

6 COMPLICACIONES DE LA HEMOFILIA

6.1 Complicaciones musculo-esqueléticas

1. Los lugares más comunes de hemorragias son las articulaciones y los músculos de las extremidades.
2. Dependiendo de la gravedad del trastorno, los episodios hemorrágicos pueden ser frecuentes y no tener causa aparente (consulte el cuadro 1-1).
3. En un niño con hemofilia grave, la primera hemartrosis espontánea típicamente ocurre cuando comienza a gatear y caminar: por lo general antes de los dos años de edad, aunque en ocasiones podría presentarse posteriormente.
4. Sin tratamiento adecuado, las hemorragias repetidas ocasionarán deterioro progresivo de articulaciones y músculos, una grave pérdida de función debida a la pérdida de movilidad, atrofia muscular, dolor, deformidad articular y contracturas dentro de la primera o segunda década de vida [1,2].
5. En algunos casos, los inhibidores COX-2 pueden ser útiles.
6. Durante las primeras etapas, se conserva la amplitud de movilidad. La hemartrosis se puede diferenciar de la sinovitis a través de un examen físico detallado de la articulación.
7. La presencia de hipertrofia sinovial puede confirmarse mediante un ultrasonograma o imágenes de resonancia magnética (IRM). Las radiografías simples y particularmente las IRM ayudarán a definir la magnitud de los cambios osteocondrales.
8. Con hemorragias repetidas, la membrana sinovial se inflama en forma crónica y se hipertrofia y la articulación aparece inflamada (esta inflamación por lo general no es tensa ni particularmente dolorosa): esta es la sinovitis crónica.
9. A medida que la inflamación aumenta, el daño articular, la atrofia muscular y la pérdida de movilidad progresarán hacia una artropatía hemofílica crónica.

Sinovitis

1. Luego de un episodio de hemartrosis aguda, la membrana sinovial se inflama, está hiperémica y extremadamente friable.
 2. Si la sinovitis aguda no se trata, es posible que la hemartrosis se repita [1,2].
 3. Durante esta etapa, la articulación necesita protección con un entablillado o vendaje de compresión.
 4. Las actividades deben restringirse hasta que la inflamación y la temperatura de la articulación vuelvan a valores normales
- 10. El objetivo del tratamiento es desactivar la membrana sinovial lo más pronto posible y preservar la función articular. (Nivel 5) [3,4]** Las opciones incluyen:
- **terapia de reemplazo de factor, idealmente administrada con la frecuencia y dosis suficientes para prevenir hemorragias recurrentes (Nivel 2) [5-8].**
 - Si hay concentrados disponibles en dosis suficientes, los regímenes cortos (6 a 8 semanas) de profilaxis secundaria con fisioterapia intensiva son provechosos.

- **Fisioterapia (Nivel 2) [9,10]**, que incluye:
 - ejercicios diarios para mejorar la fortaleza muscular y conservar el movimiento articular;
 - modalidades para reducir la inflamación secundaria, de existir [11];
 - entrenamiento funcional [12].
- **Un régimen de AINE (inhibidores COX-2), que puede reducir la inflamación. (Nivel 2) [13,14]**
- Aparatos ortopédicos de apoyo que permiten que la articulación se mueva pero limitan el movimiento en los extremos del rango donde se puede pinzar la membrana sinovial, previniendo así nuevas hemorragias [15].
- Sinovectomía.

Sinovectomía

1. **De persistir la sinovitis crónica con hemorragias recurrentes y frecuentes que no pueden controlarse de otra manera, se debe considerar la sinovectomía. Las opciones de sinovectomía incluyen sinoviórtesis química o radioisotópica y sinovectomía artroscópica o de cirugía abierta. (Nivel 4) [16,17]**
2. La sinovectomía no quirúrgica es el procedimiento de preferencia.
3. **La sinovectomía radioisotópica con un emisor beta puro (fósforo-32 o ytrio-90) es muy eficaz, causa pocos efectos secundarios y se puede realizar en un entorno de atención ambulatoria. (Nivel 4) [18,19]**
 - A menudo es suficiente una sola dosis de factor de coagulación para una única inyección del isótopo.
 - La rehabilitación es menos intensa que la que le sigue a una sinovectomía quirúrgica pero aún es necesaria para ayudar al paciente a recuperar fortaleza, propiocepción y uso funcional normal de la articulación.
4. Si no se cuenta con un radioisótopo, la sinovectomía química con rifampicina o clorhidrato de oxitetraciclina es una alternativa adecuada [20,21].
 - La sinovectomía química requiere inyecciones semanales hasta que se controle la sinovitis.
 - Para estas dolorosas inyecciones, se necesita administrar xilocaína por vía intraarticular unos minutos antes de aplicar la inyección del agente esclerosante, analgésicos orales (una combinación de acetaminofeno/paracetamol y un opioide) y una dosis de concentrado de factor antes de cada inyección.
5. La sinovectomía quirúrgica, ya sea abierta o artroscópica, requiere de un importante suministro de factor de coagulación para la cirugía y para el largo período de rehabilitación. El procedimiento debe ser realizado por un equipo experimentado en un centro de tratamiento de hemofilia comprometido. Sólo se considera cuando otros procedimientos menos invasivos e igualmente eficaces no han tenido éxito.

Artropatía hemofílica crónica

1. La artropatía hemofílica crónica puede aparecer en cualquier momento a partir de la segunda década de vida (algunas veces antes), dependiendo de la gravedad de las hemorragias y su tratamiento.
2. El proceso comienza por los efectos inmediatos de la presencia de sangre en el cartílago articular durante la hemartrosis [1,2] y se refuerza con la sinovitis crónica persistente y hemartrosis recurrentes, lo que causa un daño irreversible.
3. Conforme avanza la pérdida de cartílago, se desarrolla una afección artrítica progresiva que incluye:
 - contracturas secundarias de tejido blando;
 - atrofia muscular;
 - deformidades angulares.
4. La deformidad también puede incrementar por las contracturas luego de hemorragias musculares o neuropatía.
5. Es común la pérdida de movilidad, siendo las contracturas de flexión las que causan la mayor pérdida significativa de función.
6. La movilidad articular y el sostener peso pueden ser extremadamente dolorosos.
7. A medida que la articulación se deteriora, la inflamación disminuye a causa de la fibrosis progresiva de la membrana sinovial y la cápsula.
8. Si la articulación se anquilosa, el dolor puede disminuir o desaparecer.
9. Las características radiográficas de la artropatía hemofílica crónica dependen de la etapa del involucramiento.

- Las radiografías solamente mostrarán cambios osteocondrales tardíos [22,23].
 - Los estudios de ultrasonido o imágenes de resonancia magnética mostrarán los cambios tempranos osteocondróticos y de tejido blando [24-26].
 - La disminución del espacio del cartílago oscilará desde mínima hasta pérdida completa.
 - Aparecerán erosiones óseas y quistes óseos subcondrales provocando el colapso de superficies articulares, las cuales pueden causar deformidades angulares.
 - Puede haber anquilosis fibrosa/ósea [27].
10. Los objetivos del tratamiento son mejorar la función articular, mitigar el dolor y ayudar al paciente para continuar/retomar las actividades normales de la vida cotidiana.
11. Las opciones de tratamiento para la artropatía hemofílica crónica dependerán de:
- la etapa de la condición;
 - los síntomas del paciente;
 - el impacto en su estilo de vida y habilidades funcionales;
 - los recursos disponibles.
12. **El dolor deberá controlarse con analgésicos adecuados. Pueden usarse ciertos inhibidores COX-2 para mitigar el dolor de la artritis (ver 'Manejo del dolor', página 15). (Nivel 2) [13,14]**
13. **La fisioterapia supervisada y enfocada a preservar la fortaleza muscular y la habilidad funcional constituye una parte muy importante del tratamiento en esta etapa. Podría ser necesaria la profilaxis secundaria si aparecen hemorragias recurrentes como resultado de la fisioterapia. (Nivel 2) [9,10]**
14. Otras técnicas de tratamiento conservadoras incluyen:
- series de yesos a fin de ayudar a corregir las deformidades [28,29];
 - ortesis y aparatos ortopédicos para apoyar articulaciones inestables y dolorosas [15];
 - soportes para caminar o moverse para disminuir el esfuerzo en las articulaciones que llevan peso;
 - adaptaciones en la casa, escuela o trabajo para permitir la participación en las actividades de la comunidad y facilitar las actividades de la vida diaria [30].
15. Si estas medidas conservadoras no logran mitigar el dolor y mejorar la función de manera satisfactoria, podría considerarse una intervención quirúrgica. Los procedimientos quirúrgicos, dependiendo de la afección específica que necesita corregirse, pueden incluir:
- liberación de tejido blando extra-articular para el tratamiento de contracturas;
 - artroscopía para liberar adhesiones intra-articulares y corregir la compresión [31];
 - osteotomía para corregir una deformidad angular;
 - prótesis articulares de reemplazo, en casos graves que afectan una articulación grande (rodilla, cadera, hombro, codo) [32];
 - sinovectomía del codo con escisión de la cabeza radial [33];
 - artrodesis del tobillo, con resultados excelentes para mitigar el dolor y corregir la deformidad, y mejorar notablemente la función. Los recientes avances en la cirugía de reemplazo del tobillo podrían ofrecer una alternativa para personas con hemofilia en el futuro [34,35].
16. **Para realizar cualquier procedimiento quirúrgico deberá contarse con recursos adecuados, incluyendo concentrados de factor suficientes y rehabilitación post-operatoria. (Nivel 3) [36-38]**

Principios de fisioterapia/medicina física en hemofilia

1. Los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales y/o fisiatras deben ser parte del equipo básico de tratamiento de la hemofilia. Su involucramiento con pacientes y familiares debe comenzar al momento del diagnóstico, y continúan siendo importantes para el paciente durante toda su vida.
2. Su papel en el manejo del paciente con hemofilia incluye lo siguiente [9,39-41]:
 - Evaluación:
 - determinación del lugar de una hemorragia aguda;
 - evaluación regular durante toda la vida;
 - evaluación pre-quirúrgica.
 - Educación:
 - del paciente y su familia en relación con las complicaciones músculo-esqueléticas y su tratamiento;

- del personal escolar en relación con las actividades adecuadas para el niño, la atención inmediata en caso de hemorragia y modificaciones en actividades que pueden ser necesarias luego de un episodio hemorrágico.
- Tratamiento de hemorragias agudas, sinovitis crónica y artropatía crónica, utilizando una variedad de técnicas que incluyen hidroterapia, calor, hielo, estimulación eléctrica del nervio, diatermia pulsada, ultrasonido, además de varios tipos de ortesis para mitigar el dolor y restaurar la función.

Pseudotumores

1. El pseudotumor es una condición inherente a la hemofilia que puede poner en riesgo las extremidades o la vida, que ocurre como resultado del tratamiento inadecuado de una hemorragia en tejido blando, generalmente en un músculo adyacente al hueso, el cual podría verse afectado de manera secundaria. Se presenta más comúnmente en un hueso largo o en la pelvis.
2. Si no recibe tratamiento, el pseudotumor puede alcanzar un tamaño enorme, provocando presión sobre las estructuras neurovasculares adyacentes así como fracturas patológicas. Puede desarrollarse una fístula en la piel que lo cubre.
3. El diagnóstico se realiza mediante el hallazgo físico de una masa localizada.
4. Los resultados radiográficos incluyen una masa de tejido suave con destrucción ósea adyacente.
5. Mediante tomografía computarizada o IRM puede obtenerse una evaluación más detallada y precisa de un pseudotumor.
6. El tratamiento depende del tamaño, lugar, tasa de crecimiento y su efecto en las estructuras adyacentes. Las opciones incluyen terapia de reemplazo de factor y monitoreo, aspiración y ablación quirúrgica.
 - **Se recomienda un tratamiento de reemplazo de factor por seis semanas, seguido por otra IRM. Si el tumor está disminuyendo, continuar con el factor y repetir la IRM durante tres ciclos. (Nivel 4) [42,43]**
 - Proceder con la cirugía si fuera necesario, que será mucho más fácil si el tumor ha disminuído.
 - **Algunas lesiones pueden curarse con aspiración del pseudotumor seguida de inyecciones de goma**

de fibrina, embolización arterial o radioterapia. Para otras, es posible que deba recurrirse a una cirugía. (Nivel 4) [44,45]

- Las escisiones quirúrgicas, incluyendo amputaciones de extremidades, pueden ser necesarias en caso de pseudotumores grandes, particularmente si erosionan huesos grandes. Los pseudotumores abdominales grandes constituyen un reto especial en el tratamiento quirúrgico de la hemofilia; la cirugía debe realizarla solamente un equipo con experiencia en hemofilia.

Fracturas

1. Las fracturas en personas con hemofilia no son frecuentes, posiblemente debido a los menores niveles de movilidad e de intensidad de las actividades [46]. Sin embargo, una persona con artropatía hemofílica puede correr el riesgo de fracturas alrededor de las articulaciones con una significativa pérdida de movimiento y en huesos con osteoporis.
2. **El tratamiento de una fractura requiere la administración inmediata de terapia de reemplazo de factor. (Nivel 4) [46-48]**
3. **Se deben elevar los niveles de factor de coagulación a por lo menos 50% y mantenerse de tres a cinco días. (Nivel 4) [3,46-48]**
4. Pueden mantenerse niveles menores de 10 a 14 días, mientras se estabiliza la fractura y para prevenir hemorragias en el tejido blando.
5. El manejo debe corresponder al tipo de fractura y en caso de cirugía deberá aplicarse una cobertura adecuada de concentrados de factor de coagulación.
6. **Se debe evitar el uso de yesos circunferenciales; se prefieren los entablillados. (Nivel 4) [46]**
7. Las fracturas compuestas/infectadas pueden requerir fijadores externos [49].
8. **Se debe evitar una inmovilización prolongada que puede provocar considerable limitación de la amplitud de movimiento en articulaciones adyacentes. (Nivel 4) [46,47]**
9. La fisioterapia deberá comenzar tan pronto como la fractura se haya estabilizado a fin de restaurar la amplitud de movimiento, la fortaleza muscular y la función [39].

Principios de cirugía ortopédica en hemofilia

En relación con importantes consideraciones sobre la realización de procedimientos quirúrgicos en personas con hemofilia, consulte “Procedimientos quirúrgicos e invasivos”, en la página 16. En cuanto a la cirugía ortopédica cabe tener en cuenta los siguientes aspectos específicos:

1. Los cirujanos ortopédicos deben haber recibido un entrenamiento específico en el manejo quirúrgico de personas con hemofilia [3].
2. **Se debe considerar realizar cirugías electivas múltiples en forma simultánea o escalonada de modo tal de usar los concentrados de factor de manera prudente. (Nivel 3) [50]**
3. **Se pueden usar promotores de la coagulación de aplicación local, como la goma de fibrina que es útil para controlar la pérdida de sangre cuando se opera en campos quirúrgicos extensos. (Nivel 3) [36,51,52]**
4. **La atención post-operatoria de los pacientes con hemofilia requiere de una supervisión más estrecha del dolor y a menudo mayores dosis de analgésicos en el periodo post-operatorio inmediato. (Nivel 5) [36]**
5. Una buena comunicación con el equipo de rehabilitación post-operatorio es fundamental [39]. Conocer los detalles de la cirugía realizada y el estado intraoperatorio de las articulaciones facilita la planificación de un programa de rehabilitación adecuado.
6. La rehabilitación post-operatoria debe estar a cargo de un fisioterapeuta con experiencia en el manejo de la hemofilia.
7. Es posible que la rehabilitación deba avanzar más lentamente en personas con hemofilia.
8. El control adecuado del dolor resulta ser fundamental a fin de permitir una adecuada movilización y ejercitación.
9. Estos principios también se aplican a la fijación de fracturas y escisión de pseudotumores.

6.2 Inhibidores

1. “Inhibidores” en hemofilia se refiere a los anticuerpos IgG que neutralizan los factores de la coagulación.
2. En la era actual en la cual los concentrados de factor de coagulación son sometidos a inactivación viral adecuada, se considera que los inhibidores contra el FVIII o el FIX son la complicación más grave en relación con el tratamiento de la hemofilia.
3. Se debe sospechar la presencia de un inhibidor nuevo en cualquier paciente que no responda clínicamente a los factores de coagulación, en particular si anteriormente respondió a ellos. En esta situación, se disminuye seriamente la expectativa de recuperación y de vida media del factor de coagulación transfundido.
4. Los inhibidores se presentan con mayor frecuencia en personas con hemofilia grave que en aquellas con hemofilia leve o moderada.
5. La incidencia acumulativa (es decir, el riesgo durante la vida) de desarrollar un inhibidor en el caso de la hemofilia A grave está en el rango del 20 al 30% y aproximadamente del 5 al 10% en casos de hemofilia leve o moderada [53-54].
6. En la hemofilia A grave, la edad media de desarrollo de inhibidores es de tres años o menos en países desarrollados. En la hemofilia A leve o moderada, se encuentra cerca de los 30 años de edad, y a menudo aparece junto con una exposición intensiva al FVIII en cirugía [55,56].
7. En el caso de la hemofilia grave, los inhibidores no afectan el lugar, la frecuencia o la gravedad de la hemorragia. En la hemofilia leve o moderada, el inhibidor puede neutralizar el FVIII endógeno, convirtiendo con eficacia el fenotipo del paciente a grave.
8. Las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia leve o moderada que se complican por la presencia de un inhibidor frecuentemente se asemejan a aquellas que aparecen en pacientes con hemofilia A adquirida (debido a autoanticuerpos al FVIII), con mayor predominancia de sitios hemorrágicos mucocutáneos, urogenitales y gastrointestinales [57]. En consecuencia, el riesgo de complicaciones graves o incluso la muerte debido a una hemorragia puede ser significativa en estos pacientes.
9. Los inhibidores son mucho menos frecuentes en la hemofilia B y ocurren en menos del 5% de los individuos afectados [58].

10. En todos los casos, los inhibidores dificultan el tratamiento con concentrados de factor de reemplazo. Por lo tanto, los pacientes tratados con terapia con un factor de coagulación deben someterse a pruebas para detectar el desarrollo de inhibidores.
11. **La confirmación de la presencia de un inhibidor y la cuantificación del título se realiza en el laboratorio, preferentemente utilizando la prueba de Bethesda con la modificación de Nijmegen (consulte 'Pruebas de inhibidores', en la página 32). (Nivel 1) [59,60]**
12. **En el caso de los niños, se deben realizar pruebas para detectar inhibidores una vez cada cinco días de exposición hasta los 20 días de exposición, cada 10 días de exposición entre los 21 y 50 días de exposición, y al menos dos veces por año hasta los 150 días de exposición. (Nivel 5) [61]**
13. **En el caso de adultos con más de 150 días de exposición, además del control cada 6 a 12 meses, toda falta de respuesta a una terapia de reemplazo de factor en un paciente que anteriormente respondía es una indicación para evaluar la presencia de un inhibidor. (Nivel 3) [56,62-64]**
14. **La medición de los inhibidores también debe hacerse en todos los pacientes que han sido tratados intensivamente durante más de cinco días, dentro de las cuatro semanas de la última infusión. (Nivel 4) [63,65]**
15. **También se deben realizar pruebas de detección de inhibidores antes de cirugías o si los análisis de recuperación no muestran los resultados esperados, y cuando la respuesta clínica al tratamiento de hemorragia es menor a la ideal en el período post-operatorio. (Nivel 2) [53,63,66]**
16. Un inhibidor es de baja respuesta cuando su nivel se mantiene en < 5 UB/ml, mientras que se lo define de alta respuesta cuando su nivel es de ≥ 5 UB/ml.
17. Los inhibidores de alta respuesta tienden a ser persistentes. Si no se les trata durante un período prolongado, los niveles de título pueden caer o incluso ser imposibles de detectar, pero habrá una respuesta anamnésica recurrente en tres a cinco días cuando se apliquen productos de factor específicos.
18. Algunos inhibidores de título bajo pueden ser pasajeros y desaparecer dentro de los seis meses de su observación inicial, a pesar de una reciente exposición antigénica con concentrado de factor.
19. Los inhibidores de título muy bajo podrían no detectarse con la prueba Bethesda, pero sí con una mala recuperación y/o una vida media reducida (T-1/2) luego de infusiones con concentrado de factor de coagulación.

Manejo de hemorragias

1. **El manejo de hemorragias en pacientes con inhibidores debe realizarse en consulta con un centro experimentado en el manejo de tales pacientes. (Nivel 5) [63,67]**
2. **La elección del producto para tratar la hemorragia debe basarse en los títulos del inhibidor, registros de respuesta clínica al producto, y lugar y naturaleza de la hemorragia. (Nivel 4) [63,68]**
3. **Los pacientes con inhibidores de baja respuesta pueden recibir tratamiento con terapia de reemplazo de factor en dosis mucho más elevadas, de ser posible, a fin de neutralizar el inhibidor con una actividad de factor excesiva y detener la hemorragia. (Nivel 4) [63,68]**
4. **Los pacientes con antecedentes de inhibidores de alta respuesta, pero con títulos bajos, pueden recibir tratamiento similar al administrado en una emergencia, hasta que ocurra una respuesta anamnésica, por lo general en un lapso de tres a cinco días, que impedirá continuar el tratamiento con concentrados que sólo incluyen el factor faltante. (Nivel 4) [63,68]**
5. El factor VIII porcino preparado del plasma de cerdos ha sido efectivo para detener las hemorragias en algunos pacientes. La preparación derivada de plasma está siendo suplantada por un concentrado de factor VIII porcino recombinante que actualmente está siendo sometido a ensayos clínicos.
6. Con un nivel de inhibidores de ≥ 5 UB, hay pocas probabilidades de que la terapia de reemplazo de factor específica sea eficaz para vencer al inhibidor si no se administran infusiones continuas de dosis sumamente altas.
7. Entre los medicamentos alternativos se incluyen los agentes de puenteo como el factor VII recombinante activado (rFVIIa) y concentrados de complejo de protrombina (CCP), incluyendo su forma activada (CCPA).

8. Se ha observado que la eficacia de dos dosis de factor VIIa recombinante y una dosis de CCPA para el tratamiento de hemorragias articulares es prácticamente equivalente. (Nivel 2) [69]
 9. Sin embargo, cabe destacar que algunos pacientes responden mejor a un agente que a otro, lo que resalta la necesidad de individualizar la terapia. (Nivel 2) [69,70]
 10. Se debe esperar una respuesta inmune anamnésica en pacientes con hemofilia B y un inhibidor del FIX tratado con concentrados de complejo de protrombina, (activados o no) dado que todos estos concentrados contienen FIX.
 11. Por otro lado, el riesgo de anamnesis en pacientes con hemofilia A y un inhibidor tratado con un concentrado de complejo de protrombina (activado) variará en función del concentrado y de su contenido de FVIII, que por lo general es mínimo. Se estima que los CCPA resultan en una respuesta anamnésica en aproximadamente 30% de los pacientes con inhibidores del FVIII.
 12. A pesar de que se ha observado algún interés en el uso de terapias inmunosupresoras en pacientes con inhibidores, su papel todavía no ha sido definido y no existe consenso en cuanto a si deben utilizarse en el tratamiento de estos pacientes.
2. Antes de la terapia de ITI, los pacientes de alta respuesta deben evitar productos de FVIII a fin de permitir que los títulos del inhibidor disminuyan y evitar un incremento anamnésico persistente. Como se indicó, algunos pacientes también pueden desarrollar una respuesta anamnésica a las moléculas de FVIII inactivas en CCPA. (Nivel 2) [75]
 3. Sigue quedando por definir el régimen óptimo (producto o dosis) para la ITI. Un ensayo clínico internacional en el que se comparaba una dosis de 50 UI/kg tres veces por semana contra otra de 200 UI/kg diarias fue interrumpido recientemente debido a inquietudes sobre seguridad (mayor número de hemorragias recurrentes) en el grupo de dosis baja y está pendiente el análisis detallado y la interpretación de los datos [76].
 4. La respuesta a la ITI podría ser menos favorable en pacientes con hemofilia leve o moderada [63].
 5. La experiencia con la terapia de ITI en pacientes con hemofilia B e inhibidores es limitada. Los principios de tratamiento en estos pacientes son similares, pero el porcentaje de éxito es mucho menor, especialmente en personas cuyos inhibidores están relacionados con una diátesis alérgica.
 6. Los pacientes con hemofilia B e inhibidores y antecedentes de reacciones alérgicas graves al FIX podrían desarrollar durante la terapia de ITI un síndrome nefrótico, el cual no siempre es reversible al suspender la terapia. Se ha informado que otros tratamientos alternativos, incluso las terapias inmunosupresoras, son exitosos en estos casos [77].

Reacciones alérgicas en pacientes con hemofilia B

1. Hasta 50% de los pacientes con hemofilia B e inhibidores pueden presentar reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxia, causadas por la administración de FIX. Estas reacciones pueden ser el primer síntoma del desarrollo de inhibidores.
2. Los pacientes con hemofilia B recientemente diagnosticada, en particular aquellos con antecedentes familiares y/o defectos genéticos que los predisponen al desarrollo de inhibidores, deberán recibir atención en un entorno clínico u hospitalario con capacidad para tratar reacciones alérgicas graves durante los primeros 10 a 20 tratamientos con concentrados de FIX. Pueden aparecer reacciones más adelante, pero éstas podrían ser menos graves. (Nivel 4) [71-72]

Inducción de la tolerancia inmune

1. En pacientes con hemofilia A grave, la erradicación de los inhibidores es a menudo posible mediante una terapia de inducción de la tolerancia inmune (ITI). (Nivel 2) [73,74]

Pacientes que cambian a nuevos concentrados

1. Para la gran mayoría de los pacientes, el cambio de productos no ocasiona el desarrollo de inhibidores.
2. Sin embargo, en casos poco comunes, los pacientes previamente tratados han desarrollado inhibidores con la administración de nuevos concentrados de FVIII.
3. En dichos pacientes, el inhibidor por lo general desaparece después de suspender el producto nuevo.
4. Debe vigilarse a los pacientes que cambian a un nuevo concentrado de factor para detectar el desarrollo de inhibidores. (Nivel 2) [53]

6.3 Infecciones transmitidas a través de las transfusiones y otras complicaciones relacionadas con las infecciones

1. La aparición y transmisión del VIH, VHB y VHC a través de productos de factor de coagulación causó una alta mortalidad en las personas con hemofilia en la década del 80 y principios de los años 90 [78,79].
2. Muchos estudios realizados en todo el mundo indican que la transmisión de VIH, VHB y VHC a través de concentrados de factor se ha erradicado casi por completo [80,81].
3. Esto es el resultado de la implementación de varias medidas de mitigación de riesgos, que incluyen la selección cuidadosa de los donantes y el análisis del plasma, medidas virucidas efectivas en el proceso de fabricación y avances en tecnologías de diagnóstico sensibles para la detección de diferentes patógenos [82].
4. En las últimas dos décadas se han adoptado concentrados de factor recombinantes, en particular en los países desarrollados. Los productos recombinantes han contribuido significativamente a disminuir el riesgo de infección.
5. El nuevo reto son las infecciones emergentes y reemergentes, muchas de las cuales no responden a las medidas actuales de disminución del riesgo, como los virus sin envoltura lipídica y los priones para los cuales el diagnóstico y los métodos de eliminación todavía son un desafío [81,83,84].
6. Dado que continuamente están apareciendo nuevos tratamientos en esta área que cambia tan rápidamente, es mejor que un especialista esté a cargo del tratamiento de las infecciones transmitidas por transfusión en personas con hemofilia.

Principios del manejo de infecciones por VIH en hemofilia

1. Los conocimientos y la experiencia asociados al manejo de las personas con hemofilia infectadas por VIH están limitados a series de casos e informes. En consecuencia, el tratamiento del VIH en las personas con hemofilia en gran medida se basa sobre las guías utilizadas en la población no hemofílica.
2. **Como parte del programa de hemovigilancia, todas las personas con hemofilia que son tratadas con productos derivados de plasma no sometidos**

adecuadamente a procesos de inactivación viral deben realizarse una prueba de detección de VIH al menos una vez cada 6 a 12 meses y siempre que esté clínicamente indicado. (Nivel 4) [85]

3. **El diagnóstico, asesoramiento, tratamiento inicial y monitoreo del VIH, así como el tratamiento de las complicaciones asociadas al VIH en personas con hemofilia infectadas con el virus, deben ser los mismos que los que se aplican para la población no hemofílica. (Nivel 2) [86,87]**
4. **Ninguno de los medicamentos contra el VIH actualmente disponibles están contraindicados para las personas con hemofilia. (Nivel 5) [88-90]**

Principios del manejo de infecciones por VHC en hemofilia

1. La evaluación del VHC en las personas con hemofilia debe incluir:
 - serología anti-VHC para determinar exposición;
 - reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de VHC en los pacientes que son anti-VHC positivos;
 - establecer el genotipo del VHC en los pacientes con un resultado positivo en la PCR para detección de VHC;
 - análisis de la función hepática y evaluación no invasiva para detectar fibrosis y estudiar la arquitectura del hígado.
2. **El tratamiento estándar actual del VHC es interferón pegilado (PEG-INF) y ribavirina, con una respuesta virológica sostenida en 61% de las personas con hemofilia. (Nivel 1) [91-96]**
3. Las nuevas terapias antivirales, en combinación con estos medicamentos, pueden mejorar las tasas de respuesta virológica sostenida [97].
4. En el caso de la coinfección con el VIH y el genotipo 1 del VHC se espera una respuesta más baja a la terapia anti-VHC.
5. **Cuando no se puede lograr erradicar el VHC, se recomienda vigilar en forma regular (cada 6 a 12 meses) para detectar complicaciones hepáticas terminales. (Nivel 3) [98]**

Principios del manejo de infecciones por VHB en hemofilia

1. **Todas las personas con hemofilia tratadas con productos derivados de plasma no sometidos a procesos adecuados de inactivación viral deben realizarse pruebas de antígeno de hepatitis B y anti-hepatitis B al menos una vez cada 6 a 12 meses y siempre que esté clínicamente indicado. (Nivel 4) [99]**
2. La infección activa de VHB debe ser manejada de acuerdo con las guías y los protocolos locales que se aplican a las enfermedades infecciosas.
3. **Las personas sin inmunidad al VHB deben recibir la vacuna contra la hepatitis B. Luego de recibirla, se debe volver a controlar la seroconversión. (Nivel 4) [99-101]**
4. **Las personas con hemofilia que no se han seroconvertido deben volver a vacunarse con una dosis doble de la vacuna contra la hepatitis B. (Nivel 4) [99,102]**

Principios del manejo de infecciones bacterianas en hemofilia

1. Los factores de riesgo de infecciones bacterianas en las personas con hemofilia son la inserción del catéter para el acceso venoso, la artroplastía quirúrgica y otras intervenciones quirúrgicas [103-105].
2. En general, se debe evitar la aspiración articular para tratar la hemartrosis, salvo que se realice habiéndose aplicado una cobertura adecuada de reemplazo de factor y con estrictas precauciones de asepsia para prevenir infecciones [106,107].
3. Es factible que la hemorragia demore la cicatrización y empeore la infección; por lo tanto, debe estar bien controlada [108].
4. El control de la fuente de infección es fundamental en las personas con hemofilia [109,110].

Referencias

1. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010 Feb; 6(1): 37-42.
3. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
4. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:26-31.
5. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
6. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006 Jun;4(6):1228-36.
7. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
8. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-544.
9. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, Flannery T. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia - a global perspective. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:136-45.
10. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
11. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia* 2002;8:413-418.
12. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:157-160.
13. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
14. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
15. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
16. Llinás A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 3):177-80.
17. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop* 2005;29(5):296-300.

18. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia* 2011;17(1):e211-e216.
19. van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(7):548-50.
20. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia* 2011 Mar;17(2):296-9.
21. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001 Jul;7 Suppl 2:26-30.
22. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(3):287-305.
23. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(149):153-159.
24. Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, Rivard G, Moineddin R, Babyn PS; Expert Imageing Working Group of The International Prophylaxis Study Group. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia* 2008 Mar;14(2):303-14.
25. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009 Sep;15(5):1168-71.
26. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, Doria AS. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007 May;13(3):293-304.
27. Solimeno L, Goddard N, Pasta G, Mohanty S, Mortazavi S, Pacheco L, Sohail T, Luck J. Management of arthrofibrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16 Suppl 5:115-20.
28. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):20-4.
29. Gilbert MS, Radomisli TE. Management of fixed flexion contracture of the elbow in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):39-42.
30. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia* 2004 Oct;10(Suppl 4):25-9.
31. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia* 2002; 8:372-4.
32. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br* 2010 Aug;92(8):1085-9.
33. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2008 Oct;90 Suppl 2 Pt 2:254-61.
34. Barg A, Elsner A, Hefti D, Hintermann B. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia* 2010;16(4):647-55.
35. Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Sep 1;16(5):822-31.
36. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
37. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(5):989-98.
38. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
39. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:108-12.
40. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
41. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011 May;17(3):383-92.
42. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematoma and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia* 2009;15(1):253-60.
43. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop* 1995;19(4):255-60.
44. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine* 2002 Dec;69(6):556-9.
45. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia* 2009;15(2):448-57.

46. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilia patient. *Haemophilia* 2002a; 8(2):104-11.
47. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, Kumar P, Cherian VM, Viswabandya A, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A - experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia* 2007;13(4):391-4.
48. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia* 2008;14(3):661-664.
49. Lee VN, Srivastava A, PalaniKumar C, Daniel AJ, Mathews V, Babu N, Chandy M, Sundararaj GD. External fixators in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(1):52-57.
50. Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1741-3.
51. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999;5(6):392-6.
52. Serban M, Poenaru D, Pop L, Schramm W, et al. Surgery--a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie* 2009;29(Suppl 1):S39-41.
53. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16(5):747-66.
54. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):418-35.
55. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593 ->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7:930-37.
56. Kempton CL, Soucie JM, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *JTH* 2010 Oct;8(10):2224-31.
57. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998;4(4):558-63.
58. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.
59. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
60. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:752-9.
61. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May; 18(3): 319-25.
62. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia* 2011;17(1):e202-10.
63. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;133:591-605.
64. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al. The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* 1988;71(2):344-8.
65. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1228-36.
66. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15(1):227-39.
67. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
68. Teitel JM, 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.
69. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novoseven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109(2):546-51.
70. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 6):1-7.
71. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009;15(5):1027-31.
72. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011;17(3):494-9.

73. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010;150(5):515-28.
74. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 1:1-22.
75. DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011 Jul;9 Suppl 1:216-25.
76. Hay CR, Dimichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-1344.
77. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, Kordes U, Schneppenheim J, Schneppenheim R. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009 May;29(2):155-7.
78. Arnold DM, Julian JA, Walker IR, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 2006;108(2):460-4.
79. Lee CA, Sabin CA, et al. Morbidity and mortality from transfusion-transmitted disease in haemophilia. *Lancet* 1995;345(8960):1309.
80. Farrugia A, Evers T, Falcou PF, Burnouf T, Amorim L, Thomas S. Plasma fractionation issues. *Biologicals* 2009 Apr;37(2):88-93.
81. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia* 2007 Nov;13(6):697-700.
82. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG; European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia* 2005;11(5):433-7.
83. Farrugia A, Manno CS, Evatt BL. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):47-54.
84. Tapper ML. Emerging viral diseases and infectious disease risks. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 1):3-7.
85. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
86. Mannucci PM, Gringeri A, Savidge G, et al; European-Australian Haemophilia Collaborative Study Group. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of twice-daily zidovudine in asymptomatic haemophiliacs infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Br J Haematol* 1994;86(1):174-9.
87. Ragni MV, Amato DA, LoFaro ML, et al. Randomized study of didanosine monotherapy and combination therapy with zidovudine in hemophilic and nonhemophilic subjects with asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Blood* 1995;85(9):2337-46.
88. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD006517.
89. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6;(10):CD008740.
90. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug 4;(8):CD008651.
91. Denholm JT, Wright EJ, Street A, Sasadeusz JJ. HCV treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with haemophilia and HIV/HCV co-infection. *Haemophilia* 2009;15(2):538-543.
92. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1191-200.
93. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.
94. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011 Mar;8(1):12-22.
95. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Makris M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2006;12(5):473-8.
96. Schulze Zur Wiesch J, Pieper D, et al. Sustained virological response after early antiviral treatment of acute hepatitis C virus and HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;49(3):466-72.
97. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *NEJM* 2012;366(3):216-224.

98. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102(1):78-82.
99. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, Stain AM, Ling S, Blanchette V, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:437-447.
100. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
101. Pillay D, Pereira C, Sabin C, Powell L, Zuckerman AJ, Lee CA. A long-term follow-up of hepatitis B vaccination in patients with congenital clotting disorders. *Vaccine* 1994;12:978-83.
102. Mannucci PM, Gringeri A, Morfini M, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemophiliacs. *Am J Hematol* 1988;29(4):211-4.
103. Buehrer JL, Weber DJ, Meyer AA, et al. Wound infection rates after invasive procedures in HIV-1 seropositive versus HIV-1 seronegative hemophiliacs. *Ann Surg* 1990;211(4):492-8.
104. Monch H, Kosterling H, Schuff-Werner P, et al. Hemophilia A, idiopathic thrombocytopenia and HTLV-III-infection impressive remission after splenectomy: a case report. *Onkologie* 1986; 9(4):239-40.
105. Trieb K, Panotopoulos J, Wanivenhaus A. Risk of infection after total knee arthroplasty in HIV-positive hemophilic patients. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(5):969-70.
106. Ashrani AA, Key NS, Soucie JM, Duffy N, Forsyth A, Geraghty S; Universal Data Collection Project Investigators. Septic arthritis in males with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14:494 -503.
107. Zuber TJ. Knee joint aspiration and injection. *Am Fam Physician* 2002;66(8):1497-500.
108. Tourbaf KD, Bettigole RE, Southard SA. Infection in hemophilia. Local bleeding and prophylactic treatment. *NY State J Med* 1976;76(12):2034-6.
109. Heyworth BE, Su EP, Figgie MP, Acharya SS, Sculco TP. Orthopedic management of hemophilia. *Am J Orthop* 2005 Oct;34(10):479-86.
110. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic surgery of haemophilia in the 21st century: an overview. *Haemophilia* 2002b May;8(3):360-8.