EVIDENCIA SOBRE TRATAMIENTO PROFILÁCTICO VERSUS A DEMANDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA E INHIBIDORES

UNIVERSIDAD EL ROSARIO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSTGRADOS

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

BOGOTA, Octubre de 2014

EVIDENCIA SOBRE TRATAMIENTO PROFILÁCTICO VERSUS A DEMANDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA E INHIBIDORES

Stephanía Peña Hernandez

Yolima Vanegas Rodriguez

Trabajo de grado para optar al título de especialista en pediatría

Tutor temático:

Dra. Sandra Patricia Garcés Sterling

Tutora metodológica:

Dra. Lina Sofía Morón.

UNIVERSIDAD EL ROSARIO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSTGRADOS

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

BOGOTA, Octubre de 2014

AUTORAS

STEPHANIA PEÑA HERNÁNDEZ

Médico Universidad del Rosario

Estudiante Especialización en Pediatría

Universidad del Rosario

Email: titina136@gmail.com

YOLIMA VANEGAS RODRÍGUEZ

Médico Universidad del Tolima

Estudiante Especialización en Pediatría

Universidad del Rosario

Email: yolimavanegasrodriguez@gmail.com

Dedico este trabajo a Dios, a mis padres y mis maestros que me acompañaron

e iluminaron en cada paso hasta materializar este proyecto

y, por supuesto, a mis pacientes que son la inspiración y razón de ser.

Stephanía

Este trabajo está dedicado a todos aquellos que han creído en mí , a mis pequeños

pacientes que son el motor de mi profesión y , ante todo ,

a Dios que alumbra siempre mi camino

Yolima

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras tutoras por su guía, paciencia y dedicación constante en la construcción de este proyecto. A nuestros compañeros pero, sobre todo, a las amigas de residencia por su apoyo, colaboración y acompañamiento en los momentos críticos de este ciclo.

"La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia".

Tabla De Contenido

1. Introducción 15
2. Planteamiento Del Problema y pregunta de investigación 17
3. Justificación 19
4 Marco teórico 20
4.1Definición 20
4.2Epidemiología ..... **¡Error! Marcador no definido.**1
4.3Manifestaciones clínicas y de diagnóstico ..... **¡Error! Marcador no definido.**2
4.4Mecanismos de la enfermedad ..... **¡Error! Marcador no definido.**3
4.4.1 Fisiología de la hemostasia ..... **¡Error! Marcador no definido.**5
4.4.2 Hemofilia: Bases genéticas y moleculares 207
4.5 Tratamiento ..... **¡Error! Marcador no definido.**9
4.5.1 Principios básicos de tratamiento ..... 30**¡Error! Marcador no definido.**
4.5.2 Modalidades de tratamiento 30
4.6 Complicaciones: inhibidores. 31
4.7 Agentes bypass 33
4.7.1 CCPA 33
4.7.2 RFVIIa 33
4.8Profilaxis en niños con inhibidores 34
4.9 Tratamiento definitivo en pacientes con inhibidores y hemofilia 36
5 Objetivos 39
5.1 Objetivo General 39
5.2 Objetivos Específicos 39
6 Metodología 40
6.1 Diseño y tipo de studio 40
6.2Estrategia PICOT 40

6.3Diagrama del protocolo 41
6.4Población en estudio 41
6.5Técnicas de recolección de datos 42
6.5.1 Bases de datos 42
6.5.2 Estrategia de búsqueda 42
6.5.3 Identificacion de estudios 43
6.6Criterios de selección (o elegibilidad) 43
6.6.1Criterios de inclusión 43
6.6.2Criterios de Exclusión 44
6.7Desenlaces 44
6.8Análisis de la información 45
6.8.1Selección e identificación de los artículos 45
6.8.2Riesgo de sesgo y su control 46
6.8.3Nivel de evidencia 47
6.8.4Plan de la información 47
6.9Consideraciones Éticas 48
7.Aspectos administrativos 49
7.1Cronograma 50
7.2Presupuesto 51
*7.3*Organigrama 52
8. Resultados 53
8.1Búsqueda e Identificación de Los Estudios 53
8.2 Identificación De Los Estudios Incluidos y evaluación de calidad metodológica 53
8.3Evaluación de los sesgos en los estudios incluidos 55
8.4 *Efecto del tratamiento* 58
9. Discusión 74
10. Conclusiones y recomendaciones 78
11.Bibliografía 81

Lista De Tablas

		pág.
Tabla 1	*Escala de Arnold Hildgartner*	23
Tabla 2	*Elementos de la pregunta de investigación*	40
Tabla 3	*Escala de Jadad para evaluación de sesgos en ensayos clínicos*	46
Tabla 4	*Tabla de evidencia Escuela Oxford*	47
Tabla 5	*Resultados de la búsqueda de artículos por base de datos*	52
Tabla 6	*Características genrales de los estudios incluidos*	54
Tabla 7	*Evaluación de la calidad metodológica y su evidencia*	55
Tabla 8	*Evaluación del riesgo de sesgo*	56
Tabla 9	*Fuentes de sesgo en los estudios incluidos*	57
Tabla 10	*Características del FEIBA y rFVIIa*	64
Tabla 11	*Desenlaces relacionados con calidad de vida*	69
Tabla 12	*Eventos adversos*	71

Lista De Figuras

		pág.
Figura 1	*Representación esquemática de cascada de coagulación in vivo*	25
Figura 2	*Organigrama*	51
Figura 3	*Diagrama de filtros de la revisión sistemática*	54

Lista De Anexos

pág.

Anexo 1 *Relación de artículos encontrado en la revisión sistemática* 87

Lista de siglas

ABR	Tasa anual de sangrado
AICC	Complejo coagulante anti inhibidor
BU	Unidades Bethesda
CCPA	Concentrado complejo protrombínico activado
FEIBA	Factor eight inhibitor bypassing activity
FEIBA NF	Complejo coagulante anti Inhibidor, Nanofiltrado
HRQoL	Calidad de vida relacionada con salud
HBV	Virus de Hepatitis B
ITI	Terapia inmune
PT	Tiempo de protrombina
ROM	Rango de movimiento articular
rFVIIa	Factor VIIa recombinante activado
TT	Tiempo de trombina
TPTa	Tiempo de tromboplastina activado
VAS	Escala visual análoga *(de sus siglas en ingles)*

Introducción: La hemofilia A y B son trastornos hereditarios recesivos ligados al cromosoma X y se caracterizan por la deficiencia de los factores de coagulación VIII y IX, respectivamente. La complicación más importante , durante el tratamiento, es el desarrollo de los anticuerpos neutralizantes ,llamados inhibidores ,que vuelven ineficaz cualquier terapia. Existe controversia sobre si es mejor el manejo profiláctico o a demanda, en los pacientes pediátricos. Con la presente revisión sistemática se pretende evaluar el mejor tipo de tratamiento en pacientes pediátricos con hemofilia e inhibidores.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de literatura incluyendo estudios controlados aleatorizados en las principales bases de datos, sin límite de tiempo, para el análisis de los datos, se evaluaron los desenlaces episodios de sangrado articular y no articular, calidad de vida y seguridad del medicamento.

Resultados: Se encontraron un total de seis (6) artículos relacionados con el tema, que cumplieron criterios de selección. El manejo profiláctico de los pacientes con hemofilia, mostró diferencias significativas en comparación con el tratamiento a demanda en los episodios de sangrado articular y no articular y sobre la calidad de vida. Se presentaron menos casos de hemartrosis y articulaciones blanco con el tratamiento profiláctico.

Discusión: La presente revisión determinó que el manejo profiláctico reduce la presentación de eventos de sangrado y hemartrosis, aunque no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento profiláctico o a demanda, en la calidad de vida.

Palabras clave: Hemofilia, trastornos de coagulación, inhibidores, profilaxis vs a demanda

Introduction : Hemophilia A and B is and hereditary recessive X-linked disorder characterized by a deficiency of coagulation factors VIII and IX respectively. The major complication during treatment, is the development of neutralizing alloantibodies called inhibitors that convert any therapy as ineffective . There is controversy about whether on demand treatment or prophylactic use in pediatric patients is better than the other. With this systematic review it was intended to evaluate the best type of treatment, in pediatric patients with haemophilia and inhibitors.

Methods: A systematic literature review of randomized controlled studies was performed including the results found in major databases, with no time limit for the analysis of the data. Life quality, major bleeding and joint commitment among others, were the main outcomes evaluated.

Results: Six (6) articles related were found eligible for its inclusion. Prophylactic management of patients with hemophilia showed significant differences compared to the on-demand treatment in bleeding events on quality of life. Fewer cases of hemarthrosis and target joints were presented with prophylactic treatment

Discussion: This systematic review of literature determined that prophylactic management reduces bleeding events and haemarthrosis with significant difference (p0,01), although there were non significant difference between the prophylactic or on demand treatment on the quality of life evaluation.

Keywords : Hemophilia , bleeding disorders , inhibitors, prophylaxis vs. on-demand

1. Introducción

La hemofilia A y B son trastornos hereditarios recesivos ligados al cromosoma X, caracterizados por la deficiencia de los factores de coagulación VIII y IX, respectivamente.[1] El sangrado en los pacientes puede ocurrir en cualquier lugar, sin embargo, compromete preferentemente las articulaciones (hemartrosis), los músculos, el tracto gastrointestinal, urinario y el sistema nervioso central. [1,2].

Los sangrados articulares inician, frecuentemente, en la etapa de inicio de bipedestación de los niños y aunque todas las articulaciones sinoviales pueden afectarse, las más frecuentemente asociadas a sangrado son: las rodillas, los codos y los tobillos. El sangrado articular, de forma aguda, resulta en hipertrofia sinovial e inflamación, posteriormente pérdida del espacio articular, cambios quísticos en el hueso subcondral, orteoporosis , atrofia muscular y, finalmente, deformidad y pérdida de la funcionalidad de dicha articulación[2]

El sangrado, a nivel muscular, es responsable del 10 al 25% de los sangrados de los pacientes hemofílicos, ocupando el segundo lugar en frecuencia y afecta, principalmente, a los músculos del antebrazo, el iliopsoas y el cuadriceps. El manejo tardío de los hematomas musculares puede cursar con síndrome compartimental, atrofia de los tendones, miositis osificante y pseudotumores hemofílicos.

Durante el tratamiento de reemplazo de factores de coagulación, en los pacientes con hemofilia, la complicación más importante es el desarrollo de inhibidores[2.3]. Éstos son los anticuerpos neutralizantes que se desarrollan en el 30% o más de los pacientes con hemofilia A (3) (38) y en el 2 al 5% de los pacientes con hemofilia B [2]. Se desarrollan en

los 20 a 50 días después de la exposición a los factores, inactivando, rápidamente, el factor que se ha administrado y haciendo ineficaz la terapia de reemplazo. Dentro de los factores de riesgo, para el desarrollo de inhibidores, se encuentran factores genéticos tales como: historia familiar de desarrollo de inhibidores, raza, mutaciones y polimorfismos en genes inmunoreguladores. Dentro de los factores adquiridos encontramos: exposición intensa al factor, sobretodo en procedimientos quirúrgicos, hemorragia y vacunación.

Los pacientes con hemofilia e inhibidores tienen un mayor riesgo de episodios recurrentes o persistentes de sangrado en articulaciones, músculos y tejidos profundos [2,4], afectando la calidad de vida de los pacientes, pues tienen progresión más temprana a estadios finales de daño articular, conllevando a ausentismo escolar, numerosas consultas al servicio médico, dolor, deformidad articular, entre otros. [2,4].

Los niveles de inhibidores son cuantificados en unidades Bethesda. Una unidad Bethesda (1 BU) es la cantidad de anticuerpo que inactiva el 50% de factor de después de dos horas de incubación a 37ºC. Un bajo título de inhibidores se define como menos de cinco (5 BU) y un título alto se define como cinco (5 BU) o más[2].

El manejo de los pacientes, con inhibidores, incluye dos aspectos: el primero dado por el manejo y prevención de sangrados agudos. En pacientes con bajos títulos de inhibidores pueden ser manejados con altas dosis de factor VIII o IX y en los pacientes con títulos altos de inhibidores deben tratarse con agentes tipo puente (bypass): factor VIIa recombinante y concentrado de complejo protrombínico activado. El segundo manejo, es la terapia de inmunotolerancia, realizada en pacientes recientemente diagnosticados con títulos altos de inhibidores y se realiza con administración frecuente de altas dosis de concentrado de factor, buscando erradicar los aloanticuerpos y restaurar la cinética normal del factor[2].

2. Planteamiento Del Problema

La incidencia de la hemofilia A es de 1 en 5.000 hombres y la de la hemofilia B de 1: 30.000. La hemofilia A es cuatro veces más frecuente que la hemofilia B, representando un 80-85% de la población total con hemofilia[5]. Su clasificación está dada por la actividad del factor ;siendo severa menor de 1% (menor 0.01 IU/dl), moderada (0.01-0.05 IU/dl) de 1 a 5 % y leve (0.06-0.4 IU/dl) mayor de 5%.

Después de la exposición a los factores VIII y IX, cerca del 30% y del 2 al 5% de los pacientes con hemofilia A y B, respectivamente, desarrollan aloanticuerpos neutralizantes de la función coagulante, llamados inhibidores. Estos pacientes con altos títulos de inhibidores (títulos mayores de cinco BU) no responden al reemplazo habitual del factor deficitario y aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas, progresión temprana a enfermedad articular, discapacidad, entre otros [6]

Se han empleado agentes tipo puente (bypass) tales como el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) y el factor VIIa recombinante, controlando, aproximadamente, el 80% de los episodios de sangrado en los pacientes, sin lograr la misma efectividad evidenciada en los pacientes con hemofilia A sin inhibidores, con la administración de factor VIII [6]. Por consiguiente, éstos pacientes tienen una mayor probabilidad de un pobre control de la hemartrosis deteriorando así, su calidad de vida[7]

Actualmente existe controversia acerca del manejo profiláctico o a demanda en los pacientes con inhibidores.

El tratamiento profiláctico con factor VIII, en pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores, ha mostrado disminuir los episodios de sangrado [3,6,7]. Sin embargo, la terapia

a demanda, se ha caracterizado por eventos frecuentes de sangrado y desarrollo de daño articular. En pacientes con hemofilia, la profilaxis secundaria ha mostrado ser una alternativa frente la terapia a demanda permitiendo reducir los sangrados y así la progresión a enfermedad articular crónica.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la evidencia acerca del tratamiento profiláctico versus a demanda, en pacientes pediátricos con hemofilia e inhibidores en cuanto a eventos de sangrado y calidad de vida?

3. Justificación

Con el fin de mejorar la evidencia que existe actualmente acerca del manejo de los pacientes con hemofilia A y B e inhibidores, se ha considerado hacer una revisión de la literatura al respecto.

Se cree que los pacientes con hemofilia A y sin inhibidores, la terapia profiláctica, que consiste en el reemplazo rutinario del factor VIII, ha demostrado ser superior a la terapia a demanda, disminuyendo el sangrado articular y subsecuentemente la progresión a artropatía hemofílica y discapacidad.[8]. A su vez, algunos estudios prospectivos aleatorizados han demostrado resultados similares en pacientes con hemofilia e inhibidores, evidenciando una reducción significativa en los eventos de sangrado[8]

La profilaxis secundaria es una opción en pacientes con hemofilia e inhibidores de alta respuesta, con sangrados frecuentes, para así disminuir el número de eventos hemorrágicos y mejorar la calidad de vida. Konkle y colaboradores demostraron que el uso de rFVIIa disminuye la frecuencia de hemorragia en 45-59%, con dosis de 90 o 120 mcg/Kg/día) durante tres meses.

La profilaxis con CCPa a una dosis de 85 UI/kg +/- 15% por 3 días a la semana, en un estudio prospectivo cruzado, demostró una reducción de todos los eventos hemorrágicos, mientras se encontraban en profilaxis vs tratamiento a demanda con resultados estadísticamente significativos [6,8]. La profilaxis con el CCPa disminuye 85% de los episodios de hemorragia y mejora la calidad de vida.[9].

Esta revisión sistemática busca encontrar la mejor evidencia, disponible actualmente, en cuanto al manejo profiláctico versus a demanda en los pacientes con hemofilia e inhibidores. Los resultados que arroja este estudio sirven también como punto de partida para discusiones académicas acerca del mejor manejo para estos pacientes respecto a

calidad de vida, frecuencia de sangrados articulares y no articulares, sangrados en "articulaciones diana" y seguridad.

4 Marco teórico

4.1Definición

La hemofilia es una enfermedad de origen genético , recesiva y ligada al cromosoma X . Se debe a la deficiencia o ausencia del factor VIII (FVIII) para la hemofilia A y del factor IX (FIX) para la hemofilia B [(10)]. La enfermedad es heredada en el 70% de los casos y, en el otro 30 %, es consecuencia de una mutación *de novo*, que será heredada a su descendencia con el mismo patrón recesivo ligado a X. Dado que la hemofilia está ligada a este cromosoma con un patrón recesivo, se manifiesta clínicamente solo en los varones, siendo las mujeres solo portadoras y presentándola , excepcionalmente, bajo condicionantes muy especiales.[(2,16)]

El síntoma principal de la hemofilia es la hemorragia ; la intensidad de ésta va a depender de diversos factores, pero los más importantes son , el nivel del factor (que determina la clasificación de gravedad) y la presencia de inhibidores [(11)] .

Según el grado de deficiencia de la actividad del factor de la coagulación (VIII o IX) la hemofilia se clasifica así:

- Grave <1 % (0.01 UI / ml)
- Moderada ; Entre 1 y 5 % (0.01 -0.05 UI/ml)
- Leve : > 5 % (0.05 -0.040 UI / ml)

En cuanto a los inhibidores, se trata de aloanticuerpos contra uno de los factores de la coagulación, que se pueden presentar en el 30 % de los pacientes con hemofilia A y entre el 2 y 5 % de los casos de hemofilia B. Se desarrollan en los 20 a 50 días después de la exposición a los factores, inactivando rápidamente el factor que se ha administrado y haciendo ineficaz la terapia de reemplazo. Los niveles de inhibidores son cuantificados en

unidades Bethesda (1 unidad Bethesda , 1 BU , es la cantidad de anticuerpo que inactiva el 50 % de factor después de 2 horas de incubación a 37 º C). [2,4] De acuerdo a su respuesta se habla de:

- Inhibidores de alta respuesta: Titulación mayor o igual a 5 UB
- Inhibidores de baja respuesta : Titulación menor a 5UB

Los pacientes con hemofilia e inhibidores presentan, con mayor frecuencia , sangrados en articulaciones, músculos y tejidos profundos. El sangrado recurrente en las articulaciones resulta en deterioro progresivo del cartílago y del tejido subcondral y, esto a su vez, en artropatía debilitante con dolor severo, hasta llevar a discapacidad permanente, lo que significa un deterioro en la calidad de vida (4). Estos pacientes ,además, necesitan mayor tiempo de hospitalización, mayores procedimientos ortopédicos y presentan mayor ausencia laboral y escolar [13].

4.2 Epidemiología

La información sobre la prevalencia de la hemofilia varía de acuerdo a los países en estudio; en algunos de ellos debido a las variaciones propias de la enfermedad, pero también, al parecer, por los subregistros de los casos. Se ha estimado que la incidencia de la enfermedad es similar en todas las poblaciones y grupos raciales, con una incidencia de 1:5000 hombres para hemofilia A y 1:30.000 hombres para hemofilia B. De acuerdo a la Federación mundial de hemofilia, actualmente, existen registrados más de 150.000 pacientes con hemofilia en 77 países; sin embargo, se estima que deben existir 400.000 de estos en todo el mundo. [1]

La prevalencia de la hemofilia es considerablemente menor en los países con un PIB per cápita menor que la de los países desarrollados. En Alemania está entre el 9.6 % y el 13.2 %, en el Reino Unido entre el 7.5 % y e 8 % y en Estados Unidos está entre el 7.5 % y el 8 %. En Colombia, la prevalencia se ha reportado entre el 2.7 % y el 5 % [14] , siendo reportados 1915 pacientes . 1446 correspondientes a hemofilia A y 303 a hemofilia B , de los cuales el 4% y 2% respectivamente fueron identificados con inhibidores.

4.3 Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las hemofilias se caracterizan clínicamente por una tendencia hemorrágica proporcional al grado de deficiencia del factor hemostático, siendo clínicamente las hemofilias A y B indistinguibles [(2)]. El nivel funcional del factor deficiente permite clasificar la enfermedad, como ya se mencionó anteriormente, en : Hemofilia grave (<1% del nivel del factor coagulante) que presenta episodios hemorrágicos espontáneos y repetitivos, principalmente, en músculos y articulaciones; en hemofilia moderada (Entre 1-5 % del nivel del factor coagulante) en la que el sangrado es grave asociado a traumas o a cirugía, muy ocasionalmente espontáneo y, en hemofilia leve (5-40 % de nivel del factor coagulante) que presenta sangrado, únicamente, con trauma o procedimientos quirúrgicos[(1,5)] .

Las hemartrosis, los hematomas musculares profundos y las hemorragias cerebrales constituyen el 95 % de las hemorragias en el paciente hemofílico (hemartrosis: 70-80%, músculos y tejidos blandos: 10-20 % y SNC: 5%), aunque se puede ver afectada cualquier parte del cuerpo. Las hemartrosis suelen afectar, principalmente, rodillas (45 %), codos (30 %) y tobillos (15%)

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 por la integridad de la hemostasia primaria [(2)]. En los casos graves, 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. 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 . La gravedad de la artropatía y la disfunción subsecuente se asocian con la frecuencia hemorrágica y con el

número total de hemartrosis, para lo que se han creado escalas de daño articular; una de las más conocidas es la escala de Arnold- Hilgartner [15]

Tabla 1. *Escala de Arnold Hilgartner*

Estadío	Hallazgos
0	Articulación normal
I	Sin anormalidades óseas.
	Inflamación de los tejidos blandos
II	Osteoporosis y ensanchamiento de las epífisis
	No hay erosiones ni disminución del espacio articular
III	Quiste óseos subcondrales tempranos
	Deslizamiento de la rotula
	Incremento de la escotadura intercondilar del fémur distal o del húmero
IV	Hallazgos del estado III más avanzados.
	Disminución del espacio cartilaginoso
V	Contractura fibrosa de la articulación
	Pérdida del espacio cartilaginoso articular
	Aumento marcado de la epífisis.

Tomada de Bullinger M, von Mackensen S. Quality of life assessment in haemophilia. Haemophilia. 2004; 10(Suppl 1): p. 9-16.

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 la pone de manifiesto.

Una de las complicaciones más temidas de la enfermedad, es la presencia de inhibidores, siendo considerada la mayor causa de morbilidad y mortalidad, puesto que las hemorragias son más difíciles de tratar y controlar. La presencia de inhibidores disminuye la eficacia de la terapia de reemplazo con FVIII y FIX, especialmente, en pacientes con inhibidores de alta respuesta [3]. El inhibidor, es una inmunoglobulina que neutraliza, impide o degrada el factor de la coagulación al que está dirigido. El cuadro clínico del paciente con

hemofilia con inhibidor no difiere mucho del que no lo tiene, sin embargo, su presencia repercute significativamente en la calidad de vida y el control de la hemorragia es más difícil y menos predecible. [16]

En cuanto al diagnóstico, los aspectos claves son: La historia clínica, con énfasis en antecedentes familiares y patrón de herencia, semiología de la hemorragia y examen físico y, los exámenes de laboratorio tanto de sospecha inicial , como confirmatorios[14]. Los principales hallazgos clínicos ya fueron descritos, al igual que los aspectos a tener en cuenta en cuanto a antecedentes familiares y patrón de herencia. El estudio de laboratorio en el diagnóstico de hemofilia debe iniciarse con estudios de escrutinio general (hemograma, frotis de sangre periférica, tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial activado (TPTa) , tiempo de trombina (TT) y tiempo de hemorragia). La prueba que mejor refleja los FVIII y FIX es el TPTa. En un paciente típico con hemofilia el TPTa presenta un alargamiento de más de 2 desviaciones estándar en relación al testigo y, corrige al adicionar plasma normal a la prueba; el resto de las pruebas permanecen normales.[5] . La confirmación diagnóstica de la hemofilia es con la determinación de los factores de coagulación, FVIII en caso de hemofilia A y, FIX para la hemofilia B. Los métodos utilizados son coagulométricos o cromogénicos, de preferencia éste último. Los valores de referencia normales para los factores de coagulación son de 50-150 %, así las hemofilias se clasifican de acuerdo al nivel del factor circulante, como ya fue descrito [5,14]. 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 de 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 florido. Los casos leves y algunos moderados no tiene prolongado el TPTa , 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 retrasa hasta que el paciente se expone a un traumatismo más intenso . Por otra parte, en la hemofilia B , el diagnóstico se complica en el primer año de vida , ya que , generalmente,

el FIX se estabiliza hasta el 6 mes de edad; esto puede llevar a diagnósticos erróneos en niños que son sanos; ante esta situación , conviene repetir la medición del FIX a los 6 y 12 meses . [2]

4.4 Mecanismos de la enfermedad

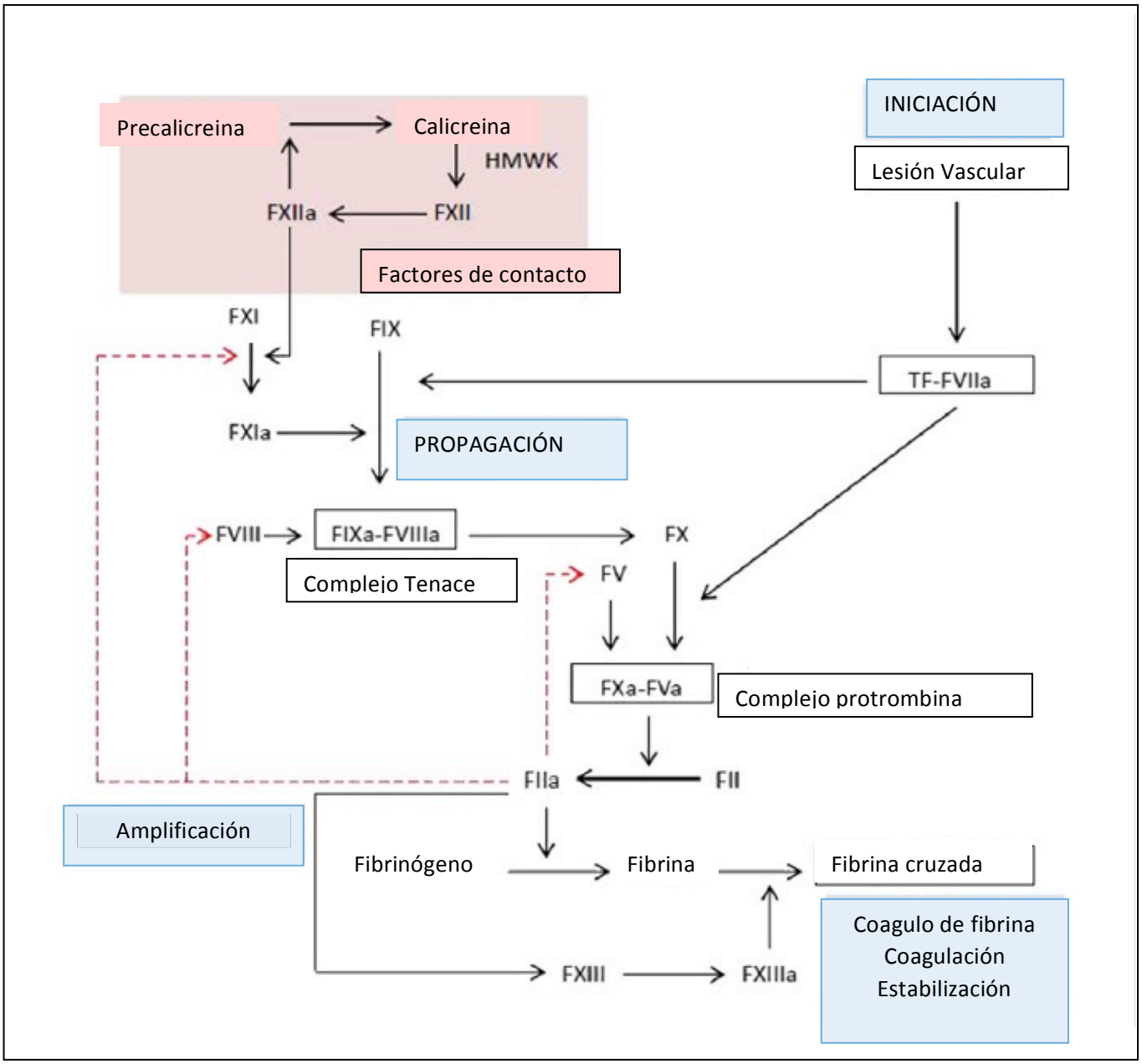
4.4.1 Fisiología de la hemostasia y de la coagulación

La hemostasia es el mecanismo que se pone en marcha tras una lesión vascular para impedir la hemorragia, e incluye una respuesta vascular (vasoconstricción y activación de la coagulación), una celular (adherencia y agregación plaquetaria) y un componente plasmático (factores de coagulación) que, llevan a la producción y estabilización de un coágulo de fibrina. Existe un mecanismo regulador que limita la coagulación (factores anticoagulantes) y un sistema que restablece la permeabilidad del vaso sanguíneo, la fibrinólisis [2]. Si la coagulación es defectuosa se presentará una hemorragia, si es excesiva porque fallan los mecanismos reguladores, se producirá una trombosis.

Tras la lesión vascular, se produce una vasoconstricción y el flujo sanguíneo queda expuesto a la matriz subendotelial . El factor de Von Willebrand (producido por las células endoteliales o el que fluye libre por el plasma) entra en contacto con las proteínas de la matriz subendotelial, cambiando su conformación e interactúa con las diferentes glucoproteínas (GP) e integrinas (β1 y β3) de las superficie plaquetaria [18] . Una vez adheridas, las plaquetas tienen ga Willebrand, por el fibrinógeno y por la pared de los vasos, activándose y liberando sustancias como ADP y tromboxano A_2 , que aumentan el coágulo por agregación plaquetaria. Los fosfolípidos de membrana se exteriorizan, se interacciona con los complejos X –asa y protrombinasa donde actúan como cofactores el factor VIII (FVIII) de la coagulación y el factor V (FV) , respectivamente , regulando la velocidad del proceso de coagulación , que precisa de esa superficie fosfolipídica para su correcto funcionamiento . A su vez, la lesión vascular libera el factor tisular y altera la superficie vascular , iniciándose la cascada de la coagulación y la formación final del coágulo de fibrina.[17]

Históricamente, la cascada de la coagulación fue dividida en vía intrínseca y extrínseca, activadas por factores de contacto y por el factor tisular (FT) , respectivamente . Sin embargo, este modelo es útil desde el punto de vista didáctico y para valorar los resultados de laboratorio, pero *in vivo* la realidad es más compleja y ambos procesos están imbricados. Los avances biológicos en las últimas décadas han logrado determinar que la coagulación, en lugar de ocurrir en vías, tiene lugar en distintas fases : Iniciación , amplificación y propagación. La cascada de la coagulación es iniciada cuando el factor tisular (FT) , liberado desde el endotelio lesionado , se une al factor VII (FVII) y forma el complejo FT – FVII activado (FVIIa) . El complejo FT – FVIIa, a su vez , activa el factor X (FX) y al factor IX (FIX) . El factor X activado (FXa) se combina con el factor V activado (FVa) para formar el complejo FXa-FVa *(Complejo protrombinasa).* El complejo protrombinasa convierte pequeñas cantidades de protrombina (FII) a trombina (FIIa) (*Fase de iniciación*). La cantidad de trombina generada en la fase de iniciación es inadecuada (2 % del total de la necesaria) para generar la suficiente cantidad de fibrina requerida para reforzar el tapón plaquetario inicial . Así el rol primario de esta trombina inicial es activar el factor V (FV) , el factor VIII (FVIII) , el factor XI (FXI) y las plaquetas, a través de un feedback positivo (*Fase de amplificación*). La fase de amplificación es seguida por la *Fase de propagación,* en la cual el factor IX activado (FIXa) se une con el factor VIIIa (FVIIIa) para formar el complejo FIXa-FVIIIa *(Complejo tenaza).* Este complejo tenaza activa el factor X, el cual en su nueva asociación con el factor V activado (FVa) (formando más complejo protrombinasa), ahora lidera la generación de grandes cantidades de trombina (llamada "explosión de trombina"). La trombina generada cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina , que es covalentemente cruzada en presencia de factor XIII activado (FXIIIa) para producir un coágulo estable. La fase de propagación ocurre en la superficie de las plaquetas activadas. Los factores de contacto, de la llamada vía intrínseca (cimógenos de alto peso molecular, precalicreina, y factor XII), no se ven involucrados en la fase de propagación , por tanto, el déficit congénito, de estos factores, aunque prolongan significativamente el PTT , no están asociados a sangrado. [(2)]

Figura 1. *Representación esquemática de la cascada de coagulación in vivo*



Fuente: Kumar R, Carcao M. Inherited Abnormalities of Coagulation Hemophlia, von Willibrand Disease,

and Beyond. Pediatric Clinics of North America. 2013: 1419-1441.

En la figura 1 se representa la cascada de coagulación in vivo. La injuria vascular inicia la cascada de la coagulación , liberándose factor tisular. En la caja roja se muestran los factores de contacto ,que juegan un rol mínimo en la iniciación de la cascada *in vivo* . Los trazos rojos discontinuos indican la retroalimentación de la amplificación , que sigue a la generación inicial de pequeñas cantidades de trombina.

4.4.2 Hemofilia: Bases Genéticas y Moleculares

La hemofilia es el clásico ejemplo de un rasgo ligado al sexo. Esta, casi exclusivamente, limitada a varones cuyos hijos son sanos y sus hijas son portadoras obligadas. Las portadoras transmiten el trastorno a la mitad de sus hijos y la condición de portadora a la mitad de sus hijas. Se han reportado algunos casos de hemofilia en mujeres homocigotas (por isodimía o como fruto de una unión consanguínea), o dobles heterocigotas (cuando ambos alelos del par X están afectados por distintas mutaciones) ; sin embargo, en todos los casos de mujeres homocigotas con hemofilia , no presentaron mayor severidad clínica [(14)]

Ambos, el FVIII y el FIX, circulan libres en la sangre como precursores inactivos, que son activados en el momento de una injuria vascular. El FVIII es un cofactor de proteína sin actividad enzimática intrínseca, mientras que el FX es un cimógeno serina proteasa con requerimiento absoluto de FVIII como cofactor. En la activación, FVIIIa y FIXa forman el complejo tenaza, el cual activa el FX. Por tanto, la anormalidad bioquímica básica de la hemofilia es la incapacidad de activación del FX y, consecuentemente, de la generación de trombina y fibrina.[(19)]

Los genes del FVIII y FIX están localizados en el brazo largo del cromosoma X en las posiciones Xq28 y Xq27, respectivamente. El FVIII se expande en una secuencia de ADN de 186 kb y es estructuralmente complejo (28 exones) . El precursor proteico del FVIII , consiste en 2351 aminoácidos espaciados en 6 dominios , 1: Tres dominios A (A-1, A-2 y A-3) , 2: Un dominio conector B , y 3: Dos dominios terminales C (C-1 y C-2) . (13) (2) .

El procesamiento proteolítico intracelular implica escisión en el sitio Arg1689 (en la unión B-A3) , lo cual resulta en la formación de un hetorodímero, que consiste en una cadena pesada N terminal (A-1, A-2 , y dominio B parcialmente proteolizado) unida de forma no covalente a una cadena ligera C terminal (A-3, C-1 , C2) . Esta forma heterodimerica del FVIII circula en la sangre en complejo con el factor Von Willebrand (FVW). La activación del FVIII por la trombina, implica la liberación del FVIII por el FVW y la escisión del residuo B dominante.

El gen del FIX se encuentra un poco más hacia el centrómero , separado del gen del FVIII por 0.5 centimorgans (c M) ; es menos complejo , tiene 34 kb de longitud , se compone de 8 exones (a-h) y codifica un ARN mensajero (ARNm) de 1.4 kb . (13) . El FIX consiste en 416 aminoacidos y requiere postraducción, gama-glutamilcarboxilación, y es dependiente de vitamina k para ser fisiológicamente activo[19].

La mutación más común en hemofilia A (HA), afectando al 45 % de los pacientes con enfermedad severa, es una inversión en el intron 22 . En la hemofilia B (HB) no son vistas esta mutaciones, y más del 70 % de los pacientes presentan mutaciones sin sentido. La hemofilia B Leyden , es una rara variante de HB , que se presenta secundaria a mutaciones puntuales en la región promotora del gen del FIX; típicamente los pacientes presentan una hemofilia B severa (FIX <0.01 IU/dl) en la primera infancia , sin embargo, en la postpubertad, la producción aumentada de andrógenos resulta en incremento de la producción de FIX (Incluso alcanzando hasta 0.5IU/dl) , corrigiendo así este fenotipo de hemofilia[2]

4.5 Tratamiento

El tratamiento de la hemofilia ha evolucionado con el tiempo, desde la simple aplicación de presión local y crioterapia hasta la sustitución oportuna y suficiente del factor faltante. [6,22]. En la actualidad se cuenta con productos liofilizados , tanto recombinantes , como derivados plasmáticos de los FVIII y FIX , además de complejos activados y adyuvantes como los antifibrinolíticos , análogos de desmopresina y gomas hemostáticas locales. El estándar de oro para el manejo , se basa en la reposición del factor faltante , ya sea como

profilaxis o como tratamiento oportuno a demanda, según sea el caso, con buena respuesta clínica; sin embargo, en el casos de la hemofilia con inhibidores , que es el tema de esta revisión, los resultados no son los mismos , con pacientes con mayor frecuencia de sangrados y menor calidad de vida , requiriendo, entonces, un enfoque terapéutico diferente. [23]

4.5.1 Principios Básicos En El Tratamiento De La Hemofilia

El tratamiento de la hemofilia es multidisciplinario y debe ser siempre liderado por un hematólogo. En situaciones de hemorragia aguda , traumatismos o dolor , las pacientes con hemofilia requieren, de forma inmediata, la infusión del factor deficiente. Así la decisión de hospitalización depende de la gravedad del cuadro clínico[24] La aplicación de la terapia sustitutiva deberá ser administrada en forma oportuna, siendo en casos de hemorragia, requerida en las primeras 2 horas siguientes al evento. Cada unidad infundida de FVIII por kilogramo de peso por vía intravenosa eleva el nivel plasmático 2 % ; la vida media es aproximadamente de 8-12 horas y la dosis se calcula multiplicado el peso del paciente (en kilogramos) por el nivel del factor , multiplicado por 0.5 , el resultado indica el número de unidades requeridas del factor, por dosis[5,24] Cada unidad infundida de FIX por kilo de peso, por vía intravenosa, eleva el nivel plasmático de FIX ,aproximadamente, 1 %; la vida media es, aproximadamente, de 18 a 24 horas y la dosis del factor IX se calcula multiplicando el peso del paciente (en kilogramos) , por el nivel deseado del factor, el resultado indica el número de unidades requeridas de factor por dosis [5,10]

4.5.2. Modalidades de tratamiento

Existen diferentes modalidades terapéuticas para el manejo del paciente con hemofilia. Con el propósito de mejorar la calidad y la esperanza de vida . (7)(23) los tratamientos son :

- Profilaxis primaria
- Profilaxis secundaria
- Tratamiento oportuno a demanda

Profilaxis

La profilaxis es la administración del factor deficiente regular y programada , cuando menos 46 semanas al año y a largo plazo, para prevenir hemorragias o artropatías. Con la profilaxis los pacientes tienen la oportunidad de continuar con sus actividades diarias , logrando una mejor calidad de vida.

La profilaxis se clasifica en :

- PRIMARIA: Que puede ser: Por edad (antes de los dos años de vida y sin haber presentado hemartrosis) y , después del primer evento hemorrágico articular.
  Es más efectiva cuando se inicia antes de los 30 meses de vida y antes de que exista daño articular . Así , se recomienda que todos los pacientes con actividad del factor plasmático <2% , edad menor de 30 meses y máximo una hemartrosis , reciban profilaxis primaria [(20)] . Manco- Jonson en su estudio , administro profilaxis primaria antes de los 30 meses de edad , observando prevención del daño articular en 93 % en el grupo de profilaxis y 55 % en el grupo de terapia episódica, ha demostrando la superioridad del manejo profiláctico sobre la terapia a demanda . [(25)]
- SECUNDARIA : Consiste en tratamiento con factor de reemplazo en forma periódica y programada, a largo plazo, por lo menos 46 semanas al año. Son candidatos todos los pacientes que no cumplen criterios para profilaxis primaria, independiente de la edad. Liou y cols , encontraron que el número de episodios hemorrágicos fue, significativamente, menor en pacientes que recibieron profilaxis secundaria , a diferencia de aquellos con tratamiento a demanda [(26)].
- PROFILAXIS EN SITUACIONES ESPECIALES: Es la profilaxis administrada cuando el paciente será sometido a procedimientos quirúrgicos o invasivos , así como a programas de rehabilitación especial. [(25)]

4.6 Complicaciones: inhibidores en hemofilia

El desarrollo de inhibidores es la más seria complicación de la hemofilia. Los inhibidores son aloanticuerpos neutralizantes, que se desarrollan en el 30 % o más de los pacientes con hemofilia A y alrededor del 2 al 5 % de los pacientes con hemofilia B. Estos anticuerpos, que se desarrollan dentro de los primeros 20 a 50 días tras la exposición al factor, inactivan rápidamente el factor infundido, haciendo la terapia de reposición inefectiva y asociándose a morbilidad significativa[7,10,19] El inhibidor es una inmunoglobulina IgG policlonal (la más común es la de tipo Ig G4 que se une a los dominios funcionales del FVIII e impide la interacción con los factores de la coagulación . Los inhibidores que reconocen epítopos propios del domino A_2 (aminoácidos 484-508) o A_3 (aminoácidos 1811 -1818) suelen bloquear, de forma directa, los lugares de unión de alta afinidad del FVIIIa con el FIXa y el FX impidiendo la formación del complejo tenaza. Los inhibidores dirigidos contra el domino C2 (aminoácidos 2181 y 2243) suelen interferir en la unión del FVIII a los fosfolipidos y al factor Von Willebrand . En general, aparece tras tres exposiciones al factor. Se recomienda , para una detección precoz , efectuar determinaciones analíticas cada cinco dosis administradas , hasta la vigésima dosis y, posteriormente , cada 10 dosis hasta los 50 días. Superadas las 150 dosis, el riesgo de que aparezca es bajo, por lo que es suficiente un control anual. También se debe realizar una determinación antes de una intervención quirúrgica y si se observa ineficacia del tratamiento en un control de un episodio hemorrágico .[27]

Los riesgos para desarrollar inhibidores incluyen factores genéticos como: historia familiar de inhibidores, raza, mutaciones y polimorfismos en genes inmunoreguladores (Interleucina 10, factor de necrosis tumoral alfa y linfocitos T citotóxicos) y factores adquiridos como exposición extensa al factor por cirugías mayores, hemorragia o vacunación. Se cree que estas condiciones actúan como señales de peligro al sistema inmune, resultando en disregulación de la inmunidad e incrementando el desarrollo de anticuerpos [7,25].

Los niveles de inhibidores son medidos en unidades de Bethesda (1 unidad Bethesda, 1 BU, es la cantidad de anticuerpo que inactiva el 50 % de factor después de 2 horas de incubación a 37 º C) . Un título bajo de inhibidor es definido como menos de 5 BU , y un

título alto de 5 BU o más . El manejo de los inhibidores es complejo e incluye dos aspectos importantes:

1. Manejo y prevención del sangrado agudo. El sangrado agudo en pacientes con inhibidores de baja respuesta, puede ser manejado con altas dosis de FVIII o FIX. En pacientes con inhibidores de alta respuesta se pueden usar los agentes bypass (concentrado de complejo protrombina activado CCPa - FEIBA) y / o FVIIa recombinante NOVOSEN). Estos agentes bypass pueden ser usados como profilaxis o a demanda para prevenir el sangrado.
2. Terapia de tolerancia inmune. La erradicación permanente de inhibidores puede ser alcanzada usando terapia de tolerancia inmune (ITI). La ITI conlleva a la frecuente administración de grandes dosis de factor concentrado, y cuando hay éxito, resulta en normalización de la farmacocinética del factor y por ende, mejoría en la calidad de vida del paciente. Esta terapia ha sido estudiada en pacientes con hemofilia A con inhibidores , siendo reportadas tasas de éxito de 60 a 80 % [2,19]

4.7 Agentes bypass

4.7.1 Concentrado De Complejo Protrombinico Activado (Ccpa)

Es una proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del FVIII . a la vez, es un complejo de factores de coagulación derivado del plasma humano; se presenta en forma de polvo liofilizado, para uso intravenoso. Contiene factores II, IX y X no activados y FVII, principalmente, en la forma activada. Suelen contener una cantidad variable de otras proteínas , como S y la C. La dosis utilizada es de 85 UI /kg +/- 15 % 3 días a la semana[10,17]

4.7.2 Factor De Coagulacion VIIA Recombinante (RFVIIA)

El factor de coagulación VIIa recombinante tiene un peso molecular de, aproximadamente, 50.000 Dalton, producido por ingeniería genética ; se emplea para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en caso de sufrir cirugía o procedimientos invasivos, en pacientes hemofilia congénita que se espera tengan una

respuesta inmunitaria alta a la administración de factor VIII o factor IX , en pacientes con hemofilia adquirida , pacientes con deficiencia congénita del factor VII , pacientes con tromboastenia de Glanzmann con Ac GP IIb- IIIa y/o HLA y pacientes con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas.[10]

La dosis actual recomendada es de 90 mcg/kg administrada en bolo IV como dosis inicial , pudiendo requerir inyecciones adicionales, con intervalo de cada 2 a 3 horas hasta conseguir la hemostasia . Si se precisa continuar el tratamiento , una vez conseguida la hemostasia eficaz, el intervalo entre las dosis se puede aumentar, sucesivamente, a cada 4, 6 , 8 o 12 horas [4,6]

En Colombia , según el reporte número 11 del Instituto de evaluación y tecnología en salud, publicado en noviembre de 2013, que evaluó la efectividad y seguridad de los agentes antiinhibidorsz con actividad bypass para el control del sangrado agudo en pacientes con hemofilia e inhibidores , no encontró diferencias significativas entre el CCPa y el rFVIIa en el control del episodio de sangrado agudo. Siendo esta la evidencia, es insuficiente para determinar la superioridad de un agente sobre otro. En cuanto a la seguridad la publicación encontró que los dos agentes, tienen bajo riesgo de complicaciones trombóticas y bajo riesgo de respuesta anamnésica, mostrando los dos un perfil de seguridad equivalentemente bajo y, por lo tanto, se consideran agentes con una adecuada tolerabilidad .

4.8 Profilaxis En Niños Con Inhibidores

Lo mismol que en la hemofilia A sin inhibidores , la terapia profiláctica ha demostrado ser superior a la terapia a demanda , en cuanto a la disminución del sangrado articular y la subsecuente artropatía hemofílica, en los pacientes con inhibidores . Los agentes tipo Bypass (CCPa y factor VIIa recombinante) logran controlar el 80% de los episodios de sangrado, sin embargo, no logra la misma efectividad que en los pacientes sin inhibidores.(18) En un estudio prospectivo , randomizado cruzado donde se comparó el manejo a demanda vs profiláctico, en pacientes con Hemofilia A severa con inhibidores de alta respuesta , se demostró que la terapia profiláctica con CCPa a una dosis de 85 UI /kg

+/- 15 % 3 días a la semana, disminuyó, significativamente, los episodios de sangrado global , repercutiendo, por consiguiente, de forma positiva en la calidad de vida [6,10].

Al revisar la literatura se encuentra que los paneles de expertos han definido los diferentes tipos de profilaxis en los pacientes con inhibidores [2,27]:

- PROFILAXIS PRIMARIA. Es el tratamiento prolongado, en niños menores de 2 años con inhibidor, que inician la profilaxis antes de la primera hemartrosis , debido a episodios previos de hemorragias graves o por incremento de la tendencia hemorrágica
- PROFILAXIS CONTINUA. Es la sustitución de la profilaxis con FVIII o FIX , por un agente bypass , en el momento en que se detecta el inhibidor y hasta el inicio de la inmunotolerancia.
- PROFILAXIS DURANTE LA INMUNOTOLERANCIA. Es la administración conjunta de FVIII o FIX y agente bypass, para prevenir episodios hemorrágicos. Se mantiene hasta que comienza a detectarse niveles de factor exógenos en el plasma.
- PROFILAXIS PROLONGADA. Es la aplicada en pacientes en los que se no se consigue erradicar el inhibidor con inmunotolerancia o no son subsidiarios de ella, tengan o no tengan artropatía establecida.

Para la elección del agente bypass se debe tener en cuenta el momento del inicio de programa de profilaxis . En niños pendientes de iniciar inmunotolerancia se debe evitar la administración de CCPa ya que pueden inducir incrementos del título de un inhibidor o una respuesta anamnésica , por la presencia de FVIII en el preparado . En niños que no han respondido a la inmunotolerancia y presenten hemartrosis recurrentes que interfieran con la vida diaria o hayan presentado episodios hemorrágicos graves, se debe considerar el grado de respuesta, previo a los agentes bypass, así como las características del producto. [4,6]

Las dosis exactas se desconocen . Sin embargo, como ya se citó, anteriormente , la dosis de 85 UI/kg +/- 15 % de CCPa 3 veces a la semana , en un estudio prospectivo cruzado, demostró ser la mejor opción. En cuanto a la dosis de FVIIa, Konkle y colaboradores,

demostraron que el uso de rFVIIa a dosis de 90 a 120 mcg/kg/día durante 3 meses, mostraron disminuir la frecuencia de la hemorragia entre 45-59 % [(4)]

En la monitorización de la profilaxis deben tenerse en cuenta marcadores clínicos de eficacia, seguridad y forma de vida. Se debe realizar monitorización frecuente de los niveles de FVIII y "recuperación" del factor, sobre todo, en niños sometidos a inmunotolerancia , con el fin de suspender el agente bypass en cuanto se detecten niveles de FVIII . En lo que hace a calidad de vida , se tiene en cuenta los episodios de hemorragia que llevan a deterioro de función articular y la reducción del número de hospitalizaciones. La seguridad se basará en la aparición de episodios trombóticos, reacciones alérgicas y otros efectos adversos o indeseables, que puedan aparecer[(4,6).]

Se hablará de fallo terapéutico de la profilaxis si:

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

4.9 Tratamiento definitivo en pacientes con Hemofilia con Inhibidores

La elección del tratamiento hemostático está condicionada por el título del inhibidor (bajo o alto) y la respuesta, después de una estimulación . Se considera como inhibidor de título bajo aquel por debajo de 5 UB, que se mantiene a pesar de la estimulación con sucesivas administraciones de FVIII. Se considera, además, como de bajo título y alta respuesta cuando se observa una respuesta anamnésica rápida (alrededor de 7 días) después de la administración de una dosis. Los pacientes con inhibidor de bajo título y poco respondedores son tratados con dosis más elevadas de FVIII y un control estrecho de sus niveles. (26) Para el cálculo de la dosis necesaria se debe tener en cuenta que se precisa una cantidad para neutralizar el efecto inhibidor, más la cantidad del factor necesario para alcanzar niveles terapéuticos deseados; de ahí la necesidad de un control estricto. En pacientes con título alto puede disminuir el título en ausencia de administración de FVIII durante períodos prolongados de tiempo. En caso de pacientes con inhibidor de título alto

deben ser tratados con agentes capaces de inducir la hemostasia en ausencia de FVIII o FIX.

4.9.1 Tratamiento Hemorragias

- Hemartrosis

En el estudio ESOS (Estudio europeo sobre el estado ortopédico de pacientes hemofílicos con inhibidor), se demostró el gran daño articular que presentan estos pacientes en comparación con el paciente de la misma edad sin inhibidor [28,29]

La dosis recomendada es :

- CCPa 50 – 100 U/kg/ 12.24 horas hasta la resolución del episodio.
- rFVIIa: 90-120 mcg/kg/2-3 horas , hasta la resolución del episodio

Hematomas Musculares

Representan el 30% de los episodios hemorrágicos que se producen en el sistema musculoesquelético de los pacientes hemofílicos. Los hematomas del psoas representan el 1% de todos los episodios hemorrágicos y el 18 de todas las hemorragias intramusculares[4,6].

El tratamiento debe ser lo más precoz posible:

- CCPa , administrado a dosis estándar de 50-100 UI/kg, cada doce horas
- rFVIIa: dos dosis iniciales alta, de 120-150 mcg/kg cada 1.5 horas las primeras 24-72 horas. Las siguientes dosis pueden distanciarse a intervalos de 2.6 horas, según evolución clínica.

Hemorragia Intracraneal

Es una de las más graves complicaciones que puede presentar el paciente hemofílico. Los pacientes que logran sobrevivir, presentan un riesgo elevado de padecer secuelas con alteraciones neurológicas (20-60 %)[30].

El tratamiento recomendado es:

- CCPa:
  . Días 1-5 : CCPa 75-100 UI/kg cada 8-12 horas (sin sobrepasar los 200UI/KG/día)
  . Días 6-21 : CCPa 75-100 UI/kg cada 12 horas
- rFVIIa:
  . Dosis inicial: 120-270 mcg/kg
  . Días 1-2 : 120 – 150 mcg /kg / 2 horas
  . Días 3-5 : 120- 150 mcg /kg /3-4 horas
  . Días 6-15 : 120-150 mcg/kg /6 horas
  . Días 16-21 : 120-150 mcg/kg/12-24 horas

La base del tratamiento, de los pacientes con hemofilia, es la reposición del factor faltante. Los buenos resultados, en los pacientes con inhibidores, son más difíciles. Al revisar la literatura se encuentra demostrado cómo la profilaxis, en comparación al manejo a demanda, permite reducir los episodios de sangrados y, por tanto, la progresión de la enfermedad [(6).]

5 Objetivos

5.1 Objetivo General

Evaluar la evidencia, sobre tratamiento profiláctico versus a demanda en pacientes pediátricos con hemofilia e inhibidores, en cuanto a eventos de sangrado y calidad de vida.

5.2 Objetivos Específicos

- Comparar la frecuencia de presentación de episodios de sangrado no articulares en los pacientes con manejo profiláctico versus a demanda, descritos en la literatura.
- Comparar la frecuencia de presentación de hemartrosis en el manejo profiláctico versus a demanda, descritos en diferentes estudios publicados a nivel mundial.
- Comparar el efecto sobre la calidad de vida del manejo profiláctico versus a demanda en artículos relacionados con el tema.
- Explorar la prevalencia de sangrado en el manejo a demanda según las diferentes publicaciones.
- Evaluar el número de episodios de sangrado en las "articulaciones diana" (codos, rodillas, tobillos y/o cadera) en los pacientes con manejo profiláctico versus a demanda, en los diferentes artículos publicados sobre el tema.
- Evaluar la seguridad del tratamiento, según la presencia de eventos adversos, en el grupo de tratamiento profiláctico versus a demanda según la literatura.

6 Metodología

6.1 Tipo y diseño general del estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, para evaluar la evidencia disponible relacionada con el tratamiento profiláctico versus a demanda, en los pacientes pediátricos con hemofilia e inhibidores. Se incluyeron todos los artículos controlados aleatorizados, con clasificación de evidencia IA, relacionados con el tema hasta la fecha, sin límite de tiempo inferior, en las bases de datos Pubmed/Medline, EMBASE, SCIELO, Colaboración Cochrane, y metabuscadores como TRIPDATABASE, Se cruzaron los términos relacionados con hemofilia, inhibidores, tratamiento y/o profilaxis y sus variaciones. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual en revistas indexadas y literatura gris, al igual que en formato de bola de nieve. Todos los artículos que cumplieron con criterios de elegibilidad, fueron leídos por ambas autoras, para extraer los datos más relevantes sobre el tema. En caso de encontrar alguna diferencia, se resolvieron las dudas por consenso y aval de especialista en epidemiología.

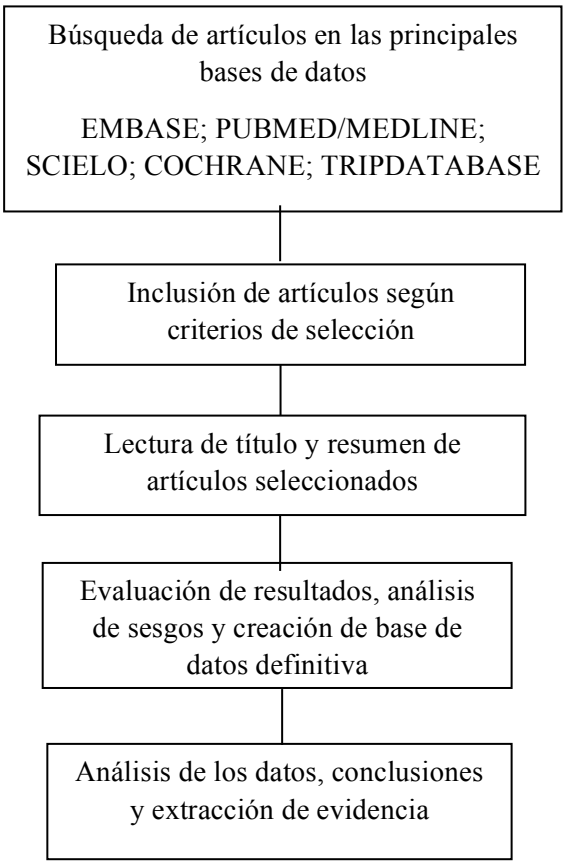
6.2 Estrategia PICOT

Tabla 2. Elementos de la pregunta de investigación

Población	Paciente con diagnóstico de hemofilia A o B e inhibidores
Intervención	Manejo profiláctico
Comparador	Manejo a demanda
Outcome (desenlace)	Frecuencias de sangrado articular y no articular, calidad de vida seguridad del medicamento.
Tipo de estudios	Ensayos clínicos, estudios controlados, estudios controlados

aleatorizados.

6.3 Diagrama del protocolo



6.4 Población de referencia

La población de referencia son todos los artículos en inglés, español o portugués relacionados con el tema, sin límite de fecha de publicación, en las bases de datos PubMed, Embase, Scielo, Tripdatabase, colaboración Cochrane, con los límites de: estudios en humanos, controlados aleatorizados, controlados y ensayos clínicos. Se tuvo en cuenta el cegamiento y aleatorización de pacientes.

Muestreo

Debido a la naturaleza del estudio, no se requirió el cálculo de una muestra estadística. Después de realizar el filtro de artículos elegibles, se realizó la lectura completa de los artículos para su análisis.

6.5 Técnicas para la recolección de información

6.5.1 Bases de datos

Se realizó la búsqueda a través de las siguientes bases de datos:

- Pubmed/Medline
- Embase
- Scielo
- Cochrane library

Metabuscadores:

- Tripdatabase
- Universidad del Rosario

6.5.2 Estrategia de búsqueda para identificación de estudios

Teniendo en cuenta lo objetivos y formulación de la pregunta PICOT para esta revisión sistemática se emplearon las siguientes palabras clave:

Pubmed

- Hemophilia AND inhibitors AND prophylaxis
  (("haemophilia"[All Fields] OR "hemophilia a"[MeSH Terms] OR "hemophilia a"[All Fields] OR "hemophilia"[All Fields]) AND ("antagonists and inhibitors"[Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields])) AND ("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]

Embase

- #1 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de) AND 'article'/it AND 'human'/de

Scielo:

- Hemophilia AND inhibitors AND prophylaxis

Cochrane library

- Hemophilia AND inhibitors AND prophylaxis

Tripdatabase

- Hemophilia AND inhibitors AND prophylaxis

6.5.3 Identificación de estudios

Se clasificaron los estudios según el desenlace a evaluar: presencia de sangrado, calidad de vida u otros. Inicialmente se realizó la búsqueda con los límites, tipo de estudio realizado en humanos, idioma inglés, español o portugués, población pediátrica. Posteriormente, se diferenciaron según el tipo de tratamiento recibido, profiláctico o a demanda. Se tuvo en cuenta el rigor metodológico con el que fue llevado a cabo la aleatorización y cegamiento.

6.6 Criterios de selección (o elegibilidad)

6.6.1 Criterios de inclusión

En cuanto a los tipos de estudios, se incluyeron artículos de ensayos clínicos, estudios controlados y controlados aleatorizados publicados en inglés, sin límite de tiempo.

En cuanto a los tipos de pacientes de los estudios a evaluar, se tuvieron en cuenta individuos hombres o mujeres, de cualquier raza o ubicación geográfica, con diagnóstico de hemofilia e inhibidores y que hubiesen recibido tratamiento profiláctico o a demanda.

6.6.2Criterios de Exclusión

En cuanto a tipo de estudios se descartaron los estudios descriptivos, suplementos, cartas al editor, narraciones, notas, revisiones, abstract de conferencias y publicaciones sin rigor metodológico adecuado. Se excluyeron aquellos estudios en los cuales se perdiera un 50% o más de la información, sobre los desenlaces.

6.7 Desenlaces

Desenlaces primarios

- Frecuencia de episodios de sangrados: se considera la disminución en la frecuencia de sangrado.
- Calidad de vida: hace referencia a la calidad de vida relacionada con salud : Medida con el cuestionario EQ-D5, Hemophilia – Specific Quality of Life Index y/o la escala análoga visual (VAS).

Desenlaces secundarios

- Ocurrencia de nuevos episodios de sangrado en articulaciones diana: Son aquellos ocurridos en codos, rodillas, tobillos y/o cadera.
- Incidencia de episodios de lugar de sangrado: Destacando si hay sangrado articular o no articular.
- Tratamiento de episodios de sangrado agudos durante el tiempo del estudio
- Seguridad del medicamento: se relaciona con la presencia de eventos adversos o no deseados con el uso del medicamento.

6.8 Análisis de la información

6.8.1 Selección e identificación de los artículos

De manera independiente dos investigadoras realizaron la búsqueda de los estudios. Se procedió a revisar los títulos y resúmenes de cada uno de ellos para determinar si cumplían los criterios de elegibilidad. En caso de existir algún desacuerdo se revisó nuevamente y se resolvió por consenso

6.8.2 Riesgo de sesgo y su control

El control de los sesgos de los estudios se realizó de acuerdo a los siguientes criterios:

- Generación de la secuencia aleatoria
- Cegamiento de la asignación
- Cegamiento de la intervención
- Cegamiento en la medición de los desenlaces
- Pérdidas y retiros, manejo de la información perdida
- Otras fuentes de sesgo

Cada categoría fue evaluada como Alto riesgo (cuando existe un alto riesgo de sesgo por metodología inadecuada o pérdidas del 20% de la información), riesgo indeterminado o bajo riesgo.

También se empleó la escala de Jadad para la evaluación de calidad metodológica de los ensayos clínicos. (Ver tabla 3)

La evaluación del riesgo de sesgo en los estudios de cohortes fue realizada empleando la escala Newcastle-ottawa que incluye los siguientes aspectos:

- Representatividad de las cohortes
- Demostración de la temporalidad
- Comparabilidad de los grupos
- Medición y presentación de los desenlaces

Tabla 3. *Escala Jadad para control de sesgos en ensayos clínicos*

Pregunta	Respuesta
¿El estudio se describe como aleatorizado?	Sí= 1 punto; No= 0 puntos.
¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?	Sí= 1 punto; No= 0 puntos; el método es inadecuado= -1 punto.
¿El estudio se describe como doble ciego?	Sí= 1 punto; No= 0 puntos.
¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?	Sí= 1 punto; No= 0 puntos; el método es inadecuado= -1 punto.
¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	Sí= 1 punto; No= 0 puntos.

6.8.3 Nivel de evidencia

Para la evaluación del nivel de evidencia y grado de recomendación de los resultados se empleó la clasificación presentada por el Center of Evidence Based Medicine del Oxford University

Tabla 4. *Tabla de evidencia de Oxford*

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Tipo de estudio
1ª	A	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos (con homogeneidad)
1B	A	Ensayo clínico (con intervalo de confianza cerrado)
1C	A	Estudio de todo o nada
2ª	B	Revisión sistemática de estudios de cohortes
2B	B	Estudio de cohorte de alta calidad o ensayo clínico de baja calidad (seguimiento <80%)
2C	B	Estudios ecológicos
3ª	B	Revisión sistemática de estudios de casos y controles
3B	C	Estudio de casos y controles
4	D	Series de casos
5	D	Opinión de expertos

Tomado de: US Agency for Healthcare Research and Quality Oxford University 2002

6.8.4 Plan de la información

El análisis de los datos se realizó por medio de la extracción de principales desenlaces de cada uno de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad. Se analizaron los posibles sesgos mediante la escala de Jadad y Escala de Oxford según el tipo de estudio.

Posteriormente, los datos fueron resumidos en tablas según estadístico de presentación, con medias, medianas, diferencias de promedios, RR u OR con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Para la búsqueda se contó con el apoyo de los metabuscadores de la Universidad del Rosario, licencia universitaria. Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa Revman versión 5.0 para Windows con licencia gratuita.

6.9 Consideraciones Éticas

La presente revisión sistemática contó con el aval de la Universidad del Rosario desde su inicio. Por tratarse de una de una revisión sistemática, no fue necesaria su presentación ante el comité de ética. No se realizó ningún tipo de intervención con pacientes, ni extracción de datos de registros clínicos, tampoco se requirió consentimiento informado.

El fin, es la generación de nuevo conocimiento y análisis de evidencia actual, sobre el tema. Según la resolución 8430 de 1993 se considera una investigación sin riesgo (artículo 11).

7. Aspectos administrativos

7.1 Cronograma

Evidencia sobre tratamiento profiláctico versus a demanda en pacientes con hemofilia e inhibidores										
		Fecha de ejecución de la actividad								
Actividad	Responsable	Feb–Julio /12	Ago-Dic/12	Enero-Jul/13	Ago- Oct/13	Oct – Dic/13	Ene- Marz/14	Marz – Jul/14	Ago-Oct/14	Oct – Dic/14
1. ALISTAMIENTO PARA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO										
Revisión de la bibliografía y realización de la propuesta de investigación	Autoras									
Presentación del anteproyecto	Autoras									
Revisión de anteproyecto y ajustes según correcciones pertinentes.	Autoras									
2. EJECUCION PROYECTO										
Inicio de la búsqueda de artículos y lectura de los mismos	Autoras									
Elaboración de la tabla de resultados	Autoras									
3. PROCESAMIENTO DE DATOS, ANALISIS Y RESULTADOS										
Clasificación de los artículos por evidencia	Autoras									
Extracción y análisis de los datos	Autoras									
Presentación de resultados, discusión y conclusiones del estudio	Autoras									
4. DIVULGACION										
Redacción de trabajo de grado	Autoras									
Revisión de trabajo de grado										
Presentación de informe final										

7.2 Presupuesto

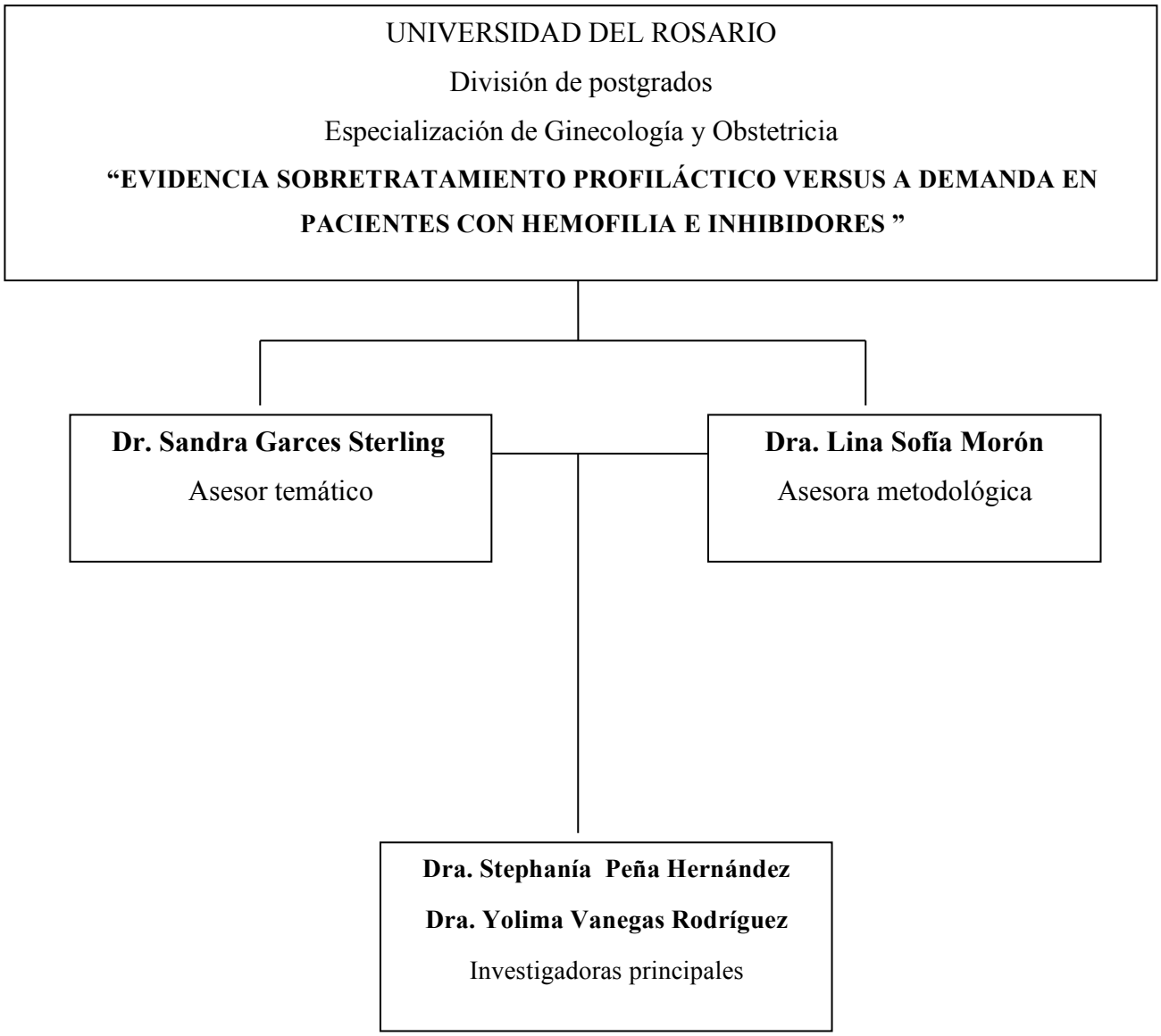
No se recibió financiación de ningún tipo, los gastos corrieron por cuenta de las autoras de la investigación.

Tabla 4. *Relación de rubros destinados a la investigación*

Concepto	**Valor**
Resma de papel x 2	$20.000
Tonner para impresora	$90.000
Bolígrafos	$10.000
Folder x 2	$20.000
Encuadernación de documentos	$30.000
Adquisición de material bibliográfico	$300.000
Papelería para presentación de informes	$100.000
Computador portátil	$1.900.000
CD	$10.000
Total	2.480.000

7.3 Organigrama

Figura 2. *Organigrama del estudio*



8. Resultados

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar la evidencia científica existente en torno al tratamiento profiláctico versus a demanda en pacientes con hemofilia e inhibidores, con el fin de evaluar la presencia de sangrado y la calidad de vida de la población pediátrica como principales desenlaces. Se incluyeron todos los artículos originales, controlados aleatorizados y ensayos clínicos relacionados con el tema.

8.1 Búsqueda e identificación de los estudios

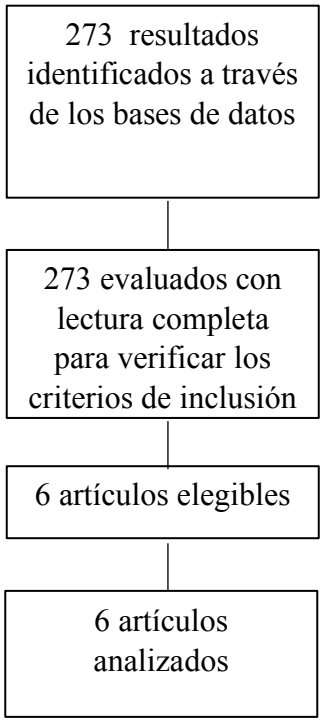
La revisión sistemática supuso una búsqueda, a través de bases de datos y otras fuentes de búsquedas, para la identificación de los estudios relevantes.

Tabla 5. *Resultados de la búsqueda en la literatura por bases de datos.*

Bases de datos	Encontrados	Duplicados	Incluidos
PubMed	80	4	0
EMBASE	98	0	6
sCielo	0	0	0
Lilacs	0	0	0
Cochrane	0	0	0
Tripdatabase	95	5	0

A través del registro de ensayos clínicos, se identificaron 273 resultados de ensayos clínicos realizados en hemofilia e inhibidores de los cuales 6 cumplieron criterios de elegibilidad., La búsqueda en formato bola de nieve arrojó un artículo ya incluído por EMBASE.

Figura 3. Diagrama de filtros de la revisión sistemática



8.2 Identificación De Los Estudios Incluidos y evaluación de calidad metodológica

Se incluyeron seis artículos. Los seis artículos fueron evidencia Ib, por corresponder a estudios clínicos aleatorizados controlados (100%).

Tabla 6. *Características generales de los estudios incluidos*

Cod	Nombre del articulo	Revista y año de publicación	Autores	DESCENLACE MEDIBLE
1	Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study	Haemophilia, 2013	Gringeri A, Leissinger C, Cortesi P, Jo H, Fusco F, Riva S, et al	Calidad de vida relacionada a la salud (health - related quality of life)
2	Anti- Inbitor Coagulant Complex Prophylsxis in Hemophilia with inhibitors	The New England Jounal of Medicine, 2011	Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S.	La primera medida de eficacia fue una reducción significativa en los eventos de sangrado durante el periodo de profilaxis comparado con el periodo a demanda en pacientes que completaron ambos periodos de tratamiento. Los descenlaces secundarios medidos en los pacientes que completaron ambos periodos de tratamiento fueron reduccion en el número de episodios de sangrado articular y sangrado de articulaciones diana (definidas como mas de tres hemartrosis en una articulación durante 6 meses de tratamiento
3	Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors	Haemophilia, 2014	Antunes S, Tagada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips S, N GB	Primary oucome: redudcción en la tasa anual de sangrados (ARB)dentro e los sujetos en tratamiento con profilaxis versus a demanda en un periodo de 12 meses + - 14 días.
4	Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors	Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2007	Konkle B, Ebbesen L, Erhardtsen E, Bianco R, Lissitchkov T, Rusen L, et al	Efecto de profilaxis: frecuencia total de sangrado, efecto de profilaxis: sangrado de articulaciones objetivo (target joints), efecto de profilaxis sangrados espontáneos, perfil individual de sangrado, patrón de sangrado en 24 horas, seguridad, calidad de vida relaciona con salud (healht- related quality of life), Status ortopédico, medidas de FVII:C, consumo de mediamentos hemostáticos durante el estudio
5	Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study	Haemophilia, 2014	Stasyshyn O, Antunes S, Mamonov V, Ye X, Epstein J, Xiong J, Tangada S	Eficacia, seguridad y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes en tratamiento profiláctico versus a demanda con FEIBA
6	Secondary prophylaxis with recombinant activated factor improves health-related quality of haemophylia patients with inhibitors	Haemophilia, 2008	Hoots W, Ebbesen S, Konkle A, Auerswald H, Roberts R, Weatherall	Eficacia, seguridad Calidad de vida relacionada a la salud (health - related quality of life) con un custionario, correlacion entre sangrado y el cuestionario de la calidad de vida

Se hizo la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos y del riesgo de sesgos. Para explorar la calidad metodológica de los estudios se empleó la escala de Jadad.

Tabla 7. *Evaluación de la calidad metodológica según la escala de Jadad y su evidencia*

	Artículo	**Clasificación evidencia**	**Puntuación Jadad**
1	Antunes S, Tagada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips S, N GB. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia. 2014; 20: p. 65-72.	1B	2
2	Konkle B, Ebbesen L, Erhardtsen E, Bianco R, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinat factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007; 5: p. 1904-1913.	1B	3
3	Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. New England Journal of Medicine. 2011; 365: p. 1684-1692.	Ib	2
4	Gringeri A, Leissinger C, Cortesi P, Jo H, Fusco F, Riva S, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-Feiba study. Haemophilia. 2013; 19: p. 736-743.	1B	2
5	Hoots W, Ebbesen L, Konkle A, Auerswald K, Roberts R, Weatherall J, et al. Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health- related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia. 2008; 14: p. 466-475.	1B	2
6	Stasyshyn O, antunes S, Mamonov V, Ye X, Epstein J, Xiong Y, Tangada S. Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health- related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study. Haemophilia. 2014; 20: p. 644-650.	1B	2

Cinco de los estudios fueron calificados como de baja calidad metodológica (puntuación en la escala de Jadad menor de 3).

8.3Evaluación de los sesgos en los estudios incluidos

Se realizó la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. Las fuentes de sesgo encontradas en los estudios fueron relacionados con la generación de la secuencia aleatoria, el cegamiento de los participantes y el personal del estudio y el cegamiento en la medición de los desenlaces.

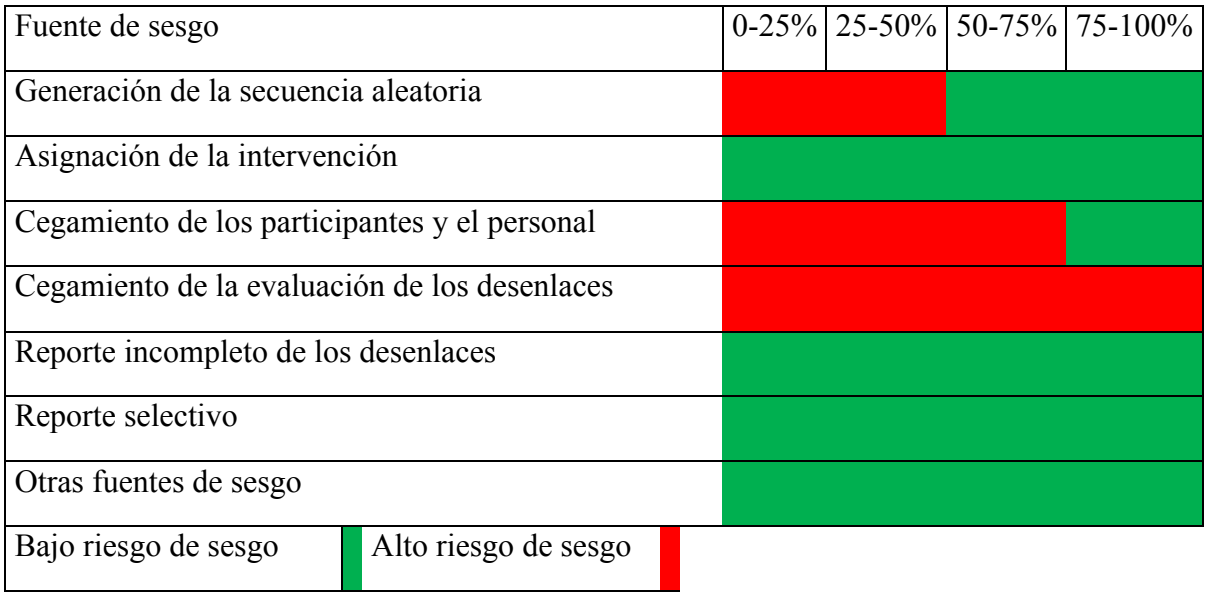
Tabla 8. *Evaluación del riesgo de sesgo*

Fuente de sesgo/estudio	Antunes y cols	Konkle y cols	Leissinger y cols	Gringeri y cols	Stasyshyn y cols	Hoots y cols
Generación de la secuencia aleatoria	+	+	-	-	-	-
Asignación de la intervención	+	+	+	+	+	+
Cegamiento de los participantes y el personal	-	+	-	-	-	-
Cegamiento de la evaluación de los desenlaces	-	-	-	-	-	-
Reporte incompleto de los desenlaces	+	+	+	+	+	+
Reporte selectivo	+	+	+	+	+	+
Otras fuentes de sesgo	+	+	+	+	+	+

+: Bajo riesgo de sesgo; -: alto riesgo de sesgo

El cegamiento en la evaluación de los desenlaces fue la principal fuente de riesgo en la introducción de sesgos en los estudios (100%). El cegamiento en los participantes y personal de los estudios fue la otra causa más importante de introducción de sesgos en los estudios incluidos.

Tabla 9. Fuentes de sesgo en los estudios incluidos



Adicionalmente se exploraron las fuentes de financiación reportada en los estudios. Todos los estudios fueron financiados por el laboratorio productor del medicamento en evaluación. Tres de los estudios fueron finaciados por Baxter y uno por Novo Nordiks.

8.4. *Efecto del tratamiento*

- <u>Frecuencia de episodios de sangrados</u>

En el estudio escrito por Antunes y colaboradores, se encontró que del total de pacientes, incluidos en este estudio, la edad pediátrica entre 7 y 16 años fueron 9 pacientes, de los cuales 5 se encontraban entre 7 y 12 años y 4 entres 12 y 16 años. De estos pacientes, 4

fueron incluidos en el tratamiento a demanda y 5 en el grupo profilàctico. Durante el periodo de 12 meses se encontraron 196 episodios de sangrado en el grupo de profilaxis versus 629 episodios en el grupo de tratamiento a demanda. Entre los sujetos, en el grupo de profilaxis, 3 de 17 (17.6%) no tuvieron eventos de sangrado durante el estudio, de éstos 2, completaron el estudio (12 meses) y uno estuvo en el estudio por 2.5 semanas. Ninguno de los 19 pacientes en el tratamiento a demanda estuvieron libres de episodios de sangrados.

La media de la tasa anual de sangrados, para el grupo a demanda fue de 28.7 (32.3) comparada con 7.9 (8.1) para el grupo de profilaxis, lo que lleva a una reducción del 72.5% y una diferencia, estadísticamente significativa, en la tasa anual de sangrado entre los dos grupos (p=0.0003). Se evidenció una reducción de más del 50% en el número de episodios de sangrado, en 12 de los 16 pacientes en grupo de profilaxis versus 2 de 19 en los sujetos del tratamiento a demanda, lo que es consistente con la definición de buen respondedor, según el estudio PRO-FEIBA.

En el estudio escrito por Konkle, evaluando los episodios de sangrado en un período preprofilaxis, período de profilaxis y postprofilaxis, se encontró que 22 pacientes fueron incluidos en el período de profilaxis, de los cuales 6 fueron menores de 12 años y 10 entre 12 y 18 años, siendo 9 incluidos en el grupo de dosis de 90 mcg/kg y 7 incluidos en el grupo de dosis de 270 mcg/kg. Durante los 9 meses del estudio en el grupo de profilaxis con rFVIIa a dosis de 90 mcg/kg redujo, significativamente, los sangrados por mes de 5.6 a 3.0; pero con una dosis más alta de 270mcg/kg de peso redujo los sangrados por mes de 5.3 a 2.2 en el mismo período de tiempo. En general, una reducción significativa de la frecuencia de sangrado fue mantenida después del tratamiento con 90 y 270 mcg/kg de rFVIIa (4.1 y 2.7 respectivamente, durante el período de post profilaxis.

La efectividad de la reducción en la frecuencia de sangrado con rFVIIa, comparada con el período preprofilaxis fue de 45% con 90 mcg/kg (p menor de 0.0001) y 59% con dosis de 270 mcg/kg (P menor de 0.0007).

Una reducción similar fue observada con todos los tipos de sangrado, el efecto fue menos pronunciado para sangrado articular espontáneo.

La frecuencia de sangrado durante el período de profilaxis comparada con el período de preprofilaxis, fue reducida en un 48%, en el grupo con dosis de 90 mcg/kg y 64% en el grupo con dosis de 270 mcg/kg desde el período preprofilaxis al período de profilaxis.

En el estudio publicado por Leissinger, en el cual se evaluaron tratamientos profilaxis versus a demanda, se encontró que 26 pacientes completaron los dos períodos del estudio, 6 fueron menores de 12 años y 4 entres 12 y 21 años. Durante el período de profilaxis la media de eventos de sangrado fue 5.0 + - 5.0 comparado con 13.1 + - 7.1 eventos de sangrado, durante el período a demanda (P menor de 0.0001) representando un 62% de reducción en el total de eventos de sangrado. 16 de 26 pacientes (62%) tuvieron una reducción del 50% o más, de los eventos de sangrado, en general, durante el período de profilaxis, esta reducción fue el objetivo del éxito en este estudio. En este grupo de pacientes, con una buena respuesta, la tasa de reducción global de sangrado fue 84% y 6 de 16 pacientes quienes tenían una buena respuesta. (38%) no tuvieron eventos de sangrado durante el período de profilaxis.

10 de 26% (38%) tuvieron menos de 50% de reducción en eventos de sangrado durante el período de profilaxis. Incluso, en este grupo, el sangrado fue reducido en un 28% (P menor de 0.02). Solo dos pacientes tuvieron un incremento de sangrado en el período de profilaxis. Ambos tuvieron eventos de sangrado escasos y recibieron profilaxis antes de pasar al período a demanda. Entre los pacientes con eventos de sagrado frecuentes (mayor de 18 eventos en los 6 meses del tratamiento a demanda), la media de disminución de eventos disminuyó de 22.8 a 6.6.

- Incidencia de episodos de sangrado por sitio:

Según Konkle y colaboradores, la mayoría de los episodios de sangrado ocurrieron en articulaciones (572 durante el tratamiento a demanda y 171 durante la profilaxis) versus otras localizaciones no articulares (57 durante el tratamiento a demanda y 25 durante la profilaxis).

En cuanto al tratamiento de sangrado, en el estudio de Konkle y colaboradores, las proporciones de eventos de sangrado tratados con 1-2, 3, o mayor de 4 infusiones, fueron similares en los dos grupos, lo mismo que la proporción de tratamientos calificados como excelentes/buenos, justo y ninguno. La mayoría de los eventos de sangrado fueron tratados con 1-2 infusiones y la mayoría (87.1%) de los tratamiento fueron calificados por el sujeto con eficacia hemostática excelente o buena a las 24 + - 1 horas post infusión. La media total de utilización de FEIBA NF, para tratar los episodios de sangrado fue significativamente mayor durante la terapia a demanda que en la de profilaxis.

En el estudio de Konkle y colaboradores el número de hospitalización por eventos de sangrado, fue similar en los dos grupos. ROM en las tres articulaciones clave (tobillos, rodillas y codos) fue mantenida o mejorada en el curso del estudio en ambos grupos.

Otros desenlaces secundarios

- Ocurrencia de nuevos episodios de sangrado en articulaciones diana

En artículo escrito y publicado por Antunes y colaboradores, se encontró que el riesgo relativo de encontrar participantes con nuevas articulaciones blanco, en el grupo que recibió profilaxis es de RR 0.51 IC95% 0.22-1.17

Por otro lado, un el estudio publicado por Konkle y colaboradores, exploró el uso del rFVIIa para evaluar qué pacientes presentan nuevas articulaciones blanco. El estudio tuvo dos momentos de manejo a demanda, antes y después del período de profilaxis. Cada uno de los períodos de observación tuvo una duración de tres meses. En el grupo de preprofilaxis se encontró una mediana 10 (RIQ 1-22), un segundo grupo de profilaxis con una mediana de 3 (RIQ 1-20) y un grupo postprofilaxis con una mediana 5 (RIQ 1-22). Se concluye que el tratamiento a demanda presenta datos más altos de pacientes con articulaciones blanco 10 y 5 vs 3.

Según Konkle y colaboradores, fue sustancialmente menor en el grupo de profilaxis comparado con el grupo a demanda; 7 nuevas articulaciones diana en 5/17 (29.4%) en los sujetos de profilaxis versus 23 en 11/19 (57.9%) en los sujetos a demanda, definida como un tobillo , la rodilla , el codo o la articulación de la cadera en la que se produjeron más de

cuatro episodios de sangrado en la misma articulación en un período de seis meses durante el estudio. En el grupo de tratamiento a demanda 243/572 (42.48%) ocurrieron episodios de sangrado articulares en nuevas articulaciones diana, mientras que en el grupo de profilaxis 81/171 (47.37%) ocurrieron en articulaciones diana ya existentes.

La media de la tasa de sangrado anual para nuevas articulaciones diana fue mayor en el grupo a demanda que en el grupo de profilaxis; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

En un artículo diferente se encontró que el riesgo relativo RR de presentar sangrado en articulaciones blanco es de 0.61 IC95% 0.34 – 1.09 sin resultados estadísticamente significativos comparando el grupo de profilaxis vs a demanda.

En el artículo escrito por Antunes, en el año 2014 se evaluó la razón de sangrado. Existe una tendencia a una menor presentación de eventos hemorrágicos en los pacientes que recibieron el manejo con la profilaxis. Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en las puntuaciones de calidad de vida o los días perdidos debido a los episodios de sangrado.

En estudio publicado por Stasishyn y colaboradores, todos los 36 pacientes fueron hombres (edad media de 23.5 años y rango entre 7 a 56 años). 17 sujetos fueron aleatorizados a profilaxis y 19 a tratamiento a demanda. La mayoría de los sujetos fueron de 16 años o mayores (75%) y blancos (81%). 33 sujetos (92%) tenían hemofilia A severa; 27 (75%) cursaron con al menos una articulacion diana y 5 (14%) tuvieron 4 o más articulaciones diana; las características demográficas y clínicas fueron similares entre los grupos.

En el artículo publicado por el Dr. Leissinger y colaboradores se encontró que en cuanto a los efectos de profilaxis, los eventos de sangrado en articulaciones diana, durante el período de pre profilaxis, 408 sangrados articulares fueron reportados, 208 en articulaciones diana. Cuando se usa el mismo sistema de regresión logística usado para comparar cambios en la frecuencia global de sangrados, los sangrados, en articulaciones diana, fueron significativamente reducidos en un 43% (P menor de 0.001) y 61% (P menor de 0.0001)

durante la profilaxis, en los grupos de 90 y 270 mcg/kg de rFVIIa, respectivamente, comparados con el período de preprofilaxis. De forma similar, la reducción significativa en sangrados, en articulaciones diana, persistió en el período de postprofilaxis comparado con el período de preprofilaxis para ambos grupos de tratamiento (90 mcg/kg rFVIIa, 32%, P menor de 0.01; 270 mcg/kg rFVIIa, 46%, P menor de 0.001).

En cuanto a los sangrados espontáneos, el número de eventos de sangrados espontáneos fueron, significativamente, reducidos de 276 en el período de preprofilaxis a 124 en el período de profilaxis. Esta reducción persistió durante el período postprofilaxis.

En el artículo publicado por Leissinger, la media de hemartrosis fue 4.2 + - 4.3 durante el período de profilaxis versus 10.8 + - 7.6 durante el período a demanda. (p menor de 0.001); esta diferencia constituye una reducción del 61% en el sangrado articular. Los eventos de sangrado el articulaciones diana fueron reducidos en un 72% durante el período de profilaxis, comparado con el período de tratamiento a demanda. (p menor de 0.001) y el número de pacientes con sangrado en las articulaciones diana disminuyó de 18 a 11.

En el artículo publicado por Leissinger, en el grupo de intención a tratar, el número promedio de sangrados articulares fue de 2.0 + - 1.2 entre 30 pacientes con datos del período a demanda, comparados con 0.9 + - 0.8 eventos en 31 pacientes con datos del período de profilaxis P menor de 0.001. El sangrado en articulaciones diana no pudo ser totalmente evacuado porque algunos pacientes no completaron los 6 meses de tratamiento. Estos resultados son similares a los resultados de per-protocol análisis, sugieriendo que el sesgo de selección era poco probable en el grupo per protocol.

- Calidad de vida

En el estudio de Gringeri y colaboradores, se incluyeron un total de 34 pacientes aleatorizados, 26 pacientes completaron los dos períodos del estudio, 8 pacientes no completaron los dos períodos del estudio. De los 26 pacientes que completaron los dos períodos del estudio, 7 pacientes eran menores de 14 años y 19 pacientes mayores de 14 años. De estos 19 pacientes mayores de 14 años, 1 paciente no completo todos los

cuestionarios, 18 pacientes completaron todos los cuestionarios SF-36 y 16 pacientes completaron todos los cuestionarios EQ-5D. HRQOL. En todos los sujetos evaluables SF36, para demostrar las diferencias en HRQoL, fueron calculadas antes y después del tratamiento profiláctico y a demanda , evidenciando una tendencia general a mejorar luego del tratamiento profiláctico para todas las dimensiones excepto vitalidad/energía y funcionamiento físico. Esto se evidencio en el score de resumen del componente físico. El componente mental fue similar en el tratamiento profiláctico versus a demanda. Las más grandes diferencias fueron vistas en las dimensiones de dolor corporal, rol físico y funcionamiento social, pero ninguno de éstas llegó a tener diferencias estadísticas.

En el estudio de Konkle y colaboradores, la evaluación de la amplitud del movimiento articular, medida con HRQoL y ROM, se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de profilaxis y manejo a demanda. Para los resultados HRQoL y ROM, el estudio no fue estadísticamente impulsado para mostrar una diferencia para esta medida de desenlace, debido a la pequeña muestra empleada y el período de observación limitado ofrecido por el estudio (12 meses). Los sujetos, en el grupo de profilaxis, reportaron medias de mejoría en HRQoLmedido con EQ-5D y ED-VAS (0.08 (+ - 0.26) y 15.7 (+ - 18.68) respectivamente) en la terminación, lo que puede ser clínicamente significativo (umbral de diferencia mínimamente importante = 0.07 puntos y 7.0 puntos respectivamente). Comparado con el grupo a demanda, los sujetos de profilaxis tuvieron mejores medias de mejoria en Haem-A-QoL score total (9.5 (+ - 12.77) vs 6.1 (15.41)) y 8 de 10 Haem-A-QoL dominios, mayor media reducción en índices generales de dolor (23.2 (+ - 46.61) vs 5 (+ - 28.70), una reducción de 3.6 veces y menor media número de días perdidos de colegio/trabajo debido a eventos de sangrado (8.8 (+ - 14.42) vs 16.4 (+ - 25.76)).

En el estudio de Konkle y colaboradores, la evaluación de la amplitud del movimiento articular, medida con HRQoL y ROM, se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de profilaxis y manejo a demanda para los resultados HRQoL y ROM. El estudio no fue estadísticamente impulsado para mostrar una diferencia para esta medida de desenlace, debido a la pequeña muestra empleada y el

período de observación limitado ofrecido por el estudio (12 meses). Los sujetos en el grupo de profilaxis reportaron medias de mejoría en HRQoLmedido con EQ-5D y ED- VAS (0.08 (+ - 0.26) y 15.7 (+ - 18.68) respectivamente). En la terminación, lo que puede ser clínicamente significativo (umbral de diferencia mínimamente importante = 0.07 puntos y 7.0 puntos respectivamente). Comparado con el grupo a demanda, los sujetos de profilaxis tuvieron mejores medias de mejoría en Haem-A-QoL score total (9.5 (+ - 12.77) vs 6.1 (15.41)) y 8 de 10 Haem-A-QoL dominios, mayor media reducción en índices generales de dolor (23.2 (+ - 46.61) vs 5 (+ - 28.70) , una reducción de 3.6 veces y menor media número de días perdidos de colegio/trabajo debido a eventos de sangrado (8.8 (+ - 14.42) vs 16.4 (+ - 25.76)).

Tabla 10. *Desenlaces relacionados con calidad de vida*

Desenlace	Grupo	Indicador	Resultado
Mejora funcionamiento físico según SF-36	Profilaxis vs. Manejo a demanda	Diferencia de promedios	-2.50 IC95%-10.95, 5.95
Salud general	Profilaxis vs. Manejo a demanda	Diferencia de promedios	4.30 IC95%-3.67, 12.27
Energía/vitalidad	Profilaxis vs. Manejo a demanda	Diferencia de promedios	-5.80 IC95% -12.65, 1.05
Funcionamiento social	Profilaxis vs. Manejo a demanda	Diferencia de promedios	4.80 IC95% -6.42, 16.02
Días perdidos por sangrado	Profilaxis vs. Manejo a demanda	Diferencia de promedios	-15.10 IC95%-21.99, -8.21

EL HRQoL en todos los sujetos evaluables EQ-5D presentaron tendencia a mejorar después del tratamiento profiláctico, pero también la mejoría fue vista en el tratamiento a demanda. Una discreta mejora mayor en las diferencias en EQ-VAS después de la profilaxis comparada con el tratamiento a demanda mientras que ninguna diferencia fue encontrada en el index EQ-5D. HRQoL en buenos respondedores SF 36 .Tendencia a mejoría después de la profilaxis, en todas las dimensiones excepto para vitalidad /energía y rol emocional. Nuevamente el componente físico evidencia estos resultados, mientras que el componente mental fue ligeramente mejor después del tratamiento profiláctico versus el tratamiento a demanda. HRQoL en buenos respondedores en EQ-5D tendencia a mejoría después de la profilaxis . Una tendencia a mejoría también fue vista para el EQ-5D y EQ-VAS aunque los valores diferenciales antes y después proláxis no fueron estadísticamente significativos, días perdidos de trabajo o ausencias escolares, por cualquier razón o sangrado, complicaciones relacionadas con sangrado, infusiones de factor. Se evidenció una diferencia media entre el tratamiento a demanda y profiláctico por ausencias. Por cualquier razón, fue de 13 días, algo estadísticamente significativo.

En artículo publicado por Leissinger la profilaxis con rFVIIa señaló una reducción significativa en los días de ausentismo escolar o de trabajo y días de hospitalización atribuibles a eventos de sangrado. El efecto de rFVIIa no pareció diferir entre los dos grupos de dosis. La proporción media de días de ausencia disminuyo de 38.7% en el período de observación, a 16.7% en el período de tratamiento (P 0.0127). De forma similar, la proporción media de días en el hospital disminuyo de 13.5% a 5.9% (P 0.0026). El uso general de ayudas para la movilidad permaneció sin cambios. Dos de los cinco dominios evaluados en el cuestionario ED-5D mostraron tendencias hacia cambiar en el tiempo, con pocos pacientes reportando dolor y problemas de movilidad durante el período de profilaxis y postprofilaxis.

En el estudio publicado por Stasishyn y colaboradores, hubo cambios en las puntuaciones del EQ-5D: El cuestionario EQ-5D fue completado por 11 de 17 (64.7%) de los sujetos en el grupo de profilaxis y 15 de 19 (78.9%) en los sujetos en el tratamiento a demanda, a los 6 meses. Los dos grupos de tratamiento tuvieron puntuaciones medias basales en el EQ-5D.

Sin embargo, los sujetos de profilaxis reportaron mejores medias de mejoría a los 6 meses (cambios medios 0.10 (+ - 0.24)) y terminación (0.08 (+ - 0.26) comparados con los sujetos a demanda, quienes en promedio, reportaron cambios pequeños (0.01 (+ - 0.21) y – 0.01 (+ - 0.25), respectivamente). Aunque no hubo diferencia, estadísticamente significativa, las ganancias medias, durante la profilaxis a los 6 y 12 meses exedió la diferencia mínima importante (0.07) y fueron considerados clínicamente significativos.

Sujetos tratados con profilaxis también percibieron mejorías marcadas en el estado de salud, manifestado por aumentos medios de 16.9 (+ - 18.5) (p = 0.013) y 15.7 (+ - 18.7) (p 0.019) por encima de la línea de base de la puntuación de EQ-VAS a los 6 y 12 meses, respectivamente. Estos cambios en EQ-VAS a los 6 y 12 meses fueron más que el doble de la diferencia mínima significativa (7.0) y fueron, por lo tanto, no solo estadísticamente significativos, sino también, clínicamente significativos. En contraste, en cuanto a evaluaciones de la salud, aparecieron, relativamente, sin cambios en los sujetos en tratamiento a demanda a los 6 y 12 meses (cambio medio 1.6 (+ - 15.2) y 5.8 (+ - 21.3 respectivamente.

Hubo una mejoría en dolor en puntuaciones VAS: 17 sujetos en el tratamiento a demanda y 15 de los sujetos en el tratamiento de profilaxis completaron la puntuación de la escala análoga verbal del dolor, al inicio del dolor. Los sujetos aleatorizados a la profilaxis reportaron peor dolor basal comparados con los tratados a demanda (media VAS 55.5 (+ - 23.7) versus 35.2 (+ - 30.29 respectivamente). 16 pacientes del tratamiento a demanda y 14 de profilaxis completaron la escala VAS de dolor a los 6 y 12 meses. En el grupo de profilàxis, las puntuaciones medias de dolor mejoraron significativamente de la línea de base, a los 6 meses (cambios medios , 10.3 (+ - 38.9); p 0.019) y 12 meses (23.2 (+ - 46.6) p= 0.021). En contraste, la puntuación media de dolor por la escala VAS, en el grupo a demanda no cambió marcadamente de la línea de base y en cada punto del tiempo.

En un estudio publicado por Hoots y colaboradores el tiempo de compensación vs puntuación entre HRQoL, llevó a la evaluación del EQ-5D perfil de salud y reveló una tendencia para mejora en HRQoL, más notable en los items de dolor y movilidad,al final de la profilaxis con rFVIIa y en el período postprofilaxis comparados con el período preprofilaxis.

Al final de los 3 meses de profiláxis con rFVIIa hubo un considerable cambio hacia la mejoría en el dolor. Un 35% (7/20) de los pacientes con problemas de moderados a serios, reportando reducción en dolor versus en la terapia a demanda recibida en el período preprofilaxis. Adicionalmente, 5% (n=1) de los pacientes permanecieron sin dolor o discomfort. 3 meses más tarde, al final del período postprofilaxis, el dolor fue disminuido en 40.9% (9/22) de los pacientes con dolor/discomfort moderado o serio comparados con los resultados con el período preprofilaxis y 13.6% (n=3) de los pacientes, reportaron no dolor o discomfort. No hubo cambios en el dolor o discomfort experimentado por 45% (n=9) y 36.4% (n=8) de los pacientes con dolor moderado o serio, al final del período de profilaxis y postprofilaxis, respectivamente. Un pequeño número de pacientes reportaron aumento del dolor, en estos períodos (15% y 9,1%).

La movilidad de los pacientes también tuvo tendencia a mejorar en el curso del estudio. Durante el período preprofilaxis, 22.7% de los pacientes no tenía problemas al caminar. 68.2% de los pacientes tenían algún problema para caminar y 9.1% estaban confinados a la cama. Al final de los períodos de profilaxis y postprofilaxis, la movilidad aumentó en un 15% (3/20) y 27.3% (6/22) de los pacientes, respectivamente, y 20% (n=4) y 18.2% (n=4) continuaron sin tener problemas para caminar durante el período de profilaxis con rFVIIa. Solo un paciente reportó reducción de movilidad después de los períodos de profilaxis y postprofilaxis 5 y 4.5% respectivamente). La mayoría de los pacientes no reportaron ningún cambio, en la actividad de autocuidado diaria y dimensiones de ansiedad/depresión (profilaxis 80%, 85%, 65%; postprofilaxis 81.8%, 72.7%, 68.2%) comparados con el período preprofilaxis. Aproximadamente la mitad de los pacientes no tenían problemas para la actividades de auto cuidado (50%) y ansiedad y depresión (55%), al final de la profilaxis con rFVIIa versus los valores preprofilaxis. De forma similar, 50% de los pacientes no tenían problemas para bañarse o vestirse y 59.1% de los pacientes permanecieron no ansiosos o deprimidos, a través del estudio (final del periodo postprofilaxis versus el periodo preprofilaxis). Las mejorías en estas dimensiones fueron reportadas en 18.2% y 18.1% de los pacientes, al final de estudio, mientras que ningún paciente reportó disminución en autocuidado y solo 9% de los pacientes tenían empeoramiento de la ansiedad/depresión. Hubo una mejoría percibida en la actividad en

15% de los pacientes siguiendo la profilaxis con rFVIIa, 30% no tenían problemas en realizar las actividades diarias y ningún cambio o una disminución en esta dimensión en 35% y 20% pacientes, respectivamente. De forma similar, 22.7% de los pacientes reportaron beneficios al realizar las actividades diarias en el período postprofilaxis versus el período preprofilaxis. 36.4% no tenian ningun problema y 31.8% y 9% no experimentaron ningún cambio o disminución en las actividades usuales.
Mejorías en algunas medidas de HRQoL fueron observadas entre el tamizaje y las visitas preprofilaxis, sugiriendo un efecto de la participación de los pacientes en el estudio en la evaluación HRQoL (debido a un aumento en la atención de los clínicos).

Correlación entre sangrado y la evaluación EQ-5D. El número medio de episodios de sangrado, por mes, fue negativamente correlacionado con la puntuación media de VAS. Esa misma correlación no se observó en el número de sangrados versus la puntuación TTO.

- Incidencia de episodios de lugar de sangrado

Antunes y colaboradores presentaron una razón de nuevas articulaciones afectadas por los pacientes de 1.4 vs 2.1, profilaxis vs a demanda respectivamente.

Leissinger y colaboradores describieron los perfiles individuales de patrones de sangrado: 3 pacientes en el grupo de 90 mcg/kg rFVIIa, tuvieron una menor reducción global en la frecuencia de sangrado durante el tratamiento y período postprofilaxis. Para uno de los pacientes el número de sangrados traumáticos, aumentó en el tercer mes, pero el número de sangrados espontáneos permaneció bajo. Cuando los datos, para estos tres pacientes fueron removidos de los análisis, la tendencia para mayor eficacia con la dosis de 270 mcg/kg no fue más aparente. El patrón de sangrado en 24 horas: Durante el período preprofilaxis, la mayoría de los sangrados reportaron ocurrencia en la mañana (7 a 11 am), mientras que durante el período de profilaxis, los sangrados fueron distribuidos, igualmente, durante el día. Pacientes fueron tratados en un promedio de 9:17 am. Durante el período postprofilaxis, el patrón de sangrado de 24 horas tuvo tendencia a revertir al patrón visto en el periodo preprofilaxis, pero con menor frecuencia de sangrados.

- Tratamiento de episodios de sangrado

En el artículo publicado por Konkle, se encontró que el grupo de profilaxis obtuvo una mediana más baja de 5 (RIQ 1-18) relacionando los episodios de sangrado espontáneo, versus medianas más altas en el grupo que recibió el rF VIIa a demanda, en una etapa preprofilaxis (mediana 12.5 (RIQ1-32) y en una etapa postprofilaxis (Mediana 6.5 (RIQ 1-26).

- Medicamento usado para el tratamiento

Al comparar las características de ambos medicamentos usados, tanto para profilaxis como para tratamiento a demanda se encontró que :

Tabla 11. Características del FEIBA y rFVIIa

Variable	**FEIBA**	**rFVIIa**
Descripción	Complejo coagulante anti-inhibidor, fracción plasmática humana estéril con actividad para evitar el inhibidor del factor VIII	Factor VII producido mediante tecnología recombinante
Registro invima	Si, vigente	Si, vigente
Mecanismo de acción	Actividad de corrección del inhibidor del factor VIII	Activación vía extrínseca de la coagulación
Farmacocinética	Intervalo de dosis de 6 a 12 horas, rápido inició de generación de trombina a los 15 minutos	Administración intravenosa, velocidad de clearance es 33 ml/kg/hr

En el artículo publicado por Antunes, en cuanto al medicamento usado, se encontró que se usó FEIBA NF. En el grupo de profilaxis presentó una mediana de 1524 (RIQ2590.2) y en el grupo a demanda presentó una mediana de 4.049 (RIQ 5.83.9).

- Seguridad del medicamento y eventos adversos

Se exploraron las diferencias en los efectos del tratamiento profiláctico versus a demanda relacionando la presencia de eventos adversos. Dos de los estudios (Antunes, Tagada, Stasyshyn, Mamonov, Phillips, & N, 2014) y (Leissinger, Gringeri, Antmen, Berntorp, Biasoli, & Carpenter, 2011) reportaron la seguridad, relacionada con el tratamiento.

Se encontró una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo que recibió tratamiento profiláctico vs tratamiento a demanda (respectivamente) así: hematoma de pared abdominal 1 vs 0, Anticuerpos contra hepatitis B positivos 4 vs 1, edema articular 9 vs 3, hemorragia del músculo 1 vs 0, hematuria 0 vs 1, hematoma 2 vs 0, hipersensibilidad 2 vs 2, rash cutáneo 1 vs 0 y dolor torácico 1 vs 0 en toda la población estudiada

En artículo publicado por Leissinger se presentaron cinco eventos serios. Todos fueron reportados y todos fueron juzgados por el investigador como no relacionados con la administración de rFVIIa. No hubo eventos tromboembólicos. Solo hubo consumo de medicamentos hemostáticos durante el estudio en pacientes, en el tratamiento a demanda.
En el estudio publicado por Hoots y colaboradores, durante el estudio, 821 eventos de sangrado fueron reportados, de los cuales 558 fueron espontáneos. La mayoría de los sangrados (n=440) fueron en articulaciones diana. Adicionalmente, habían 161 sangrados articulares y 220 sangrados en otros sitios. La profilaxis con rFVIIa (90 o 270 mcg/kg) disminuyó, significativamente (p menor de 0.0001) el número medio de sangrados por mes versus en la terapia a demanda, en el período preporfiláxis. Esta reducción persistió durante 3 meses en el período postprofilaxis, sin problemas de seguridad, incluyendo eventos tromboembólicos.

Tabla 12. Eventos adversos.

Evento	**Ref** (Antunes, Tagada, Stasyshyn, Mamonov, Phillips, & N, 2014) **n=36**		**Ref** (Leissinger, Gringeri, Antmen, Berntorp, Biasoli, & Carpenter, 2011) **n=34**	
Grupo	**Prof % (n)**	**Dem% (n)**	**Prof% (n)**	**Dem% (n)**
Hematoma pared abdominal	2.7%(1)	0% (0)	0 (0)	0 (0)
HBsAb positivo	11.1 (4)	2.7(1)	0 (0)	0 (0)
Edema articular	22.2 (8)	8.3 (3)	2.9 (1)	0
Hemorragia músculo	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hematuria	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)
Hematoma	5.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	2.7 (1)	0 (0)	2.9 (1)	5.8 (2)
Rash	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor de pecho	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)

Abreviaturas: Prof: Profilaxis; Dem: a demanda

Llama la atención la alta frecuencia de eventos no deseados en la población que recibió tratamiento profiláctico.

Según Konkle y colaboradores, dentro de los 36 pacientes tratados, no hubo eventos tromboenbólicos o algún problema de seguridad identificado. 23 sujetos reportaron un total de 104 eventos adversos, de los cuales 74, en 17 sujetos, fueron no serios y 30 en 13 clasificados como eventos adversos serios. Para los sujetos evaluados para cambios en la clasificación de inhibidores (de bajo a altos títulos o de altos a bajos títulos), la mayoría de los pacientes con hemofilia A 23/31 y 2/3 de los sujetos con hemofilia B no tuvieron

cambios, en su clasificación Un sujeto del grupo a demanda y 2 del grupo de profilaxis tuvieron altos títulos de inhibidores durante el tamizaje que cambiaron a bajos títulos al terminar. Dos sujetos en el grupo a demanda y 1 en el grupo de profilaxis tuvieron una elevación de los títulos de bajo a alto. En tres sujetos, dos con hemofilia A y uno con hemofilia B, tenían detección de bajos títulos en el tamizaje sin detectarse en la terminación del estudio.

En el artículo publicado por Leissinger, hubo un episodio de una reacción alérgica al medicamento, 3 pacientes (9%) tuvieron múltiples eventos relacionados con dispositivos de accesos venoso central incluyendo infección, sangrado y retiro o nueva colocación de la línea. No ocurrieron eventos tromboembólicos. Dos pacientes tuvieron hemorragias intracraneales (un paciente tuvo una hemorragia subdural y se recuperó y el otro tuvo una hemorragia cerebral y murió. Los dos eventos ocurrieron durante el período de washout. Un tercer paciente tuvo historia de hepatitis C y DM, fue encontrado inconsciente y hospitalizado con cetoacidosis y coma, Él murió en el segundo día de hospitalización, por una hemorragia gastrointestinal. La muerte ocurrió durante el período de profilaxis aunque no pudo ser determinado cuando el paciente recibió la última dosis de AICC.

Otros desenlaces fueron evaluados :

Reaultados de HbsAB positivos

Según Konkle y colaboradores, se detectaron resultados positivos para HbsAb en 7 sujetos, al terminar el estudio. En tres de estos sujetos tenían historia de vacunación HBV o infección previa HBV. En los 4 sujetos restantes, dos revirtieron a HbsAb negativos, 2 meses más tarde, luego de completar el estudio. Todos los 4 sujetos fueron examinados para HbcAb, HbsAg y HBV DNA y PCR y fueron encontrados negativos indicando ausencia de infección por HBV.

Hospitalización

En un estudio publicado por Hoots y colaboradores, se compararon los valores de HRQol: profilaxis con rFVIIa más de la mitad de la proporción de días en el hospital atribuidos a

sangrados versus la terapia a demanda durante el período preprofilaxis (p 0.0026). El número medio de días de hospitalización relacionada a sangrado, disminuyeron de 9.5 a 1.5 días, en 3 meses. No hubo tendencias significativas hacia el efecto de profilaxis con rFVIIa permaneciendo mantenido durante el perióro postprofilaxis, donde las tasas medias de hospitalización 16%, 11% y 9% durante los periido preprofilaxis , profilaxis y postprofilaxis, respectivamente.

La proporción de días de ausentismo escolar o de trabajo fue también menos significativa (p menor de 0.0127) durante la profilaxis con rFVIIa que en el periodo preprofilaxis (38.7% versus 16.7%). Las tasas medias de días de ausentismos del colegio o trabajo disminuyeron de 18.5 días (19%) durante el período preprofilaxis a 4.5 días (5%) con profilaxis con rFVIIa y 8.5 (11%) en el periodo postprofilaxis.

El uso, general, de ayudas para la movilidad, se mantuvo sin cambios a través del estudio, con pacientes, requiriendo ayudas de movilidad en 28.3%, 27.5% y 26.2% de días en los periodos de preprofilaxis, profilaxis y postprofilaxis, respectivamente.

En el artículo publicado por Antunes y colaboradores, la razón de sangrado anualizada presentó, en el grupo que recibió profilaxis, una mediana de 28.7 (RIQ 32.3) y en el grupo que recibió tratamiento a demanda, una mediana de 7.9 (RIQ 8.1). La razón de sangrado anualizada en las nuevas articulaciones afectadas presentó en el grupo que recibió profilaxis una mediana de 0 (RIQ 4.1) y en el grupo que recibió tratamiento a demanda, una mediana de 5.9 (RIQ 12.9); siendo notablemente mayor en el grupo a demanda.

Artículo Antunes. Mejoría en la puntuación de Haem-A-QoL[a] con una diferencia de promedios de 3.4 IC95% -5.81, 12.61 profilaxis vs demanda, una reducción de dolor con una diferencia de promedios 18.20 IC95% -7.44, 43.84 y evaluación de días perdidos con una diferencia de promedios -7.60 [-21.06, 5.86]

9. Discusión

La hemofilia es un trastorno de la coagulación de origen hereditario, causado por deficiencias de los factores de coagulación VIII y IX. La terapia de reemplazo del factor, para el tratamiento, de la hemofilia moderada a severa puede llevar al desarrollo de aloanticuerpos , que inactivan rápidamente la función coaguladora del factor infundido en un 30% para los pacientes con hemofilia A y 2-5% de los pacientes con hemofilia B [2, 3]. Éstos pacientes tienen una mayor carga de la enfermedad, con mayores tasas de morbilidad y mortalidad pues los episodios de sangrado son más difíciles de tratar.

Las estrategias para el manejo de estos pacientes aún no se encuentran totalmente establecidas. Los pacientes con altos títulos de inhibidores (Mayor de 5 Unidades Bethesda) deben ser tratados con agentes tipo puente (bypass) como el factor VIIa recombinante y el concentrado de complejo protrombínico activado [5]. En pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores ,el tratamiento profiláctico ha sido ponderadamente considerado por previnir los sangrados y la destrucción articular [8]. En los pacientes con inhibidores aún existe controversia en cuanto la administración de manejo de forma profiláctica o a demanda, por lo que se decidió realizar una revisión sistemática para explorar la frecuencia de sangrado articular y no articular, la ocurrencia de nuevas articulaciones diana, el sangrado en articulaciones diana, la calidad de vida y la seguridad durante el tratamiento profiláctico versus a demanda.

En el estudio de Antunes y colaboradores[3], se observó una disminución en la frecuencia de episodios de sangrado, de todas las etiologías y tipos, con excepción de los episodios de sangrado no articular de origen traumático en el tratamiento profiláctico versus a demanda. También se evidenció una disminución en la aparición de nuevas articulaciones diana, en el grupo con tratamiento profiláctico. En cuanto a la calidad de vida de estos pacientes hubo una tendencia de mejoría, en los sujetos, durante la profilaxis, con respecto a las puntuaciones de EQ-5D y VAS; Haem- A- Qol; puntuaciones de dolor y número de días perdidos de colegio.

El estudio de Konkle[4] y colaboradores evidenció que la profilaxis secundaria con FVIIa recombinante redujo a la mitad la frecuencia de sangrados, en los dos grupos de tratamiento (dosis de 90-270 mcg/kg), siendo de forma similar en articulaciones diana y en otras articulaciones, comparado con el periodo de 3 meses de preprofilaxis, durante el cual solo terapia convencional a demanda fue administrada. A su vez, se observó que esta disminución de los sangrados persistió durante los tres meses subsiguientes, en el periodo postprofilaxis, en el cual no se administraron infusiones profilácticas. Estos hallazgos, beneficiosos, de la profilaxis secundaria, en pacientes con hemofilia e inhibidores, son consistentes con los reportes de profilaxis secundaria en pacientes sin inhibidores. Las reducciones en la frecuencia de sangrado y su perfil de seguridad fueron asociadas con mejorías importantes, en la calidad de vida del paciente, comparada con el tratamiento a demanda, siendo menos los días requeridos de hospitalización y de ausentismo escolar. Sin embargo, en este estudio no es posible concluir con respecto a cualquier relación entre la edad y los efectos potenciales de la profilaxis, dado el pequeño número de pacientes pediátricos incluidos en el estudio.

En el estudio de Leissiger[6] y colaboradores, también se demostró que todos los eventos de sangrado, hemartrosis y sangrado en articulaciones diana fueron reducidos en un 50%, en la profilaxis con concentrado de complejo protrombínico activado versus el tratamiento a demanda. Sin embargo, dado el pequeño número de pacientes pediátricos, incluidos en el estudio, no fue posible dar conclusiones con respecto a la relación entre la edad y los beneficios de la profilaxis.

En el estudio PRO-FEIBA[9] se evaluó la calidad de vida relacionada con salud de los pacientes mediante dos cuestionarios validados el EQ-5D y SF-36, mostrando una mejoría general después de la profilaxis, comparada con el tratamiento a demanda. Adicionalmente tenían menos probabilidades de ausentarse del colegio durante el periodo de tratamiento profiláctico comparado con el a demanda. Dentro del grupo de buenos respondedores las diferencias en el resumen del componente físico del SF-26 después de cada periodo de tratamiento, se indica el impacto positivo en el impacto de la profilaxis en HRQoL, por la reducción, significativa, en la frecuencia de los sangrados.

Los resultados del estudio FEIBA NF[9], realizado en 12 meses, mostraron mejoría en el HRQoL en los pacientes en profilaxis, siendo más confiables estos datos que los obtenidos del estudio PRO-FEIBA, en donde el tiempo de evaluación fue de 6 meses y el de rFVIIa cuyo tiempo de evaluación fue de 3 meses. Ambos grupos de tratamiento mostraron una tendencia a la mejoría en el HRQoL a los 6 y 12 meses, sin embargo, los pacientes en tratamiento con profilaxis reportaron aumentos clínicamente y estadísticamente significativos, respecto a los índices del EQ-5D, EQ-VAS, puntuaciones totales del Haem-A-QoL y puntuaciones físicas. En el aspecto de tratamiento del cuestionario HRQoL se evidencio un empeoramiento dada la percepción de los pacientes de la dependencia al factor y de los proveedores de atención médica. Las mejorías observadas en el HRQoL pueden ser explicadas por la disminución del número de episodios de sangrado experimentados cada año y traducidos en un reducción del 72.5% en la media de episodios de sangrado por año, relacionándose directamente con mejor salud física. Solo unos pocos pacientes pediátricos completaron el Haemo-A-QoL lo que impide la interpretación de los resultados.

En el estudio de profilaxis secundaria con FVII también se observa una frecuencia reducida de episodios de sangrado en los pacientes con profilaxis versus los tratados a demanda, persistiendo estos hallazgos en los 3 meses posteriores en el período postprofilaxis. Estos pacientes que recibieron tratamiento de profilaxis gastaron menos tiempo en el hospital y estuvieron menos ausentes del colegio. Esto no se evidenció en el periodo postprofilaxis. Se observó, a su vez, mejoría en las resultados del HRQoL medidas con VAS y EQ-5D. Sin embargo, estos cuestionarios son solo validados para adultos.

Midiendo en número de sangrados experimentados cada año, el manejo profiláctico logró reducir la aparición de nuevas articulaciones diana. No existen, sin embargo, estudios con un tiempo de seguimiento suficiente que permitan evaluar el comportamiento de los regímenes de tratamiento a un largo plazo. No obstante lo anterior, por lo menos a corto plazo, el manejo profiláctico reduce la aparición de nuevas articulaciones blanco de la enfermedad lo cual reduce la carga de la misma.

Estudios previos, realizados en pacientes con hemofilia, sin inhibidores, han mostrado beneficios del manejo profiláctico sobre el manejo a demanda. En un estudio se encontró que el manejo profiláctico de pacientes con hemofilia mejora la calidad de vida y la independencia funcional[31] En esta revisión sistemática no se encontró un beneficio evidente cuando se midió la calidad de vida de los pacientes (escalas Haem-A-Qol y SF36).

Un estudio exploró la costo-efectividad del manejo profiláctico comparada con el manejo a demanda, en pacientes con hemofilia A sin inhibidores. En este estudio se encontró que a pesar de los costos que supone el manejo profiláctico, a largo plazo, el tratamiento puede considerarse como costo-efectivo[32]

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática exploraron el uso de dos tecnologías en salud para el manejo de la hemofilia: FEIBA y rFVIIa. Existieron algunas diferencias en las muestras incluidas en los estudios, especialmente relacionados con la edad y etnias de los sujetos de estudio. En general, la calidad de los estudios incluidos, fue baja. Una mala calidad metodológica de los estudios puede relacionarse con la sobreestimación del efecto del tratamiento evaluado[33]

Por otro lado, esta revisión sistemática se realizó bajo una metodología que incluyó la búsqueda a través de bases de datos y fuentes de búsqueda de literatura gris, con el fin de incluir la totalidad de artículos originales y bien realizados sobre el tema. Aunque todos los artículos recibieron financiación por parte de industria farmacéutica, se llevó a cabo un análisis exhaustivo, detallado, lo más objetivo posible para evaluar el efecto del tratamiento que no necesariamente la fuente de financiación afecta positivamente el efecto del tratamiento[34], por tanto, no es posible emitir un juicio de valor respecto a si los resultados presentados en los ensayos clínicos incluidos han sufrido los efectos de la fuente de financiación.

Entre las fortalezas del presente estudio se encontró la estricta evaluación de posibles sesgos, análisis detallado de cada uno de los desenlaces y el hecho de ser una de los primeras publicaciones, sobre el tema, a nivel nacional . Sin embargo, esta revisión sistemática posee algunas limitaciones, especialmente relacionadas con la calidad

metodológica de los estudios y el riesgo de sesgo alto (según la escala de Jadad); esto puede que limite las conclusiones que derivan de esta revisión. La naturaleza de las intervenciones empleadas representa un reto para la aplicación de metodologías que permitan la exploración de la comparación objeto de esta revisión.

A pesar que los diferentes estudios no muestran conclusiones definitivas en los aspectos evaluados, se encontró una tendencia hacia la mejoría, con el tratamiento profiláctico. No obstante también, presentó una mayor tasa de eventos adversos. Es necesario continuar con la publicación de nuevos estudios sobre el tema, a través del tiempo, para determinar el papel del tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos como la mejor opción de terapia en hemofilia con inhibidores.

10. Conclusiones y recomendaciones

- El manejo profiláctico de los pacientes con hemofilia no mostró diferencias significativas con el tratamiento a demanda sobre la calidad de vida de los pacientes, pero sí mostró una tendencia a presentar mejoría en los pacientes y una menor cantidad de días perdidos por sangrado.
- El manejo profiláctico se relacionó con una menor presentación de eventos de sangrado en el último mes y durante un año de seguimiento.
- El manejo profiláctico mostró una menor cantidad de casos de hemartrosis
- El manejo profiláctico reduce la presentación de nuevas articulaciones blanco

Bibliografía

1. BOLTON-MAGGS PH, PASI KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003 May 24; 361(9371): 1801-9. PMID:12781551 doi:10.1016/S0140-6736(03)13405-8
2. KUMAR R, CARCAO M. Inherited Abnormalities of Coagulation: Hemophilia, von Willebrand Disease, and Beyond. Pediatr Clin North Am. 2013 Dec;60 (6): 1419-1441. PMID: 24237980
3. ANTUNES, S. V., TANGADA, S., STASYSHYN, O., MAMONOV, V., PHILLIPS, J., GUZMAN-BECERRA, N., GRIGORIAN, A., EWENSTEIN, B. AND WONG, W.-Y. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia, (2014), 20: 65–72. doi: 10.1111/hae.12246
4. KONKLE, B. A., EBBESEN, L. S., ERHARDTSEN, E., BIANCO, R. P., LISSITCHKOV, T., RUSEN, L. and SERBAN, M. A. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. Journal of Thrombosis and Haemostasis, (2007), 5: 1904–1913. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02663.x
5. SRIVASTAVA, A., BREWER, A. K., MAUSER-BUNSCHOTEN, E. P., KEY, N. S., KITCHEN, S., LLINAS, A., LUDLAM, C. A., MAHLANGU, J. N., MULDER, K., POON, M. C., Street, A. and Treatment Guidelines Working Group The World Federation Of Hemophilia Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia, (2013), 19: e1–e47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
6. CINDY LEISSINGER, M.D., ALESSANDRO GRINGERI, M.D., BÜLENT ANTMEN, M.D., ERIK BERNTORP, M.D., CHIARA BIASOLI, M.D., SHANNON CARPENTER, M.D., PAOLO CORTESI, M.SC., HYEJIN JO, M.S., KAAN KAVAKLI, M.D., RIITTA LASSILA, M.D., MASSIMO MORFINI, M.D., CLAUDE NÉGRIER, M.D., ANGIOLA ROCINO, M.D., WOLFGANG SCHRAMM, M.D., MARGIT SERBAN, M.D., MARUSIA VALENTINA USCATESCU, M.D., JERZY WINDYGA, M.D., BÜLENT ZÜLFIKAR, M.D.,

AND LORENZO MANTOVANI, D.SC. Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2011; 365:1684-1692 November 3, 2011DOI: 10.1056/NEJMoa1104435

7. GRINGERI, A., LEISSINGER, C., CORTESI, P. A., JO, H., FUSCO, F., RIVA, S., ANTMEN, B., BERNTORP, E., BIASOLI, C., CARPENTER, S., KAVAKLI, K., MORFINI, M., NÉGRIER, C., ROCINO, A., SCHRAMM, W., WINDYGA, J., ZÜLFIKAR, B. AND MANTOVANI, L. G. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. Haemophilia, (2013), 19: 736–743. doi: 10.1111/hae.12178
8. BERGES A, VELEZ A., RÍOS –OSUNA M, RODRIGUEZ C, GARCÍA J, LÓPEZ JL, KREUS W, TEZANOS M. Estado actual y recomendaciones para la profilaxis de la hemofilia en México. Rev Hematol Mex 2012; 13(2):84-88
9. PERRY, D., BERNTORP, E., TAIT, C., DOLAN, G., HOLME, P. A., LAFFAN, M., LASSILA, R., MUMFORD, A., PASI, J., WILDE, J., WILL, A. and YEE, T. T., FEIBA prophylaxis in haemophilia patients: a clinical update and treatment recommendations. Haemophilia, 2010 16: 80–89. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02104.x
10. GRINGERI, A., EWENSTEIN, B. AND REININGER, A. (2014), The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many?. Haemophilia, 20: 459–463. doi: 10.1111/hae.12375
11. HOOTS, W. K., EBBESEN, L. S., KONKLE, B. A., AUERSWALD, G. K.-H., ROBERTS, H. R., WEATHERALL, J., FERRAN, J.-M., LJUNG, R. C. R. and THE NOVOSEVEN (F7HAEM-1505) INVESTIGATORS Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia(2008),, 14: 466–475. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01654.x
12. VAN GENDEREN, F. R., FISCHER, K., HEIJNEN, L., DE KLEIJN, P., VAN DEN BERG, H. M., HELDERS, P. J. M. and VAN MEETEREN, N. L. U. (2006), Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. Haemophilia,

12: 147–153. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01203.x O stasyhyn . Prophylasis with anti inhibitor coagulant complex improves health relate quality of life in haemophilia patientes with inhibitors Haemophilia 2014 .

13. STONEBRAKER, J. S., BOLTON-MAGGS, P. H. B., MICHAEL SOUCIE, J., WALKER, I. and BROOKER, M. (2010), A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. Haemophilia, 16: 20–32. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02127.x.
14. PETTERSSON, HOLGER M.D.; AHLBERG, ÅKE M.D.; NILSSON, INGA MARIE M.D. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. Clin Orthop Relat Res (1980). June 1980 - Volume 149 - Issue - ppg 153-159 1980
15. BERNTORP E, D SHAPIRO A, Modern haemophilia care. Lancet 2012Volume 379, Issue 9824, 14–20 April 2012, Pages 1447–1456 doi:10.1016/S0140-6736(11)61139-2
16. STUART H. ORKIN, DAVID G. IATHAN, DAVID GINSBURG, A. THOMAS DAVID E. FISHER SAMUEL LUX IV. Nathan and Oski`s Hematology of infancy and childhood. 6a edicion. Philadelhia: Saunders; 2008. 1872 paginas.
17. JENNE, C. N., URRUTIA, R. AND KUBES, P., Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. International Journal of Laboratory Hematology, (2013)35: 254–261. doi: 10.1111/ijlh.12084
18. CARCAO MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. Semin Thromb Hemost 2012; 38(07): 727-734 doi: 10.1055/s-0032-1326786
19. GRINGERI, A., LUNDIN, B., VON MACKENSEN, S., MANTOVANI, L., MANNUCCI, P. M. and THE ESPRIT STUDY GROUP (2011), A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 700–710. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x
20. COLLINS, P., FARADJI, A., MORFINI, M., ENRIQUEZ, M. M. and SCHWARTZ, L. (2010), 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. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8: 83–89. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03650.x

21. TEITEL, J., BERNTORP, E., DOLAN, G., FISCHER, K., GRINGERI, A., KESSLER, C., LAMBERT, T., LEISSINGER, C., NEMES, L. and SHIMA, M. (2011), A consensus statement on clinical trials of bypassing agent prophylaxis in inhibitor patients. Haemophilia, 17: 516–521. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02440.x
22. YOUNG, G., AUERSWALD, G., JIMENEZ-YUSTE, V., KONKLE, B. A., LAMBERT, T., MORFINI, M., SANTAGOSTINO, E. and BLANCHETTE, V. (2011), When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be considered?. Haemophilia, 17: e849–e857. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02494.x
23. BERNTORP, E., ASTERMARK, J., BAGHAEI, F., BERGQVIST, D., HOLMSTRÖM, M., LJUNGBERG, B., NORLUND, A., PALMBLAD, J., PETRINI, P., STIGENDAL, L. and SÄWE, J. (2012), Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. Haemophilia, 18: 158–165. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02723.x
24. MANCO - JONSON MJ, ABSHIRE TC, SHAPIRO AD, RISKE B, HACKER MR, KILCOYNE R, INGRAM JD, MANCO JOHNSON ML, FUNK S, JACOBSON L, VALENTINO LA, HOOTS WK , BUCHANAN GR, DIMICHELE D, RECHT M, BROWN D, LEISSENGER C, BLEAK S, COHEN A, MATHEW P, MATSUNAGA A, MADEIROS D, NUGENT D, THOMAS GA, THOMPSON AA, MCREDMOND K, SOUCIE JM, AUSTIN H, EVVAT BL. Prophylaxis vs episodic treatment to prevent joint disase in boys with severe hemophilia . N Eng J Med 2007 ; 357 (6) : 535-44 357:535-544 August 9, 2007DOI: 10.1056/NEJMoa067659
25. LIOU, W.-S., TU, T.-C., CHENG, S.-N., CHOU, T.-Y., LEE, C.-F., LIN, T.-K., CHUNG, M.-I. and CHAM, T.-M. (2011), Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia A: comparisons of cost

and outcomes in Taiwan. Haemophilia, 17: 45–54. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02367.x

26. GRINGERI , A, LORENZO G. MANTOVANI, LUCIANA SCALONE, PIER MANNUCCIO, and the COCIS study group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicate by inhibitors: The COCIS study Group. Blood 2003 . 102(7) : 2358-63 doi: dx.doi.org/10.1182/blood-2003-03-0941
27. ABSHIRE, T. and KENET, G. (2008), Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. Haemophilia, 14: 898–902. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01829.x
28. MORFINI, M., HAYA, S., TAGARIELLO, G., POLLMANN, H., QUINTANA, M., SIEGMUND, B., STIELTJES, N., DOLAN, G. and TUSELL, J. (2007), European Study on Orthopaedic Status of haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia, 13: 606–612. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01518.x
29. BECH RM . Recombinant FVIIa in joint and muscle bleeding episodes. Haemostasis 1996;26:135–138 DOI:10.1159/000217255
30. INGERSLEV, J., LETHAGEN, S., HVITFELDT POULSEN, L., SØRENSEN, B., LOPATINA, E., TENTSOVA, I., YASTRUBINETSKAYA, O. AND PLYUSHCH, O. P. (2014), Long-standing prophylactic therapy vs. episodic treatment in young people with severe haemophilia: a comparison of age-matched Danish and Russian patients. Haemophilia, 20: 58–64. doi: 10.1111/hae.12242
31. COLOMBO, G. L., DI MATTEO, S., MANCUSO, M. E., & SANTAGOSTINO, E. (2011). Cost–utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, *3*, 55–61. doi:10.2147/CEOR.S16670
32. GREENHALGH T. Assessing the methodological quality of published papers. BMJ. 1997; 315(7103): p. 305-308. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7103.305
33. MUGAMBI M, MUSEKIWA A, LOMBARD M, YOUNG T, BLAAUW R. Association between funding source, methodological quality and research outcomes

in randomized controlled trials of synbiotics, probiotics and prebiotics added to infant formula: a systematic review. BMC Medical Research Methodology. *Nutrition Journal* 2012, **11**:58 doi:10.1186/1475-2891-11-58 p. 137.