



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

**“HEMOFILIA A Y B: MANEJO DEL PACIENTE
CON INHIBIDORES”**

Requisito previo para optar por Título de Médico.

Autora: Núñez Pérez, Eliana Alejandra

Tutora: Dra. Naranjo Perugachi Jeaneth del Carmen

Ambato – Ecuador

Noviembre 2022

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de Tutor del Proyecto de Investigación sobre el tema: “**HEMOFILIA A Y B: MANEJO DEL PACIENTE CON INHIBIDORES**” de Núñez Pérez Eliana Alejandra, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el H. Consejo de la Facultad Ciencias de la Salud.

Ambato, Noviembre 2022

LA TUTORA

Dra. Esp. Naranjo Perugachi Jeaneth del Carmen

AUTORIA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el presente trabajo de investigación: “**HEMOFILIA A Y B: MANEJO DEL PACIENTE CON INHIBIDORES.**” Como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de responsabilidad de mi persona, como autora de este trabajo de titulación.

Ambato, Noviembre 2022

LA AUTORA

Núñez Pérez Eliana Alejandra

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **“HEMOFILIA A Y B: MANEJO DEL PACIENTE CON INHIBIDORES”** de Núñez Pérez Eliana Alejandra, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Noviembre 2022

Para su constancia firma

PRESIDENTE/A

1er Vocal

2 do Vocal

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este proyecto de investigación o parte de él, un documento disponible para su lectura consulta y procesos de investigación. Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mi proyecto de investigación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de Proyecto de Investigación, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta producción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Noviembre 2022

LA AUTORA

Núñez Pérez Eliana Alejandra

DEDICATORIA

Dedico este artículo de revisión a Dios, por haberme dado la vida, por ser mi guía, mi roca y permitirme culminar esta etapa tan importante de mi vida.

A mis padres Kléver Núñez Y Gladys Pérez que han sido mi apoyo incondicional demostrándome paciencia, cariño y sobretodo guiándome a través de sus experiencias.

A mi hermana Dámaris Núñez por ser mi amiga, mi compañera por compartir su vida conmigo y estar siempre pendiente de mí.

A mi abuelita Elida Naranjo por ser como una segunda madre al haber estado conmigo desde que nací, incondicional, por su amor infinito y por siempre tenerme en sus oraciones.

A mi abuelito Raúl Pérez que ya no se encuentra conmigo, pero siempre estaba pendiente de mis estudios, me recompensaba por cada año ganado y se alegraba de mis triunfos, en su memoria le dedico con amor.

A mis mascotas Dona que ya no está conmigo y que me acompaño durante 16 años demostrándome cariño y amor incondicional, estando en varias etapas importantes de mi vida; y Maya por acompañarme en las madrugadas de arduo trabajo y sobretodo por llegar a mi vida en el momento en el que necesitaba.

NÚÑEZ PÉREZ ELIANA ALEJANDRA

AGRADECIMIENTO

Agradezco principalmente a Dios porque todo lo que soy y lo que hago es por su gracia y amor, a mis padres Klever Núñez y Gladys Pérez por ser incondicionales y guiarme en cada uno de mis pasos, a mi hermana Dámaris Núñez por ser mi compañera y consejera, a mi prima Johanna Pérez por ser como mi hermana, estar siempre pendiente de mí y brindarme todo su apoyo, a mi tía Rosa Núñez por su cariño, atención y ayuda imprescindible, a mis tíos Rolando, Javier, Raúl y Hernán Pérez por su interés, afecto y siempre alegrarse de mis logros, a mis abuelitos Elida Naranjo y Raúl Pérez por ser como mis padres y por su amor infinito.

A la Universidad Técnica de Ambato, en especial a la Facultad de Ciencias de la Salud por la oportunidad de formarme en sus aulas, a los profesores de la Carrera de Medicina que con sus conocimientos aportaron a mi formación profesional, a mi tutora Dra. Jeaneth Naranjo por su apoyo y dirección en la ejecución del proyecto y a mis compañeros por su amistad, tiempo y cariño.

NÚÑEZ PÉREZ ELIANA ALEJANDRA

INDICE

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORIA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	iii
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	iv
DERECHOS DE AUTOR.....	v
DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTO	vii
INDICE.....	viii
RESUMEN EJECUTIVO	ix
ABSTRACT	x
INTRODUCCIÓN	1
CONTENIDOS.....	3
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.....	3
1.1 Antecedentes investigativos	3
1.2 OBJETIVOS	15
1.2.1 Objetivo general	15
1.2.2 Objetivos específicos	15
CAPÍTULO II. ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN	16
Resumen	16
Abstract:	17
Objetivos	17
Metodología	17
Resultados	18
Conclusión	20
CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	21
3.1. Conclusiones	21
C.- MATERIALES DE REFERENCIA	22
Referencias Bibliográficas	22
Referencias Bibliográficas Artículo Científico	23

RESUMEN EJECUTIVO

La hemofilia es una afectación definida por una alteración hemorrágica hereditaria y congénita en la que la sangre no se coagula de una forma adecuada, causando hemorragias de una manera espontánea o después de presenciar una lesión o procedimiento quirúrgico, principalmente se manifiesta por mutaciones en el cromosoma X, en la que hay disminución o ausencia de la actividad de los factores VIII o IX, dentro de esta patología se pueden producir inhibidores siendo estos aloanticuerpos que actúan contra el factor VIII y IX de la coagulación, los cuales son los encargados en la suspensión del sangrado, se puede sospechar de la presencia de inhibidores cuando la hemorragia no se suspende con la dosis habitual de tratamiento que son los concentrados de dichos factores. En la presente revisión se indagó en fuentes que contengan información verificada y real en publicaciones de revistas científicas como The New England Journal of Medicine, The official Journal of the World Federation of Hemophilia, Haematologica, OMS y bases de datos como Scopus, PubMed, The Cochranre, Google académico, Uptodate, BMC Medicine con un periodo de tiempo entre 2016 y 2021 en los idiomas español e inglés. Esta patología requiere de un manejo interdisciplinario, complejo y muchas veces costoso. El tratamiento depende de la localización y la gravedad del sangrado, del título y las características del inhibidor, entre los fármacos utilizados para el manejo de esta patología se encuentran FVII recombinante activado rFVIIa, concentrados de complejo de protrombina activada (CCPA) y el uso de Rituximab y Emicizumab,

Palabras clave: TRATAMIENTO, INHIBIDORES, HEMOFILIA A Y HEMOFILIA B

ABSTRACT

Hemophilia is an affection defined by a hereditary and congenital hemorrhagic alteration in which the blood does not coagulate properly, causing hemorrhages spontaneously or after witnessing an injury or surgical procedure, mainly manifested by mutations in the chromosome X, in which there is a decrease or absence of the activity of factors VIII or IX, within this pathology inhibitors can be produced, these being alloantibodies that act against coagulation factor VIII and IX, which are responsible for the suspension of bleeding, the presence of inhibitors can be suspected when the bleeding does not stop with the usual dose of treatment, which are the concentrates of said factors. In this review, sources that contain verified and real information were investigated in publications of scientific journals such as The New England Journal of Medicine, The official Journal of the World Federation of Hemophilia, Haematologica, WHO and databases such as Scopus, PubMed, The Cochrane, Google Scholar, Uptodate, BMC Medicine with a period of time between 2016 and 2021 in the Spanish and English languages. This pathology requires an interdisciplinary, complex and often costly management. Treatment depends on the location and severity of the bleeding, the titer and the characteristics of the inhibitor. Among the drugs used to manage this pathology are recombinant activated FVII rFVIIa, activated prothrombin complex concentrates (APCC) and the use of Rituximab and Emicizumab.

Key words: TREATMENT, INHIBITORS, HEMOPHILIA A AND HEMOPHILIA

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una patología caracterizada por una alteración hemorrágica hereditaria congénita, dada por mutaciones en el cromosoma X, en la que hay disminución o ausencia de la actividad de los factores VIII o IX, afecta a los varones por el lado de la madre y un tercio de los afectados se da por mutaciones espontáneas sin presentar antecedentes familiares. (6). La hemofilia se sospecha en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia o con manifestaciones de hemorragia siendo estas: articulares, intracerebrales, presencia de hematuria, hemorragias por extracciones dentales o traumas. (7)

La hemofilia A es la falta del factor VIII de coagulación y la B del factor IX, son deficiencias hereditarias ligadas al cromosoma X que llevan a la presencia de trastornos hemorrágicos que pueden ser espontáneos o debido a una lesión, el padecer esta enfermedad hace que el estilo de vida de la persona se vea afectada ya que las partes del cuerpo más comunes donde se da la manifestación hemorrágica son los músculos y articulaciones causando así hinchazón, rigidez o dolor, dificultando la deambulaci3n, por lo que es necesario realizar profilaxis y promover la participaci3n de los pacientes en un programa de rehabilitaci3n para que de esta forma el individuo pueda desempeñarse de una manera normal en los diferentes ámbitos como son: social, personal, laboral, académico, etc. (1)(2)

La hemofilia A es mucho más común presentándose en 1 de cada 5000 a 10000 niños varones y la hemofilia B se manifiesta en 1 de cada 30000 a 50000 nacimientos. Entonces si en una pareja el padre no tiene hemofilia, pero la madre si, la madre es portadora del gen de hemofilia lo que hace que exista un 50% de probabilidad de que los hijos varones tengan hemofilia y las hijas mujeres sean portadoras del gen de la hemofilia. (3)

Dentro de esta patología se pueden producir inhibidores los cuales son aloanticuerpos que van contra el factor VIII y IX de la coagulación, los cuales tienen como finalidad interferir en la actividad que deben realizar los concentrados de este factor que se infunden como tratamiento de esta patología por lo que se debe utilizar otras alternativas

terapéuticas. El desarrollo de estos inhibidores es la dificultad más llamativa y significativa que se manifiesta en pacientes que presentan hemofilia. (4). Los pacientes con Hemofilia A severa y Hemofilia B severa desarrollan inhibidores en un 20 a 30% y un 10% respectivamente, los cuales no intervienen en la severidad o frecuencia de las hemorragias sino más bien hacen que se dificulte su manejo generando así que los pacientes ya no puedan utilizar un factor de reemplazo para tratar el sangrado o para realizar la profilaxis. Estos inhibidores se dan por el número acumulado de días de exposición a los factores que están siendo instaurados como medida de tratamiento. (5)

CONTENIDOS

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes investigativos

La hemofilia es un trastorno de la coagulación cuyo origen es genético con un patrón hereditario recesivo ligado al cromosoma X, en esta patología se encuentran afectados los factores de la coagulación VIII y IX, únicamente la pueden presentar los hombres, las mujeres son portadoras de la enfermedad, se clasifica dependiendo de los niveles del factor como severa menor a 1% del valor normal, moderada del 1 al 5% y mayor al 5% del valor normal, el tratamiento para esta afección se basa en administrar el factor de coagulación tanto para tratamiento a demanda o profiláctico.

La hemofilia A presenta una incidencia a 1/5000 niños varones nacidos vivos mientras que en la B es de 1/30000 nacimientos. El tipo A representa el 80% de los casos y es la más frecuente después de la patología de von Willebrand.

La prevalencia varía en diferentes regiones, siendo menor en países de ingresos bajos respecto al promedio a nivel internacional esto se da debido a varios aspectos entre estos están: la falta de diagnóstico inicial y oportuno a pacientes que no han sido identificados, falta de recursos económicos y atención médica.

Según la Federación Mundial de Hemofilia en el año 2016 en Colombia se registraron un total de 2059 personas con hemofilia, de estas 1705 con el tipo A y 354 de B, la edad mayormente afectada es entre los 19 a los 44 años. (1)

Esta patología es muy reconocida a nivel mundial, pero a pesar de esto es considerada una enfermedad huérfana ya que la prevalencia en el sexo masculino es de 26,6 por cada 100000 nacidos vivos. En todo el mundo se estima que los pacientes afectados por Hemofilia son de 1.125.000 de los cuales 418000 tienen Hemofilia severa, siendo la Hemofilia A más frecuente en un 80 a 85% más frecuente que la B en un 15 a 20%.

La hemofilia A es heredada de forma recesiva, las mujeres portadoras presentan un 50% de posibilidad de transmitir la variante patógena del gen F8 en cada embarazo por lo que los hijos varones serán los afectados y las hijas mujeres serán las portadoras, por otro lado, los varones con esta afectación transmiten la variante patógena a todas sus hijas, pero no a sus hijos. (20)

El 70% de los casos es hereditario y el 30% se debe a una mutación que se da de manera espontánea durante la espermatogénesis masculina, los antecedentes familiares de presentar hemorragias se manifiestan en el 66% de los pacientes. La frecuencia de hemofilia se manifiesta en la población de 1:5000 a 10000 nacimientos para déficit de factor VIII y de 1:30000 a 60000 para déficit de factor IX (2)

De acuerdo a datos del Programa Nacional de Sangre del Ministerio de Salud Pública del Ecuador hasta el año 2015 se registraron 695 pacientes que presentaban trastornos congénitos de la coagulación de los cuales 35 presentan hemofilia A, 87 con Hemofilia B, 66 con enfermedad de Von Willebrand y 7 con alteraciones de otros factores de la coagulación. (2)

La hemofilia A es la falta del factor VIII de coagulación y la B del factor IX, son deficiencias hereditarias ligadas al cromosoma X que llevan a la presencia de trastornos hemorrágicos que pueden ser espontáneos o debido a una lesión, el padecer esta enfermedad hace que el estilo de vida de la persona se vea afectada ya que las partes del cuerpo más comunes donde se da la manifestación hemorrágica son los músculos y articulaciones causando así hinchazón, rigidez o dolor, dificultando la deambulaci3n, por lo que es necesario realizar profilaxis y promover la participaci3n de los pacientes en un programa de rehabilitaci3n para que de esta forma el individuo pueda desempeñarse de una manera normal en los diferentes ámbitos como son: social, personal, laboral, académico, etc. (1) (2) (3)

La prevalencia de inhibidores es mucho menor que la incidencia en la Hemofilia A severa se presenta en un 5-10% aproximadamente lo que indica que ese porcentaje de personas desarrollaran inhibidores en cualquier momento de la enfermedad. (9)

Una complicaci3n importante en pacientes que padecen hemofilia grave es el desarrollo de aloanticuerpos (inhibidores) que se encargan de bloquear la actividad del factor que se implementa como tratamiento, es decir que se forman en respuesta al factor ex3geno, principalmente se manifiestan en personas afectadas con hemofilia A grave y del 3 a 5 % en Hemofilia B grave, en patología leve no se evidencia esta manifestaci3n ya que puede ser poco probable que el factor infundido sea reconocido como extraño. (10) (11)

Los inhibidores complican las hemorragias porque disminuyen la respuesta del factor infundido y también se puede dar una reacción anafiláctica con los inhibidores del factor IX. (10)

El 17 de abril de cada año es el Día Mundial de la Hemofilia, en Ecuador el Ministerio de Salud Pública cuenta con 16 hospitales en donde se da atención a pacientes afectados por esta enfermedad, cuentan con un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud. En el año 2021 se atendían a 763 pacientes de los cuales 585 tienen Hemofilia A, 84 Hemofilia B, 89 Von Willebrand y 5 con deficiencia de factor XIII. El gobierno garantiza que anualmente los pacientes obtengan los medicamentos antihemofílicos para lo cual en los últimos 3 años ha invertido \$21'229.117,76. La entrega de medicamentos es gratuita, para el gobierno el costo mensual por cada paciente con Hemofilia A es de \$4.011,20, con Hemofilia B es de \$2319 y para los pacientes nuevos que presentan inhibidores cada mes el tratamiento tiene un costo de \$13.171.94 de acuerdo al fármaco que deba utilizar y se realiza un control adecuado de la distribución de medicamentos por medio de registros. (3)

A nivel mundial existen alrededor de 400.000 personas con Hemofilia, en Ecuador aproximadamente 850 personas afectadas con Hemofilia de ellas 755 tiene Hemofilia A y el 60% de este valor son severas. (4)

En Ecuador existe la Fundación Hemofílica Ecuatoriana (FUNDHEC) la cual fue reconocida el 2 de agosto de 1996 cuya finalidad es proporcionar asistencia a personas con Hemofilia y otras coagulopatías para de esta forma mejorar la calidad de vida, creando un sistema de atención integral que amplie la cobertura de tratamiento a cada paciente a través de un registro y médicos capacitados. (5)

De acuerdo a la Guía de Diagnóstico y tratamiento de la Hemofilia Congénita en manejo de inhibidores inicia con la confirmación y titulación de la presencia de inhibidores a través de una prueba Bethesda con la modificación de Nijmegen. El control se debe realizar en adultos cada 6 a 12 meses con inhibidores con más de 150 días de exposición y ante la falta de respuesta al tratamiento, además en personas que han sido tratadas intensivamente por más de 5 días dentro de las cuatro semanas de la última infusión. (6)

Para el tratamiento se utiliza la Inducción de la Tolerancia Inmune para erradicar los inhibidores persistentes en Hemofilia A severa, antes de iniciar se debe evitar productos de FVIII para que los títulos del inhibidor disminuyan y así evitar el aumento amnésico persistente, además una vez iniciada no se debe suspender, en personas afectadas por

Hemofilia B con alergia a FIX (deficiencia de factor IX) para aplicar ITI en primera instancia se debe realizar desensibilización. Cuando la ITI ha fallado se puede utilizar como tratamiento de rescate los concentrados de FVIII con alto contenido de FvW. El tiempo de terapia es de mínimo 9 meses y máximo 33 meses si no se evidencia una respuesta completa. (6)

Existen factores de buen y mal pronóstico que se deben tener en cuenta para el inicio de la inducción a la tolerancia inmune, los pacientes que tienen un título ≤ 10 UB obtienen un éxito de 85% y los que presentan títulos >200 UB tienen un mal pronóstico. (6)

Manejo de hemorragias en personas con hemofilia e inhibidores

El fármaco adecuado para tratar la hemorragia se debe basar en los títulos del inhibidor, respuesta al producto y tipo de hemorragia. En los inhibidores de baja respuesta se puede brindar tratamiento con terapia de reemplazo del factor para cada tipo de hemorragia en dosis más elevadas con la finalidad de neutralizar el inhibidor y parar la hemorragia. En hemofilia B se debe descartar antecedentes de urticaria y anafilaxia antes de administrar dosis altas del inhibidor. (6)

Cálculo del factor en hemofilia con inhibidores

En inhibidores de baja respuesta en hemorragia leve y moderada el factor FVIII o FIX sin reacción alérgica se debe duplicar la dosis usual cada 12 a 24 horas y en hemorragia grave se debe duplicar en 8 a 12 horas el factor, para la misma hemorragia grave en CCPa† (U/kg/dosis) la dosis es de 75 a 100 U cada 12 horas y rFVIIa† (mcg/kg/dosis) 90 a 120 mcg cada 2 a 3 horas; en inhibidores de alta respuesta en hemorragia leve CCPa† la dosis es de 76 a 100 U cada 24 horas y rFVIIa† 90 a 120 mcg cada 2 a 3 horas (1 a 2 dosis); en hemorragia moderada la dosis de CCPa† es de 75 a 100 U cada 12 a 24 horas y en rFVIIa† 90 a 120 mcg cada 2 a 3 horas o hasta 270 mcg; en la hemorragia grave el factor deficiente se duplica la dosis cada 8 a 12 horas si el título de inhibidor es menor a 2,5 UB y si hay buena recuperación, CCPa† 75 a 100 U cada 12 horas y en rFVIIa† 90 a 120 mcg cada 2 a 3 horas inicialmente. (6)

Cálculo de dosis de factor VIII y IX

FVIII= peso en kg x aumento deseado del nivel de factor (UI/dl) x 0,5 (6)

$FIX = \text{peso en kg} \times \text{aumento deseado del nivel de factor (UI/dl)}$. (6)

La profilaxis secundaria con agentes baipaseantes puede ser eficaz para prevenir la artropatía hemofílica y eventos hemorrágicos. Se brinda esta profilaxis en hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia recurrente, hematoma muscular severo, rehabilitación kinésica, previo inicio de ITI y durante ITI con indicación de profilaxis. (6)

Inhibidores de títulos bajos

Muchas veces pueden ser transitorios y desaparecer de una manera espontánea y sin tratamiento después de seis meses a la detección inicial a pesar de una continua exposición al factor, en este caso no habría la necesidad de intentar erradicar los inhibidores. Sin embargo, estos pacientes requieren estrecha vigilancia cada 2 a 4 semanas a través de pruebas de Bethesda ya que la situación podría convertirse en Inhibidores de títulos altos.

La terapia de reemplazo de factor a dosis altas (3 veces más elevadas) se pueden seguir utilizando en ITB. Cuando se presentan hemorragias y se brinda tratamiento con reemplazo de factor se debe vigilar rigurosamente los niveles de factor ya que puede darse el caso de que se eleven los títulos de inhibidor después de la exposición. (9)

El FVIII recombinante porcino podría estar disponible para Hemofilia A e ITB ya que puede evitar a los inhibidores, en él se ha eliminado el dominio B y no es inactivado o destruido tan rápido como el rFVIII humano. La dosis inicial es de 200 UI-Kg de rFVIII porcino con dosis subsecuentes de acuerdo con los niveles plasmáticos de factor 8 o de la respuesta clínica del paciente, en algunos casos se manifiestan anticuerpos rFVIII porcino después de algunos días de tratamiento por lo que dejan de responder al mismo. (9)

Inhibidores de títulos altos

Los inhibidores de títulos altos son persistentes y hacen que los afectados sean resistentes a los concentrados de factor por lo que se debe cambiar el tratamiento mediante el uso de agentes de desvío o puente o bypass, siendo estos: FVII recombinante activado rFVIIa, concentrados de complejo de protrombina activada (CCPA) que se utilizan para la prevención y tratamiento de hemorragias. (9)

Lo que se debe realizar en primera instancia es evitar mayor exposición al FVIII hasta que se inicie la inducción de la inmunotolerancia lo que hace que el sistema inmunológico reciba menos estimulación y producirá menos inhibidores. Para tratar hemorragias en estos pacientes se debe tomar en cuenta el nivel del inhibidor, gravedad de la hemorragia y la respuesta del tratamiento anterior. (9)

Las hemorragias menores se pueden controlar con medidas hemostáticas locales, cuando esto no funciona o las medidas son inadecuadas entonces son necesarios el uso de agentes de desvío. (9)

Patogénesis

Los inhibidores del FVIII se unen a epítomos que se ubican en los dominios A2, C1 y C2 del factor proteico lo que hace que no se ejerza la función del factor infundido. En los pacientes con Hemofilia A e inhibidores son anticuerpos de tipo inmunoglobulina G y las subclases IgG1 e IgG4, estos últimos se manifiestan en los afectados con títulos altos y los IgG1 es los de títulos bajos. (9)

Los inhibidores se forman cuando el sistema inmunológico reconoce al factor infundido como extraño entonces genera anticuerpos que los neutralizan. Además, son anticuerpos con alta afinidad principalmente de la inmunoglobulina G, estos se dirigen a la proteína del factor. Pueden ser policlonales producidos por clones de las células B con varios anticuerpos que reconocen distintos epítomos. En las personas con hemofilia que adquieren inhibidores por lo general son monoclonales, es decir derivadas de un solo clon de células B.

En la hemofilia A la mayoría de anticuerpos se dirigen contra los dominios A2 y C2 de la proteína. Entre los mecanismos se destacan:

- Interrupción con la unión del factor VIII a fosfolípidos o factor von Willebrand a través de la unión al dominio C2
- Interferencia con la unión del factor VIII al factor IX
- Aumento del aclaramiento del factor VIII a través de la proteólisis directa

La influencias que contribuyen a la formación de inhibidores son diversas, complejas y multifactoriales que pueden incluir características de los pacientes como modificaciones en los genes, raza, además una cirugía previa, un trauma y el tratamiento de la hemofilia, la edad que tenía el paciente ante la primera exposición

del medicamento utilizado, dosis, uso de profilaxis y tratamiento a demanda, pero todo esto va a variar en relación a las diferencias de las poblaciones ya que pueden manifestar diferentes factores inmunes, determinadas mutaciones, genotipos y diferentes tratamientos aplicados. (3)

Se sospecha de la presencia de inhibidores en pacientes con hemorragias frecuentes o excesivas que no responden al tratamiento habitual y en los afectados por hemofilia B que manifiestan reacción alérgica a la terapia (7)

Síntomas

La principal manifestación clínica de la hemofilia es el sangrado anormal sea en forma de epistaxis, hemorragia muscular, hemartrosis, hematomas de aparición rápida, etc., y en la presencia de inhibidores se sospecha de los mismos si la hemorragia no se controla con la dosis de inhibidor que se aplica como tratamiento o presenta hemorragias frecuentes a pesar de estar siguiendo un régimen terapéutico. (12)

Diagnóstico

Cuando se sospecha de un paciente afectado por hemofilia se debe solicitar biometría hemática con plaquetas, lamina periférica, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina activada y si este último resulta prolongado se debe realizar la prueba de mezcla con pools de plasma normal. (7)

Los inhibidores se diagnostican y clasifican mediante la utilización del ensayo Bethesda, en el que se usa una dilución en serie de plasma del paciente para determinar un título de inhibidor en unidades Bethesda, los inhibidores con un título <5 UB se denominan inhibidores de baja respuesta a pesar de infusiones repetidas de factor e inhibidores de ≥ 5 UB /ml se considera de alta respuesta incluso si después es indetectable por falta de reexposición. (5) (13)

Tratamiento para el paciente con inhibidores

En el momento cuando se detecta la presencia de inhibidores es importante establecer un plan de manejo para una atención adecuada del paciente. Lo primero que se debe realizar es determinar el título del inhibidor y clasificarlo en Inhibidor de títulos bajos (ITB) o Inhibidor de títulos altos (ITA) ya que el tratamiento depende de esta clasificación. (9)

Tratamiento para episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor

El tratamiento para los episodios hemorrágicos en personas que han desarrollado inhibidores se centra en la administración de los llamados baipás.

Depende de la localización y la gravedad del sangrado, del título, las características del inhibidor y la experiencia que tenga el paciente con el tratamiento baipás utilizado en ocasiones previas.

Se puede administrar una terapia con productor de reemplazo del factor VIII o factor IX en pacientes con inhibidores de baja respuesta y bajos títulos (< 5 UB) siempre y cuando se realice una monitorización estricta de los niveles alcanzados, cuando no sea controlado el problema en este caso las hemorragias se utilizara agentes baipás. (14)

En un paciente con título de inhibidores ≥ 5 y sangrado grave con necesidad de una cirugía mayor se utiliza un producto de derivación, el cual contiene una forma activada de un factor de coagulación como el VIIa que puede activar directamente al X evitando los factores VIII y IX. (5)

Se sugiere precaución al combinar ácido tranexámico (antifibrinolítico) + agentes de derivación ya que se puede manifestar eventos tromboembólicos fatales, en algunos tipos de hemorragia y en caso de ser requerido se puede utilizar ácido tranexámico con agentes de derivación. (15)

Cuando se dé una emergencia y el paciente este recibiendo infusiones de factor y el nivel de actividad del mismo no aumenta una hora después y el sangrado no cesa y además no se conoce el nivel de actividad o título de inhibidor, este paciente debe ser tratado como si tuviera un título alto o inhibidor de alta respuesta hasta que se pueda realizar la prueba a través del ensayo Bethesda. Las advertencias que se deben tomar en cuenta es que el paciente este diagnosticado correctamente con Hemofilia A o B, el factor de infusión fue el adecuado, no hay contaminación de heparina en la muestra. (5)

En los pacientes con alto título de inhibidor (> 5 UB) se utilizarán los agentes baipás para controlar las hemorragias agudas o la hemostasia dentro de una cirugía. Los agentes baipás utilizados actualmente son el Concentrado de complejo de protrombina activada CCPa (FEIBA) y el rFVIIa (NovoSeven), en un estudio en el que se comparó

los dos medicamentos en pacientes hemofílicos con presentación de inhibidores mayor a dos años, se evidencio eficacia de 80-90%. (14)

La dosis de CCPa es de 50- 100 UI/Kg cada 8 a 12 horas dependiendo de la gravedad y la localización del sangrado, no alcanzar dosis mayores a 200 UI/Kg/día. (libro hemofilia completo). La dosis se ajusta en relación con la respuesta clínica y se continua durante 48 a 72 horas para hemorragias graves o cirugía mayor, después se irá reduciendo gradualmente. (5)

En cuanto a rFVIIa (NovoSeven) la vida media es más corta por lo que se debe administrar con mayor frecuencia, la dosis recomendada es de 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 1 a 3 horas, en niños dosis entre 150-300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, controla la hemorragia ya que genera mayor trombina y estabilidad del coágulo. En el caso de que en monoterapia no se controle la hemorragia existe evidencia que avale el uso asociado de ambos medicamentos con monitorización del paciente y en hospitalización. (14)

SevenFact: producto autorizado en 2020 del factor VIIa, se dosifica en personas mayores de 12 años en sangrado severo 225 mcg/kg, seguidos si es necesario seis horas más tarde con 75 mcg/kg cada 2 horas. Y en sangrado leve a moderado 75 mcg/kg repetidos cada tres horas hasta que se logre la hemostasia o una dosis inicial de 225 mcg/kg, seguida si es necesario después de 9 horas más tarde con dosis adicionales de 75 mcg/kg cada tres horas según sea necesario. No se utiliza en niños menores a 12 años. (5)

Factor VIII porcino recombinante (Hemofilia A): es una opción para pacientes afectados con Hemofilia A y un inhibidor de título alto, inicialmente se creó para el tratamiento con autoanticuerpos contra el factor VIII endógeno. Logra hemostasia con una actividad cruzada disminuida a los anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII humano. Se reserva para cuando hay hemorragias potencialmente mortales o que amenazan una extremidad que no puede ser controlado mediante un agente Baipás o de derivación. (5) Cuando se considera al rpFVIII como tratamiento se debe cuantificar el título de inhibidor del FVIII, se realiza de la misma forma que el ensayo Bethesda, pero se utiliza rpFVIII en lugar de plasma. (15)

Plasmaféresis: se utiliza en el caso en el que los pacientes presenten un alto título de inhibidor y se requiera reducirlo de forma aguda y así permitir el uso transitorio del factor de reemplazo. Se reserva para individuos con hemorragia potencialmente mortal

o que amenaza a una extremidad y en quienes la terapia de baipás no ha sido efectiva o el factor VIII porcino no está disponible. (5)

Infusión de factor a dosis alta: es una opción para un individuo que manifieste una hemorragia e inhibidor, se trata de administrar una infusión de factor a dosis alta, puede ser eficaz en personas afectadas con Hemofilia A y B y un título bajo de inhibidor siempre que no se genere una reacción a la infusión del factor de reemplazo también se puede utilizar en personas con inhibidores de alta respuesta pero que en la actualidad tienen un título bajo debido a plasmaféresis. (5)

Rituximab: la terapia de segunda línea para la eliminación de inhibidores se ha recomendado años atrás en guías internacionales como la AHA 2009. Este medicamento es utilizado también en enfermedades como: linfoma no Hodgkin, artritis reumatoide, trombocitopenia inmunitaria. Se sugiere una dosis de 375 mg/m² semanalmente durante un máximo de cuatro semanas. Se sugiere agregar Rituximab a la terapia inmunosupresora de primera línea en pacientes con mal pronóstico.

Se puede combinar corticosteroides con Rituximab o agente citotóxico en terapia de primera línea cuando los pacientes presentan FVIII menor a 1 UI/dL o un título de inhibidor > 20 UB (15)

Corticosteroides: en los pacientes con FVIII mayor o igual a 1% e inhibidor menor o igual a 20 UB se utiliza esteroides durante 3 a 4 semanas solos sin combinación ya que el beneficio de regímenes más intensos es incierto y el riesgo de complicaciones infecciosas es alto superando incluso el riesgo de hemorragia. Se indica prednisolona o prednisona a una dosis de 1 mg/kg/ día por vía oral durante un máximo de 4 a 6 semanas (seguida de una abstinencia progresiva) (15)

Terapia de reemplazo sin factores en el tratamiento de la hemofilia con inhibidores

Los pacientes que se beneficiaran de un tratamiento sin factor son aquellos que son difíciles de tratar, los que se han sometido a inducción de tolerancia inmunológica sin respuesta favorable, los afectados por dificultad en acceso venoso y hemorragias frecuentes y los niños con Hemofilia A e inhibidores de título alto que desarrollaron recientemente.

Los pacientes que reciben profilaxis con Emicizumab necesitaran soporte hemostatico adicional en cirugías mayores, pero en las cirugías menores se ha demostrado en la mayoría de los estudios ya realizados que no se ha necesitado.

Para procedimientos orales y dentales los antifibrinolíticos son utilizados y pueden ser suficientes para lo antes mencionado. En pacientes con título de inhibidor bajo el FVIII es eficaz para hemorragias quirúrgicas. Para el tratamiento complementario se recomienda rFVIIA en los pacientes tratados con Emicizumab en dosis estándar, pero si existe una falta de respuesta se utiliza Concentrado de complejo de protrombina activada derivada del plasma (pd- aPCC) a 50 U/kg al día y no exceder las 100 U/kg, además deben ser monitoreados, también señalan que el ácido tranexámico se puede utilizar para hemorragias por cirugías orales en mucosas.

Emicizumab puede ser suficiente como monoterapia para hemorragias intermenstruales y prevención en cirugía, pero también se utiliza el agente de derivación rFVIIa como complemento al uso de este tratamiento.

El FVIII se puede utilizar para hemorragias muy graves en pacientes con título de inhibidor bajo hasta que se produzca un aumento anamnésico en los niveles del inhibidor. Si no existe otra alternativa se utilizará pd-aPPC a dosis bajas menos a 100 U/kg/día bajo supervisión ya que se pueden manifestar eventos trombóticos. (16)

Se debe evitar la terapia dual o secuencial con rFVIIa y pd-aPPC en pacientes que reciben profilaxis con Emicizumab. (14) (17)

Terapia de inducción de tolerancia inmune

La eliminación del inhibidor a través de esta terapia ha mostrado éxito en un 70-80% en los pacientes que presentan Hemofilia A grave, pero en la leve y moderada la respuesta puede ser menos favorable, por lo tanto, en estos pacientes con inhibidores persistentes de baja respuesta se sugiere este tratamiento. Se considera ITI exitosa cuando se realiza la prueba Bethesda y se mantiene negativo y existe una recuperación del factor mayor a 66% y una vida media mayor a 6 horas de los concentrados de factores de coagulación de FVIII, des pues de esto ya se puede iniciar o reanudar una profilaxis con FVIII. (18)

En las personas en quienes la presencia de inhibidores no cede y que fallan en la terapia inmunológica o que nunca se sometieron a la misma se recomienda el uso de Emicizumab como profilaxis ya que es más eficaz en prevención de hemorragias y más fácil de aplicar por vía subcutánea y cada semana. (18)

Tratamiento en pacientes con hemofilia B e inhibidor

El tratamiento debe ser individual para cada paciente, se puede administrar concentrados de FIX en pacientes que tienen título bajo de inhibidor y fenotipo no alérgico. Se utilizan también los agentes bypass en aquellos que responden favorablemente, pero en presencia de reacciones alérgicas se sugiere el uso de FVIIar ya que el complejo protrombínico activado (CCPa) puede causar respuesta amnésica. Entre los agentes bypass utilizados en esta patología y como alternativa se encuentran los agentes TEFI Concizumab (14), que es una técnica profiláctica subcutánea para la hemofilia, que se une al dominio Kunitz-2 del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) una de las moléculas que contribuyen a la regulación a la baja de la coagulación, logrando así la hemostasia (19)

En cirugías menores como mayores está contraindicado la realización de anestesia epidural y espinal, técnicas de bloqueo completo, antiinflamatorios no esteroideos e inyecciones intramusculares, en ausencia factores de riesgo trombótico se podría utilizar antifibrinolíticos. (14)

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo general

- Revisar información verificada y actual sobre Hemofilia A y B y la formación de inhibidores.

1.2.2 Objetivos específicos

- Identificar la información relevante sobre hemofilia en general y el manejo que se da en la formación de inhibidores
- Analizar los resultados de publicaciones previas relacionadas con el manejo de hemofilia con inhibidores.

CAPÍTULO II. ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN

“HEMOFILIA A Y B: MANEJO DEL PACIENTE CON INHIBIDORES”

“HEMOPHILIA A AND B: MANAGING THE PATIENT WITH INHIBITORS”

Artículo de revisión:

Núñez- Pérez Eliana Alejandra, Naranjo Perugachi Jeaneth del Carmen Md.

- a) Estudiante de la Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, Interna Rotativa de Medicina en Hospital General Docente Ambato
- b) Médico especialista en Medicina de Emergencia del Hospital General Docente Ambato, Docente de la Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato.

Resumen

La hemofilia es una afectación definida por una alteración hemorrágica hereditaria y congénita, principalmente se manifiesta por mutaciones en el cromosoma X, en la que hay disminución o ausencia de la actividad de los factores VIII o IX, dentro de esta patología se pueden producir inhibidores los cuales son aloanticuerpos que actúan contra el factor VIII y IX de la coagulación, lo que causa un cese de la actividad de los concentrados de estos factores que se infunden como tratamiento. En la presente revisión se indagó en fuentes que contengan información verificada y real en publicaciones de revistas científicas como The New England Journal of Medicine, The official Journal of the World Federation of Hemophilia, Haematologica, OMS y bases de datos como Scopus, PubMed, The Cochranre, Google académico, Uptodate, BMC Medicine. Esta patología requiere de un manejo interdisciplinario, complejo y muchas veces costoso. El tratamiento depende de la localización y la gravedad del sangrado, del título y las características del inhibidor.

Palabras clave: TRATAMIENTO, INHIBIDORES, HEMOFILIA A Y HEMOFILIA B.

Abstract:

Hemophilia is a condition defined by a hereditary and congenital bleeding disorder, mainly manifested by mutations in the X chromosome, in which there is a decrease or absence of the activity of factors VIII or IX, within this pathology inhibitors can be produced which are alloantibodies that act against factor VIII and IX of coagulation, causing a cessation of the activity of the concentrates of these factors that are infused as treatment. In the present review, sources containing verified and real information in publications of scientific journals such as The New England Journal of Medicine, The official Journal of the World Federation of Hemophilia, Haematologica, WHO and databases such as Scopus, PubMed, The Cochranre, Google Scholar, Uptodate, BMC Medicine. This pathology requires an interdisciplinary, complex and often costly management. Treatment depends on the location and severity of the bleeding, the titer and the characteristics of the inhibitor.

Key words: TREATMENT, INHIBITORS, HEMOPHILIA A AND HEMOPHILIA B.

Objetivos

Desarrollar una revisión bibliográfica para obtener información acerca del manejo actual de pacientes que presentan Hemofilia tipo A y B con la presencia de inhibidores.

Metodología

La presente investigación será una revisión bibliográfica de la literatura existente de publicaciones en revistas científicas como The New England Journal of Medicine, The official Journal of the World Federation of Hemophilia, Haematologica, y bases de datos como Scopus, PubMed, The Cochranre, Google académico, Uptodate, BMC Medicine con cinco años de fecha límite para la búsqueda entre 2016- 2022, en los idiomas español e inglés. Se recopilarán todos los artículos que incluyan manejo y tratamiento para Hemofilia tipo A y B con inhibidores.

Los criterios de inclusión incluyen: artículos que evidencien el tratamiento de hemofilia con inhibidores de títulos altos, inhibidores de títulos bajos, tratamiento de hemofilia con inhibidores no utilizando factores de tratamiento, en hemorragias y cirugías de pacientes afectados con hemofilia e inhibidores, que se hayan publicado entre el año

2016 y 2021 y los de exclusión artículos que no estén en el rango de años establecidos, información general sobre manejo de hemofilia sin inhibidores.

Los términos que serán utilizados para la búsqueda incluyen tratamiento, inhibidores, hemofilia A y hemofilia B. Los tipos de estudios para la recopilación de información que serán tomados en cuenta son: artículos de revisión, artículos de guía, artículos de investigación, guías de práctica clínica, libros, revisiones bibliográficas y sistemáticas. Para cumplir con los objetivos propuestos es indispensable contar con una investigación teórica, además de la indagación en fuentes que contengan información verificada y real, con la finalidad de conocer todos los conceptos básicos y necesarios sobre la hemofilia A y B y el manejo del paciente con inhibidores, que servirá como una guía completa para futuras averiguaciones.

Ya que la investigación es de carácter exploratorio, la metodología que se utilizará en el presente proyecto será cualitativa, por lo tanto, se centrará en la recopilación y análisis de bibliografía relacionada con el tema de estudio.

Resultados

Se analizaron publicaciones sobre los diferentes tratamientos que se aplican para inhibidores de hemofilia A y B de The New England Journal of Medicine, The official Journal of the World Federation of Hemophilia, Haematologica, y bases de datos como Scopus, PubMed, The Cochranre, Google académico, Uptodate, BMC Medicine con seis años de fecha límite para la búsqueda entre 2016- 2022, en los idiomas español e inglés. Se recopilarán todos los artículos que incluyan manejo y tratamiento para Hemofilia tipo A y B con inhibidores. En los que se pudo determinar que los inhibidores en que se desarrollan en las personas que padecen hemofilia son producto de la exposición de concentrados de factor para reemplazar el factor de coagulación faltante o que se encuentra de manera alterada por lo que el cuerpo específicamente el sistema inmunológico puede percibir como una proteína diferente al cuerpo dando lugar así a los inhibidores. Los inhibidores ocurren con mayor frecuencia en la hemofilia grave (nivel de factor VIII o IX <1 por ciento). Están más común en la hemofilia A que en la hemofilia B y en individuos de origen africano e hispano. Existe una serie de otros contribuyentes que influyen en el desarrollo del inhibidor, incluida la mutación del gen

del factor, mediadores de la respuesta inmune y las circunstancias que rodean la infusión de factor, como el momento, la intensidad y producto de factor de reemplazo específico.

En muchos casos, los inhibidores son clínicamente silenciosos y se descubren cuando las infusiones de factor se vuelven ineficaces para tratar o prevenir el sangrado o para elevar el nivel del factor. Los inhibidores del factor IX a menudo causan anafilaxia al factor IX infundido en o antes de su aparición medible. Los inhibidores se analizan mediante el ensayo de Bethesda lo que establece el diagnóstico de un inhibidor y cuantifica el título de anticuerpos. Títulos ≥ 5 Bethesda unidades (BU) se consideran inhibidores de alto título, y los inhibidores que han demostrado un título alto se consideran inhibidores de alta respuesta, incluso si el título desciende posteriormente por debajo de 5 BU.

El manejo para esta patología representa un desafío ya que los inhibidores son de tipo inmunoglobulina G dentro de estos se encuentran los IgG1 que se manifiestan principalmente en los inhibidores de título bajo y los IgG 4 en los de título alto y además se pueden presentar anticuerpos no neutralizantes que no afectan en la acción del factor que se infunde como tratamiento. Para pacientes con inhibidores del factor VIII que tienen sangrado activo, se sugiere un control inicial de sangrado activo utilizando un concentrado de complejo de protrombina activado en lugar de un Producto de factor VIII humano. Esto se aplica a los inhibidores de cualquier título. Factor VIII humano generalmente no se puede administrar en cantidades lo suficientemente altas para vencer al inhibidor. El recombinante el factor VIIIa porcino también es una opción. La elección del producto depende de la disponibilidad inicial o respuestas previas y preferencia del médico.

Para eliminar los inhibidores del factor VIII se recomienda el uso de prednisona en una dosis oral inicial de 1 mg/kg por día en todos los pacientes. Se sugiere que se agregue ciclofosfamida oral (2 mg/kg por día) al régimen de tratamiento inicial con prednisona. Rituximab es utilizado a dosis de 375 mg/m² semanalmente durante un máximo de cuatro semanas y se puede agregar a la terapia inmunosupresora de primera línea en pacientes con mal pronóstico. Además, se puede combinar corticosteroides o agente citotóxico en terapia de primera línea cuando los pacientes presentan FIVIII menor a 1 UI/dL o un título de inhibidor > 20 UB.

Conclusión

La Hemofilia A y B son patologías de origen hemorrágico genéticas que se caracterizan por la falta de los factores de coagulación VIII y IX respectivamente lo que causan como manifestación clínica principalmente el sangrado sin razón alguna, en dichas patologías también se puede evidenciar el desarrollo de inhibidores que son anticuerpos que tienen la capacidad de inhibir la función normal que realizan los factores de la coagulación, por lo que se han instaurado varias formas de tratamiento en función del inhibidor desarrollado, la carga de inhibidores que tiene el organismo y si se ha implementado ya un tratamiento.

CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

3.1. Conclusiones

- La hemofilia A es un trastorno hemorrágico hereditario que se presenta por la ausencia del factor VIII de la coagulación y la Hemofilia B se refiere a la incapacidad del organismo para producir el factor IX de la coagulación. La formación de inhibidores es la principal complicación del tratamiento ya que estos anticuerpos anulan o reducen la eficacia del tratamiento de reemplazo. Dicha formación se da por la unión de epítomos funcionales en los dominios A2, C1 y C2 del factor proteico lo que crea una interferencia en la función del factor que se infunde como tratamiento.
- Para el tratamiento de Hemofilia con inhibidores se debe valorar y determinar la circunstancia en la que se encuentre el paciente como hemorragias, cirugías mayores y menores y sobre todo en relación a la concentración de títulos de inhibidores. En los inhibidores de títulos bajos en el caso que no desaparezcan de forma espontánea se puede utilizar la terapia de reemplazo de factor a dosis altas vigilando que no se eleven los títulos del inhibidor después de la exposición y en los inhibidores de títulos altos y en episodios hemorrágicos están disponible los agentes de desvío o bypass como: FVII recombinante activado rFVIIa, concentrados de complejo de protrombina activada (CCPA) utilizados principalmente para la prevención y tratamiento de hemorragias. Además el uso de Rituximab ha sido indicado como segunda línea desde años atrás, incluso utilizado en otras patologías, en la actualidad la sugerencia es que se añada a la terapia inmunosupresora de primera línea en pacientes con mal pronóstico y Emicizumab que es utilizado como terapia de reemplazo sin factores empleado como profilaxis y muchas de las veces necesita soporte de otras opciones sobre todo en cirugías mayores, para cirugías menores, hemorragias intermenstruales, prevención en cirugía, etc.

C.- MATERIALES DE REFERENCIA

Referencias Bibliográficas

1. Martínez-Sánchez LM, Universidad Pontificia Bolivariana, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo LI, Builes-Restrepo LN, et al. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Rev Fac Nac Salud Pública [Internet]. 2018;36(2):85–93. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v36n2/0120-386X-rfnsp-36-02-00085.pdf>
2. Santiago-Pacheco V, Vizcaíno-Carruyo J. Hemofilia A: una enfermedad huérfana. Med Lab [Internet]. 2021;25(3):605–17. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/11/1343485/hemofilia-a.pdf#:~:text=Hemophilia%20A%3A%20a%20rare%20disease&text=La%20hemofilia%20A%20es%20una,nacidos%20vivos%20de%20sexo%20masculino>.
3. 17 de abril: Día Mundial de la Hemofilia – Ministerio de Salud Pública [Internet]. Gob.ec. [citado el 7 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/17-de-abril-dia-mundial-de-la-hemofilia/>
4. Hemofilia [Internet]. Com.ec. [citado el 7 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www. Roche.com.ec/es/informacion/hemofilia.html>
5. Fundhec.com. [citado el 7 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.fundhec.com/quienessomos.html>
6. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento de la hemofilia congénita. Guía de Práctica Clínica. Primera edición. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2016. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

Referencias Bibliográficas Artículo Científico

1. Hoots KW, Shapiro AD, Heiman M. Genetics of hemophilia A and B Authors. *Bibl Haematol.* 2019;23:1299–300.
2. Fuenmayor Castaño A, Jaramillo Restrepo M, Salinas Durán F. Calidad de vida en una población con hemofilia: estudio de corte transversal en un centro de tratamiento de hemofilia. *Rev Colomb Reumatol.* 2017;24(1):18–24.
3. Hoots AWK, Shapiro AD. Inhibitors in hemophilia: Mechanisms, prevalence, diagnosis, and eradication. UpToDate Inc <http://www.uptodate.com> [Internet]. 2019;1–25. Available from: [http://uptodate/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication?search=Inhibitors in hemophilia: Mechanisms, prevalence, diagnosis, and eradication &source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](http://uptodate/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication?search=Inhibitors%20in%20hemophilia:%20Mechanisms,%20prevalence,%20diagnosis,%20and%20eradication&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Sistema Nacional Diagnóstico y tratamiento de la hemofilia congénita [Internet]. 2016. 21 p. Available from: <http://www.fundhec.com/Images/Guia.pdf>
5. Hoots WK, Shapiro AD. Treatment of bleeding and perioperative management in hemophilia A and B. UpToDate [Internet]. 2019;23:1–22. Available from: <http://www.uptodate.com>
6. Borchichi S, Do Nascimneto P, Cocca A, Costa A, Elhelou, Ludmila Golobuzky V, López, María José Martínez, Mónica Pierdominich, Marta Portalez A, et al. *Hemofilia.* 2019;177–88.
7. Ordoñez SM, Urcia NL, Cerna MT, Cunti CH, Avila RY, Apaza WO, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud) Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hemophilia for the Peruvian Social Security (EsSalud). *An Fac med.* 2018;79(1):83–93.
8. Hoots WK, Shapiro AD. Biology and normal function of factor VIII and factor IX. UpToDate. 2020;(figure 2).
9. Carcao M, Goudemand J. Los Inhibidores En La Hemofilia: Información

- Básica. Fed Mund LA HEMOFILIA [Internet]. 2018;(7):1–22. Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1123.pdf>
10. Hoots, Keith W; Shapiro AD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. 2019;1–18. Available from: [http://uptodate/contents/hemophilia-a-and-b-routine-management-including-prophylaxis?search=hemophilia a y b&source=search_result&selectedTitle=2~74&usage_type=default&display_rank=2](http://uptodate/contents/hemophilia-a-and-b-routine-management-including-prophylaxis?search=hemophilia+a+y+b&source=search_result&selectedTitle=2~74&usage_type=default&display_rank=2)
 11. Ragni M V. Mimicking Factor VIII to Manage the Factor VIII – Deficient State. 2018;29–31.
 12. Gallo S, Castillo A, Villalobos G, Caro V, Arroyo A. Hemofilia, una revisión de la literatura. Crónicas científicas [Internet]. 2019;14(14):6–21. Available from: <https://www.cronicascientificas.com/images/ediciones/edicion14/hemofilia.pdf>
 13. Bachelet D, Albert T, Mbogning C, Hassler S, Zhang Y, Schultze-Strasser S, et al. Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. PLoS One. 2019;14(6):1–16.
 14. Mingot Castellano ME, Álvarez-Román MT, Bonanad Boix S, De la Corte Rodríguez H, Falcón Rodríguez M, Fernández Bello I, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la hemofilia con inhibidor [Internet]. 2019. 76 p. Available from: <http://rfve.es/wp-content/uploads/2019/04/LIBRO-HEMOFILIA-Completo.pdf>
 15. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis hemophilia and a treatment of acquired. Haematologica. 2020;105(7):1791–801.
 16. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Hermans C, Lambert T, et al. Practical considerations for nonfactor-replacement therapies in the treatment of haemophilia with inhibitors. Haemophilia. 2021;27(3):340–50.

17. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(9):809–18.
18. Ragni V M, Berntorp E, Carcao M, Ettingshausen CE, Nedzinskas A, Ozelo MC, et al. Inhibitors to Clotting Factor. *Haemophilia.* 2020;26(6, SI):95–107.
19. Shapiro AD. Concizumab: a novel anti-TFPI therapeutic for hemophilia. *Blood Adv.* 2021;5(1).