

# Hemofilia

Jaime García-Chávez<sup>1</sup> y Abraham Majluf-Cruz<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Hemostasia y Trombosis, UMAE Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS; <sup>2</sup>Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS

## Resumen

La hemofilia es una enfermedad devastadora de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X, en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX. Algunas mutaciones específicas de estos genes condicionan la aparición de la hemofilia A (HA) o B (HB). Ya que la hemofilia está ligada al cromosoma X con un patrón recesivo, solo se manifiesta en los varones, aunque las mujeres son las portadoras. En México se estiman casi 6,300 casos. De los registros de otros países sabemos que las diferencias en el acceso al tratamiento condicionan distintos patrones de evolución de los enfermos. Es oportuno resaltar que, mundialmente, solo 30% de los pacientes reciben un tratamiento óptimo. La hemofilia limita todos los aspectos de su vida, y a pesar de su prevalencia baja impacta duramente los sistemas de salud. La profilaxis primaria es el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave, ya que disminuye la hemorragia articular, mejora la calidad de vida y quizá reduce el riesgo de desarrollar inhibidores. En el adulto el dilema es cómo aplicar profilaxis óptima al menor costo posible. Esta revisión aborda aspectos generales de la hemofilia con énfasis en el diagnóstico y tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Hemofilia A. Hemofilia B. Cromosoma X. Hemorragia. Profilaxis primaria en hemofilia.

## Abstract

Hemophilia is a devastating inherited disease with an X-linked recessive pattern. Genes encoding for the hemostatic factors VIII and IX are located in the X chromosome. Specific mutations in these genes are responsible for two different diseases called hemophilia A (HA) or B (HB). Because hemophilia has a recessive pattern it is clinically evident only in men being women the carriers of the disease. It is estimated that almost 6,300 hemophiliacs live in Mexico. Derived from information from international registries we know that differences in the access to treatment are responsible for the different evolution patterns observed in the patients. It should be mentioned that only 30% of the patients worldwide receive an optimal treatment. Hemophilia represents a limitation for all aspects of life and despite its low incidence it severely impacts the health systems. Primary prophylaxis is the gold standard of the treatment because it lowers the incidence of hemarthrosis, improves the quality of life and, perhaps, reduces the risk for developing inhibitors. In adult patients the dilemma is how to reach optimal prophylaxis at the lowest cost as possible. This review attends to the general aspects of the disease focusing on those related to the diagnosis and treatment.

**KEY WORDS:** Hemophilia A. Hemophilia B. Chromosome X. Hemorrhage. Primary prophylaxis in hemophilia.

## Introducción

La hemofilia es una enfermedad de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X, en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII

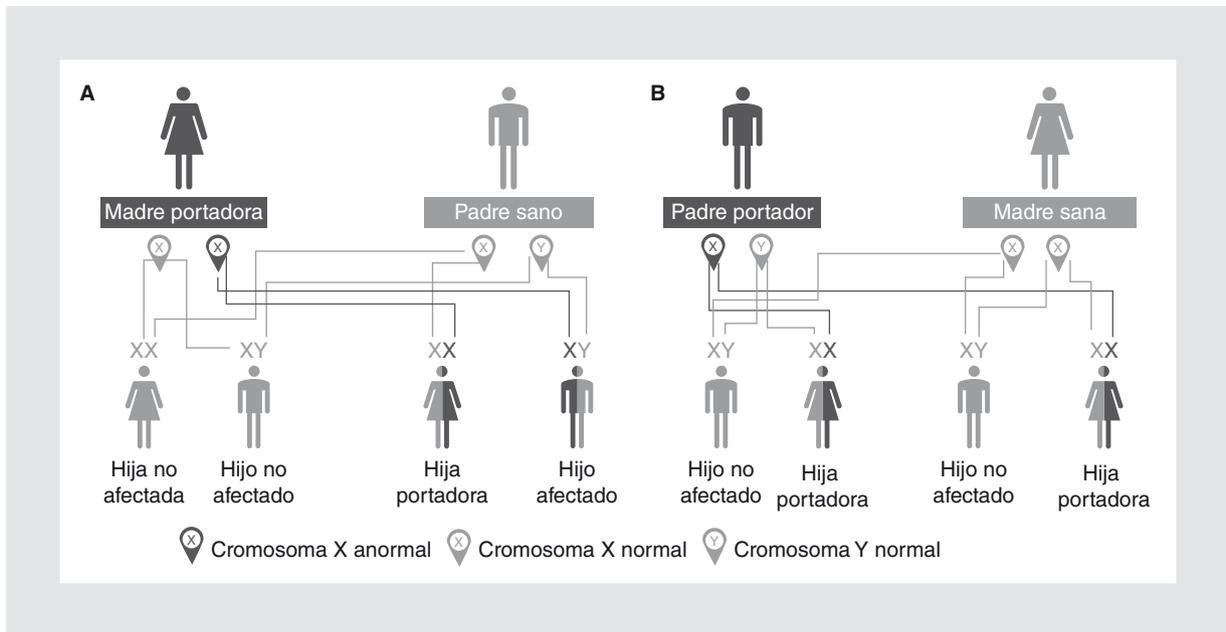
y IX. Algunas alteraciones estructurales o moleculares de dichos genes condicionan una deficiencia cuantitativa o funcional del factor VIII (FVIII) en la HA, llamada también «hemofilia clásica», y del factor IX (FIX) en la HB o «enfermedad de Christmas». La enfermedad es heredada en el 70% de los casos; en el otro 30% es consecuencia de una mutación *de novo* cuyo *propositus* la heredará a su descendencia con el mismo patrón recesivo ligado a X<sup>1</sup>. Debido a que la

### Correspondencia:

\*Abraham Majluf-Cruz  
Apartado Postal 12-1100  
México, D.F.  
E-mail: amajlufc@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 12-03-2013

Fecha de aceptación: 12-03-2013



**Figura 1.** Patrones de herencia en hemofilia.

hemofilia está ligada a este cromosoma con un patrón recesivo, se manifiesta clínicamente solo en los varones (Fig. 1); las mujeres son las portadoras, si bien, excepcionalmente, la padecen bajo condicionantes muy especiales, cuya explicación escapa a esta revisión. Las alteraciones cromosómicas son, generalmente, mutaciones puntuales en 46% de los casos, rearrreglos (inversiones) en 42%, deleciones en 8%, y mutaciones no identificadas en 4%. La prevalencia mundial aproximada es de 1 caso/10,000 varones para la HA y de 1/50,000 para la HB. De acuerdo con estas cifras, se calcula que en el mundo hay cerca de 400,000 personas con hemofilia<sup>1</sup>. Bajo este supuesto, en México se estima un número aproximado de 6,300 casos; la cifra exacta no la conocemos debido a que aún no tenemos un registro nacional confiable que nos permita un diagnóstico epidemiológico preciso. El censo de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana registró en 2010 solo 4,527 casos, situación que supone un subregistro de casi 34%. Para las personas con hemofilia, la enfermedad representa una limitante en todos los aspectos de su vida biológica, psicológica y social. A pesar de tener una prevalencia baja, tiene un impacto alto en la sociedad y los sistemas de salud del país.

Aunque tocamos aspectos generales de la hemofilia, en esta revisión ponemos énfasis en los apartados del diagnóstico y tratamiento, toda vez que es en estos campos donde hay que resaltar los conceptos de actualidad.

La hemofilia está marcada por anécdotas clásicas en la historia de la medicina. Por ejemplo, en los tiempos de la reina Victoria, se creía que se trataba de una enfermedad «real», prevalente solo en las monarquías, ya que el fenotipo se expresaba notoriamente entre las familias reales (razón que por sí misma le daba más resonancia). Hoy sabemos que la hemofilia tiene una distribución casi mundial con casos documentados en todas las razas y etnias. Los registros más antiguos se remontan al Talmud y a los papiros egipcios, en los cuales se describen casos que, a la luz del conocimiento actual, podrían ubicarse como sujetos con hemofilia. Desde entonces, poco se avanzó hasta mediados del siglo XX, cuando se dilucidó la diferencia entre la HA y la HB; también por esa época se consolidó al plasma como una terapia efectiva, un avance terapéutico notable con repercusiones en el pronóstico del paciente. En la década de 1940 se avanzó en el entendimiento de la genética, fisiopatología y epidemiología, pero sobre todo en el tratamiento. Hoy están disponibles medicamentos y esquemas terapéuticos que han redundado en una mejoría significativa en la calidad y esperanza de vida para los pacientes, logrando prácticamente igualar a la de los sujetos sin la enfermedad.

Los registros nacionales en Europa y en EE.UU. aportan información valiosa acerca del comportamiento epidemiológico de la enfermedad, al tiempo que dejan ver claramente cómo las diferencias en la accesibilidad al tratamiento condicionan los distintos patrones de evolución clínica entre las distintas economías

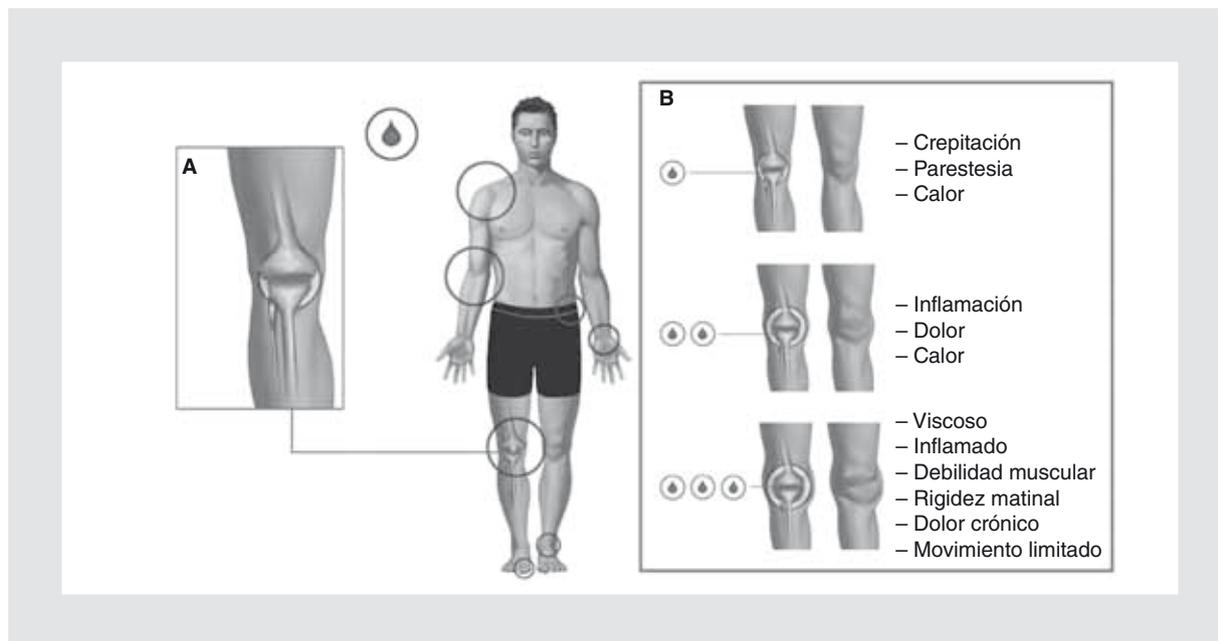


Figura 2. A: principales sitios de afección articular en la hemofilia. B: el proceso de afección articular crónica en la hemofilia.

mundiales. Es oportuno resaltar que, en el mundo, solo 30% de los pacientes reciben un tratamiento óptimo<sup>2</sup>.

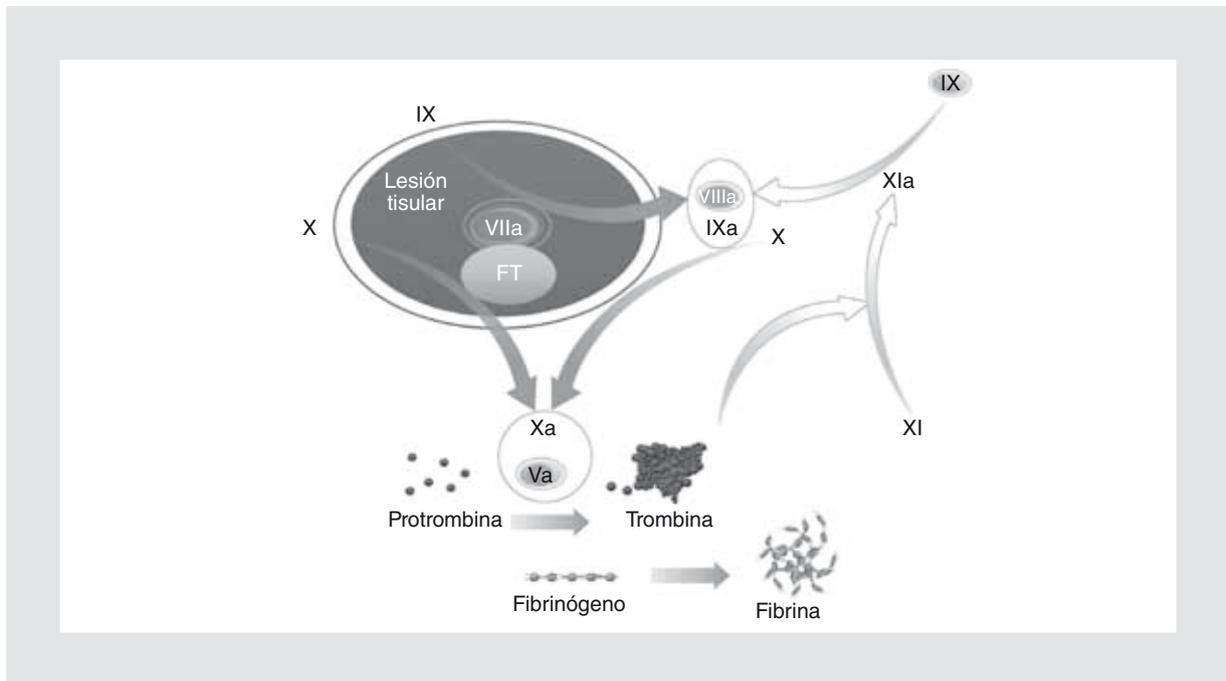
### Cuadro clínico

Hemartrosis, hematomas musculares profundos y hemorragias cerebrales constituyen 95% de las hemorragias del hemofílico, aunque pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, potencialmente. Las hemorragias más frecuentes son, por mucho, las hemartrosis (en las articulaciones de carga: rodillas, tobillos y codos), y le siguen los hematomas musculares superficiales y profundos. El 70% de los casos tienen claramente el fenotipo de la enfermedad en sus ascendientes varones, de ahí la importancia de la anamnesis dirigida en este sentido. La hemorragia de la hemofilia suele ser tardía, es decir, no sigue inmediatamente a la lesión, sino que inicia unos minutos después del traumatismo; esto se explica porque el paciente tiene íntegra la hemostasia primaria. Las epistaxis, gingivorragias y hemorragias de mucosas son más propias de afecciones hemostáticas primarias como las trombocitopatías y la enfermedad de von Willebrand (EwV).

Las hemofilias se caracterizan clínicamente por una tendencia hemorrágica proporcional al grado de deficiencia del factor hemostático, aunque suele haber excepciones<sup>3</sup>. El nivel funcional del factor deficiente permite clasificar la enfermedad en: grave (< 1% de la actividad), moderada (entre 1-5%) y leve (entre 5-40%).

En los casos graves, la hemorragia suele ocurrir en forma espontánea y reiterativa (sobre todo articular) (Fig. 2 A). En la hemofilia grave, las hemartrosis inician generalmente en los primeros 2 años de vida como efecto del aumento de la movilidad y estrés articular. La hemorragia reiterativa a partir de los vasos sinoviales hacia el espacio intraarticular propicia el depósito de hierro, que dispara una reacción inflamatoria y oxidativa mediada por citocinas, la cual resulta en proliferación vascular (Fig. 2 B)<sup>4</sup>. Este círculo vicioso promueve la hipertrofia sinovial y predispone a las hemartrosis repetitivas en la misma articulación (articulación «blanco»), que finalmente lleva a la incapacidad locomotora del paciente conocida como artropatía hemofílica.

Aunque el patrón hemorrágico varía entre los pacientes, la mayoría tiene 10-15 hemartrosis/año. La gravedad de la artropatía y la disfunción subsecuente se asocian con la frecuencia hemorrágica y con el número total de hemartrosis, tal y como se evalúa en dos escalas de daño articular (Joint y Pettersson)<sup>5,6</sup>. Clínica y radiológicamente, 50% de los casos graves tienen degeneración articular en los 6 años siguientes a partir de la primera hemartrosis; este cuadro deletéreo característico puede evitarse hoy mediante la profilaxis primaria. En los casos leves y moderados, la hemorragia ocurre generalmente posterior a un traumatismo. Las formas leves suelen transcurrir clínicamente silenciosas hasta que un evento traumático lo pone de manifiesto.



**Figura 3.** La fase fluida de la hemostasia en breve.

## Diagnóstico

Los aspectos clave para el diagnóstico son la historia clínica, con énfasis en los antecedentes heredofamiliares y el patrón de herencia, la semiología de la hemorragia, la exploración física y los exámenes de laboratorio, tanto de escrutinio como confirmatorios. Antes de entrar en el tema, describiremos brevemente la ubicación funcional de los factores deficientes en la hemofilia.

- Los FVIII y FIX en la hemostasia. La generación de trombina es un evento fisiológico de alto valor biológico, ya que esta enzima forma parte del complejo molecular que mantiene a la sangre dentro de los vasos luego de una lesión. La figura 3 ilustra cómo entendemos hoy la fase fluida de la hemostasia, en la cual el FVIII funciona como catalizador enzimático que acelera en varios órdenes de magnitud las reacciones que culminan en la generación de trombina. El FIXa se une al FVIIIa en un ambiente lipídico rico en factor tisular (FT) y forma un complejo llamado «diezasa intrínseca», el cual genera trombina con una eficiencia  $10^6$  veces mayor que la de los FVIII y FIX por separado (Fig. 4). Este complejo también supera a la «diezasa extrínseca», rica en FVIIa, en un orden de 50 veces para activar al FX. En términos netos, la diezasa intrínseca produce 90% de la trombina generada ante cualquier daño tisular.

Esto explica por qué la ausencia de los FVIII y FIX se traduce clínicamente en las manifestaciones hemorrágicas características del hemofílico<sup>7-10</sup>. Una visión simplista de la función de la trombina es que solo convierte al fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble), propiedad que permite una acción inicial puramente mecánica en la hemostasia (Fig. 4). Por el contrario, la fisiología de la trombina es mucho más compleja, ya que se trata de una enzima potente y pleiotrópica, con efectos inclusive antagónicos y altamente organizados, los cuales le permiten mantener el equilibrio hemostático y fibrinolítico además de promover la cicatrización y controlar la velocidad, amplitud y autolimitación de la actividad enzimática. Esta capacidad de magnificar, controlar y mantener la generación de trombina según los requerimientos fisiológicos no la pueden alcanzar los pacientes hemofílicos debido a la ausencia de los FVIII y FIX. Asimilar este concepto es total para entender la fisiopatología de la hemofilia y para entender por qué se debe restablecer artificialmente el circuito infundiendo el factor deficiente para alimentar a la diezasa intrínseca (Fig. 4).

- El laboratorio en el diagnóstico de hemofilia. Es conveniente iniciar con estudios de escrutinio general: biometría hemática, frotis de sangre periférica y coagulograma básico: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial

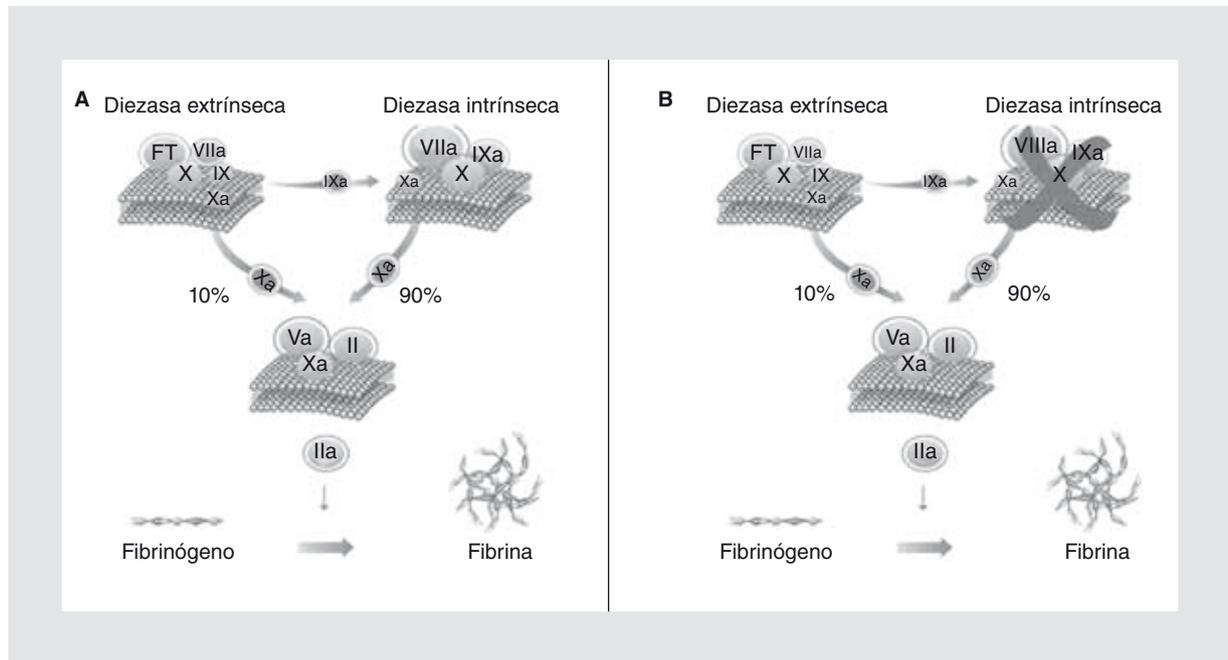


Figura 4. A: activación normal de los complejos de la vía extrínseca e intrínseca. B: defecto del complejo de la vía intrínseca en la hemofilia.

activada (TTPa), tiempo de trombina (TT) y tiempo de hemorragia (TH). La prueba que mejor refleja los FVIII y FIX es el TTPa. En un paciente típico, el TTPa está prolongado y corrige al adicionar plasma normal a la prueba; el resto de las pruebas permanecen normales. Problemas no resueltos en el laboratorio de hemostasia son la variabilidad alta de los instrumentos, las técnicas coagulométricas y las diferencias entre los distintos reactivos<sup>10</sup>. Por esto, se requiere un control de calidad y estandarización minuciosos del proceso. Aunque el FIX es mucho más estable su medición requiere del mismo rigor metodológico. Además de las técnicas coagulométricas tradicionales, existen otras alternativas para medir los FVIII y FIX; nos referimos a los exámenes de dos tiempos con sustratos cromogénicos, los cuales tienen algunas ventajas sobre los de un tiempo; por ejemplo, su variabilidad es 50% menor y proporcionan una visión más integral del proceso de coagulación<sup>10-13</sup>. La tercera opción son las pruebas globales, como el tromboelastograma y la curva de generación de trombina, las cuales evalúan otras variables como fibrinólisis, función plaquetaria y generación de trombina en un entorno más natural. Actualmente se encuentran en etapa de estandarización, aunque tienen un gran potencial, sobre todo para el seguimiento de las coagulopatías y trombofilias<sup>14-16</sup>. La tabla 1 enumera

los exámenes de laboratorio necesarios para evaluar un paciente con cuadro clínico sugestivo de hemofilia.

El diagnóstico definitivo de la hemofilia y su clasificación se realizan midiendo el nivel funcional del FVIII o FIX para la HA o HB, respectivamente. La mayoría de los pacientes tiene < 30% de la función del factor en cuestión. Los pacientes con la forma grave se diagnostican en el primer año de vida dada su tendencia hemorrágica y por el nivel del factor en < 1 unidad/ml. Una particularidad en estos casos es que después del primer mes hay una etapa de quiescencia clínica de casi 6 meses, luego de la cual la hemorragia reaparece con un cuadro clínico muy evidente. Los casos leves y algunos moderados no tienen prolongado el TTPa, por lo que ante un cuadro clínico sugestivo deben medirse directamente los FVIII, FIX y factor de Von Willebrand (FvW); por la misma razón, el diagnóstico de las variedades no graves con frecuencia se atrasa hasta que el paciente se expone a un traumatismo más intenso. Por otro lado, en la HB, el diagnóstico se complica el primer año de vida, ya que, generalmente, el FIX se estabiliza hasta el sexto mes de edad; esto puede llevar a diagnósticos erróneos en niños sanos. Ante esta situación, conviene repetir la medición del FIX a los 6 y 12 meses. El FVIII no tiene este patrón, lo que hace menos complicado su diagnóstico, además de que la HA es una hemofilia clínicamente más obvia.

**Tabla 1. Estudios de laboratorio necesarios para establecer el diagnóstico de hemofilia**

Estudio	Características
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
TP	Tiempo de protrombina
Agregometría plaquetaria	Con ADP, colágeno y ristocetina
FVIII: coagulante	De un tiempo o bien cromogénico
FVIII: Ag	Antígeno del FVIII
FvW: CoRi	Cofactor de ristocetina
FvW: Ag	Antígeno del FvW
Fibrinógeno	Prueba funcional
FXIII	Prueba enzimática

ADP: adenosina difosfato; c: coagulante; Ag: antígeno; CoRi: prueba de cofactor de ristocetina.

El diagnóstico diferencial de la hemofilia se hace principalmente con la EvW en sus distintas expresiones, algunas de las cuales tienen un cuadro clínico similar y niveles muy bajos de FVIII (variedad 2N), situación que mimetiza una hemofilia clásica. A diferencia de esta, la EvW es una alteración de la hemostasia primaria, mientras que la hemofilia es una alteración de la coagulación propiamente dicha. Además, la EvW se hereda con un patrón autosómico recesivo, en contraste con el patrón ligado a X de la HA y HB. La deficiencia de otros factores hemostáticos puede simular también el cuadro clínico, sin embargo, la mayoría se hereda igual que la EvW.

## Complicaciones

Una vez superadas las epidemias por el VIH y el virus de la hepatitis C, los inhibidores constituyen la complicación más temida de la enfermedad. El inhibidor es una inmunoglobulina que neutraliza, impide o degrada el factor de la coagulación hacia el que está dirigido. Ocurre en 25% de los casos con HA y en 15% de las HB. El cuadro clínico del paciente con inhibidor no difiere mucho del que no lo tiene, sin embargo, su presencia repercute significativamente en la esperanza y calidad de vida, y el control de la hemorragia es más difícil y es menos predecible. Actualmente hay disponibles medicamentos con altos estándares de seguridad y eficacia para tratar los eventos hemorrágicos de estos pacientes, como los llamados «agentes *bypass*», mismos

que evitan la necesidad de los FVIII y FIX para la generación de trombina en cantidades suficientes y de esta manera logran la hemostasia.

## La hemofilia y la mujer

Dado que la mujer posee dos cromosomas X, es comprensible que en la gran mayoría de los hemofílicos la madre sea la portadora del genotipo anormal, no obstante, en 30% de los casos, la enfermedad proviene de mutaciones *de novo*. En las portadoras generalmente el nivel del FVIII o FIX es de alrededor del 50%, ya que uno de los cromosomas X es normal; sin embargo hay algunos casos en que el nivel oscila entre 22-116 UI/dl<sup>17,18</sup>. Aunque, generalmente, la portadora es asintomática, algunas tienen tendencia hemorrágica (metrorragia con polimenorrea o hemorragia postraumática anormal). El estado de portadora se infiere por la historia clínica, el árbol genealógico y la actividad del factor en cuestión<sup>17</sup>. El estándar de oro diagnóstico para el estado de portadora es el estudio genético dirigido a buscar la mutación del gen respectivo. En la HA grave casi 50% de los casos tienen inversión del brazo largo del cromosoma X<sup>19</sup>. También se investigan otras mutaciones de la base de datos HAMSTeRS (<http://europium.csc.mrc.ac.uk>). Para la HB casi toda familia tiene un patrón de mutación único<sup>20,21</sup>.

## Diagnóstico prenatal

La técnica más utilizada es la biopsia de las vellosidades coriónicas. Se realiza entre las semanas 11-14 de gestación bajo guía ultrasonográfica y secuenciación posterior. El riesgo de pérdida posprocedimiento es 1%. Si la madre es portadora, debe recibir tratamiento sustitutivo profiláctico del factor deficiente, de preferencia con factores recombinantes, para reducir la posibilidad de infección, especialmente por parvovirus. La amniocentesis se realiza en el segundo trimestre, durante las semanas 15-20 de gestación. Se usa la reacción en cadena de la polimerasa y la hibridación *in situ*, ambas con sensibilidad y especificidad > 94%. Un tercer procedimiento diagnóstico es medir los factores hemostáticos en sangre fetal obtenida por cordocentesis durante la semanas 18-20 de gestación.

## Situación de la hemofilia en México y Latinoamérica

La región tiene más de 500 millones de habitantes, y económicamente sus países se consideran en vías

Tabla 2. Hemofilia en América Latina

País	Población (hab.)	Personas con hemofilia
Brasil	201,103,330	10,065
México	112,468,855	4,527
Argentina	41,343,201	2,264
Venezuela	27,223,228	2,040
Colombia	44,205,293	1,915
Chile	16,746,491	1,252
Perú	29,907,003	743
Paraguay	6,375,830	448
Cuba	11,477,459	403
Honduras	7,989,415	283
Panamá	3,410,676	262
Ecuador	14,790,608	251
República Dominicana	9,823,821	249
Uruguay	3,510,386	236
Nicaragua	5,995,928	217
Costa Rica	4,516,220	194
Guatemala	13,550,440	114
Belice	314,522	14
Total		25,447

Adaptado de WFH Global Survey 2010 (diciembre 2011).

de desarrollo. En paralelo a esto, el tratamiento de la hemofilia en esta parte del mundo no ha alcanzado los estándares de los países desarrollados. Solo Argentina, Chile, Venezuela y Panamá cumplen con el indicador mundialmente aceptado de más de dos unidades de factor/habitante (Tabla 2). Otros indicadores son un subregistro que en algunos casos es del 50% de lo esperado, tratamiento subóptimo, acceso insuficiente al tratamiento y falta de infraestructura. Con estos datos en mente, es lógico que tengamos todavía, en una alta proporción, complicaciones locomotoras discapacitantes, infecciones por transfusión y acortamiento de la esperanza de vida.

En México, la Seguridad Social atiende al 64% de los pacientes (2,081 hasta 2010 en el Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS]); 32% está a cargo de la Secretaría de Salud (comunicación de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana). En términos generales, el derechohabiente del IMSS tiene acceso

a una infraestructura más acabada que contempla aspectos como guías de práctica clínica, acceso a medicamentos en diferentes formatos como el tratamiento oportuno en casa, y cada vez se incluyen más niños pequeños a la profilaxis primaria y secundaria, estrategias aceptadas como estándares universales de tratamiento. Los pacientes sin seguridad social no tienen estos beneficios, y la disponibilidad de tratamiento no es una constante. Recientemente, se incorporó la hemofilia a la cobertura del Seguro Popular; teóricamente, esta política debería beneficiar a los pacientes que no tienen cobertura por la seguridad social tradicional.

### Tratamiento de la hemofilia

En la recapitulación histórica de la hemofilia, podemos ver que el tratamiento evolucionó desde la simple aplicación de crioterapia y presión local en el sitio de la hemorragia en tiempos de la reina Victoria hasta la

actualidad, en que la terapia de sustitución suficiente y oportuna le confiere al paciente un estatus hemostático muy cercano al «normal». Ahora se dispone de productos liofilizados, tanto recombinantes como derivados plasmáticos de los FVIII, FIX y FVII, además de complejos activados y adyuvantes como los antifibrinolíticos, análogos de la desmopresina y gomas hemostáticas locales.

El estándar de oro para el manejo actual de la hemofilia se basa en la reposición del factor faltante, de preferencia en su formato profiláctico, o en su defecto como tratamiento oportuno a demanda; este último consiste en la infusión a la brevedad del factor hemostático deficiente en dosis óptima y suficiente de acuerdo con la gravedad de la lesión. La dosis calculada del FVIII se infunde cada 8-12 h, y el FIX cada 12-24 h. La tabla 3 resume la posología de acuerdo con condiciones típicas. El paciente con inhibidor requiere un tratamiento diferente que escapa al alcance de esta revisión.

## Profilaxis en hemofilia

Profilaxis es aplicar preventiva y regularmente el factor deficiente a un hemofílico<sup>22</sup>. Se usa hace más de 50 años en Europa<sup>23</sup>; hoy se acepta como el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave<sup>24</sup> y es la primera opción para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia<sup>25</sup>. Protege contra la hemorragia y el deterioro articular<sup>26</sup> al inducir un fenotipo moderado en un hemofílico grave, con lo cual el paciente logra una vida casi normal, actividad física aceptable, asistencia escolar regular y reintegración social<sup>23,27,28</sup>. Algunas dificultades para generalizar su uso son el acceso venoso, su costo elevado y el apego del paciente<sup>28,29</sup>.

- Definiciones y objetivos. En hemofilia, profilaxis es aplicar el factor deficiente para prevenir la hemorragia, principalmente, la articular<sup>22</sup>. Se hace como terapia de plazo largo, pero también incluye eventos cortos previos a un evento invasivo. Desde la década de 1960 se informó que los hemofílicos leves y moderados tenían pocas hemartrosis y artropatías<sup>29</sup>, lo cual, aunado a la implementación de las primeras estrategias profilácticas, cambió el manejo de la hemofilia, al menos en países desarrollados<sup>30</sup>. Los beneficios de la profilaxis se describieron en 1992<sup>23</sup>, y luego se demostró que, entre más temprano se iniciaba, mejor el estado articular<sup>31</sup>. La tabla 4 muestra las definiciones actuales del espectro de condiciones

clínicas y objetivos de tratamiento que son hoy alcanzables<sup>32</sup>.

- Tratamientos profilácticos. Hasta hace poco, la evidencia provenía de estudios retrospectivos no controlados que evaluaron su efecto sobre la hemorragia y su impacto a plazo largo sobre la artropatía y otras complicaciones médicas y sociales<sup>22</sup>. Sin embargo, la heterogeneidad de las definiciones y de los tratamientos hacía difícil comparar los resultados. Por esto, se hizo una revisión de definiciones (Tabla 4)<sup>33,34</sup>. Aunque el número de hemartrosis que determina la artropatía se desconoce, la definición de profilaxis primaria se focaliza en evitar cualquier tipo de alteración articular. En cambio, la profilaxis secundaria tiene como objetivo retrasar la evolución de la artropatía. En algunos casos, la profilaxis secundaria se indica por periodos breves para reducir la frecuencia de hemorragias, en particular si existen articulaciones blanco<sup>22</sup>. Para una enfermedad congénita y crónica como la hemofilia, la cual no es curable, el tratamiento exitoso es factible con la profilaxis. La evidencia de sus beneficios proviene de cohortes de Europa y EE.UU. que evaluaron diferentes tratamientos sobre la hemorragia y artropatía a plazo largo y otros objetivos relacionados con la calidad de vida e implicaciones sociales como el número de consultas y hospitalizaciones o el ausentismo laboral o escolar<sup>32</sup>.
- Tratamientos. El estándar de oro es el sueco, que utiliza FVIII 25-40 UI/kg 3/semana o FIX 30-40 UI/kg 2/semana<sup>24</sup>; se inicia antes de 2 años de edad previo al inicio de las hemartrosis, y se mantiene toda la vida en dosis completas. Las cohortes alemana y holandesa consolidaron estos datos, aunque en Holanda se usan dosis menores (FVIII 20-40 UI/kg 2-3/semana y FIX 30-40 UI/kg 1-2/semana), ajustándolas a la tendencia hemorrágica<sup>31,35,36</sup>. Estos estudios mostraron la superioridad de la profilaxis primaria sobre la tardía o luego de varias hemorragias (secundaria), ya que el número de hemartrosis antes de la profilaxis es predictivo<sup>31,35</sup>. La profilaxis secundaria mejora la frecuencia hemorrágica pero no detiene la artropatía<sup>31,36</sup>. Un estudio más reciente mostró que iniciar temprano la profilaxis evita la artropatía, y que es más importante que el tratamiento usado<sup>37</sup>. Así, la individualización del tratamiento debe ser la estrategia según el fenotipo hemorrágico, y para hacerlo existen varios esquemas; se recomienda al lector revisarlos<sup>38,39</sup>.
- Evidencias. Los estudios que compararon profilaxis frente a tratamiento a demanda fueron éticamente

Tabla 3. Esquemas de tratamiento para las HA y HB

Tipo de hemorragia	HA		HB	
	Nivel deseado	Duración (días)	Nivel deseado	Duración (días)
Articular	40-60% (20-30 U/kg)	1-2	40-60% (40-60 U/kg)	1-2
Muscular	40-60% (20-30 U/kg)	2-3	40-60% (40-60 U/kg)	2-3
<b>Iliopsoas</b>				
Inicial	80-100% (40-50 U/kg)	1-2	60-80% (60-80 U/kg)	1-2
Mantenimiento	30-60% (15-30 U/kg)	3-5	30-60% (30-60 U/kg)	3-5
<b>SNC</b>				
Inicial	80-100%	1-7	60-80%	1-7
Mantenimiento	50%	8-21	30%	8-21
<b>Cuello y garganta</b>				
Inicial	80-100%	1-7	60-80%	1-7
Mantenimiento	50%	8-14	30%	8-14
<b>Gastrointestinal</b>				
Inicial	80-100%	1-6	60-80%	1-6
Mantenimiento	50%	7-14	30%	7-14
Renal	50%	3-5	40%	3-5
Laceración profunda	50%	5-7	40%	5-7
<b>Cirugía mayor</b>				
Preoperatorio	80-100% (40-50 U/kg)	1 h antes	60-80% (60-80 U/kg)	1 h antes
Postoperatorio inmediato	60-80% (30-40 U/kg)	4-6	40-60% (40-60 U/kg)	4-6
Postoperatorio mediano	40-60% (20-30 U/kg)	7-14	30-50% (30-50 U/kg)	7-14

SNC: sistema nervioso central.

difíciles en países en los cuales la profilaxis estaba consolidada; estos ensayos se requerían, ya que no existía evidencia suficiente para justificar a la profilaxis como primera alternativa. En 1996 apareció el primer estudio en menores de 12 años, el cual demostró que con la profilaxis la artropatía

evoluciona más lentamente y con menos variación ortopédica y radiológica, menores costos directos e indirectos de la atención y menos hospitalizaciones y ausentismo escolar<sup>40</sup>. En EE.UU., 65 hemofílicos graves se aleatorizaron antes de 30 meses de edad a profilaxis o terapia a demanda. El

Tabla 4. Definiciones de los tratamientos de reemplazo en hemofilia

Profilaxis primaria A	Tratamiento continuo a largo plazo que inicia después de la primera hemartrosis pero antes de los 2 años de vida
Profilaxis primaria B	Tratamiento continuo a largo plazo que empieza antes de los 2 años de vida en ausencia de hemartrosis clínicamente evidentes
Profilaxis secundaria A	Tratamiento continuo a largo plazo que no reúne los criterios de la profilaxis primaria
Profilaxis secundaria B	Tratamiento intermitente, regular y a corto plazo que generalmente se inicia por la ocurrencia de hemorragias frecuentes
Terapia a demanda	Tratamiento que se aplica solo cuando ocurre una hemorragia

objetivo era prevenir la artropatía a los 6 años de edad; 93% de aquellos en profilaxis tuvieron articulaciones normales en la resonancia magnética nuclear frente a 55% de los sometidos a terapia a demanda; la artropatía se redujo seis veces a 49 meses (85%) (evidencia de que la resonancia magnética evalúa mejor las articulaciones hemofílicas aun sin historia de hemartrosis, hallazgo que se explica por microhemorragias clínicamente silentes), y la hemartrosis fue significativamente menos frecuente<sup>27</sup>. También demostró que la profilaxis disminuye las hemorragias que ponen en riesgo la vida. En Italia, en 45 hemofílicos graves de 1-7 años y con menos de dos hemorragias en la misma articulación se demostró que la profilaxis disminuye la frecuencia hemorrágica y los índices de Pettersson, que los mejores resultados se logran si la profilaxis se inicia antes de 36 meses, y que la profilaxis temprana es mejor que la tardía. Luego de 82 meses, los niños en profilaxis tuvieron menos hemartrosis (0.20 vs 0.52 eventos/mes;  $p = 0.01$ ) y menos alteración radiológica<sup>41</sup>. Estos dos estudios permitieron las primeras recomendaciones 1A para el tratamiento en niños<sup>39</sup>. Una revisión de la base Cochrane concluyó que la profilaxis es más efectiva que la terapia a demanda y que preserva mejor la función articular<sup>42</sup>.

- Monitoreo clínico y evaluación de la profilaxis. La vigilancia clínica del paciente en profilaxis incluye signos y síntomas hemorrágicos, estudios de laboratorio, cuantificar el factor deficiente y evaluar el estado articular, la calidad de vida y el costo. Este plan multidimensional es útil al inicio (si se planea individualizar la estrategia) y para vigilar las adecuaciones a uno establecido<sup>39</sup>. Ya que la profilaxis es más cara, aparentemente, es deseable tener datos duros del mayor costo-beneficio, sin embargo, el mejor monitoreo es la mejoría clínica. El paciente o sus padres deben registrar minuciosamente las infusiones, eventos adversos, problemas del acceso venoso, hemorragias y signos y síntomas articulares. El monitoreo diario escrito también evalúa la adherencia; la falta de esta predice el aumento de hemorragias en niños<sup>43</sup>. Además, debe evaluarse la aplicación del factor, ya que la hemorragia grave disminuye significativamente si se infunde en la mañana, y se ha descrito una tendencia hemorrágica mayor en domingo en los esquemas lunes, miércoles y viernes<sup>44</sup>.

Preservar la salud articular es el objetivo principal de la profilaxis, por lo que la evaluación articular debe estandarizarse para identificar temprano un problema. Las clasificaciones son útiles para la artropatía establecida, pero son insensibles para detectar lesiones tempranas, lo cual es crucial en la profilaxis primaria. Hoy se utiliza el *Haemophilia Joint Health Score*<sup>32</sup>. El monitoreo radiológico es importante pero no necesario en todo paciente<sup>33</sup>, y puede hacerse cada 5 años para documentar el estado articular. Sin embargo, la radiografía simple subestima la enfermedad articular, ya que no identifica cambios muy tempranos ni en los tejidos blandos<sup>27</sup>. La resonancia magnética evalúa tejidos blandos y es más sensible para la artropatía temprana<sup>45</sup>; sin embargo, no está disponible ampliamente, y en niños pequeños se necesita sedación. Por estas razones, hay interés en otras tecnologías como el ultrasonido articular, el cual es más barato, accesible y tiene una buena sensibilidad y especificidad para identificar lesiones sinoviales, alteraciones del cartílago, hemartrosis y para evaluar el líquido sinovial.

El monitoreo por laboratorio incluye evaluar la concentración de FVIII/FIX y su vida media<sup>39</sup>. Aunque el objetivo de la profilaxis es convertir la hemofilia grave en moderada, el fenotipo hemorrágico es crucial para adecuar la dosis y frecuencia de infusiones<sup>33</sup>. El análisis farmacocinético en hemofílicos de 1-6 años y de 10-65 años tiene una relación directa entre el número de hemartrosis y el tiempo en niveles apropiados de FVIII < 1 UI/dl. Además de la falta de adherencia, la vida media del FVIII y su depuración predicen hemartrosis en niños de 1-6 años<sup>43</sup>, por lo que la concentración del FVIII predice la eficacia de la profilaxis. El tiempo que se mantiene el FVIII depende de la dosis y su frecuencia y de la respuesta farmacocinética individual, la cual es muy variable, sobre todo en niños (rango 6-7 hasta > 20 h)<sup>46</sup>. Por lo tanto, pacientes que reciben la misma dosis pueden tener diferencias enormes del tiempo que se mantienen en una concentración útil del factor. La farmacocinética permite personalizar el tratamiento al identificar la menor dosis que previene una hemorragia<sup>47</sup>. En la práctica, el nivel se evalúa antes de la siguiente infusión<sup>39</sup>, lo que permite ajustar la dosis considerando también el fenotipo hemorrágico y la exposición a factores de riesgo hemorrágico. En ausencia de hemorragia o artropatía, no siempre es necesario mantener > 1 UI/dl<sup>33</sup>. Un

paciente sin inhibidor y una concentración constante < 1 UI/dl se estudia inmediatamente en caso de hemorragia; se busca un inhibidor si en 48 h el nivel sigue < 1 UI/dl. Se requieren estudios más formales para identificar un inhibidor si se tienen vidas medias aún más cortas<sup>48</sup>.

- Factores que impiden el uso más amplio de la profilaxis. En una encuesta en EE.UU., solo 19% de los niños con hemofilia reciben profilaxis primaria<sup>26</sup> y solo 25% de los menores de 5 años<sup>49</sup>. En Holanda, aumentó de 34% en 1972 a 86% en 2001 en niños, lo cual se asoció con 75% menos hospitalizaciones<sup>50</sup>. En Canadá, 84% de los niños y 55% de los adultos reciben profilaxis aplicando al menos 1/semana el factor deficiente durante > 45 semanas/año; la profilaxis en menores de 6 años aumentó de 49% en 2002 hasta 73% en 2006<sup>51</sup>. En Japón la profilaxis primaria se usa en solo 24% de los menores de 2 años, y la secundaria en 50% de los casos entre 2-14 años<sup>52</sup>. A pesar de los beneficios de la profilaxis (Tabla 5), el tratamiento a demanda sigue usándose aún en países no desarrollados, principalmente, por el costo. Los beneficios de la profilaxis no se limitan a la preservación articular. En hemofílicos graves sin inhibidor o sin infección por el VIH, esta disminuye 50% el riesgo de hemorragia craneal<sup>53</sup>. Con la profilaxis temprana disminuye el riesgo de desarrollar inhibidores en pacientes no tratados antes<sup>54</sup>. Sin embargo, el costo de la profilaxis parece ser el problema más importante<sup>27,41</sup>. El consumo de factor es más alto que en el tratamiento a demanda, pero el impacto del costo directo del concentrado de factor es menor con el tiempo con la profilaxis<sup>37</sup>. Si se usa la vida media del factor, es posible disminuir el consumo hasta en 41%<sup>38</sup>. El costo promedio de un esquema de infusión de 3/semana en Italia fue superior a los 80,000 €, con un costo incremental de 7,537 € por hemorragia evitada<sup>41</sup>. Sin embargo, el paciente bajo tratamiento a demanda muestra un aumento progresivo del requerimiento de factor<sup>27</sup>. Esto sugiere que, más allá de las ventajas de salud a plazo largo, el impacto directo del costo de la profilaxis es más favorable con el tiempo. La evaluación del costo está muy relacionada con el tratamiento profiláctico óptimo. Es factible que la individualización (con o sin farmacocinética) reduzca el costo con respecto al tratamiento a demanda. Por ejemplo, el costo del tratamiento de dosis escalada en Canadá ahorra US\$ 3,000 por

**Tabla 5. Beneficios de la profilaxis en hemofilia**

Menos hemartrosis	Menos hospitalizaciones
Menos artropatía	Monitoreo menos frecuente
Menos hemorragias musculares	Menor ausentismo escolar y laboral
Menor riesgo de hemorragia cerebral	Menos cirugía articular

hemartrosis evitada contra la terapia a demanda, mientras que la profilaxis estándar requeriría US\$ 9,000 adicionales. Asimismo, el análisis del costo de calidad de vida calculando el año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado muestra que el costo incremental por QALY para el escalamiento de la dosis frente a terapia a demanda fue US\$ 542,000. Es decir, se requiere un aumento del costo para mejorar la atención médica y elevar la calidad de vida en comparación con la terapia a demanda<sup>55</sup>. Los tratamientos con dosis diarias disminuyen el consumo de factor hasta en 41% en relación con la profilaxis estándar<sup>56</sup>, sin embargo, quizá no puedan mantenerse mucho tiempo. Solo el seguimiento a plazo largo con un análisis cuidadoso de los resultados articulares nos permitirá tener datos reales acerca de la eficacia, seguridad y costo-utilidad de los tratamientos individualizados. Algunos estudios identifican niños con hemofilia grave y tendencia hemorrágica moderada para ver quiénes mantienen una frecuencia hemorrágica baja y saber en quién se debe intensificar la profilaxis más adelante en su vida<sup>56</sup>. Otros estudios analizan en quién se puede suspender o modular la profilaxis acorde al estilo de vida<sup>57</sup>.

Otros factores que limitan el uso de profilaxis son la falta de educación de la familia y la necesidad de acceder frecuentemente al sistema venoso<sup>58</sup>. Los programas de entrenamiento y educación intensivos a los padres son importantes para un buen tratamiento en casa y desarrollar la percepción de las ventajas de la profilaxis. La individualización de la profilaxis temprana ajustando la frecuencia y la dosis de las infusiones facilita la adherencia en familias con demanda de tratamiento alta y para reducir el problema del acceso venoso. Estas alternativas deben considerar también el fenotipo hemorrágico y la edad a la primera hemartrosis en niños con hemofilia

grave<sup>59</sup>. La necesidad de acceso vascular frecuente solo se resuelve en algunos casos con un catéter<sup>60</sup>. Los catéteres centrales insertados periféricamente se usan exitosamente en niños con enfermedades crónicas; su inserción no es muy difícil, se toleran bien y tienen un índice relativamente bajo de complicaciones (infección, oclusión, flebitis, movilización)<sup>61</sup>, sin embargo, se tiene poca experiencia en hemofílicos. El manejo del catéter requiere entrenamiento de los padres. Por estas razones, se buscan otras alternativas como la fístula arteriovenosa<sup>62</sup>. Los esquemas canadiense y sueco resaltan la necesidad baja de catéteres (24 y 40%, respectivamente)<sup>38</sup>, contra los requerimientos más altos descritos antes (91%)<sup>27</sup>. Otro problema es que la duración del esquema profiláctico primario o secundario se desconoce. Ya que el pico de la frecuencia de hemorragia y riesgo de desarrollo de articulación «blanco» es en la niñez y la adolescencia, quizá debamos continuar la profilaxis hasta completar el desarrollo musculoesquelético<sup>22</sup>. Sin embargo, además de la posibilidad de detener o retrasar el deterioro articular, deben considerarse también los beneficios físicos y psicológicos. Por lo tanto, quizá la profilaxis sea una necesidad durante toda la vida del paciente (véase adelante).

- Profilaxis en el adulto. Aunque la profilaxis es el estándar de oro de la terapia de la hemofilia grave en niños y adolescentes, en el adulto es controversial. Existen varias enfermedades caracterizadas por deficiencia de una proteína o enzima esenciales. En todas ellas, una vez diagnosticadas, el tratamiento regular con la proteína/enzima deficiente se acepta más que el manejo episódico cuando se desarrolla una crisis. Aun en enfermedades en las cuales el tratamiento es mucho más caro que el de la hemofilia (p. ej. enfermedad de Gaucher), la profilaxis es casi la norma; por lo tanto, la profilaxis en hemofilia debiera estar también ampliamente aceptada. La evidencia en favor de la profilaxis es mucho menos fuerte en el adulto, pero es convincente. En un estudio de pacientes entre 30-45 años de edad que estuvieron en tratamiento a demanda toda su vida, los autores compararon un periodo de 6 meses bajo profilaxis frente a 6 meses con la terapia habitual, empleando el mismo concentrado de FVIII. El promedio de hemartrosis disminuyó de 15 (rango 11-26) a 0 (rango 0-3) con la profilaxis<sup>63</sup>. Según esto, los estudios prospectivos y aleatorizados

SPINART y POTTER están comparando ambas modalidades terapéuticas en EE.UU. e Italia, respectivamente<sup>64</sup>.

En Europa y EE.UU., la profilaxis del adulto es muy variable<sup>65</sup>. Una encuesta europea reciente analizó el uso de profilaxis en pacientes con hemofilia grave de 20-35 años. Se encontró una relación inversa entre el tiempo de profilaxis y la ocurrencia de hemorragia grave, presencia de articulaciones blanco y tiempo de ausentismo laboral. Como se esperaba, los pacientes suecos que quedaron más tiempo en profilaxis tuvieron las articulaciones más preservadas y la mejor calidad de vida<sup>66</sup>. En una encuesta canadiense realizada en 2006 entre 2,663 pacientes mayores de 18 años con HA o HB, solo 53 y 20% de los portadores de HA y HB, respectivamente, estaban en profilaxis<sup>67</sup>. No puede soslayarse el hecho de que hasta un tercio de los niños bajo profilaxis en la niñez como adultos eligen detener el tratamiento; solo un tercio eventualmente regresan a la profilaxis.

La profilaxis del adulto está en pañales y los obstáculos para iniciarla son varios. Eficacia y seguridad no son puntos a considerar, ya que la profilaxis disminuye significativamente la hemartrosis del adulto<sup>63</sup>. Los concentrados recombinantes no transmiten virus y, en términos pragmáticos, esto también es cierto para los derivados del plasma que empleamos, ya que se someten a dos procesos de inactivación viral<sup>68</sup>. En realidad, las causas de la subutilización de la profilaxis en el adulto son la frecuencia e inconveniencia de la aplicación intravenosa y el costo de los concentrados del factor. En el adulto con acceso venoso pobre, un catéter venoso central o una fístula pueden facilitar la administración. Tradicionalmente, la profilaxis se aplica en días alternos 3/semana en HA y 2/semana en HB. El tratamiento canadiense inicia con una aplicación a la semana, escala la dosis dependiendo del número de hemorragias, y ha demostrado que muchos pacientes requieren menos dosis. Por ejemplo, luego de una mediana de 4.6 años, 37, 34 y 29% de los pacientes recibían el factor 1/semana o 2/semana, o cada tercer día, respectivamente<sup>67</sup>. Además, quizá el adulto no requiera dosis tan frecuentes. Un estudio en el cual la concentración del factor se midió antes de la siguiente dosis profiláctica mostró que los promedios de FVIII fueron 6.0 UI/dl a las 48 h y 4.0 UI/dl a las 72 h, lo que sugiere que un esquema con menos dosis y

frecuencia de uso puede ser útil<sup>63</sup>. El perfil farmacocinético permitiría identificar casos con vidas medias muy cortas o muy largas del factor deficiente, y la profilaxis podría individualizarse<sup>69</sup>. Se están haciendo estudios con productos nuevos de vida media extendida, pegilados o adicionados con el dominio Fc-IgG1 o albúmina. Si son útiles abrirán la posibilidad de la profilaxis semanal; esto es más factible para la HB que para la HA. Como con todo aspecto de la salud pública, el costo es un punto álgido, aunque no es un argumento único contra la profilaxis en el adulto. El costo de la unidad de concentrado de factor varía en el mundo aun para el mismo producto. Por ejemplo, en el Reino Unido, el costo de una unidad de factor recombinante es casi la mitad del de Francia, y los productos recombinantes son 15-20% más baratos que los derivados plasmáticos. La dosificación farmacológica puede reducir más el costo en pacientes preparados para aplicaciones más frecuentes durante la semana<sup>69</sup>. Para la profilaxis del adulto existen otros aspectos importantes. En la hemofilia grave la concentración plasmática del factor deficiente es < 1 UI/dl, aunque la concentración real no siempre correlaciona con la frecuencia de hemorragia. Hoy no es posible identificar qué paciente tendrá más o menos hemorragias. Se ha usado el trombograma calibrado para identificar casos en los extremos de la población hemofílica en relación con la frecuencia hemorrágica, sin embargo, los resultados son contradictorios<sup>70</sup>. En la práctica, la gravedad y frecuencia hemorrágicas solo pueden definirse por el paciente, por lo que es crucial tener registros certeros del tratamiento. En el paciente moderadamente hemorrágico o con hemorragia infrecuente bajo terapia a demanda quizá no se recomiende la profilaxis; en cambio, en caso de hemorragia frecuente es la mejor opción. En la mayoría de hemofílicos graves adultos la profilaxis quizá también sea la primera línea de tratamiento en el futuro. Sería razonable ofrecer a todos la oportunidad de intentar la profilaxis por cierto tiempo antes de decidir si se queda con ella o no. Para esto, los pacientes deben tener registros apropiados y fidedignos que permitan evaluar la eficacia del tratamiento.

## Conclusiones

La hemofilia, una enfermedad devastadora, se ha logrado contener, aunque con un costo económico

muy elevado. Hoy, la profilaxis primaria antes de los primeros 2 años o luego de la primera hemorragia articular es el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave, aunque la profilaxis secundaria temprana también es efectiva. Es incuestionable que la profilaxis disminuye la hemorragia articular, mejora la calidad de vida y, quizá, reduce el riesgo de desarrollar inhibidores, pero aún no sabemos cuál es el mejor esquema profiláctico ni los mecanismos que permitan más adherencia terapéutica. En el adulto, el dilema del tratamiento de la hemofilia ya no es usar profilaxis o tratamiento a demanda, sino cómo aplicar una profilaxis óptima al menor costo posible<sup>71</sup>. Desafortunadamente, su uso amplio se limita a los países desarrollados.

## Bibliografía

- Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361:1801-9.
- Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia*. 2008;14:671-84.
- Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2009;15:665-75.
- Roosendaal G, Lefeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 3:117-21.
- Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30 Suppl 2:3-6.
- Petersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-9.
- Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol*. 1992;29:213-26.
- Ahmad SS, Rawala-Sheikh R, Walsh PN. Components and assembly of the factor X activating complex. *Semin Thromb Haemost*. 1992;18:311-23.
- Hockin MF, Jones KC, Everse SJ, Mann KG. A model for the stoichiometric regulation of blood coagulation. *J Biol Chem*. 2002;277:18322-33.
- Mikaelsson M, Oswaldsson U, Sandberg H. Influence of phospholipids on the assessment of factor VIII activity. *Haemophilia*. 1998;4:646-50.
- Cawthern KM, Van't Veer C, Lock JB, DiLorenzo ME, Branda RF, Mann KG. Blood coagulation in hemophilia A and hemophilia C. *Blood*. 1998;91:4581-92.
- Schwaab R, Oldenburg J, Kemball-Cook G, et al. Assay discrepancy in mild haemophilia A due to a factor VIII missense mutation (Asn694Ile) in a large Danish family. *Br J Haematol*. 2000;109:523-8.
- Lee CA, Owens D, Bray G, et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Recombinate) using one-stage clotting and chromogenic factor VIII assay. *Thromb Haemost*. 1999;82:1644-7.
- MacFarlane RG, Biggs R. A thrombin generation test: the application in haemophilia and thrombocytopenia. *J Clin Pathol*. 1953;6:3-8.
- Hemker HC, Beguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. *Thromb Haemost*. 1995;74:1388.
- Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemostasis Thromb*. 2003;33:4-15.
- Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a blind study. *Br J Haematol*. 1975;30:447-56.
- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Pollard D, Lee CA. Assessment of menstrual blood loss and gynecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 1999;5:40-8.
- Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe haemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*. 1995;86:2206-12.
- Giannelli F, Green PM, Sommer S. Haemophilia B. A database of point mutations and short additions and deletions. *Nucleic Acids Res*. 1996;24:103-18.
- Tedgar VI. Carriers testing and prenatal diagnosis of haemophilia. *Haemophilia*. 1998;4:365-9.
- Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost*. 2009;101:674-81.

23. Nilsson IM, Berntorp E, Lófqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232:25-32.
24. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73:691-701.
25. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia 2005. [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis\\_and\\_Treatment/Guidelines\\_Mng\\_Hemophilia.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf). Último acceso: 16 de mayo de 2012.
26. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia. A therapy-global progress towards optimal care. *Haemophilia.* 2006;12:75-81.
27. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535-44.
28. Jiménez-Yuste V, Álvarez MT, Martín-Salces M, et al. Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations. *Haemophilia.* 2009;15:203-9.
29. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1965;77(Suppl):3-132.
30. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia.* 2008;14 Suppl 3:10-8.
31. 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.
32. Ljung R. Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Rev.* 2009;23:267-74.
33. Berntorp E, Astermark J, Björkman S, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia.* 2003;9 Suppl 1:1-4.
34. Donadel-Claeyssens S; European Paediatric Network for Haemophilia Management. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia.* 2006;12:124-7.
35. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood.* 2002;99:2337-41.
36. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? – The German experience. *Haemophilia.* 1998;4:413-7.
37. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* 1999;105:1109-13.
38. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia.* 2001;7:99-102.
39. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al.; Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol.* 2010;149:498-507.
40. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med.* 1994;236:391-9.
41. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with haemophilia A (the ESPRIT study). *J Thromb Haemost.* 2011;9:700-10.
42. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9:CD003429.
43. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7:413-20.
44. Fischer K, Collins P, Björkman S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia.* 2011;17:433-8.
45. Kilcoyne RF, Nuss R. Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. *Haemophilia.* 2003;9 Suppl 1:57-63.
46. Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:989-98.
47. Collins PW, Björkman S, Fischer K, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost.* 2010;8:269-75.
48. Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2005;11:571-82.
49. Butler RB, McClure W, Wulff K. Practice patterns in haemophilia A therapy – A survey of treatment centers in the United States. *Haemophilia.* 2003;9:549-54.
50. Plug I, Van der Bom JG, Peters M, et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood.* 2004;104:3494-500.
51. Biss TT, Chan AK, Blanchette VS, Iwenofu LN, McLimont M, Carcao MD; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC); Canadian Association of Nurses in Hemophilia Care (CANHC). The use of prophylaxis in 2,663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian National Haemophilia Prophylaxis Survey. *Haemophilia.* 2008;14:923-30.
52. Taki M, Shirahata A. Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan. *Haemophilia.* 2009;15:78-82.
53. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Soucie JM, Manno CS, Raffini L. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol.* 2011;152:211-6.
54. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients – Long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia.* 2012;18:e18-20.
55. Risebrough N, Oh P, Blanchette V, Curtin J, Hitzler J, Feldman BM. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2008;14:743-52.
56. Van Dijk K, Fischer K, Van der Bom JG, Grobbee DE, Van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia.* 2005;11:438-43.
57. Van Dijk K, Fischer K, Van der Bom JG, Scheibel E, Ingerslev J, Van den Berg HM. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol.* 2005;130:107-12.
58. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 2:16-22.
59. Van den Berg HM, De Groot PHG, Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:151-6.
60. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10:134-46.
61. Mancuso ME, Mannucci PM, Sartori A, Agliardi A, Santagostino E. Feasibility of prophylaxis and immune tolerance induction regimens in haemophilic children using fully implantable central venous catheters. *Br J Haematol.* 2008;141:689-95.
62. Mancuso ME, Berardinelli L, Beretta C, Raiteri M, Pozzoli E, Santagostino E. Improved treatment feasibility in children with hemophilia using arteriovenous fistulae: the results after seven years of follow-up. *Haematologica.* 2009;94:687-92.
63. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost.* 2010;8:83-9.
64. Tagliaferri A. Awaiting evidence-based recommendations on prophylaxis in adult patients. *Haemophilia.* 2011;16:955.
65. Richards M, Altisent C, Batorova A, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia.* 2007;13:473-9.
66. Noone D, O'Mahony B, Prihodova L. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand or combined treatment in 20-35 year old men with severe haemophilia in four European countries. *Haemophilia.* 2011;17:e842-3.
67. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 5:181-8.
68. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia.* 2008;14:671-84.
69. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S; International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17:2-10.
70. Van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *Br J Haematol.* 2008;142:889-903.
71. Roosendaal G, Lafeber F. Prophylactic treatment for prevention of joint disease in hemophilia – Cost versus benefit. *N Engl J Med.* 2007;357:603-5.