

## Profilaxis en hemofilia: experiencia de un hospital de tercer nivel

Faustino García-Candel,\* Valentín Cabañas-Perianes,\* Manuel Moreno-Moreno,\* Juliana Majado,\* Eduardo Salido-Fierrez,\* José María Moraleda\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** las hemofilias A y B son coagulopatías hereditarias causadas por la deficiencia del factor VIII o del factor IX. La artropatía hemofílica es la mayor causa de morbilidad en pacientes hemofílicos graves. Recientemente se propuso que la administración profiláctica de forma regular de concentrados del factor deficitario es un método eficaz para prevenir la artropatía hemofílica y sus consecuencias.

**Pacientes y método:** estudio retrospectivo efectuado con base en los datos clínicos y biológicos de cuatro pacientes con hemofilia A grave, dos con inhibidor anti-factor VIII, y dos con hemofilia B grave, incluidos en un programa de profilaxis durante el periodo 2000-2009, en la región de Murcia. El estudio de las alteraciones genéticas se realizó por técnicas estandarizadas de biología molecular. A partir del cuaderno de recolección de datos clínicos se realizó un análisis descriptivo de la posología del factor recombinante humano empleado, y de la frecuencia y tipo de complicaciones hemorrágicas y de otro tipo surgidas durante el periodo de profilaxis.

**Resultados:** en los pacientes que iniciaron el programa de profilaxis secundaria se aprecia una tendencia global al descenso de los episodios de sangrado. Los pacientes con hemofilia A grave en profilaxis primaria tuvieron menos eventos hemorrágicos que los que estaban en profilaxis secundaria. En los pacientes con antecedentes de inhibidor, los procesos hemorrágicos disminuyeron al realizar profilaxis con un agente by-pass antes de iniciar la inmunotolerancia.

**Conclusiones:** los resultados de nuestra serie, con un número limitado de pacientes, sugieren que la profilaxis es una estrategia factible, segura y eficaz, incluso en pacientes con antecedentes de hemartrosis de repetición.

**Palabras clave:** hemofilia, profilaxis, factor VIII recombinante, Universidad de Murcia.

### ABSTRACT

**Background:** Hemophilia A and B are hereditary coagulopathies caused by deficiency of factor VIII or factor IX. Hemophilic arthropathy is the major cause of morbidity in patients with severe hemophilia. It has recently been suggested that prophylactic administration of human concentrates of the deficient factors is an effective method to prevent hemophilic arthropathy and its sequelae.

**Patients and Methods:** We retrospectively analyzed clinical and laboratory data of five patients with severe hemophilia A, two with anti-factor VIII inhibitor, and two patients with severe hemophilia B, that were included in a prophylaxis program during the years 2000-2009 in Murcia, Spain. The genetic studies were performed by standard techniques of molecular biology. From the clinical data we performed a descriptive analysis of the dosage and schedule of the coagulation factor concentrate used, and the frequency and type of bleeding episodes during prophylaxis.

**Results:** In patients who began the program of secondary prophylaxis there was a trend to a lower occurrence of overall bleeding episodes. Patients with severe hemophilia A in primary prophylaxis had fewer bleeding events than those on secondary prophylaxis. In patients with a history of anti-factor VIII inhibitor, the bleeding episodes decreased when the prophylaxis with a by-pass coagulation agent was initiated before starting the immune tolerance.

**Conclusions:** The results of our small series suggest that prophylaxis with recombinant coagulation factors is a feasible, safe and effective procedure to prevent hemarthrosis even in patients with repetitive episodes.

**Key words:** Hemophilia, prophylaxis, inhibitor, recombinant factor VIII, University of Murcia.

\* Servicio de Hematología y Hemoterapia, Unidad de Trasplante y Terapia Celular, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, España.

Correspondencia: Prof. Dr. José M. Moraleda. Servicio de Hematología. Unidad de Trasplante y Terapia Celular. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Madrid-Cartagena. El Palmar 30120, Murcia, España. Correo electrónico: mailto:jmoraled@um.es

Recibido: septiembre 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Candel F, Cabañas-Perianes V, Moreno-Moreno M, Majado J, Salido-Fierrez E, Moraleda JM. Profilaxis en hemofilia: experiencia de un hospital de tercer nivel. Rev Hematol Mex 2011;12(4):249-256.

**L**a hemofilia A y B son coagulopatías hereditarias recesivas ligadas al cromosoma X causadas por la deficiencia o ausencia del factor VIII (FVIII) o IX (FIX), respectivamente.<sup>1</sup> Dependiendo de la concentración de actividad coagulante del FVIII o FIX, la hemofilia puede clasificarse como grave (< 1% de la actividad normal del factor), moderada (1-4%) o leve (5-25%).<sup>2</sup> La artropatía hemofílica, producida por sangrados repetidos articulares, es la mayor causa de morbilidad en pacientes hemofílicos. Las hemartrosis pueden llegar a aparecer con una frecuencia de 20-30 veces al año en las formas graves.<sup>3</sup> Otros tipos de sangrado que pueden afectar la vida del paciente, como las hemorragias intracraneales, son las formas graves.<sup>4</sup> El tratamiento de la hemofilia severa se basa en la infusión intravenosa de concentrados del factor deficitario.<sup>1</sup> La estrategia terapéutica puede orientarse hacia dos líneas de actuación: *a)* el tratamiento a demanda, en el que el concentrado de factor se infunde sólo cuando aparece un episodio hemorrágico y, *b)* el tratamiento profiláctico, en el que se administra el concentrado de factor de forma regular para prevenir los episodios hemorrágicos y sus consecuencias (sobre todo la aparición de hemartrosis).<sup>5</sup> El inicio de la profilaxis en el manejo habitual de los hemofílicos graves ha supuesto una importante mejoría de la artropatía hemofílica y de la calidad de vida de los pacientes con hemofilia A y B graves. En comparación con el tratamiento a demanda, el profiláctico reduce el número de sangrados y puede prevenir la artropatía hemofílica.<sup>6</sup> Sin embargo, existen diferentes esquemas de profilaxis y persiste el debate sobre la edad de comienzo y la dosis a administrar.<sup>7</sup> Otros aspectos controvertidos son los efectos secundarios derivados del catéter venoso central y el alto costo y esfuerzo en caso de profilaxis de larga duración. La satisfacción del paciente y su familia con la modalidad de tratamiento es un determinante importante para el adecuado apego al mismo.<sup>7,8</sup>

El objetivo de este estudio es describir los resultados conseguidos con la terapia profiláctica en pacientes hemofílicos de la región de Murcia en la última década, insistiendo en los eventos hemorrágicos, el apego al tratamiento y las complicaciones derivadas del mismo. En el estudio se realizó, además, la caracterización de las mutaciones genéticas de los pacientes.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado con base en los datos clínicos y biológicos de cuatro pacientes con hemofilia A grave: dos con inhibidor anti-factor VIII y dos con hemofilia B grave, incluidos en un programa de profilaxis durante el periodo 2000-2009, en la región de Murcia. La región de Murcia tiene 1,446,109 habitantes, 3% del total de España; existe una población de 23 pacientes con hemofilia A grave (HAG) y siete pacientes con hemofilia B grave (HBG). Este estudio se realizó en los siete pacientes con hemofilia grave incluidos en el programa de profilaxis entre los años 2000 a 2009. La recolección de datos fue retrospectiva a partir de las historias clínicas de los pacientes, cuyas características generales se resumen en el Cuadro 1. La edad media fue de 11 años (límites 4 y 16 años). Cinco pacientes padecían hemofilia A grave y dos hemofilia B grave. El episodio hemorrágico diagnóstico en los pacientes con hemofilia A grave fue una hemartrosis en tres casos, un cefalohematoma, y una hemorragia subaracnoidea, respectivamente, mientras que en el grupo de hemofilia B grave un paciente tuvo un hemangiometelioma, y otro hemartrosis de tobillo. Dos pacientes con hemofilia A grave presentaron inhibidor de alta respuesta al FVIII (> 5 unidades Bethesda (UB)/mL).

Las hemartrosis de repetición y las hemorragias del sistema nervioso central fueron las principales causas del inicio de la profilaxis. En los pacientes con inhibidor, la profilaxis se inició después de conseguir el borramiento del mismo (<0.3 UB/mL repetido en tres ocasiones, recuperación mayor de 66% y vida media de factor superior a seis horas), con inmunotolerancia.<sup>9</sup> Las articulaciones diana fueron la rodilla en dos pacientes y el tobillo en uno (Cuadro 1). El protocolo de profilaxis fue autorizado por el comité ético y de investigación clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, y antes de aplicarse se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes y sus representantes legales.

**Definiciones:** se utilizaron las recomendadas por la European Paediatric Network for Haemophilia Management.<sup>10</sup>

- *Profilaxis primaria A:* tratamiento continuo regular iniciado después del primer sangrado articular y antes de los dos años de vida.

**Cuadro 1:** Características de la población de pacientes

| ID | Edad | Tipo de hemofilia | Episodio hemorrágico al diagnóstico | Antecedente de inhibidor | Motivo de profilaxis               | Articulación diana* |
|----|------|-------------------|-------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|---------------------|
| 1  | 7    | HAG               | Cefalohematoma                      | No                       | Cefalohematoma                     | No                  |
| 2  | 11   | HAG               | Hemartrosis rodilla izquierda       | No                       | Hemartrosis rodilla. De repetición | Rodilla izquierda   |
| 3  | 16   | HAG               | Hemartrosis rodilla izquierda       | No                       | Hemartrosis rodilla. De repetición | Rodilla izquierda   |
| 4  | 4    | HAG               | Hemorragia subaracnoidea            | Si<br>(alta respuesta)   | Tras borramiento del inhibidor     | No                  |
| 5  | 5    | HAG               | Hemartrosis cadera izquierda        | Si<br>(alta respuesta)   | Tras borramiento del inhibidor     | No                  |
| 6  | 11   | HBG               | Hemangioendotelioma                 | No                       | Antes de los 2 años de edad        | No                  |
| 7  | 13   | HBG               | Hemartrosis tobillo izquierdo       | No                       | Hemartrosis tobillo. De repetición | Tobillo izquierdo   |

\* Al inicio de la profilaxis.

- *Profilaxis primaria B*: tratamiento continuo regular iniciado antes de los dos años de vida y sin sangrado articular previo.
- *Profilaxis secundaria A*: tratamiento continuo regular de larga duración iniciado después de dos o más sangrados articulares o a una edad mayor de dos años.
- *Profilaxis secundaria B*: tratamiento intermitente de corta duración por sangrados frecuentes.

#### Esquemas de profilaxis<sup>8,11,12</sup>

- \* En hemofilia A grave: FVIII 25 UI/kg/IV tres días a la semana. En todos los pacientes se utilizaron preparados recombinantes. Las dosis se modificaron según la respuesta a 40 UI/kg/tres veces a la semana.
- \* En hemofilia B grave: FIX 25 UI/kg/IV dos días a la semana. La profilaxis se inició en los dos pacientes con preparados derivados plasmáticos. En ambos casos se cambió a un preparado recombinante durante la evolución de la profilaxis.

#### Estudios de laboratorio

Nuestro laboratorio es el de referencia regional para hemofilia y tiene la acreditación por parte de la Entidad Nacional de Acreditación (<http://www.enac.es>), el certificado de calidad ISO 15189 y sigue el programa de calidad de control externo de medición de nivel de FVIII coagulante según la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH).

Las concentraciones de FVIII y FIX se midieron según la técnica coagulométrica de “un paso” utilizando los coagulómetros ACL-TOP (IZASA S.A. España).<sup>13</sup> La determinación del título de inhibidor se realizó mediante la técnica de Bethesda modificada.<sup>14</sup> Para la identificación de la mutación genética etiológica se utilizaron técnicas estandarizadas de biología molecular. Así, para la detección de la inversión del intrón 22 se utilizó el método de Southern y PCR inversa.<sup>15</sup> Para la detección de la inversión del intrón 1 se recurrió a la técnica de PCR con cuatro cebadores.<sup>16</sup> La secuenciación del gen de factor VIII (F8) y FIX (F9) se realizó según la técnica descrita por David y su grupo y Montejo y colaboradores, respectivamente, utilizando reactivos comerciales (Quiaquick (QUIAGEN) y secuenciador ABI PRISM 3100 Avant).<sup>17,18</sup> Las muestras se analizaron en ABI PRISM 3100 y 3130 (Gene Scan Software (Perkin Elmer-Applied Biosystems) usando GENESCAN 3.7 (ABI).

#### RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes y el espectro molecular de la enfermedad en el momento de iniciar la profilaxis se muestran en el Cuadro 2. Cinco pacientes padecían hemofilia A grave y dos hemofilia B grave. En el grupo de hemofilia A grave dos pacientes (hermanos) tenían la inversión del intrón 1 del gen del FVIII, mientras que los otros tres tenían la inversión del intrón 22 del gen del FVIII. La edad media de inicio de la profilaxis en este

**Cuadro 2.** Características de la enfermedad al iniciar la profilaxis

| ID | Edad | Tipo de hemofilia | Alteración genética                             | Inhibidor de alta respuesta |
|----|------|-------------------|---|-----------------------------|
| 1  | 2    | HAG               | Inversión Intrón 1                              | No                          |
| 2  | 7    | HAG               | Inversión intrón 22                             | No                          |
| 3  | 16   | HAG               | Inversión intrón 1                              | No                          |
| 4  | 3    | HAG               | Inversión intrón 22                             | Si                          |
| 5  | 3    | HAG               | Inversión intrón 22                             | Si                          |
| 6  | 2    | HBG               | Sustitución missense en exón 8 3957 T>C (L279S) | No                          |
| 7  | 5    | HBG               | Sustitución splicing en intrón 1 (IVS1g+1a)     | No                          |

grupo fue de cinco años (extremos 2-16 años). Los dos casos con antecedentes de inhibidor iniciaron la profilaxis a los tres años de edad. En el grupo de hemofilia B grave uno de los pacientes tenía una sustitución *missense* en el exón 8, con cambio de las bases timina por citosina a nivel del nucleótido 3957 del gen de FIX, que provocaba un cambio del aminoácido leucina por serina en el codón 279. El segundo tenía la sustitución en la región de *splicing* del exón 1 IVS1g+1a del gen del FIX. Ambas mutaciones estaban descritas en las bases internacionales como causantes de hemofilia B.

Los detalles del tratamiento profiláctico se exponen en el Cuadro 3. Cinco de los siete pacientes (71%) iniciaron un programa de profilaxis secundaria A y dos de profilaxis primaria B. Cuatro pacientes (57%) se trajeron con un catéter central tipo port-a-cath, y dos de ellos tuvieron infecciones causadas por *Enterobacter cloacae* y por *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente. No se observaron episodios de trombosis relacionada con el catéter. Todos los pacientes, excepto uno (86%), tuvieron buen apego al tratamiento.

#### Pacientes con inhibidor

Enseguida de la exposición a varias dosis de concentrado de FVIII recombinante (rFVIII), dos de nuestros pacientes presentaron inhibidores de alta respuesta al FVIII (más de cinco unidades Bethesda por mL), y se trajeron de forma profiláctica con factor VII activado recombinante (rFVIIa). Dado su particular interés, enseguida se describe brevemente su manejo.

Paciente número 4: hemofilia A grave que inicia con hemorragia subaracnoidea posterior a un traumatismo craneo-encefálico, por eso requirió 30 dosis de rFVIII, después de éstas se detectó un título de inhibidor de 10 UB/mL. Ante la repetición de hematomas musculares se

indicó el rFVIIa como tratamiento a demanda y, posteriormente, se inició la profilaxis primaria con rFVIIa (90 microgramos/kg/24 horas) hasta el inicio de la inducción a inmunotolerancia (ITI). El periodo de profilaxis con rFVIIa duró cuatro meses y en total recibió 120 dosis.

Paciente número 5: hemofilia A grave que se inició con hemartrosis de cadera, requirió 17 dosis de rFVIII y enseguida de éstas desarrolló un inhibidor a un título de 25 UB/mL. Posteriormente, tuvo varios episodios de hematomas musculares y hemartrosis de tobillo, por lo que se inició profilaxis secundaria con rFVIIa a dosis de 90 microgramos por kilogramo en 24 horas hasta el inicio de la inducción a inmunotolerancia. La profilaxis con rFVIIa fue de tres meses con total de 90 dosis.

En ambos casos se consiguió una respuesta adecuada, sin aparición de nuevos eventos hemorrágicos hasta el inicio de la inducción a inmunotolerancia, momento en que suspendió la profilaxis con rFVIIa. La pauta de ITI se realizó con el mismo concentrado de factor recombinante que indujo la aparición del inhibidor, a dosis de 75 UI/kg/24 horas.<sup>9</sup> Tras comprobar el borramiento del inhibidor, se inició el esquema de profilaxis secundaria A detallado en el Cuadro 3.

#### Complicaciones hemorrágicas durante la profilaxis

Los datos de las complicaciones hemorrágicas acaecidas durante el tratamiento profiláctico y las modificaciones efectuadas en el mismo, se muestran en los Cuadros 4 y 5.

La mediana de seguimiento de toda la serie fue de 48 meses. Tres de los siete pacientes incluidos en el estudio (43%, uno en profilaxis primaria y dos en secundaria, edad media 2.7 años) permanecieron libres de hemorragias durante todo el periodo de profilaxis. En el grupo de HAG, tres pacientes (60%) tuvieron algún episodio de sangrado durante el tratamiento profiláctico (Cuadro 4). El paciente

**Cuadro 3.** Características de la profilaxis y sus complicaciones

| ID | Tipo         | Esquema inicial (UI/kg) | Tipo de Factor | Edad de inicio | Port-a-cath | Infección | Apegio al tratamiento |
|----|--------------|-------------------------|----------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------|
| 1  | Primaria B   | 25 (3 días/seм.)        | Recombinante   | 2              | Si          | Si        | Si                    |
| 2  | Secundaria A | 25 (3 días/seм.)        | Recombinante   | 7              | No          | No        | No                    |
| 3  | Secundaria A | 25 (3 días/seм.)        | Recombinante   | 16             | No          | No        | Si                    |
| 4* | Secundaria A | 25 (3 días/seм.)        | Recombinante   | 3              | Si          | No        | Si                    |
| 5* | Secundaria A | 25 (3 días/seм.)        | Recombinante   | 3              | Si          | Si        | Si                    |
| 6  | Primaria B   | 25 (2 días/seм.)        | Plasmático     | 2              | Si          | No        | Si                    |
| 7  | Secundaria A | 25 (2 días/seм.)        | Plasmático     | 5              | No          | No        | Si                    |

\*Pacientes con inhibidor

**Cuadro 4.** Complicaciones hemorrágicas durante la profilaxis.

| ID  | Esquema inicial    | Episodios Hem.*     | Segundo esquema    | Episodios Hem.*                            | Tercer esquema     | Episodios Hem.* | Episodios Hem.* Totales |
|-----|--------------------|---------------------|--------------------|--|--------------------|-----------------|-------------------------|
| 1   | 25 (3 días/semana) | Hematoma cervical   | 40 (3 días/semana) | Hematoma subcutáneo<br>Hemartrosis rodilla | Sin cambios        | No              | 3                       |
| 2   | 25 (3 días/semana) | Hemartrosis rodilla | 40 (3 días/semana) | Hemartrosis rodilla                        | Sin cambios        | No              | 2                       |
| 3   | 25 (3 días/semana) | Hemartrosis rodilla | Sin cambios        | Hemartrosis codo                           | Sin cambios        | No              | 2                       |
| 4** | 25 (3 días/semana) | No                  | Sin cambios        | No   | Sin cambios        | No              | 0                       |
| 5** | 25 (3 días/semana) | No                  | Sin cambios        | No   | Sin cambios        | No              | 0                       |
| 6   | 25 (2 días/semana) | No                  | Cambio a (Rec).*** | No   | Sin cambios        | No              | 0                       |
| 7   | 25 (2 días/semana) | Hemartrosis tobillo | 50 (2 días/semana) | Hematoma talón                             | Cambio a (Rec).*** | No              | 3                       |

\* Episodios Hem: episodios hemorrágicos. \*\* Pacientes con inhibidor. \*\*\*Rec: cambio a factor recombinante.

1 tuvo un hematoma cervical a los 25 meses de iniciada la profilaxis. Los pacientes 2 y 3 tuvieron un episodio de hemartrosis en la rodilla izquierda (articulación diana) a los 4 meses y 10 días, respectivamente, del comienzo de la profilaxis (Cuadro 5). En el grupo de HBG, el paciente 7 tuvo una hemartrosis de tobillo a los cuatro meses de iniciada la profilaxis secundaria, mientras que el paciente 6, en profilaxis primaria, no padeció ningún episodio hemorrágico. Como consecuencia de estos sangrados, en los pacientes 1 y 2 se incrementaron la dosis de rFVIII a 40 UI/kg/3 días en la semana, y el paciente 7 a 50 UI/kg/2 veces en la semana de concentrado de FIX plasmático. El paciente 3 continuó con el mismo régimen debido a la precocidad del episodio hemorrágico. El paciente 6 continuó igual pero con FIX recombinante. Como puede verse en el Cuadro 4, con el segundo esquema de dosificación

el paciente 1 del grupo de HAG tuvo dos episodios hemorrágicos, un hematoma en la cara anterior de la pierna izquierda y una hemartrosis en la rodilla izquierda, a los 6 y 14 meses, respectivamente. El paciente 2 presentó una nueva hemartrosis de rodilla (articulación diana) a los 10 meses del inicio de la nueva dosis. El paciente 3, que se había mantenido con el esquema inicial, tuvo una hemartrosis de codo 40 meses más tarde. En el grupo de HBG el paciente 7 presentó un hematoma en el talón a los 30 meses del cambio al segundo esquema. Ante estos nuevos episodios tan tardíos, no se realizó ningún cambio de dosificación, aunque el paciente 7 pasó a FIX recombinante (tercer esquema, Cuadro 4). En total se registraron nueve episodios hemorrágicos, tres extra-articulares y seis hemartrosis (Cuadro 5). De ellos, tres fueron en pacientes en profilaxis primaria, en los que tan sólo se registró

**Cuadro 5.** Evolución de los episodios hemorrágicos durante profilaxis.

| ID | Durante el primer esquema |        | Tiempo sin sangrado<br>Meses | Durante el segundo esquema |        | Tiempo sin sangrado<br>Meses | Durante el tercer esquema |        | Tiempo sin sangrado*<br>Meses |
|----|---------------------------|--------|------------------------------|----------------------------|--------|------------------------------|---------------------------|--------|-------------------------------|
|    | Extra-artic.              | Artic. |                              | Extra-artic.               | Artic. |                              | Extra-artic.              | Artic. |                               |
| 1  | 1                         | 0      | 25                           | 1                          | 1      | 14                           | 0                         | 0      | 8                             |
| 2  | 0                         | 1      | 4                            | 0                          | 1      | 10                           | 0                         | 0      | 24                            |
| 3  | 0                         | 1      | 10 días**                    | 0                          | 1      | 40                           | 0                         | 0      | 9                             |
| 4  | 0                         | 0      | -                            | 0                          | 0      | -                            | 0                         | 0      | 11                            |
| 5  | 0                         | 0      | -                            | 0                          | 0      | -                            | 0                         | 0      | 20                            |
| 6  | 0                         | 0      | -                            | 0                          | 0      | -                            | 0                         | 0      | 102                           |
| 7  | 0                         | 1      | 4                            | 1                          | 0      | 30                           | 0                         | 0      | 51                            |

\* Desde el ultimo sangrado hasta el cierre del estudio. \*\* Dada la precocidad del episodio, se decidió no cambiar el esquema de tratamiento.

una hemartrosis. En el Cuadro 5 también se expone la evolución temporal de los pacientes con episodios y se aprecia el aumento del tiempo libre de hemorragia a medida que se realiza la profilaxis, aunque hay que tener en cuenta que el tiempo sin sangrado desde el tercer esquema queda acotado por el final del periodo de seguimiento en diciembre de 2009.

Resulta particularmente destacable que los pacientes con antecedentes de inhibidor no tuvieran ningún episodio de sangrado después del borramiento e inicio de la profilaxis.

## DISCUSIÓN

La artropatía inducida por hemartrosis de repetición (hasta 20-30 veces al año) es la mayor causa de morbilidad y disminución de la calidad de vida de los pacientes con hemofilia grave.<sup>3</sup> El grupo de Malmö, en Suecia, fue uno de los precursores que propusieron una estrategia de terapia profiláctica con el factor deficitario, antes de la aparición del daño articular, como alternativa al tratamiento a demanda.<sup>19</sup> A finales del decenio de 1990 se publicaron trabajos con largo seguimiento que demostraron la seguridad y eficacia de la profilaxis,<sup>20,21</sup> aunque otros aspectos, como la edad de inicio o el tipo de factor y posología óptima, fueron motivo de debate.<sup>22,23,24</sup> En el año 2007 se publicó el primer estudio con asignación al azar que demostró que en pacientes con HAG el uso temprano de profilaxis con rFVIII a dosis de 25 UI/kg/2 días era significativamente superior al tratamiento a demanda, en la prevención del daño óseo y de cartílago;<sup>6</sup> ello favoreció el consenso acerca del uso de la profilaxis.<sup>8,25</sup>

Nuestro programa se inició en el año 2000 con el propósito de confirmar estos datos y estudiar la factibilidad de la profilaxis en nuestro medio. En consonancia con otros estudios, en nuestra serie de pacientes se observa un descenso de los episodios de sangrado tras iniciar la profilaxis con respecto al periodo previo a la misma, y ello fue particularmente notable en los pacientes en profilaxis 2A, y en los de menor edad.<sup>22,23</sup> Así, aunque sólo se produjo un episodio de hemartrosis en los dos pacientes en profilaxis primaria, sólo hubo dos hemartrosis en los cinco pacientes en profilaxis 2A y todos se produjeron en los tres pacientes que tenían articulación diana. De manera similar al estudio de Schobess y su grupo no encontramos diferencias al comparar los eventos hemorrágicos totales entre los pacientes en profilaxis primaria o secundaria.<sup>26</sup>

Aunque nuestro estudio es de pocos pacientes, el apego al programa fue muy elevado y pudimos confirmar que el efecto positivo de la profilaxis es mayor conforme más temprano es su inicio después del primer episodio hemorrágico. De hecho, la edad media de inicio de los pacientes que no padecieron ningún sangrado fue de 2.7 años, mientras fue de 7.5 años en los que sí sangraron.<sup>22,23</sup> Con todo, en los pacientes con hemartrosis se observó aumento del tiempo transcurrido hasta el siguiente episodio de hemorragia articular al incrementar las dosis de factor, un efecto ampliamente descrito.<sup>11,22,24</sup> La tendencia al descenso en los sangrados en la articulación diana fue independiente del tipo de hemofilia y de profilaxis utilizada.

Nuestra serie incluye dos pacientes en los que se detectó la aparición de un inhibidor de alta respuesta. Ambos casos padecían una HAG con inversión del intrón 22, un factor de riesgo genético reconocido en el desarrollo de

inhibidores.<sup>27</sup> El abordaje de esta grave complicación es controvertido, pero en la mayoría de los casos el objetivo es el borramiento del inhibidor por medio de la inmunotolerancia.<sup>8,9</sup> El tratamiento de los episodios hemorrágicos viene determinado por el título de inhibidor, la severidad de la hemorragia y la respuesta anamnésica previa al factor. Los pacientes con título alto tienen mayor riesgo de padecer articulación diana y artropatía severa, por lo que se recomienda la profilaxis con agentes *by-pass* tipo FEIBA o rFVII, aunque existe aún poca experiencia y no se han publicado datos de la profilaxis primaria.<sup>28-32</sup> Nuestros dos pacientes se trataron con rFVII a dosis de 90 microgramos/kg, una estrategia que ha demostrado ser muy eficaz en la reducción de la frecuencia de sangrados con respecto al tratamiento convencional a demanda, y para evitar la respuesta anamnésica provocada por el FEIBA.<sup>28,29,30</sup> Con este esquema se evitó la aparición de hemorragias articulares hasta el inicio de la ITI, lo que tiene una repercusión favorable en la evolución.<sup>31,32</sup> De hecho, ninguno de los dos pacientes tuvo episodios hemorrágicos ni durante ni después de la ITI, si bien se había logrado borrar el inhibidor y éste permaneció indetectable en todo momento. Además, durante la profilaxis secundaria nuestros pacientes siempre mantuvieron una tasa de recuperación de FVIII >66%.

El apego a la profilaxis de nuestros pacientes fue alta, pero la edad media en nuestra serie era de 11 años y es conocido que el apego disminuye progresivamente en la segunda década de la vida.<sup>32</sup> En cuatro pacientes se colocó un catéter central permanente, lo que facilitó el apego a la profilaxis, aunque en dos de ellos hubo que retirarlos por infecciones.<sup>33</sup>

En conclusión, nuestra experiencia preliminar sugiere que la profilaxis en pacientes con hemofilia grave es factible en nuestro medio, con un elevado índice de seguridad y eficacia, incluso en los pacientes con articulación diana o en quienes tienen antecedentes de inhibidor. No obstante, son necesarios más estudios para aclarar aspectos aún no resueltos de la terapia profiláctica, como la edad de inicio y duración de la misma, la posología óptima o la posibilidad de tratamiento individualizado según la respuesta clínica y farmacocinética del producto infundido. Asimismo, es necesario mejorar aspectos tan importantes como el manejo de los CVC y sus complicaciones y el apego al tratamiento de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. García F, Batlle J. Enfermedades congénitas de la coagulación. En: Moraleda JM, ed. Pregrado de Hematología. Madrid: Luzán 5, 2011;575-586.
2. White GC, Rosendaal FR, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingwerslev J. Definitions in haemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2001;85(3):560.
3. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. Acta Orthop Scand 1965; Suppl 77:3-132.
4. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. Br J Haematol 2008;140:378-384.
5. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, et al. Practice patterns in haemophilia A therapy: global progress towards optimal care. Haemophilia 2006;12(1):75-81.
6. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. N Engl J Med 2007;357:535-544.
7. Blanchette VS, Manco-Johnson M, Santagostino E, Ljung R. Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? Haemophilia 2004;10(Suppl 4):97-104.
8. Ljung R. Prophylactic therapy in haemophilia. Blood Reviews 2009;23(6):267-274.
9. Dimichele DM. Immune tolerance: critical issues of factor dose, purity and treatment complications. Haemophilia 2006;12(Suppl 6):81-86.
10. Donadel-Claeyssens S. Current coordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). Haemophilia 2006;12(2):124-127.
11. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe hemophilia A and B. J Intern Med 1992;232(1):25-32.
12. Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. Haemophilia 2003;9(Suppl 1):1-4.
13. Verbruggen B, Meijer P, Nováková I, Van Heerde W. Diagnosis of factor VIII deficiency. Haemophilia 2008;14(Suppl 3):76-82.
14. Verbruggen B, Nováková I, Wessels H, Boezeman J, et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemost 1995;73(2):247-251.
15. Rossetti L, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Genotyping the hemophilia inversion hotspot by use of inverse PCR. Clin Chem 2005;51(7):1154-1158.
16. Tizzano EF, Cornet M, Baiget M. Inversion of intron 1 of the factor VIII gene for direct molecular diagnosis of haemophilia A. Haematologica 2003;88:118-120.
17. David D, Moreira I, Lalloz MRA, et al. Analysis of the essential sequences of the factor VIII gene in twelve haemophilia A patients by single-stranded conformation polymorphism. Blood Coagul Fibrinolysis 1994;5(2):257-264.
18. Montejo JM, Magallón M, Tizzano E, Solera J. Identification of twenty-one new mutations in the factor IX gene by SSCP analysis. Hum Mutat 1999;13(2):160-165.

19. Nilsson IM. Management of haemophilia in Sweden. *Thromb Haemost* 1976;35:510-521.
20. Lofqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients - a long-term follow-up. *J Int Med* 1997;241:395-400.
21. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Funk M, Pons S, et al. Prevention of joint damage in hemophilic children with early prophylaxis. *Orthopade* 1999;28:341-346.
22. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;105(4):1109-1113.
23. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002;99(7):2337-2341.
24. Morado M, Villar A, Jimenez Yuste V, Quintana M, Hernandez Navarro F. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia* 2005;11(2):79-83.
25. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008;14(4):671-684.
26. Schobess R, Kurnik K, Firedrichs F, et al. Effects of primary and secondary prophylaxis on the clinical expression of joint damage in children with severe haemophilia A. Results of a multicenter non-concurrent cohort study. *Thromb Haemost* 2008;99(1):71-76.
27. Haya S, Moret A, Cid AR, Cortina V, et al. Inhibitors in haemophilia A: current management and open issues. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 5):52-60.
28. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtzen E, Bianco RP, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007;5(9):1904-1913.
29. Valentino LA, Carcao M, Mathew P, et al. The application of bypassing agent prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors: a meeting report. *Haemophilia* 2009;15(4):959-965.
30. Jiménez-Yuste V, Alvarez MT, Martín-Salces M, Quintana M, et al. Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations. *Haemophilia* 2009;15(1):203-209.
31. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood* 2009;113:11-17.
32. Fisher K, Valentino L, Ljung R, Blanchette V. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in the absence as well as in the presence of inhibitors. *Haemophilia* 2008;14(Suppl. 3):196-201.
33. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007;138(5):580-586.