y mantener niveles de FVIII / FIX > 30 UI/dl durante 4 semanas posteriores a la cardioversión. El manejo de la profilaxis antitrombótica a largo plazo se realizará según los niveles basales de FVIII / FIX y escala CHADS2.*
- *Recomendamos la corrección completa del factor de coagulación deficiente en la cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea. El concentrado de factor debe administrarse al menos durante 10 días para evitar el sangrado diferido.*
- *Con el tratamiento profiláctico propuesto, los pacientes deben recibir tratamiento antitrombótico. Se sugiere la administración de HBPM durante 10 días y posteriormente aspirina en la cirugía de bypass coronario. Tras ese tiempo recomendamos la administración de dicumarínicos (INR 2-3) durante 3 meses. Durante el tratamiento con dicumarínicos se requiere un nivel de factor > 5%.*

### **Hemofilia con inhibidor, recomendamos:**

- *La administración de las primeras 20 dosis de FIX en hemofílicos B con inhibidor en el hospital debido a la posibilidad de reacciones anafilácticas (sobre todo en casos genéticamente predispuestos, con grandes deleciones).*
- *Hacer un cribaje de inhibidores mensualmente durante las primeras 50 exposiciones y cada 3 meses entre los días 50 y 150;*

posteriormente cada 6 meses en hemofílicos A graves indefinidamente. En hemofilia B tras la exposición 150 sólo se debe hacer si está clínicamente indicado.

- Debe hacerse un cribaje de inhibidores con anterioridad a cualquier cirugía o exploración invasiva.
- Debe hacerse un cribaje trimestral de inhibidores durante los primeros 6 meses tras un cambio de tratamiento.
- Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia moderada o leve tras una exposición intensiva (4 semanas después).
- Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia moderada o leve después de cada exposición al factor en caso de existir mutaciones con riesgo aumentado de formación de inhibidores o historia familiar de inhibidores.
- Debe hacerse un cribaje de inhibidores en hemofilia B después de la aparición de una reacción anafiláctica (antes de administrar de nuevo FIX).
- El diagnóstico de laboratorio de los inhibidores frente al FVIII y FIX mediante el método Bethesda, preferiblemente aplicando la modificación de Nijmegen.
- Un inhibidor con un título  $\geq 0.6$  UI/ml debe considerarse como clínicamente significativo.
- La vida media del FVIII indicativa de la existencia de un inhibidor debe ser  $< 7$  horas.
- Sugerimos una forma pragmática de valorar de modo subrogado la farmacocinética normal puede considerarse un valor  $\geq 1$  UI/dl a las 48 h en un individuo que recibe una profilaxis estándar (20-50 UI/kg a días alternos).
- La recuperación *in vitro* no es método útil para la valoración de la potencia de un inhibidor pero es útil para guiar el tratamiento sustitutivo.

- *Realizar estudio genético en todos los pacientes en el momento del diagnóstico de la hemofilia A y B con el fin de estimar el riesgo de desarrollo de inhibidores en cada paciente.*
- *Evaluar el perfil de riesgo de aparición de inhibidores al diagnóstico de la hemofilia.*
- *No existe evidencia de que los concentrados de FVIII recombinantes aumenten el riesgo de aparición de inhibidores, por lo que estos son la primera opción terapéutica.*
- *El tratamiento profiláctico reduce la incidencia de aparición de inhibidores, sobre todo en pacientes con perfil genético de bajo riesgo, por lo que es el tratamiento estándar.*
- *Debe evitarse en lo posible la exposición intensiva al factor (>3-5 días) durante las primeras exposiciones al mismo.*
- *Debe evitarse en lo posible la exposición a FVIII/FIX de modo concomitante con procesos inflamatorios agudos (infecciones, vacunas) o que supongan destrucción tisular (cirugía, extravasación de factor). Deben administrarse las vacunas por vía subcutánea por este motivo.*
- *La dosis profiláctica (intensidad de la profilaxis) inicial no parece determinar el grado de protección de desarrollo del inhibidor.*
- *Todo paciente con hemofilia A que desarrolla un inhibidor éste interfiere con la profilaxis o el tratamiento de los episodios hemorrágicos con dosis habituales de FVIII.*
- *Los TIT deben ser instaurados y monitorizados por o en coordinación con centros de referencia para el tratamiento de la hemofilia.*
- *La erradicación del inhibidor requiere el empleo de concentrados de factor de modo prolongado y siguiendo rigurosamente un protocolo terapéutico. Las posibilidades de respuesta se sitúan en torno a un 70-80%.*
- *Debe evitarse la interrupción del TIT puesto que esto reduce las posibilidades de erradicación del inhibidor.*

- *El proceso con éxito de erradicación del inhibidor debe seguir unos pasos secuenciales: erradicación del inhibidor (comprobada mediante el método Bethesda), normalización de la recuperación del factor (>66%), normalización de la vida media del factor (>6-7 h en el caso del FVIII) y, por último, ausencia de respuesta anamnéstica cuando el paciente se ve expuesto de nuevo al factor.*
- *Las probabilidades de éxito de la TIT pueden estimarse valorando los títulos más altos detectados durante la evolución del inhibidor y los títulos al inicio del TIT (buen pronóstico: <200 UB/ml y <10 UB/ml, respectivamente).*
- *El TIT debe iniciarse lo antes posible una vez realizado el diagnóstico del inhibidor una vez que el título del mismo cae <10 UB/ml.*
- *Si el título del inhibidor al diagnóstico es >10 UB/ml el inicio debe demorarse hasta que cae <10 UB/ml (o idealmente <5 UB/ml), tratando durante ese período los episodios hemorrágicos con agentes bypass (preferentemente rFVIIa). Si esto no ocurre en 12 meses el TIT debe iniciarse.*
- *El empleo de protocolos de TIT que incluyan dosis altas o bajas de FVIII se relaciona con los factores pronósticos existentes al inicio del tratamiento.*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT es >10 UB/ml o el título máximo >200 UB/ml deben administrarse dosis altas de FVIII (200 UI/kg/día).*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT es 5-10 UB/ml o el título máximo 5-200 UB/ml deben administrarse dosis de 100 UI/kg/día. En caso de que existan complicaciones hemorrágicas o el título del inhibidor se eleve >200 UB/ml las dosis deben elevarse a 200 UI/kg/día.*
- *Si el título del inhibidor al inicio del TIT es <5 UB/ml o el título máximo <5 UB/ml deben administrarse dosis bajas de FVIII (50 UI/kg a días alternos). En el caso de que se produzcan episodios hemorrágicos la misma dosis puede administrarse a diario y si*

*esto no es eficaz o bien el título del inhibidor se eleva >40 UB/ml debe aumentarse la dosis a 200 UI/kg/día.*

- *En general debe continuarse o realizar el TIT con el mismo concentrado que desarrollo el inhibidor independientemente de si este es plasmático o recombinante.*
- *Las infecciones de los dispositivos de acceso venoso central pueden aumentar los títulos del inhibidor, sobre todo en casos los casos de mal pronóstico. Los reservorios para acceso venoso central son de elección frente a los catéteres centrales tipo Hickman o Broviac por ser de menor riesgo infeccioso.*
- *Mantener la TIT durante un mínimo de 1 año, si bien puede mantenerse hasta 2-3 años en caso de evolución lenta pero favorable de la respuesta.*
- *El TIT puede considerarse fracasado si cada 6 meses no se reducen los títulos del inhibidor al menos un 20% una vez alcanzado el título máximo o no se cumplen los criterios de respuesta parcial o se alcanza una respuesta completa tras 33 meses de ITI.*
- *En caso de fracaso del tratamiento deben aumentarse las dosis (a 200 UI/kg) o cambiar a un tratamiento de 2ª línea si ya se estaba en ese nivel de dosis (concentrados plasmáticos ricos en factor von Willebrand, rituximab o suspensión del TIT). Si al cabo de 6 meses de cambiar de estrategia terapéutica no se produce una respuesta satisfactoria debe suspenderse el TIT.*
- *El uso de tratamientos inmunosupresores en segunda línea ha demostrado buenos resultados.*
- *Una vez alcanzada la inmunotolerancia de modo completo pueden reducirse las dosis, pasando a un tratamiento profiláctico convencional o mantener el tratamiento con intensidad completa hasta alcanzar una vida media del FVIII >7 h.*
- *Una vez diagnosticado el inhibidor deben determinarse los títulos del mismo semanalmente con objeto de conocer el pico máximo,*

*para pasar a ser posteriormente mensual. Tras alcanzar la inmunotolerancia puede hacerse un seguimiento mensual (que incluya también niveles mínimos de FVIII) durante 6 meses y después bimensual hasta llegar a 1 año.*

- En hemofilia A moderada o leve la tasa de éxito de los TIT es escasa, por lo que pueden bien tratarse los episodios hemorrágicos con agentes bypass sin iniciar TIT o emplear un esquema de dosis bajas. Pueden intentarse mejorar los resultados con tratamientos inmunosupresores.*
- En hemofilia B el TIT debe plantearse cuidadosamente, puesto que la posibilidad de éxito es baja (15-30%) y pueden producirse reacciones anafilácticas y síndrome nefrótico como complicaciones del mismo. Los tratamientos inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato, corticoides, inmunoglobulinas) pueden también en casos aislados mejorar los resultados en asociación con el TIT.*
- El rituximab puede emplearse por uso compasivo en pacientes con inhibidor y hemofilia A grave en los que el TIT de primera línea ha fracasado o en pacientes con hemofilia A moderada o grave.*
- El título del inhibidor es el factor más determinante para decidir el tipo de tratamiento a emplear para los episodios hemorrágicos.*
- Los hemofílicos A graves con inhibidores de alta respuesta deben tratarse con alguno de los agentes bypass. Si los títulos son bajos o los anticuerpos de baja respuesta pueden emplearse dosis elevadas de FVIII/FIX acortando el intervalo entre dosis.*
- En hemofílicos A leves con inhibidor debe evitarse en lo posible la exposición a FVIII debido a la posibilidad de elevación de los títulos del mismo. El ácido tranexámico posee una acción sinérgica (está contraindicado en hematurias).*
- No existen métodos de laboratorio adecuados para la monitorización de la acción de ninguno de los agentes bypass en la prác-*

*tica clínica. La valoración de su eficacia debe basarse en criterios clínicos.*

- *La precocidad en el tratamiento es el factor (óptimo 2 h) más determinante del éxito del mismo por lo que el tratamiento domiciliario debe ser la opción principal. Una vez administrado el tratamiento debe acudir al hospital para valoración por un especialista local en hemofilia.*
- *La dosis habitual de rFVIIa para el tratamiento de episodios hemorrágicos es 90 µg/kg en 1-3 dosis.*
- *El uso de megadosis de rFVIIa (270 µg/kg) en dosis única constituye una alternativa a las dosis estándar del mismo. Con respecto a esta su eficacia y seguridad son similares, su efecto más rápido y ofrecen beneficio en calidad de vida; no parecen suponer mayor consumo de rFVIIa que la pauta habitual. No existen estudios que comparen directamente ambas pautas.*
- *El rFVIIa es el tratamiento de elección en hemofilia B al evitar las posibles reacciones alérgicas/anafilácticas del uso de concentrados que contengan FIX.*
- *La dosis de FEIBA® a emplear es de 50-100 UI/kg en dosis única para los hemartros. Puede repetirse la dosis si al cabo de 8h no se ha apreciado mejoría clínica, siempre sin superar las 200 UI/kg/día.*
- *En caso de ineficacia de cualquiera de los dos productos debe tratar de conseguirse la hemostasia con el otro.*
- *Le eficacia clínica de FEIBA® y del rFVIIa se consideran similares con los datos disponibles en la actualidad.*
- *El tratamiento secuencial con FEIBA® y rFVIIa debe emplearse únicamente en casos de sangrado de riesgo vital que no haya respondido a ninguno de ambos agentes bypass empleados en solitario.*

- *El tratamiento profiláctico tanto con FEIBA® (85 UI/kg 3 veces por semana) como el rFVIIa (90 µg/kg/día) son capaces de reducir el número de episodios hemorrágicos en torno a un 50% y 60% respectivamente.*
- *La indicación para el inicio del tratamiento profiláctico en pacientes con inhibidor es en niños sin artropatía desde el diagnóstico del inhibidor o adultos con sangrados recurrentes que afectan a su calidad de vida (impiden el desarrollo de una vida normal) o artropatía en evolución.*
- *En pacientes que se encuentran a la espera de iniciar un TIT el rFVIIa se considera el tratamiento de elección.*
- *Si el esquema de profilaxis inicial fracasa el aumento de la frecuencia de infusión es probablemente más eficaz que aumentar las dosis.*
- *En pacientes en TIT el tratamiento debe mantenerse hasta la desaparición del inhibidor y la normalización de la recuperación del FVIII, siempre que no existan sangrados intercurrentes.*
- *La cirugía programada en pacientes con inhibidores (sobre todo de alta respuesta) debe realizarse únicamente en aquellos casos que sean estrictamente necesarios y en centros de referencia con amplia experiencia en la misma (Hospital La Paz de Madrid).*
- *Se pueden emplear FVIII/FIX en casos de inhibidores de baja respuesta si se pueden alcanzar niveles plasmáticos suficientes de estos factores.*
- *En casos de inhibidores de título alto o alta respuesta pueden emplearse tanto rFVIIa como FEIBA® a las dosis aprobadas. En caso de fracaso de unos de ellos puede emplearse el otro.*
- *La profilaxis antitrombótica farmacológica y la anestesia epidural se encuentran contraindicadas en este contexto.*





ASOCIACIÓN CASTELLANO-LEONESA  
DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA