



- Committee for Latin America on the Therapeutics of Inhibitor Groups
- Comisión Latinamericana sobre la terapéutica de personas con inhibidores
- Comissão de América-Latina sobre terapéutica de pessoas com inibidores



Programa de Educación Médica:

Módulo 3:

Tratamiento de la Hemofilia

Dr. Raúl Pérez Bianco

Dr. Ismael Rodriguez

Dr. Guillermo Jimenez

Introducción



A pesar de que la Federación Mundial de la Hemofilia (FMH) tiene como aspiración en su plan estratégico el acceso universal al tratamiento: **“Tratamiento para todos”**, aún hoy, y particularmente en países en vías de desarrollo, hay un gran número de personas con hemofilia que reciben un tratamiento inadecuado, tanto en calidad como en cantidad. Pero esto, en lugar de desalentarnos, nos debe impulsar a seguir trabajando para mejorar día a día y llegar a lograr la excelencia.

Si pensamos en tratamiento para las personas con hemofilia como el simple acto de administrar el factor en déficit, estamos muy equivocados. El tratamiento sustitutivo forma parte de un tratamiento integral. Es nuestro deber brindar la mejor atención integral que esté a nuestro alcance, y esto se logra trabajando en un equipo multidisciplinario, trabajando en forma conjunta con nuestros pacientes.

Introducción



Han habido muchos avances en lo que a la ciencia se refiere, y concretamente al tratamiento de las personas con hemofilia en los últimos 40 años. Para los países latinoamericanos el tiempo de cambio ha sido mucho mayor. Hemos pasado por distintas etapas; en los comienzos solo se contaba con sangre total, para administrar el factor en déficit, luego se transfundía plasma fresco hasta que por fin con la técnica de la Dra. Pool se logró el crioprecipitado para las personas con déficit de factor VIII de la coagulación. Actualmente los concentrados de factores antihemofílicos, (derivados plasmáticos o recombinantes) son considerados la terapia de elección.

No podemos dejar de reconocer que las personas con hemofilia de Latinoamérica tienen múltiples secuelas articulares, que conllevan a un deterioro en la calidad de vida, generando un incremento del gasto de recursos en los sistemas de salud.

De acuerdo al porcentaje del factor deficitario se clasifica en grave, moderada y leve (ver cuadro N° I).

Introducción



HEMOFILIA GRAVE	HEMOFILIA MODERADA	HEMOFILIA LEVE
Generalmente < 1% del nivel del factor	Entre el 1 % al 5 % del nivel del factor	Generalmente > 5 % del nivel del factor
Son características las hemorragias espontáneas	Pueden sangrar por lesiones insignificantes	Pueden sangrar con lesiones severas, cirugía, procedimientos invasivos
Pueden sangrar entre 1 y 2 veces por semana	Pueden sangrar 1 vez al mes	Podrían no tener nunca un problema hemorrágico
Caracterizada por sangrados articulares (hemartrosis)	Podría haber compromiso de una articulación	Raramente se encuentra involucrada una articulación

Actualmente, el tratamiento de la hemofilia a nivel mundial se encuentra disponible tan sólo para el 20 % de la población afectada, y la mayor parte de ésta reside en los países desarrollados.

Introducción



En esta breve presentación pretendemos desarrollar en forma esquemática el tratamiento actual de esta enfermedad presentando los recursos terapéuticos que disponemos en nuestros países.

La hemofilia es tratable, aún en su forma más grave; sin tratamiento, conduce a una discapacidad crónica precoz y muy a menudo, a una muerte prematura. Si bien el tratamiento adecuado es costoso, el tratamiento inadecuado o la falta de tratamiento es aún más costoso para los individuos, sus familias y la comunidad en general.

Introducción



La falta de tratamiento apropiado y oportuno puede llevar a las siguientes situaciones:

- Daños en las articulaciones y la necesidad de tratamiento ortopédico.
- Daños múltiples en las articulaciones y pérdida de la estructura muscular normal, conduciendo a una movilidad limitada.
- Uso permanente de calibradores, muletas, o silla de ruedas.
- Hospitalización prolongada.
- El mal uso, o incluso el derroche de costosos productos terapéuticos.
- Ausentismo escolar, el cual a su vez limita las oportunidades de educación y del empleo futuro para los individuos con hemofilia.
- Trastornos de la vida familiar debido a la búsqueda de tratamiento para los niños con hemofilia.

Las modalidades de tratamiento son:

- A demanda
- Profilaxis
- Tratamiento del paciente con inhibidores

Tratamiento a demanda



El tratamiento a demanda se basa en la administración del factor deficiente ante un episodio hemorrágico, el mismo debe ser iniciado de forma temprana. En el tratamiento a demanda se debe considerar la concentración de factor a la cual se quiere llegar sabiendo que:

1 UI factor VIII/ Kg. de peso del paciente aumenta en un 2% el porcentaje del factor en el plasma

1UI factor IX/ Kg. de peso del paciente aumenta en un 1 % el porcentaje del factor en el plasma

La vida media del factor VIII es de 8-12 horas y la del factor IX de 18-24 horas. En el cuadro N° II se muestra uno de los esquemas recomendados para la reposición del factor en diferentes tipos de sangrados en los pacientes con hemofilia tipo A y B.

CUADRO N° II-DOSIFICACIÓN Y NIVEL PLASMÁTICO DESEADO EN HEMOFILIA A Y B

Tipo de Hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel Deseado	Dosis (unidades/kg)	Nivel deseado	Dosis (unidades/kg)
Articulación	40%	20	40%	40
Muscular (excepto Psoasílico)	40%	20	40%	40
Psoasílico				
Inicial	80%-100%	40-50	60%-80%	60-80
Mantenimiento	30%-60%	15-30	30%-60%	30-60
SNC/cabeza				
Inicial	80%-100%	40-50	60%-80%	60-80
Mantenimiento	50%	25	30%	30
Garganta y nuca				
Inicial	80%-100%	40-50	60%-80%	60-80
Mantenimiento	50%	25	30%	30
Gastrointestinal				
Inicial	80%-100%	40-50	60%-80%	60-80
Mantenimiento	50%	25	30%	30
Oftálmica	80%-100%	40-50	60%-80%	60-80
Renal	50%	25	40%	40
Laceración profunda	50%	25	40%	40
Cirugía				
Inicial	80%-100%	40-50	60%-80%	60-80
Mantenimiento	50%	25	30%	30

Fuente: FMH

Tratamiento a demanda



La duración del tratamiento depende del episodio a tratar. Los sangrados articulares y musculares necesitan tratamiento durante 2 a 3 días, en el caso del paciente quirúrgico o sangrados graves, no debe ser menor de 10 a 15 días.

Concentrado de Factor



Los concentrados de factores de la coagulación derivados del plasma, se obtienen por procesamiento industrial de grandes cantidades de plasma de donantes seleccionados. La pureza de los concentrados (actividad del factor UI/mg de proteínas totales), varía de acuerdo a la técnica utilizada para su preparación. Los concentrados de factores plasmáticos deben tener al menos dos técnicas de inactivación viral validadas. Por lo general se utilizan diferentes técnicas para la inactivación viral como solvente-detergente, tratamientos por calor, vapor o pasteurización y tratamiento de calor seco. Asimismo para la supresión viral se utiliza la nanofiltración y la cromatografía por afinidad.

Actualmente existen concentrados de factor VIII/IX obtenidos por técnicas de ingeniería genética o recombinante. El proceso productivo de los factores recombinantes de tercera generación no involucra a ninguna proteína humana ni animal en sus diferentes etapas.

Profilaxis



El 90% de los pacientes con Hemofilia A/B severa experimentan episodios repetidos de hemorragia en sus músculos y articulaciones que generalmente se presentan durante la infancia.

La profilaxis, como terapéutica en hemofilia, consiste en la administración de concentrados de factores antihemofílicos en esquemas regulares para prevenir las hemorragias articulares y en otras localizaciones, con el objetivo de reducir o anular las complicaciones de esta patología.

Datos que fundamentan la profilaxis



Las bases racionales que fundamentan la profilaxis son observaciones publicadas por investigadores suecos hace más de 40 años, cuando demostraron que manteniendo niveles plasmáticos de FVIII entre 1% y 3% los pacientes cambiaban el perfil clínico de tipo severo a moderado. Posteriormente diversos estudios observacionales demostraron la eficacia de la profilaxis con FVIII / IX para prevenir hemorragias articulares y el desarrollo de la artropatía hemofílica en las articulaciones blanco con su posterior discapacidad. Los beneficios de la profilaxis se extienden no solo a la protección articular sino a otras hemorragias que comprometan la vida, como las del sistema nervioso central (SNC). En todos los casos, el objetivo de la profilaxis como modalidad terapéutica es la mejoría la calidad de vida.

Por estos motivos, la profilaxis es recomendada como terapia de elección para pacientes con hemofilia A y B grave por la Fundación Nacional de Hemofilia de EUA (FNH), Federación Mundial de Hemofilia (FMH) y la Organización Mundial de Salud (OMS).

Profilaxis primaria y secundaria



Definiciones

Profilaxis primaria determinada por edad.

Es el tratamiento continuo a largo plazo, iniciado antes de los 2 años de edad y previo a la evidencia clínica de hemorragias articulares.

Profilaxis primaria determinada por el 1º episodio hemorrágico.

Es el tratamiento a largo plazo continuo iniciado después de la primera hemartrosis previamente al daño articular, sin relación con la edad.

Profilaxis secundaria.

Es el tratamiento continuo a largo plazo iniciado después de 2 o más hemorragias articulares y con evidencia de lesión mínima articular.

Profilaxis



En general la tendencia observada es el inicio de la profilaxis primaria en forma temprana antes de los 2 años de edad.

En pacientes con hemofilia A y B grave, en los cuales la profilaxis primaria fue retrasada, la profilaxis secundaria debe iniciarse lo antes posible, aún después de inicio de lesión articular. La profilaxis secundaria debe ser considerada para pacientes con hemofilia A y B moderada que experimenten frecuentes hemorragias articulares.

REGIMENES DE PROFILAXIS

Tres regímenes básicos de profilaxis, han sido descriptos; los mismos se diferencian por la dosis, la frecuencia de dosis y el tiempo de inicio, basados en la edad o el tiempo transcurrido luego del primer episodio hemorrágico. (Tabla 2).

Tabla 2. Regímenes utilizados para profilaxis primaria



Régimen	Dosis de FVIII UIKg-1	Frecuencia	Determinante de la iniciación de la profilaxis
Dosis completa (Régimen Malmo)	24-40	3 veces por semana	EDAD
Dosis intermedia (Régimen alemán)	15-25	1 ó 2 veces por semana	Episodios hemorrágicos (usualmente después de la primer hemorragia articular)
Dosis adecuada al paciente (Régimen canadiense)	Paso 1: 50 Paso 2: 30 Paso 3: 25 Aumentado a 5 UIKg-1 aumentando si la hemorragia continúa	1 vez por semana 2 veces por semana Dosis día por medio	EDAD

RECOMENDACIONES PARA REGIMEN DE DOSIS DE PROFILAXIS.

Si bien la profilaxis óptima requiere de la administración de 25 – 40 UI /kg., tres veces por semana o cada 48 horas, instituida antes del inicio de hemorragias frecuentes, en todos los casos se recomienda individualizar el régimen de dosis para garantizar una adecuada protección.

Se puede considerar un esfuerzo para reducir el consumo de factor VIII/IX mejorando la aceptación o adherencia y estimulando la adopción de la profilaxis.

La evaluación objetiva del estado músculo-esquelético y la calidad de vida relacionada con la salud, deben formar parte de cualquier esfuerzo para valorar los resultados en pacientes que reciben regímenes de profilaxis.

BARRERAS PARA ACCEDER AL TRATAMIENTO PROFILACTICO

Diversas barreras para iniciar y continuar la profilaxis han sido identificadas consistentemente en observaciones de prácticas de profilaxis. Incluyen aspectos relacionados con el acceso venoso, costo y problemas con la adherencia al tratamiento.

ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS ACCESOS VENOSOS

Se recomienda la utilización de la red venosa periférica, sin embargo el hecho de no disponer de accesos venosos adecuados es una de las razones más importantes para no iniciar la profilaxis o discontinuarla. El empleo de catéteres venosos centrales (CVC) utilizando portales implantables facilita la profilaxis en niños.

Profilaxis



La mayor complicación asociada al CVC es la infección y es la causa más frecuente de su remoción. Aproximadamente el 44 % de los pacientes con CVC pueden presentar infecciones asociadas a catéter. La trombosis también puede ocurrir con su empleo.

En estos pacientes con accesos dificultosos el régimen de dosis escaladas, constituye una estrategia que minimiza la necesidad de su indicación. Las fístulas arteriovenosas (FAV) es una opción a considerar en niños mayores de 1 año, en un esfuerzo para evitar las complicaciones del CVC, requiere de cirujanos experimentados con el procedimiento y de un seguimiento con ultrasonografía y ecocardiogramas periódicos. Cuando un acceso venoso está disponible la FAV no debe ser considerada.

Profilaxis



COSTO

La profilaxis le brinda al paciente con hemofilia la posibilidad de tener una vida funcional y productiva normal con un costo económico elevado. La elección de este objetivo primario depende de la posibilidad de recursos de los sistemas de salud y de las prioridades dentro del sistema, es deseable seleccionar para cada paciente el régimen más adecuado.

ADHERENCIA

La falta de adherencia al régimen de profilaxis es un impedimento significativo para optimizar el tratamiento. Las causas identificadas de rechazo son esencialmente la pérdida del compromiso personal o familiar asumido y el tiempo que naturalmente lleva realizar el tratamiento. Estas circunstancias pueden interferir con otras necesidades familiares y obligaciones sociales. El estado de rebelión de los adolescentes puede contribuir a la pérdida de adherencia. El obstáculo más significativo es la pérdida de la comprensión de los potenciales beneficios de la profilaxis; por ello, la educación, información y apoyo continuo, proporcionado por el equipo tratante, es la llave para estimular al paciente y a la familia a comprometerse con las demandas que requiere este tratamiento.

RECOMENDACIONES PARA SUPERAR BARRERAS EN UN PROGRAMA DE PROFILAXIS.

- 1.** Considerar el régimen de dosis escalonadas cuando se inicia la profilaxis para disminuir la necesidad de usar CVC en niños.
- 2.** La FAV es una opción en algunos niños especialmente en aquellos que presentan complicaciones con el uso de los CVC.
- 3.** Los regímenes intermedios y personalizados pueden reducir costos con beneficios similares a los regímenes de altas dosis.
- 4.** Brindar al paciente y su familia un programa educacional y de apoyo para facilitar la comprensión de los beneficios a largo plazo de la profilaxis.

Tratamiento del paciente con inhibidores



Los pilares del tratamiento de este grupo de pacientes son:

- Tratamiento del episodio hemorrágico
- Erradicación del inhibidor

CLASIFICACION DE LOS EPISODIOS DE SANGRADO

Sangrado leve y moderado

En el sangrado leve, los signos y síntomas de la hemorragia son evidentes, pero no le impide a los pacientes desarrollar actividades normales. Los pacientes que experimentan un sangrado moderado exhiben signos y síntomas de hemorragia y no pueden desarrollar actividades normales.

Ejemplos de sangrados leves y moderados incluyen: sangrado de nariz y encías sin repercusiones hemodinámicas; sangrado de tejidos blandos y cortaduras superficiales de piel; hemartrosis aguda; hematomas musculares periféricos; hematuria y sangrado sin repercusiones hemodinámicas asociadas a extracción dental.

Tratamiento del paciente con inhibidores



Sangrado Grave

Este es definido como cualquier sangrado que conlleve un riesgo para la vida, o produzca una limitación importante de algunas de las extremidades (hemorragias que amenacen la vida o un miembro) Los ejemplos incluyen: sangrado asociado al sistema nervioso central, sangrados tóraco-abdominales o retroperitoneales; sangrados gastrointestinales; sangrados de cuello y garganta; hemartrosis de gran volumen o hematomas musculares de gran extensión (hemorragia de iliopsoas o sangrado que cause un síndrome compartimental); hemorragias oftálmicas (intraoculares); traumas severos y sangrado interno o externo con repercusiones hemodinámicas. Cualquier sangrado en pacientes con hemofilia, particularmente pacientes con inhibidores, podría ser grave (que afecte la vida o limitación importante de alguna de las extremidades) si no es tratado inmediatamente.

Tratamiento del paciente con inhibidores



Tratamiento de sangrados leves y moderados en pacientes con hemofilia A con inhibidores de baja respuesta.

Primera Opción	Segunda Opción
<p>FVIII dosis alta</p> <p>FVIII 50-100 UI Kg¹ peso corporal en Bolo cada 12-24 horas (aproximadamente 1-3 días)</p>	<p>Si no hay respuesta a la dosis alta de FVIII (sangrado persistente) debido a la falta de capacidad de mantener niveles adecuados de FVIII: C (se ha recomendado > 30 UI dL⁻¹)</p> <p>Doblar la dosis (70 UI Kg⁻¹)</p> <p>o</p> <p>Cambiar al tratamiento de alta respuesta</p>

Tratamiento del paciente con inhibidores



Tratamiento de sangrados leves y moderados en pacientes con hemofilia A con inhibidores de alta respuesta.

rFVIIa

Niños: 90-120ug Kg⁻¹ peso corporal en bolo, cada 1,5-2 horas (los niños pueden requerir dosis iniciales mas altas)

Adultos: 90-120 ugKg⁻¹ peso corporal en bolo cada 2-3 horas.

Mientras se juzgue necesario para controlar el sangrado (aprox. 1-4 días)

Esquema de dosis única: 270 ugKg⁻¹ peso corporal en dosis única.

o

aPCC

50-100 UKg⁻¹ de peso corporal cada 12 horas
Mientras se juzgue necesario para controlar la sangrado (aprox. 1-4 dosis)

aPCC, concentrado de complejo protrombínico activado; rFVIIa, Factor VII activado recombinante

Tratamiento del paciente con inhibidores



Tratamiento del sangrado grave en pacientes con hemofilia A con inhibidores de baja respuesta o inhibidores de alta respuesta con una concentración inicial baja.

Primera Opción	Segunda Opción
<p>Alta dosis de F VIII</p> <p>Dosis inicial:</p> <p>100 UI Kg⁻¹ peso corporal</p> <p>o</p> <p>Neutralizante+ * dosis incremental†</p> <p>Mantenimiento:</p> <p>50-100 UIKg⁻¹ peso corporal cada 8-12 horas.</p> <p>o</p> <p>Infusión continua 10UI Kg⁻¹ peso corporal h⁻¹</p> <p>Mientras se juzgue necesario para controlar el sangrado‡</p>	<p>Si no hay respuesta a la dosis alta de FVII (sangrado persistente) o si aumenta la concentración del inhibidor:</p> <p>Cambiar al tratamiento de sangrado severo en pacientes de inhibidores de alta respuesta.</p>

FVIII, Factor VIII

*Dosis neutralizante: concentración de inhibidor (UB) ×volumen de plasma (mL)

† Dosis incremental: 30-100 UI Kg⁻¹ peso corporal (dependiendo de la severidad del sangrado)

‡ La duración del tratamiento debe ser individualizada y evaluada de acuerdo a la respuesta clínica.

Tratamiento del paciente con inhibidores



Tratamiento de sangrados graves en pacientes con hemofilia A con inhibidores de alta respuesta.

Primera Opción	Segunda Opción
<p>rFVIIa</p> <p>Niños: 90-120 ug Kg⁻¹ peso corporal en bolo cada 1,5-2 horas por las primeras 24-48 horas (los niños pueden requerir dosis iniciales más altas); luego gradualmente prolongar los Intervalos en los días siguientes (cada 2,3 o 4 horas)</p> <p>Adultos: 90-120 ugKg⁻¹ peso corporal en bolo cada 2-3 horas por primeras 24-48 horas; luego prolongar los intervalos gradualmente en los día siguientes (cada 3,4 o 6 horas)</p> <p>Mientras se juzgue necesario para controlar el sangrado *</p> <p>o</p> <p>aPCC</p> <p>Un máximo de 200 UI Kg⁻¹ de peso corporal día⁻¹ dividido en 2-3 dosis.</p> <p>Mientras se juzgue necesario para controlar el sangrado *</p>	<p>Si no hay respuesta a el tratamiento (sangrado persistente)</p> <p>Incrementar la dosis o cambiar a otra opción de tratamiento</p> <p>o</p> <p>Tratamiento secuencial con rFVIIa y aPCC†</p> <p>o</p> <p>Tratamiento concomitante con rFVIIa y aPCC‡</p> <p>o</p> <p>Plasmaféresis terapéutica seguida de FVII a altas dosis.</p>

Tratamiento del paciente con inhibidores



Dosis recomendadas de Factor VII activado recombinante (rFVIIa) y concentrado de complejo de protombina activada (aPCC) para cirugía (adaptado de los datos tomados de Rodríguez-Merchan *et al*)

Tipo de cirugía	Preoperatorio *	Días 1-5	Días 6-14
Cirugía Menor	<p>rFVIIa Adultos: 90-120 ug Kg⁻¹ peso corporal</p> <p>Niños: 120-150 ugKg⁻¹ peso corporal</p> <p><u>o</u></p> <p>aPCC 50-75U Kg⁻¹ de peso corporal</p>	<p>rFVIIa 90-120 ugKg⁻¹ peso corporal cada 2 horas por 4 dosis después cada 3-6 horas por 24 horas</p> <p><u>o</u></p> <p>aPCC 50-85 U Kg⁻¹ de peso corporal cada 12-24 horas, 1-2 dosis.</p>	
Cirugía Mayor	<p>rFVIIa</p> <p>Adultos: 120 ugKg⁻¹ peso Corporal Niños: 150 ug Kg⁻¹ peso corporal</p> <p><u>o</u></p> <p>aPCC 75-1000 kg⁻¹ de peso corporal</p>	<p>rFVIIa</p> <p>90-120 ugKg⁻¹ peso corporal cada dos horas por 24 horas cada 3 horas en el día 2, y luego cada 4 horas en los días 3-5.</p> <p><u>o</u></p> <p>aPCC 75-100 UKg⁻¹ de peso corporal cada 8-12 horas</p>	<p>rFVIIa</p> <p>90-120 ngKg⁻¹ peso corporal cada seis horas</p> <p><u>o</u></p> <p>aPCC 75-100 U Kg⁻¹de peso corporal cada 12 horas</p>

Erradicación del inhibidor



Inmunotolerancia (IT)

Factores de buen pronóstico:

- Pico histórico del título de inhibidor <200 UB
- Título de inhibidor al inicio de la IT <10UB
- < 5 años desde el diagnóstico del inhibidor

Tratamiento del paciente con inhibidores



Protocolos de Inmunotolerancia

Protocolo	Terapia Ayudante	Dosis de FVIII	Tiempo promedio de tratamiento (meses)	Porcentaje de éxito
Bonn	Ninguna	200-300 UI Kg ⁻¹ día ⁻¹	15.0	73
Malmö	Cy Ivlg Im Ads	200 UI Kg ⁻¹ día ⁻¹	1.3	80
Holandes	ninguna	25 UI Kg ⁻¹ día ⁻¹ por tres semanas	11.5	83
Kasper	Cy o Pdn	50 UI Kg ⁻¹ día ⁻¹	3.0	73

Cy, Ciclofosfamida; Im Ads, plasmaféresis e inmunoadsorción extracorpórea de proteína A; Ivlg, inmunoglobulina G intravenosa; Pdn, Prednisona.

Lecturas recomendadas



S.W. Pipe and L.A. Valentino. Department of pediatrics. University of Michigan, Ann Arbor, MI; and Department of Pediatrics and Internal Medicine, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA. "Optimizing outcomes for patients with severe hemophilia A. Haemophilia(2007), 13 (Suppl 4), 1-16.

White GC II, Rosendaal F, Aledort LM et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the Scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb. Haemost 2001; 85:560

Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in hemophilia. Blood Rev 2004; 18: 101-113

Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. Clin Orthop Relat Res 1997; 343: 6-11

Silva M, Luck JV Jr, Llinás A. Chronic hemophilic synovitis: the role of radiosynovectomy. Treatment of Hemophilia Monograph Series (Nº 33). Available at: <http://www.wfh.org/2/docs/Publications>

Musculoskeletal_Physiotherapy/TOH-33_English_Synovectomy.pdf. Accessed May 19, 2006.

Lecturas recomendadas



De Palma AF. Hemophilic arthropaty. Clin Orthop Relat Res 1967; 52:145-65

Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropaty and other musculo-skeletal manifestations of hemophilia A and B. Acta Orthop Scand Suppl 1965; 77: 3-132

Nilsson IM, Blomback M, Ramgren O. Hemophilia in Sweden VI. Treatment in haemophilia A with the human antihemophilic factor preparation (fraction I-0) Acta Med Scand Suppl 1962; 379: 611-110

Aledort LM, Haschmeyer RH, Petterson H, and the Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII deficient hemophiliacs. J. Intern Med 1994; 236:391-9

Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. Haemophilia 2001; 7:446-52

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

Lecturas recomendadas



Strobart K, Iorio A, Wy JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B (review). The Cochrane Collaboration. Available at <http://www.thecochranelibrary.com>. Accessed February 25, 2007.

Liesner RJ, Khalik, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia, *Br J Haematol* 1996; 92:973-8

National Hemophilia Foundation. MASAC. Recommendation concerning Prophylaxis (Regular administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) Document n° 170.2006

Srivastava A, Giangrande P, Poon MC, Chua M, McCraw A, Wiedel J. Guidelines for the management of hemophilia. Available at [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis and Treatment/Giddelenes_Mng_Hemophilia.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis%20and%20Treatment/Giddelenes_Mng_Hemophilia.pdf). Accessed March 6, 2007

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

Berntorp E, Astermark J, Björjman S et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003; 9(Suppl.1): 1-4

Lecturas recomendadas



Van den Berg HM, Dunn A, Fischer K, Blanchette VS. Prevention and treatment of musculo-skeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl.3): 159-68

Sischer K, Astermark J, van del Bom JG et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* 2002;8: 753-60

Ware JE. SF-35® health survey update. Available at <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>. Accessed February 8, 2007.

Butler RB, McClure W, Wulff K. Practice patterns in haemophilia A therapy-a survey of treatment centres in the United States. *Haemophilia* 2003; 9:549-54

Geraghty S, Dunkley T, Harrington C et al. Practice patterns in haemophilia A therapy-global progress towards optimal care. *Haemophilia* 2006; 12:75-81

Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7:392-6.

Lecturas recomendadas



Blanchette VS, McCreedy M, Achonu C, Abdoell M, Rivard G, Manco-Johnson MJ. A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres. *Haemophilia* 2003; 9(Suppl.1): 19-26.

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

Feldman BM, Pai M, Rivard GE et al. Tailored prophylaxis in severe haemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Haemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Trom Haemost* 2006; 4: 1228-36.

Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10:134-46

Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 629-48

Chapman JR. Compliance: the patient, the doctor, and the medication? *Transplantation* 2004; 77:782-6

Lindvall K, Colstrup L, Wollter IM et al. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12:47-51

Lecturas recomendadas



Di Michele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivards GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007; 13:1-22.

Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13:256-63