

Consejería de Salud
Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía
Conferencia de Consenso

Uso adecuado de Factor VIII en el tratamiento de la hemofilia A

Revisión de la literatura y puntuaciones de un
panel de expertos sobre uso adecuado de los
diferentes preparados de Factor VIII

Sevilla, noviembre 2000



Luis Montoto 89, 4ª Planta
41071 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)
Teléfono +34 955006838, Fax +34 955006845
Email: aetsa@csalud.junta-andalucia.es

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta
41071 Sevilla
ESPAÑA - SPAIN

Uso adecuado del FVIII en el tratamiento de la Hemofilia A / Eduardo Briones Pérez de la Blanca, José María de Pablos y Carmen Beltrán. -- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2000.

ISBN: 84-923802-7-6

1. HEMOFILIA A / tratamiento 2. FVIII / uso terapéutico 3. PROTEÍNAS RECOMBINANTES / uso terapéutico 4. ANDALUCÍA. I. BRIONES PÉREZ DE LA BLANCA, Eduardo II. DE PABLO, José María III. BELTRÁN, Carmen IV. ANDALUCÍA. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. (ed.)

Autores: Eduardo Briones, José Mª de Pablos y Carmen Beltrán Calvo.

Documentación: Antonio Romero Tabares y Mª Jesús Pérez.

Análisis estadístico: Juan Ramón Lacalle.

Grupo de trabajo: Javier Bautista, Carmen Beltrán Calvo, José María de Pablos, Javier García Rotllán, María José Gutiérrez Pimentel, Teresa Hermosilla Gago, Ángel León Lara, Juan Maldonado, Roberto Sosa Álamo, Francisco Velasco Gimena, Vicente Vicente García y Montserrat Vinuesa Vilella.

Depósito legal: SE-3271/2000

ISBN: 84-923802-7-6

Imprime: TRAMA GESTIÓN S.A.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se mencione explícitamente la fuente.

IMPRESO EN PAPEL RECICLADO

Panel de expertos

- Dr. **Javier Bautista Paloma**. Jefe Servicio de Farmacia. H.U. Virgen del Rocio. Sevilla.
- Dr. **José M^a de Pablos Gallego**. Jefe Serv. Hematología. H. Virgen de las Nieves. Granada.
- Dra. **María José Gutiérrez Pimentel**. Servicio de Hematología. H.U. Virgen de la Nieves. Granada.
- Dr. **Angel León Lara**. Jefe de Servicio Hematología. Hospital Jerez de la Frontera (Cádiz).
- Dr. **Juan Maldonado Eloy – Gracia**. Jefe de Servicio de Hematología. H. U. Carlos Haya. Málaga.
- Dr. **Roberto Sosa Álamo**. Jefe de Sección. Unidad de Hemofilia. H.U. Virgen del Rocio. Sevilla.
- Dr. **Francisco Velasco Gimena**. Servicio de Hematología. H.U. Reina Sofía. Córdoba.
- Dr. **Vicente Vicente García**. Director del Centro Regional de Hemodonación. Murcia.
- Dra. **Montserrat Vinuesa Vilella**. Sección de Coagulación. H.U.V. del Rocio. Sevilla

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
(AETSA)

www.csalud.junta-andalucia.es/orgdep/AETSA

Dirección: José Antonio Valverde Albacete

*Mercedes Loscertales Abril fue directora hasta junio 2000.
Durante su dirección se inició este estudio y se realizó una
parte significativa del mismo.*

Agradecimientos:

Este informe ha sido posible gracias a la colaboración de muchas personas, especialmente de los profesionales que han participado en el grupo de expertos con su trabajo, entusiasmo y aportaciones imprescindibles.

Queremos agradecer la colaboración de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y de la Asociación Andaluza de Hematología, designando además a sus representantes para participar en el panel. También queremos destacar la aportación de Javier García Rotllán, Jefe de Servicio de Protocolos y Procedimientos Asistenciales del Servicio Andaluz de Salud, impulsando y apoyando la conferencia de consenso desde el principio.

Agradecemos a la dirección del Distrito de Atención Primaria Aljarafe que facilitara la incorporación de Carmen Beltrán Calvo al proyecto. Así mismo, Teresa Hermosilla y Javier Rodríguez Vera fueron eficaces colaboradores del proceso junto a todo el personal de AETSA.

ÍNDICE

SUMMARY.....	11
Resumen.....	13
1. Introducción a la conferencia de consenso. ¿Cómo usar este documento?	15
2. Métodos para la conferencia de consenso	17
3. Revisión sistemática.....	19
3.1. Método de la revisión	19
3.2. Evaluación de las Revisiones existentes.....	21
3.3. Revisión sistemática 1997-2000.....	24
3.3.1. Eficacia del FVIII	24
3.3.2. Seguridad viral	24
3.3.3. Desarrollo de inhibidores.....	26
3.3.4. Alteraciones del sistema inmunológico.....	29
Comentarios finales	31
4. Resultados del panel.....	33
5. Recomendaciones generales	37
REFERENCIAS.....	38
Anexo 1	43
Anexo 2.....	44

SUMMARY

Over the last years, very important changes on the treatment of haemophilia A have taken place, to a great extent due to the continuous improvement of plasma products purification methods and to strategies used to minimise viral transmission. At present time, high purity products are available, both from a recombinant and plasma origin. These products have reduced viral transmission known risks to the minimum, being the current concern how to recognise and to deal with predictable risk factors.

This report has been carried out on request of the Andalusian Health Service, which proposed the development of an updated consensus conference about Factor VIII (FVIII) use, considering the new therapeutic possibilities and choices for doctors and patients. The results of this consensus conference are reported with the aim to support and facilitate decision-making process to managers and clinicians related to haemophiliac patient's care.

The consensus methodology chosen was the RAND appropriateness method, using a modified Delphi technique, as it allows to integrate available evidence with expert opinion, also preserving confidentiality and allowing feedback and interaction. Firstly, a systematic review of the literature was carried out, synthesising the most relevant published studies. One important finding of the review is that no randomised clinical trials comparing efficacy of different products (in terms of viral security, inhibitor development or immunological disturbance) have been found. Reported recombinant FVIII benefits are: the lack of case reports of viral transmission until date (with the exception of two sporadic cases of parvovirus transmission), and the subjective possibility of reducing patient's uncertainty, after the viral transmission problems occurred in the 80's. On the other hand, problems concerning its immunogenicity, as inhibitor antibodies development may have raised, apart from a net increase in direct cost derived from treatment.

The results of this review were used to develop a comprehensive list of clinical indications in which choices between different products have to be done. Two meetings of the expert panel to specify clinical indications were held, in which some indications were judged unnecessary, and some unclear expressions were better defined. The first rating round underwent without any interaction, using systematic review as support document. The second round was carried out, after feedback of first round results and discussion of discrepancy issues.

Overall, the panel considered previously untreated patients without HIV infection appropriate indications for recombinant FVIII, both for therapy or profilaxis. In the same way, high purity plasmatic products were considered appropriate for HIV seropositive patients, regardless of previous treatment or severity. The panel were divided

and considered uncertain the indication any product for moderate or severe previously treated patients, without HIV infection.

Finally, the expert group made some general recommendations in regard to haemophilia therapy, as the need to assure double viral inactivation procedures for plasmatic products, and a demonstrated altruistic source. Also, the group remarked the importance to follow the principles of appropriate and rational use of treatments, including active surveillance of any adverse effect and rigorous assessment of future developments. Patient's participation in decision-making processes must be considered as an essential element in treatment and care, and therefore it was proposed to discuss current scientific knowledge and the proposals of this report with patients organisations.

RESUMEN

En los últimos años se han producido cambios muy importantes en el tratamiento de la hemofilia A, motivados en buena medida por la continua mejora de las técnicas de purificación de los derivados plasmáticos y de las estrategias disponibles para minimizar la transmisión viral. En la actualidad, se encuentran disponibles preparados de alta pureza tanto de origen recombinante como de origen plasmático, que han conseguido reducir al mínimo los riesgos conocidos de transmisión viral, siendo la preocupación actual reconocer y solucionar factores de riesgo predecibles.

Este informe se ha realizado a instancias del Servicio Andaluz de Salud, que propuso el desarrollo de una conferencia de consenso de puesta al día sobre la utilización del FVIII, considerando las nuevas posibilidades de tratamiento y de elección para médicos y pacientes. En este documento se recogen los resultados de esta Conferencia de Consenso con el objetivo de servir de apoyo y de referencia para facilitar las decisiones a los gestores y a los profesionales implicados en la atención de los pacientes hemofílicos.

Entre las posibles técnicas de consenso de expertos se eligió el método de adecuación de RAND, mediante técnica Delphi modificada, que permite integrar la evidencia científica disponible con la opinión de los expertos, respetando su confidencialidad, pero permitiendo la interacción y retroalimentación. En primer lugar, se realizó una revisión sistemática de la literatura que sintetiza los estudios más relevantes publicados hasta la fecha, tras haber sido evaluados. De ésta, cabe destacar que no se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de los diferentes preparados en cuanto a seguridad viral, desarrollo de inhibidores o alteraciones inmunológicas. Los beneficios objetivables del Factor VIII recombinante son la ausencia hasta la fecha de casos publicados de transmisión viral (con excepción de dos casos esporádicos de parvovirus), así como la posibilidad subjetiva de reducir la incertidumbre de los pacientes tras los problemas de transmisión viral ocurridos en los años 80. Como contrapartida, podrían haber aumentado los problemas relacionados con su inmunogenicidad y la producción de anticuerpos inhibidores, además de un claro aumento en los costes directos de los tratamientos.

Los resultados de esta revisión fueron utilizados para elaborar un listado detallado de indicaciones clínicas en las que puede ser necesario elegir entre los diferentes preparados. Se realizaron dos reuniones del panel de expertos, en las que se detallaron los escenarios clínicos, decidiéndose eliminar algunas indicaciones que resultan innecesarias y definir mejor términos que no quedaron suficientemente claros. La primera ronda de votación se realizó sin interacción, tomando la revisión sistemática como documento de apoyo y la segunda ronda se realizó tras conocer los resultados de la primera y discutir los aspectos de discrepancia.

En general, el panel consideró adecuada la indicación de Factor VIII recombinante en los pacientes previamente no tratados y sin infección por VIH, tanto para tratamiento como para profilaxis. Asimismo se consideró adecuada la indicación de derivados plasmáticos de alta pureza en los casos con infección VIH, independientemente del tratamiento previo o la gravedad de la hemofilia. El panel se encontró dividido y calificó como dudosa la indicación de cualquiera de los tres factores considerados, en los casos moderados o graves previamente tratados, pero sin infección por VIH.

Finalmente, el grupo de expertos realizó algunas recomendaciones generales respecto al tratamiento de la hemofilia, como la necesidad de asegurar que los derivados plasmáticos hayan sido sometidos a procesos de doble inactivación viral y que procedan de fuentes altruistas. Así mismo se destacó la importancia de seguir los principios de uso adecuado de los medicamentos y facilitar su uso racional, incluyendo la vigilancia activa sobre efectos adversos y la evaluación rigurosa de nuevos desarrollos en el futuro. La participación de los pacientes en la toma de decisiones debe ser considerada como elemento fundamental del tratamiento y los cuidados, por lo que se propone contrastar con las organizaciones de pacientes la situación actual del conocimiento científico y de las propuestas elaboradas.

1. INTRODUCCIÓN A LA CONFERENCIA DE CONSENSO. ¿CÓMO USAR ESTE DOCUMENTO?

En los últimos años se han producido cambios muy importantes en el tratamiento de la hemofilia A, motivados en buena medida por la continua mejora de las nuevas técnicas de purificación de los derivados plasmáticos y de las estrategias disponibles para minimizar la transmisión viral. Los nuevos derivados plasmáticos de alta pureza y la disponibilidad de Factor VIII (FVIII) de origen recombinante (FVIIIr) han generado expectativas importantes, consiguiendo la práctica ausencia de casos de transmisión viral en los últimos años. Como contrapartida podrían haber aumentado los problemas relacionados con su inmunogenicidad y la producción de anticuerpos inhibidores. Estos avances han ampliado las posibilidades de tratamiento y de elección para médicos y pacientes, pero también pueden aumentar los costes, haciendo que las decisiones sean cada vez más complejas.

Buena parte de estos avances ha empezado a estar disponible en nuestro país con posterioridad a la elaboración por el Ministerio de Sanidad (1993) y del Servicio Andaluz de Salud (1994) de documentos de consenso sobre el tratamiento de la hemofilia. Durante este periodo se han seguido publicando multitud de estudios acerca de los resultados obtenidos con diferentes modalidades de tratamiento con preparados de FVIII y se mantienen en este momento varios interrogantes que condicionan el tratamiento de los pacientes con hemofilia A: en cuanto a su indicación, a demanda o como profilaxis, sobre qué tipo de FVIII se debe utilizar (plasmático o recombinante) en cada situación clínica del paciente hemofílico (previamente no tratado, tratado VIH negativo o tratado VIH positivo) y las implicaciones según la gravedad.

Recientemente se produjo un encuentro de expertos en Londres con el propósito de discutir los problemas que afectan a las decisiones sobre alternativas terapéuticas, en particular lo relativo a productos recombinantes o derivados plasmáticos (Meeting Report 2000). Entre sus observaciones finales cabe destacar la velocidad con que se están produciendo nuevos avances, especialmente los derivados de la investigación genética y molecular. Se constata que ningún tratamiento está exento de riesgos por la posibilidad de aparición de agentes hasta ahora desconocidos, que requieren de más investigación y estudios de vigilancia. En comparaciones internacionales se ha constatado una gran variabilidad en la

indicación de los diferentes preparados, influidas por diferentes criterios entre los profesionales y distintas políticas de financiación, que puede originar situaciones de desigualdad y ser un reflejo de las incertidumbres existentes.

Dada la importancia sanitaria y social del problema y ante la aparición de los nuevos preparados, el Servicio Andaluz de Salud planteó la necesidad de realizar una conferencia de consenso sobre la utilización del FVIII en el tratamiento de la hemofilia, que actualice a las anteriores. AETSA se encargó de desarrollar y coordinar la realización de esta conferencia. En este documento se recogen los resultados de esta Conferencia de Consenso y pretende servir de apoyo y de referencia para facilitar las decisiones a los profesionales implicados en la asistencia a los pacientes hemofílicos.

En este documento se presentan los trabajos elaborados por el grupo, incluyendo en primer lugar una revisión sistemática de la literatura que sintetiza los resultados de los estudios más relevantes publicados hasta la fecha, tras haber realizado una evaluación de su relevancia, rigor científico y calidad metodológica. A continuación se detallan los escenarios clínicos acordados por el grupo de expertos en los que es necesario tomar decisiones sobre los preparados y las puntuaciones del panel sobre la adecuación de tratamiento en cada una de ellas. Las calificaciones de adecuación en cada escenario son los principales resultados de la conferencia de consenso y se espera que sirvan como guía de apoyo a la decisión en los diferentes niveles. Estas calificaciones deben entenderse de una forma flexible, pudiendo adaptarse a las circunstancias individuales de cada paciente. Finalmente se recogen algunas recomendaciones generales respecto al abordaje del problema que fueron aportadas por los miembros del panel.

2. MÉTODOS PARA LA CONFERENCIA DE CONSENSO

Entre los métodos de consenso disponibles se decidió seguir el método RAND/UCLA, mediante técnica Delphi modificada, basado en integrar la evidencia científica disponible con el mejor juicio de los expertos (Briones et al, 1996).

Brevemente, y según se recoge en distintas publicaciones (Brook et al 1986, Lacalle et al 1996) los pasos contemplados en el método RAND/UCLA son los siguientes:

1. Revisión sistemática de la literatura relevante.
2. Elaboración de un listado de miniescenarios o indicaciones clínicas que reflejen lo mejor posible los tipos de pacientes que se dan en la práctica cotidiana. Debe abarcar todo el espectro del problema tratado y ser excluyentes entre sí.
3. Selección de los expertos para el panel sobre la base de criterios explícitos.
4. Primera ronda de calificación por los expertos sobre la adecuación de las posibles intervenciones, de forma personalizada y sin interacción.
5. Análisis de datos y agregación estadística de las puntuaciones.
6. Reunión del Panel de Expertos: retroalimentación de puntuaciones, clarificación y discusión de aspectos relevantes y segunda ronda de puntuación

Entre las ventajas que aporta este método frente a otros podemos mencionar:

- permite combinar la confidencialidad en las opiniones de los expertos con la iteración y retroalimentación controlada de la información.
- posibilita el que afloren puntos en los que existen discrepancias o no existen evidencias suficientes para cimentar un acuerdo.
- presenta capacidad para resumir las distintas opiniones utilizando medidas estadísticas

- permite la reproductibilidad y comparación de las conclusiones obtenidas.

Para cada indicación clínica el experto debe señalar su opinión sobre el grado de adecuación de uso, puntuando sobre una escala de uno a nueve. Una **indicación se considerará adecuada cuando los beneficios para el paciente superen por margen suficientemente amplio a los posibles riesgos o consecuencias negativas. Se considerará inadecuada cuando pueda preverse que los riesgos superan a los beneficios.**

En Mayo de 1999 se realizó una **reunión previa** del grupo de expertos para exponer los objetivos del proyecto, discutir su metodología y definir los objetivos. Se acordaron la lista de indicaciones y el formato de los escenarios de calificación, según se recoge en los documentos adjuntos, realizándose aportaciones a la revisión de la literatura. También se acordó centrar el panel en tratamiento a demanda, pero incluyendo de forma separada las indicaciones de tratamiento intermitente y de profilaxis secundaria.

Alternativas Terapéuticas:

- FVIIIr
- FVIII Plasmático alta pureza: Cromatografía de afinidad a la heparina o de intercambio iónico
- FVIII Plasmático alta pureza: Cromatografía de inmuoafinidad (Monoclonal)

El panel consideró que los derivados de pureza intermedia no suponen actualmente una alternativa válida para ninguna indicación, por lo que no se incluyen. Se acordó preguntar específicamente por la adecuación de uso de cada uno de ellos en todos los escenarios clínicos.

Con relación a lo anterior, se planteó la necesidad de elaborar un documento diferenciado y separado de la Conferencia de Consenso que aborde los aspectos organizativos relevantes en Andalucía y que pueden repercutir en la mejora de la atención a los pacientes hemofílicos (p. ej. criterios de derivación a centro de referencia, pautas ante la aparición de inhibidores, requisitos para el tratamiento en domicilio, etc) y tendencias en el futuro.

3. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

3.1. MÉTODO DE LA REVISIÓN

Se realizó una búsqueda de la literatura científica para identificar los estudios más relevantes y pertinentes para contestar las preguntas de investigación planteadas sobre el tratamiento con los diversos preparados de FVIII, recombinante o plasmático, en el tratamiento de la Hemofilia A, y que hubiesen sido publicados con posterioridad a 1991.

La exploración documental para hallar los documentos potencialmente útiles se realizó mediante:

1. Búsqueda automatizada en MEDLINE, EMBASE (*Pharmacoeconomics and diseases management*), Cochrane Library e Índice Médico Español (IME-CD).
2. Búsqueda manual de los índices de publicaciones especializadas: Haemophilia, British Journal of Haematology y Blood.
3. Consulta manual y vía Internet de los catálogos de publicaciones de las agencias de la red INAHTA.
4. Consulta vía Internet de las publicaciones de organizaciones y asociaciones pertinentes.
5. Contacto directo con instituciones.
6. Revisión secundaria de las listas de referencias aparecidas en la literatura relevante recuperada.

Las versiones de MEDLINE y EMBASE (*Pharmacoeconomics & Disease management*) correspondieron a las editadas por SilverPlatter en 1998 y 1999. La consulta se realizó mediante interfaz WinSpirs. La estrategia para MEDLINE fue la siguiente:

MEDLINE: ESTRATEGIA GENERAL PARA FVIII.

- | | | |
|----|---|--|
| #1 | explode "Factor-VIII" | / without-subheadings , administration-and-dosage , adverse-effects , agonists , antagonists-and-inhibitors , cerebrospinal-fluid , classification , contraindications , drug-effects , diagnostic-use , economics , immunology , metabolism , pharmacology , physiology , pharmacokinetics , poisoning , radiation-effects , supply-and-distribution , standards , toxicity , therapeutic-use |
| #2 | "Recombinant-Proteins" | / without-subheadings , administration-and-dosage , adverse-effects , agonists , antagonists-and-inhibitors , blood , cerebrospinal-fluid , classification , contraindications , drug-effects , diagnostic-use , economics , immunology , metabolism , pharmacology , pharmacokinetics , poisoning , radiation-effects , supply-and-distribution , standards , toxicity , therapeutic-use |
| #3 | "Hemophilia"/ all subheadings | |
| #4 | (kogenate or recombinate or monoclate) in ti,nm | |
| #5 | (#1 or #2 or #4) and #3 | |

Cuando fue necesario, y con el fin de obtener documentos realizados con metodología u objetivos concretos, se utilizaron "filtros metodológicos", que consisten en estrategias específicas que se usan en combinación con las estrategias más sensibles que identifican las referencias sujetas a nuestro estudio. En nuestro caso, para las búsquedas en MEDLINE, con el objeto de extraer de ellas las guías de práctica clínica, revisiones, metaanálisis, ensayos clínicos, etc. se utilizaron los filtros metodológicos de la biblioteca del **Institute of Health Sciences**, Oxford, desde [URL:http://www.ihs.ox.ac.uk/library/filters.html](http://www.ihs.ox.ac.uk/library/filters.html) .

Para la consulta en EMBASE se usó esta estrategia:

EMBASE: ESTRATEGIA GENERAL PARA FVIII.

- | | | |
|-----|--|---|
| #1. | "blood-clotting-factor-8"/ all subheadings | |
| #2. | "blood-clotting-factor-8-concentrate"/ all subheadings | |
| #3. | "recombinant-blood-clotting-factor-8"/ all subheadings | |
| #4. | "blood-clotting-factor-8-inhibitor"/ all subheadings | |
| #5. | explode "hemophilia"/ | without-subheadings , complication , clinical-trial , disease-management , drug-resistance , drug-therapy , side-effect |
| #6. | (#1 or #2 or #3 or #4) and #5 | |

De los resultados de las búsquedas automatizadas se eliminaron las referencias a abstracts, editoriales y cartas.

Para la consulta en IME-CD se utilizaron los términos "*Factor VIII*", "*Hemofilia*" y "*Factor VIII recombinante*".

El catálogo de publicaciones de las organizaciones de la red INAHTA se consultó en su formato impreso y a través de la Internet, en el URL:<http://www.inahta.org>.

Las publicaciones del **United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organisation Executive Committee** fueron consultadas y obtenidas por la Internet en el web del **Oxford Haemophilia Centre**, URL:<http://www.medicine.ox.ac.uk/ohc>. De la misma forma se consultaron y obtuvieron las del **Development and Evaluation Committee (DEC)** del **Wessex Institute for Health Research and Development** en URL:<http://www.soton.ac.uk/~dec>.

El catálogo del **Trent Institute for Health Services Research** fue consultado en su web URL:<http://www.shef.ac.uk/uni/academic/R-Z/tihsr/tihsr.htm> y se tomó contacto directo con el instituto para obtener los documentos necesarios. Un documento de esta organización se obtuvo a través del Servicio de Documentación de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.

3.2. EVALUACIÓN DE LAS REVISIONES EXISTENTES.

Se han tomado como punto de partida los siguientes documentos de revisión:

- Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. **Recomendaciones sobre la elección de concentrados plasmáticos de FVIII en la hemofilia A**. En del Río del Busto A y Guerra Romero L, editores. Guías de Práctica Clínica e Informes de Evaluación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1995. P 9-19.
- Amian-Martínez A, Brito-Rodríguez D, García-Escudero A, Gil JL, Gutiérrez-Pimentel M, Martínez-Galiano E et al. **Hemofilia. Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento**. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 1994.
- Alonso C, Arrieta R, Aznar JA, Gómez JL, Magallón M, Medarde A et al. **Recomendaciones sobre la elección de concentrados de FVIII y IX (1996)**. *Sangre* 1997; 42(5): 437-444.

- Alonso C, Aznar JA, Batle M, Magallón M, Moreno M, Serrano MA et al. **Recomendaciones sobre la elección de concentrados en el tratamiento de la hemofilia.** Sangre 1998; 43(5): 470-472.
- Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C et al. **Modern tratment of haemophilia.** Bull WHO 1995; 73:691-701.
- United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organisation Executive Committee (UKHCDO). **Guidelines on therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary coagulation disorders.** (document on line). Oxford: UKMCDO; 1996 (acceded on 98 sep). URL:<http://www.medicine.ox.ac.uk/ohc/guidetop.htm>
- Green C, Akehurst RL. **Recombinant Factor VIII versus Plasma Derived Factor VIII in the Management of Haemophilia A: An Examination of the Cost and Consecuences.** Sheffield: Trent Institute for Health Services Research, Universities of Leicester, Nottingham and Sheffield; 1997.
- Anthony D, Milne R. **On-demand recombinant factor VIII for people with haemophilia A.** Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development ; 1997 Jun. DEC Report No. 71.

De estas revisiones se deduce que existe un amplio consenso en cuanto a la eficacia de todos los productos de FVIII disponibles actualmente, tanto de origen plasmático como recombinante, al ser hemostáticamente equivalentes. La seguridad viral de los preparados de FVIII se señala como uno de los criterios principales de elección entre las distintas alternativas terapéuticas, planteándose las incertidumbres en la investigación disponible y en la posibilidad de aparición de nuevos agentes infecciosos. Se establece que, según los estudios prospectivos publicados, la aparición de inhibidores en los pacientes hemofílicos parece ser independiente del grado de pureza del concentrado o de su procedencia (recombinante o plasmático). Por último, en el último panel de expertos realizado en España (Alonso C et al, 1998) se apuntan como posibles indicaciones más favorables del FVIIIr, el tratamiento de los pacientes hemofílicos que no han recibido tratamiento previo y seronegativos a los distintos marcadores virales.

De igual manera, distintos organismos nacionales e internacionales han revisado la evidencia sobre la utilización del FVIII en sus respectivos países y ámbitos de recomendación. Todos ellos ponen de manifiesto diversas interrogantes planteadas en los estudios que existen acerca de los resultados de la utilización con los distintos tipos de FVIII. Se señala como factor a tener en cuenta, la reducción en la ansiedad de los pacientes hemofílicos y de sus familiares, en aquellos que se encuentran recibiendo tratamiento con

FVIIIr frente a los que reciben derivados plasmáticos.

En el caso del Reino Unido, se produjo un interesante debate a raíz de la publicación de la guía de la Organización de Directores de Centros de Hemofilia (UKHCDO) en 1996, en la que se recomienda el FVIIIr como tratamiento de elección en todos los pacientes, indicando un orden de prioridades para su introducción gradual. Posteriormente, miembros de este grupo pusieron de manifiesto los problemas que se estaban produciendo debido a la elevada variación entre las diferentes decisiones adoptadas en cada una de las áreas sanitarias (“tratamiento por código postal”) (Ludlam 1997). Esta posición fue criticada por varios autores argumentando la baja calidad de los estudios y por la ausencia de evidencia de que el cambio a recombinante produzca beneficios netos en términos de resultados para la salud y el considerable aumento en los costes, que podría tener que detraerse de otras prestaciones. Apuntan que el único beneficio potencial está basado en la valoración subjetiva de riesgos desconocidos y que la opinión a favor puede estar muy influenciada por el enorme sufrimiento padecido por la población hemofílica con la transmisión de los virus de inmunodeficiencia y hepatitis (Anthony 1997, Green 1998).

Evaluación del informe DEC71.

Entre los documentos de revisión antes mencionados, sólo uno ha sido seleccionado como revisión sistemática válida (**DEC report 71, Anthony 1997**), tras ser evaluados mediante criterios, como: descripción de las fuentes consultadas, exhaustividad de la búsqueda, métodos utilizados para seleccionar los estudios, criterios para valorar su calidad metodológica, presentación de resultados, etc. En el Anexo se presenta la lista de evaluación de calidad metodológica de este informe.

El informe se ha considerado válido como revisión sistemática sobre la seguridad y efectividad del tratamiento a demanda con FVIIIr a pacientes con hemofilia A (no tratados, tratados previamente y VIH positivos), finalizando a comienzos de 1997. Se analizan los estudios realizados en cada tipo de pacientes sobre riesgos de infección, desarrollo de inhibidores, alteraciones inmunitarias, influencia sobre el curso de la infección VIH, etc. Se llama la atención sobre las dificultades metodológicas en los estudios de desarrollo de inhibidores por las diferencias en los criterios de inclusión de pacientes, las pruebas de detección, la frecuencia de realización y duración del seguimiento, sin que se hayan encontrado estudios comparativos.

En los estudios de transmisión viral, se seleccionan 5 series de casos con distintos tipos de FVIII, en las que no se encuentran pruebas de transmisión, junto a varios informes de detección aislada de casos: 1 caso de hepatitis C y 2 de hepatitis B con pureza

intermedia y 2 casos de hepatitis C con ultra-alta pureza, junto a varios brotes de hepatitis A. No se han publicado casos con FVIIIr.

En pacientes previamente tratados sólo se localiza un estudio de serie de casos sobre desarrollo de inhibidores tras cambiar a FVIIIr, presentando una incidencia similar a la calculada con otros factores. En pacientes infectados por VIH, sólo se selecciona un estudio de serie de casos tratados con FVIIIr, en el que parece haber un mayor descenso en la concentración de CD4 frente a los seronegativos, aunque con gran variabilidad en los datos. No hay información acerca del efecto sobre la progresión a enfermedad, supervivencia y calidad de vida.

Se concluye que la mayoría de estudios disponibles son series de casos, sin estudios comparativos recombinante vs. plasmático, y por lo tanto el nivel de evidencia disponible es pobre. El único dato que sugiere que el FVIIIr puede ser más beneficioso es la ausencia de informes de casos de transmisión viral (aunque existen riesgos potenciales) y la reducción de ansiedad para el paciente y sus familias. Dado que el riesgo de transmisión de virus desconocidos es incuantificable, las decisiones reflejarán los valores de los que tomen estas decisiones y los recursos disponibles, tanto como la evidencia.

Dado que la revisión anterior no cubre todos los aspectos planteados en esta conferencia de consenso y que era necesario actualizarla, se presentan a continuación la síntesis de estudios y los resultados de la búsqueda no cubiertos en el documento anterior.

3.3. REVISIÓN SISTEMÁTICA 1997-2000.

3.3.1. EFICACIA DEL FVIII:

¿El FVIIIr es igual de eficaz que los derivados plasmáticos de FVIII?

La información respecto a la eficacia del FVIIIr, referida tanto a aspectos farmacodinámicos (aclaramiento plasmático del producto) (White G.C. y col.1997), como clínicos (capacidad para resolver con éxito episodios de sangrado; eficacia como profilaxis y en situaciones especiales como cirugía) permite asegurar que este tipo de factores son igualmente eficaces en el control de las situaciones clínicas en las que se ha ensayado que los preparados de FVIII derivados del plasma humano (White G.C. y col. 1997; Aygören-Pürsün E. Y col,1997; Bray G.L.1995, Abildgaard D y col, 1995, Smid WM 1995).

3.3.2. SEGURIDAD VIRAL:

¿Cuál es el riesgo de que el tratamiento con FVIII plasmático monoclonal ocasione infecciones virales a los hemofílicos a los que se le ha administrado?

¿Cuál es el riesgo de que el tratamiento con FVIII plasmático de intercambio iónico ocasione infecciones virales a los hemofílicos a los que se le ha administrado?

¿Cuál es el riesgo de que el tratamiento con FVIIIr ocasione infecciones virales a los hemofílicos a los que se le ha administrado?

El primer comentario que se debe de hacer en este apartado es referido al planteamiento de las interrogantes dado que, el riesgo de transmisión viral a partir de productos derivados del plasma humano no depende tanto del grado de pureza sino de la aplicación de métodos de inactivación viral.

Los modernos concentrados de FVIII de origen plasmático están sometidos a procedimientos de inactivación viral, los métodos de eliminación de virus que actualmente se aplican son:

- Calor seco a 80° C durante 72 h.;
- Pasteurización a 60° C durante 10 h.;
- Vapor caliente a presión (60° C; 1.160 mbar durante 10 h.
- Solvente detergente (S/D).

La eficacia de estos métodos para los distintos tipos de virus puede resumirse de la siguiente manera:

1) Cualquiera de estos métodos es altamente efectivo para la eliminación del virus VIH (Berntorp E 1996)

2) Se muestran parcialmente efectivos en la destrucción de virus de la hepatitis, habiéndose comunicado transmisiones ocasionales de hepatitis B y C en productos pasteurizados o tratados con vapor caliente (Mannucci P.M., 1995). Se han notificado pequeños brotes de infección por virus de la hepatitis A en Europa, Sudáfrica y Estados Unidos relacionados con el uso de concentrados plasmáticos de FVIII con inactivación viral por S/D (Vermilen J 1994, Soucie 1998).

3) Actualmente se han introducido en el mercado productos de origen plasmático con dobles métodos de inactivación viral que podrían suponer un incremento en los márgenes de seguridad, no habiéndose descrito seroconversiones hasta la actualidad. (Auerswald y col. 1995; Müller G. Y col, 1997; Rokieka R y col. 1997; Stender S y col. 1997; Powell J.S. y col, 1997)

4) Estos métodos no previenen la transmisión de virus con envuelta no lipídica resistentes al calor (parvovirus B19) (Santagostino 1994, Santagostino 1997, Mauser-Bunschoten 1998).

5) El uso de plasma doméstico junto con las recientes normativas en materia de seguridad viral de los hemoderivados, como es la obligación de someter a cuarentena todas las unidades de plasma obtenidas, pueden añadir otro margen extra de seguridad a estos preparados.

6) La presencia de sustancias biológicas de origen humano, como es la albúmina, como elementos estabilizantes de la molécula de FVIIIr, obliga a someter a estas sustancias a los mismos procedimientos de inactivación viral que se aplican a los derivados de FVIII de origen plasmático. No obstante, los estudios de farmacovigilancia referidos a preparados recombinantes de FVIII parecen indicar que se trata de productos altamente seguros, no habiéndose comunicado la aparición de seroconversiones para virus de hepatitis o VIH (Abildgaard D. y col. 1995; Bray GL, y col. 1995; White II G.C. y col, 1997), no así para el parvovirus B19 para el que se han descrito casos de seroconversión (Aygören-Pürsün E, y col. 1997).

Dado el sustrato para la producción de proteínas recombinantes, que en el caso del FVIII son células de hamster, queda por resolver el tema de posibles transmisiones de virus animales o de virus desconocidos hasta ahora.

La posibilidad teórica de transmisión de enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ) a través de transfusiones ha sido examinada ampliamente, desde el incremento de casos relacionados con el consumo de productos de origen bovino. No hay pruebas de que el agente se transmita por productos del plasma ni se han encontrado relaciones causales entre ECJ y hemofilia hasta el momento (Adamson 1995). Sin embargo, se considera necesario mantener la vigilancia sobre ésta u otras posibles infecciones que puedan ser transmitidas por estos productos.

7) Tomando como base el estado del arte en materia de seguridad viral de los distintos preparados se ha dicho (Vicente V, 1996):..." Existe un amplio nivel de seguridad en los preparados existentes en nuestro medio para el tratamiento de la hemofilia A. La combinación de un doble método de inactivación vírica, S/D y calor, elimina el riesgo de transmisión de partículas sin envoltura lipídica. La evidencia clínica acumulada en los últimos años nos indica que la seguridad en cuanto a la capacidad infectiva de los factores recombinantes es muy importante, aunque realmente no sabemos, y posiblemente sea muy difícil de aclarar, el margen real de seguridad –si es que existe- respecto de los productos derivados del plasma sometidos a los modernos procesos de inactivación vírica".

8) Mediante eliminación del dominio B de la cadena polipeptídica de FVIII, se han conseguido moléculas con propiedades farmacocinéticas similares a las del FVIII de origen plasmático y con una estabilidad muy satisfactoria en ausencia de albúmina (Berntorp E, 1997)

3.3.3. DESARROLLO DE INHIBIDORES:

¿ Cuál es la incidencia o prevalencia de aparición de inhibidores en pacientes hemofílicos cuando se les administra FVIII monoclonal?

¿Cuál es la incidencia o prevalencia de aparición de inhibidores en pacientes hemofílicos cuando se les administra FVIII de intercambio iónico?

¿Cuál es la incidencia o prevalencia de aparición de inhibidores en pacientes hemofílicos cuando se les administra FVIIIr?

El desarrollo de inhibidores es una de las complicaciones más graves que puede presentarse en el tratamiento de la hemofilia. La elevada prevalencia presentada por algunos estudios con productos ultrapurificados y especialmente con FVIIIr, motivó la sospecha de que estos productos pudieran condicionar una mayor incidencia. No parece un juicio temerario decir que, quizás, se hubiera aceptado una posible mayor prevalencia de anticuerpos anti-FVIII en pacientes hemofílicos tratados con FVIIIr, asumiendo el hecho como un mal menor, a cambio de ganar un real o hipotético margen de seguridad viral.

Sin embargo, existía una gran dificultad para comparar los estudios por sus diferencias en las características de los pacientes y los métodos de medición de la aparición de inhibidores.

Las distintas prevalencias de anticuerpos anti-FVIII, en varias series publicadas, se muestran en la siguiente **Tabla I** (Guérois C y col, 1995; Alendort L, 1994).

Del análisis de la tabla que se presenta, parece desprenderse que los productos recombinantes tienen una mayor tendencia a generar anticuerpos anti-FVIII. Como explicación a estas observaciones se ha aducido que el ultra-intercambio iónico de estos productos puede constituir un estímulo más provocativo para el sistema inmune o que, diferencias sutiles entre el FVIIIr y el normal, como es el grado de glucosilación de la molécula, puedan generar el reconocimiento inmune y la aparición de anticuerpos (Alendort L, 1994).

El hecho de que algunos de estos estudios sean retrospectivos y otros prospectivos hace que no sean comparables entre si (Hay C.R.M, 1999). Por otra parte, el reconocimiento de otros factores de riesgo para generar inhibidores, intrínsecos al huésped y distintos al tipo de factor utilizado, (Ehrenforth S. y col, 1992; Alendort I, 1994; Hay C.R.M., 1999; Gilles J y col, 1997) se ha invocado como posible explicación para justificar las diferencias encontradas.

En pacientes previamente tratados se localizan menos estudios, destacando uno realizado en nuestro país con FVIII de alta pureza y doble inactivación viral en pacientes previamente tratados. Con un seguimiento medio de 16 meses, no se detectó la aparición de ningún inhibidor (0/48 pacientes-año, límite superior del intervalo de confianza 77/1000 pacientes-año) (Aznar JA, 1998).

TABLA I		
PRODUCTO	Nº PACIENTES (GRAVEDAD)	Nº CON INHIBIDOR (PORCENTAJE)
Derivados plasmáticos de pureza intermedia	46 (1-5%)	15 (33%)
	27 (<1%)	14 (52%)
	66 (<1%)	5 (7,5%)
	89 (<1%)	25 (28%)
Intercambio iónico		
Hemofil M	23 (<3%)	2 (9%)
Monoclate P	17 (<5%)	3 (18%)
HPSD-VIII	7 (<5%)	1 (14%)
HPSD-VIII	56 (<1%)	5 (9%)
Recombinantes		
Recombinante	71 (< 2%)	17 (24%)
Kogenate	64 (2-5%)	16 (25%)
	49 (<2%)	14 (29%)
	62 (<2%)	17 (27%)

Los factores de riesgo más importantes que influyen en la aparición de inhibidores son los que a continuación se seleccionan:

- Edad: entre ocho meses y seis años
- Severidad: Más prevalencia en hemofilia severa que en hemofilia moderada o leve.
- Tipo de lesión molecular: Se presenta en la **Tabla II**:

Tabla II	
Defecto genético	% de inhibidores
Inversiones	40 %
Mutaciones Puntuales	
<i>Non sense</i>	59 %
<i>Missense</i>	14 %
Deleciones	
Grandes	27 %
Pequeñas	9 %

A la luz de los conocimientos actuales, puede cuestionarse la validez de los resultados de buena parte de la literatura sobre inhibidores, al no haber considerado algunos de estos factores de riesgo, o presentar claras diferencias entre los grupos de pacientes comparados. Revisiones más recientes de los estudios publicados, señalan que cuando se trata de comparar de forma homogénea los estudios, la prevalencia de inhibidores parece bastante similar entre distintos preparados. Por ejemplo, en hemofílicos graves previamente no tratados con FVIIIr la prevalencia de inhibidores de alta respuesta es similar a la de estudios comparables realizados con derivados plasmáticos (Scharrer I., 1999)

Algún autor, recientemente, se ha expresado en los siguientes términos (Hay C.R.M., 1999): "Aunque existe un consenso en cuanto a que, probablemente, el FVIIIr no se asocia a un mayor riesgo de generar inhibidores, el debate continúa", añadiendo: "Esta cuestión puede que nunca sea resuelta satisfactoriamente dado que casi todos los niños con hemofilia A son tratados actualmente con FVIIIr".

Sólo estudios aleatorizados y controlados doble ciego, que posibiliten comparar pacientes similares en cuanto a los factores de riesgo conocidos, podrían establecer con más precisión posibles diferencias en el riesgo de desarrollar un anticuerpo anti-FVIII.

3.3.4. ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

¿Qué tipo de FVIII (plasmático monoclonal, plasmático de intercambio iónico o recombinante) ocasiona un menor daño al sistema inmune (expresado en alteración o no del nivel de CD4) en los pacientes hemofílicos?

El análisis del daño al sistema inmune, en pacientes hemofílicos sometidos a exposición reiterada de aloantígenos contenidos en proteínas foráneas contaminantes en productos de baja pureza frente a aquellos de intercambio iónico y recombinantes, ofrece resultados muy conflictivos y difíciles de valorar. Muchos estudios llevados a cabo en pacientes seropositivos para VIH, destinados a aclarar el impacto de estos productos sobre su status inmunológico y la progresión del SIDA, se han realizado en pacientes también seropositivos para Virus de la Hepatitis C (VHC), planteándose la duda de si tal afectación del sistema inmune es debida al tratamiento de reposición o a cambios inmunológicos dependientes de la propia infección, (Berntorp E, 1996). En otros casos, los estudios se han efectuado sobre un limitado número de pacientes y/o han sido de corta duración.

Por lo tanto, para intentar valorar con exactitud el impacto que la pureza de los diferentes preparados ejerce sobre el sistema inmune, es necesario establecer tres categorías:

- 1) Impacto de los distintos preparados de FVIII sobre el sistema inmune de pacientes seronegativos para VIH y seronegativos para virus de la hepatitis.
- 2) Impacto de los distintos preparados de FVIII sobre el sistema inmune de pacientes seropositivos para VIH.
- 3) Impacto de los distintos preparados de FVIII sobre el sistema inmune de pacientes seronegativos para VIH y seropositivos para VHC.

Y adicionalmente:

Influencia de los distintos preparados de FVIII sobre la progresión a SIDA en pacientes seropositivos para VIH

- 1) Impacto de los distintos preparados de FVIII sobre el sistema inmune de pacientes **seronegativos para VIH y para virus de la hepatitis**: Estudios realizados en pacientes seronegativos para VIH; VHC y VHB tratados con preparados de FVIII monoclonal no muestran alteraciones del sistema inmune en términos de reducción de la población de linfocitos CD4+ (Evans J.A. y col. 1991; Funk M y col. 1993).
- 2) Impacto de los distintos preparados de FVIII sobre el sistema inmune de pacientes **seropositivos para VIH**: se ha planteado la hipótesis de que a mayor pureza del FVIII administrado, más lenta la reducción en los niveles de CD4.

No se han encontrado estudios comparativos de FVIIIr frente a ningún derivado plasmático. Sólo un estudio de serie de casos comparó el efecto sobre el sistema inmune, en pacientes seropositivos y seronegativos para VIH, de un único preparado de FVIIIr. No detecta cambios en aquellos pacientes seronegativos y sí una discreta aunque significativa reducción de niveles de CD4+ en pacientes seropositivos (Mannucci P.M y col. 1994).

Otro estudio de farmacovigilancia sobre pacientes VIH positivo en las clínicas de hemofilia de Canadá, no encontró diferencias significativas en los niveles de CD4 o indicadores de progresión SIDA, tras cambiar de factor plasmático de pureza intermedia a recombinante (Teitel JM, 1998).

Estudios en pacientes seropositivos para VIH comparando el efecto de preparados de FVIII monoclonal con los de pureza intermedia parecen coincidir en el hecho de que, en este tipo de pacientes, los niveles de células CD4+ se ven más reducidos en el grupo de pacientes tratados con productos de pureza intermedia que el grupo de pacientes tratados con preparados de tipo monoclonal (de Biasi y col. 1991; Seremetis S. y col. 1993, Varon D 1994).

Un estudio prospectivo de cohortes de buena calidad metodológica con tres años de seguimiento comparó FVIII de tipo monoclonal frente a intercambio iónico, encontrando que las cifras de CD4 tendían a disminuir de forma similar en ambos grupos, con

una supervivencia y uso de anti-retrovirales que no fue significativamente distinta (Hay CR 1998). Estos hallazgos podrían indicar un determinado grado de participación de la propia infección en el nivel de CD4+, independiente del tipo de FVIII utilizado.

- 3) Impacto de los distintos preparados de FVIII sobre en sistema inmune de pacientes **seronegativos para VIH y seropositivos para VHC**: Un extenso estudio, en cuanto a número de pacientes (66) y en cuanto a tiempo de seguimiento (25 años) en pacientes seronegativos para VIH y seropositivos para VHC, tratados con productos derivados del plasma monoclonal, ha mostrado la ausencia de variaciones en los niveles de CD4; CD8 e inmunoglobulinas durante el periodo de seguimiento.
- 4) Influencia de los distintos preparados de FVIII sobre la progresión del SIDA en pacientes seropositivos para VIH: La **Tabla III** (Berntorp E, 1996) muestra los estudios de progresión a SIDA en hemofílicos, principalmente tratados con FVIII monoclonal, comparados con otros grupos de riesgo. Tanto pacientes hemofílicos como otros grupos de riesgo tienen unas tasas similares de progresión a SIDA.

Tabla III: Tasa de progresión a SIDA (%)					
Estudio	Periodo Incubación (años)	Hemofílicos	Receptores de Transfusiones	ADVP	Homo-sexuales
Giesecke	5	5	29		
Goedert	8	13,2-43,7			
Lee	8	40			
Bacchetti	8				39
Jason		21			27
Berntorp	7	20	40	20	50

COMENTARIOS FINALES

1. De la documentación revisada, parece desprenderse que en algunos aspectos importantes del problema no existen estudios o no son de calidad suficiente para establecer recomendaciones completamente fundadas. De hecho no se han encontrado estudios comparativos entre FVIIIr y otras alternativas
2. Los estudios analizados y los publicados con posterioridad al informe DEC, no parecen modificar las conclusiones, aunque sí completarlas en algunos aspectos.

3. Con los datos anteriores, el único beneficio objetivable en la actualidad de la administración de FVIIIr es la ausencia de casos publicados de transmisión viral y la menor probabilidad, posible pero no contrastada, de contraer infecciones virales transmitidas por vía plasmática hasta ahora desconocidas.

4. RESULTADOS DEL PANEL

La reunión del panel se celebró el 28 de Junio de 2000. Se presentaron a los panelistas los resultados de la primera ronda, con las puntuaciones obtenidas por cada una de los escenarios y la calificación, según los criterios preestablecidos, de adecuado, inadecuado y dudoso.

Se discutieron algunos aspectos, en especial en cuanto a la clarificación de términos y los criterios seguidos en las puntuaciones, así como sobre las reflexiones realizadas por algunos panelistas. Tras el debate mantenido se decidió realizar las siguientes modificaciones:

- Se decide **eliminar las indicaciones de tratamiento intermitente** por considerarlo innecesario, permaneciendo las indicaciones de profilaxis secundaria.
- En los casos de **hemofilia leve** se acuerda que la puntuación se hará sobre la elección del factor para aquellos **casos excepcionales** en que se requiera tratamiento, como en intervenciones quirúrgicas de alto riesgo hemorrágico. Esta decisión es independiente de la indicación de tratamiento farmacológico que sea adecuada en estos pacientes (desmopresina DDAVP, antifibrinolíticos, etc.).
- **Tratamiento desconocido:** aunque los miembros del panel coinciden en que se trata de situaciones muy infrecuentes, se mantienen las indicaciones por mantener la exhaustividad.
- El término “**con tratamiento previo**” debe entenderse como cualquier tipo de tratamiento, considerando la decisión en cada escenario. Debe entenderse por oposición a “sin tratamiento previo” y no implica que plantee un cambio de tipo de producto.

A continuación se presentan las tablas con el resumen de los resultados finales del panel en cada una de las indicaciones, pudiéndose encontrar todas las puntuaciones de la primera y segunda ronda en el Anexo 2.

En general, se consideró adecuada la indicación de FVIII recombinante en los pacientes previamente no tratados y sin infección por VIH, tanto para tratamiento como para profilaxis. El panel se encontró dividido y se obtuvo una calificación de dudosa la indicación de cualquiera de los tres factores considerados en los casos moderados o graves previamente tratados, pero sin infección por VIH.

En los pacientes con infección por VIH el panel calificó como adecuado cualquiera de los dos tipos de factor plasmático considerados, independientemente del tratamiento previo o de la gravedad de la hemofilia.

Algunos escenarios poco frecuentes recibieron la calificación de dudosos, como el caso de pacientes con tratamiento desconocido y hemofilia leve, o en la profilaxis de pacientes leves sin tratamiento previo, VIH positivo, o con tratamiento previo o desconocido.

FACTOR VIII

TRATAMIENTO. En cada casilla se presenta el tipo de factor (CII: Cromatografía de intercambio iónico, M: Monoclonal; R: recombinante), la puntuación de adecuación de uso obtenida en la escala 1-9, su desviación y la calificación (In: Inadecuado; A: Adecuado; D: dudoso (*))

		Leve (§)	Moderada	Grave
Sin tto. Previo	Sin VIH	CII: 1,0 (DS:0,4) In M: 1,0 (DS:0,5) In R: 9,0 (DS:0,3) A	CII: 1,0 (DS:1,3) In M: 1,5 (DS:1,5) In R: 9,0 (DS:0,6) A	CII: 2,0 (DS:2,4) In M: 2,0(DS:2,5) In R: 9,0(DS:0,3) A
	Con VIH	CII: 7,5(DS:2,4) A M: 7,5(DS:1,8) A R: 3,0(DS:1,9) In	CII: 7,5(DS:2,4) A M: 8,0(DS:1,8) A R: 3,0(DS:1,8) In	CII: 8,5(DS:0,8) A M: 8,0(DS:0,5) A R: 3,0(DS:1,8) In
Con tto. Previo	Sin VIH	CII: 1,0(DS:1,0) In M: 1,5(DS:1,1) In R: 6,5(DS:2,3) A	CII: 2,0(DS:1,6) In M: 2,5(DS:2,1) In R: 5,0(DS:2,0) D	CII: 5,0(DS:3,1) D M: 5,0(DS:3,3) D R: 6,0(DS:2,4) D
	Con VIH	CII: 7,5(DS:2,5) A M: 6,5(DS:2,5) A R: 1,5(DS:2,7) In	CII: 8,0(DS:1,6) A M: 8,0(DS:1,5) A R: 1,0(DS:1,4) In	CII: 8,0(DS:1,0) A M: 8,5(DS:1,3) A R: 1,5(DS:1,5) In
Tto. Desconocido	Sin VIH	CII: 1,0(DS:0,9) In M: 1,0(DS:0,5) In R: 7,0(DS:2,1) A	CII: 1,5(DS:1,4) In M: 2,0(DS:1,9) In R: 9,0(DS:1,4) A	CII: 2,0(DS:2,4) In M: 2,0(DS:2,5) In R: 9,0(DS:0,9) A
	Con VIH	CII: 5,5(DS:2,3) D M: 5,5(DS:2,8) D R: 3,0(DS:1,4) In	CII: 7,0(DS:1,3) A M: 8,0(DS:1,0) A R: 3,0(DS:1,4) In	CII: 8,0(DS:1,3) A M: 8,9(DS:0,9) A R: 2,5(DS:2,0) In

(*) La calificación de dudoso implica que la mediana de las puntuaciones de los panelistas se encuentra entre 4 y 6, indicando que no existe una clara superioridad de la alternativa considerada.

(§) La indicación en hemofilia leve sólo fue considerada para casos excepcionales en que se requiera tratamiento urgente, como en situaciones de alto riesgo hemorrágico.

PROFILAXIS

En cada casilla se presenta el tipo de factor (CII: Cromatografía de intercambio iónico, M: Monoclonal; R: recombinante), la puntuación de adecuación de uso obtenida en la escala 1-9, su desviación y la calificación (In: Inadecuado; A: Adecuado; D: dudoso (*))

		Leve (§)	Moderada	Grave
Sin tto. Previo	Sin VIH	CII: 1,0(DS:0,4) In M: 1,0(DS:0,5) In R: 9,0(DS:2,1) A	CII: 1,5(DS:1,3) In M: 1,5(DS:1,4) In R: 9,0(DS:2,1) A	CII: 2,0(DS:2,1) In M: 2,0(DS:2,4) In R: 9,0(DS:0,3) A
	Con VIH	CII: 6,0(DS:2,9) D M: 5,5(DS:2,8) D R: 2,0(DS:2,3) In	CII: 7,0(DS:2,0) A M: 7,0(DS:2,0) A R: 2,5(DS:2,4) In	CII: 7,0(DS:1,3) A M: 2,0(DS:1,4) A R: 2,5(DS:2,3) In
Con tto. Previo	Sin VIH	CII: 1,0(DS:1,5) In M: 1,5(DS:2,9) In R: 3,5(DS:3,0) D	CII: 2,0(DS:1,8) In M: 2,5(DS:2,5) In R: 6,0(DS:2,4) D	CII: 5,5(DS:2,9) D M: 7,5(DS:2,8) D R: 6,5(DS:2,4) A
	Con VIH	CII: 6,0(DS:3,0) D M: 5,0(DS:2,4) D R: 1,0(DS:0,9) In	CII: 7,5(DS:1,6) A M: 7,5(DS:1,6) A R: 1,0(DS:1,5) In	CII: 8,5(DS:1,0) A M: 8,5(DS:1,1) A R: 2,5(DS:1,6) In
Tto. Desconocido	Sin VIH	CII: 1,0(DS:0,4) In M: 1,0(DS:1,1) In R: 8,5(DS:2,1) A	CII: 1,5(DS:1,4) In M: 1,5(DS:2,1) In R: 9,0(DS:1,1) A	CII: 2,0(DS:1,9) In M: 2,5(DS:3,1) D R: 9,0(DS:0,8) A
	Con VIH	CII: 5,0(DS:2,4) D M: 5,0(DS:1,8) D R: 2,5(DS:1,8) In	CII: 7,0(DS:1,4) A M: 6,5(DS:1,8) A R: 2,0(DS:1,8) In	CII: 8,5(DS:1,0) A M: 8,0(DS:1,4) A R: 2,0(DS:1,6) In

(*) La calificación de dudoso implica que la mediana de las puntuaciones de los panelistas se encuentra entre 4 y 6, indicando que no existe una clara superioridad de la alternativa considerada.

(§) La indicación en hemofilia leve sólo fue considerada para casos excepcionales en que se requiera tratamiento urgente, como en situaciones de alto riesgo hemorrágico.

5. RECOMENDACIONES GENERALES

Se recogen a continuación algunas aportaciones de carácter general, realizadas mediante aprobación por los miembros del grupo de expertos, aunque no se realizó un proceso de consenso formal, como el expuesto anteriormente.

- En las decisiones de adquisición y uso de derivados plasmáticos es muy importante tener en cuenta la procedencia del plasma. Se recomienda tomar las medidas posibles para asegurar que han sido sometidos a procesos de doble inactivación viral y que procedan de fuentes altruistas.
- El panel se muestra de acuerdo en que la hemofilia leve debe tratarse farmacológicamente con las alternativas disponibles que han demostrado eficacia.
- La situación serológica respecto a la hepatitis C debe ser incluida como un elemento importante en las decisiones.
- La organización de la prescripción y la dispensación debe seguir los principios de uso adecuado de los medicamentos y contribuir al uso racional de los recursos.
- De la información disponible actualmente se desprende que los productos recombinantes no están exentos de riesgos e incertidumbres y que es necesario mantener la vigilancia activa en este campo.
- Se aconseja la derivación a los centros especializados de los casos en los que se produce aparición de inhibidores, dada su complejidad y necesidad de técnicas muy específicas.
- La rapidez de los cambios en el tratamiento de la hemofilia hace aconsejable evaluar periódicamente la información disponible y proponer áreas de investigación en nuestro medio como: estudios de farmacovigilancia sobre efectos adversos o inesperados y estudios sobre las actitudes y nivel de incertidumbre de los pacientes y sus familias.
- La participación de los pacientes en la toma de decisiones debe ser considerada como elemento fundamental del tratamiento y los cuidados. Se propone someter este documento de consenso a la consideración de las organizaciones de pacientes, haciéndolos partícipes de la situación actual del conocimiento científico y de las propuestas elaboradas.

REFERENCIAS

- Abildgaard CF, Hurst D. Recombinant FVIII (Kogenate) treatment of previously untreated patients (PUPS) with hemophilia A: update of safety, efficacy and inhibitor development after five study years (abstract). Abstracts of XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1995 11-16 Junio; Jerusalén, Israel. *Thromb Haemost* 1995; 73: 1012.
- Adamson JW, Hollinger FB, Snyder EL, Bianco C. Challenges to transfusion medicine: infectious and immunologic complications of blood transfusions. In: *Haematology 1995, Education Programme*. Washington: American Society of Haematology; 1995. p. 82-92.
- Alendort L. Inhibitors in Hemophilia patients: Current Status and management. *Am J Hematol* 1994; 47: 208-17.
- Alonso C, Arrieta R, Aznar JA, Gómez JL, Magallón M, Medarde A et al. Recomendaciones sobre la elección de concentrados de FVIII y IX (1996). *Sangre* 1997; 42: 437-44.
- Alonso C, Aznar JA, Batle M, Magallón M, Moreno M, Serrano MA et al. Recomendaciones sobre la elección de concentrados en el tratamiento de la hemofilia. *Sangre* 1998; 43: 470-2.
- Amian-Martínez A, Brito-Rodríguez D, García-Escudero A, Gil JL Gutiérrez-Pimentel M, Martínez-Galiano E et al. Hemofilia. Protocolo de Diagnostico y Tratamiento. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 1994.
- Anthony D, Milne R. On-demand recombinant factor VIII for people with haemophilia A. Southamton: Wessex Institute for Health Research and Development; 1997 Jun. DEC Report No. 71.
- Auerswald G, Goudeau A, Preston FE, Rosendaal FR, Vermeylen J: First report of a prospective multinational pharmacovigilance study for hemophilia A patients treated with a new double inactivated factor VIII concentrate, OCTAVI SDPLUS (abstract). Abstracts of XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1995 11-16 Junio; Jerusalén, Israel. *Thromb Haemost* 1995; 73: 1016.
- Aygören-Pürsün E, Scharrer I. A multicenter pharmacovigilance study for the evaluation of the efficacy of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. *Thromb Haemost*. 1997; 78: 1352-6.

- Aznar JA, Lorenzo JI, Molina R, Haya S, Querol F, Dasi MA. Zero incidence of inhibitor development in previously treated haemophilia A, VIH-negative patients upon exposure to a plasma-derived high-purity and double viral inactivated factor VIII concentrate. *Haemophilia* 1998; 4: 731-38.
- Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull WHO* 1995; 73: 691-701.
- Berntorp E. Why prescribe highly purified factor VIII and IX concentrates?. *Vox Sang* 1996; 70: 61-68.
- Berntorp E. Second generation, B domain deleted FVIII Thromb Haemost 1997; 78: 256-60.
- Bray G-L, Schroth P, Lynes M, Buckwalter C, Lee ML, Gomperts ED. Results from the Recombinate (recombinant factor VIII) study of previously untreated patients with hemophilia A: a 4,5 year follow-up report (abstract). Abstracts of XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1995 11-16 Junio; Jerusalén, Israel. *Thromb Haemost* 1995; 73; 1013.
- Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Kosecoff J, Park, RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Tech Ass Health Care* 1986; 1: 53-63.
- Briones E, Marín I, Álvarez R, Reyes A. Fundamentos del consenso en el ámbito de las ciencias de la salud. En Berra de Unamuno, A. Marín León, I., Alvarez gil, R., (eds.). Metodología de consenso de expertos en Medicina. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 1996.
- De Biasi R, Rocino A, Maraglia E, Mastrullo L, Quirino AA. The impact of a very high purity factor VIII concentrate on the immune system of human immunodeficiency virus infected hemophiliacs: A randomized, prospective, two-year comparison with an intermediate purity concentrate. *Blood* 1991; 78: 1919-22.
- Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Linde R, Funk M, Gungor T et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594-8.
- Evans JA, Pasi KJ, Williams MD, Hill FG. Consistently normal CD4+, CD8+ levels in haemophilic boys only treated with a virally safe factor VIII concentrate (BLP 8Y). *Br J Haematol* 1991; 79: 457-61.
- Funk M, Ebener U, Kreuz W. Immune status of VIH and HVC negative haemophiliacs treated with intermediate-purity factor VIII concentrates. *Lancet* 1993; 342: 933-4.
- Gilles JGG, Jacquemin MG, Saint-Remy JMR. Factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; 78: 641-6.

- Green C, Akehurst R. New therapeutic products and difficult decisions. The case of recombinant factor VIII in the management of haemophilia A. *J Public Health Med* 1998; 20: 137-8.
- Green C, Akehurst RL. Recombinant factor VIII Versus Plasma Derived factor VIII in the Management of Haemophilia A: An Examination of the Cost and Consequences. Sheffield: Trent Institute for Health Services Research, Universities of Leicester, Nottingham and Sheffield; 1997. Guidance Note for Purchasers: 97/04.
- Guérois C, Laurian Y, Rothschild C, Parquet-Gernez A, Duclos AM, Negrier C et al. Incidence of factor VIII inhibitor development in severe hemophilia A patients treated only with on brand of highly purified plasma-derived concentrate. *Thromb Haemost* 1995; 73: 215-8.
- Hay CRM. Why do inhibitors arise in patients with haemophilia A? *Br J Haematol* 1999; 105; 584-90.
- Lacalle JR, Pastor L, Reyes A, Pérez M, Álvarez R. Metodología Delphi aplicada a la evaluación de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. En Berra de Unamuno, A. Marín León, I., Álvarez Gil R, editores. Metodología de consenso de expertos en Medicina. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 1996.
- Ludlam CA, Hay CRM, Dolan G. Treatment for haemophilia by postcode. *Br Med J* 1997; 314: 749.
- Mannucci PM, Brettler DB, Aledort LM, Lusher JM, Abildgaard CF, Schwartz RS, et al. Immune status of human immunodeficiency virus seropositive and seronegative hemophiliacs infused 3.5 years with recombinant factor VIII. *Blood* 1994; 83: 1958-62.
- Mannucci PM. Viral safety of plasma-derived and recombinant products used in the management of hemophilia A and B. *Haemophilia* 1995; 1 Suppl 1: 14-20.
- Mauser-Bunschoten EP, Zaijier HL, van Drimmelen AAJ, de Vries S, Roosendaal G, van den Berg HM, Lelie PN. High prevalence of parvovirus B19 IgG antibodies among Dutch Haemophilia patients. *Vox Sang* 1998; 74: 225-7.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Recomendaciones sobre la elección de concentrados plasmáticos de factor VIII en la hemofilia A. En del Río del Busto A y Guerra Romero L, editores. Guías de Practica Clínica e Informes de Evaluación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1995. p 9-19.
- Müller G, Winterstein E, Heinrichs Ch. Schobeß R, Möbius D, Hofmann K et al.: Previously treated patients treated with a double viral inactivated factor VIII concentrate: A six month pharmacovigilance study (abstract). Abstracts of XVIth Congress

of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1997 6-12 Junio; Florencia, Italia. *Thromb Haemost* 1997 Junio; (Suppl.): 57.

- Nilson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Inter Med* 1992; 232: 25-32.
- Powell JS, Harrison J, Ziaja C, Feaster J, Hurst D : Evaluation of the safety and efficacy of a new plasma-derived antihemophilic factor VIII concentrate with solvent-detergent treatment and an 80° C. final container heat step (abstract). Abstracts of XXXIX Annual Meeting of American Society of Hematology; 1997 5-9 dic; San Diego, CA, EE.UU. *Blood* 1997; 90 (10 Suppl. 1 Pt. 1): 157a.
- Rokioka R, Klukovska A, Dreger B, Bender-Omay R, Beer H-J. Previously untreated patients treated with a double viral inactivated factor VIII concentrate (abstract). Abstracts of XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1997 6-12 Junio; Florencia, Italia. *Thromb Haemost* 1997 Junio; (Suppl.): 56.
- Scharrer I, Bray GL, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients – a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999; 5: 145-54
- Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, Azzi A, Morfini M. Eliminating parvovirus B19 from blood products. *Lancet* 1994; 343: 708.
- Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, Azzi A, Morfini M, Musso R; et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. *Transfusion* 1997; 37: 517-22.
- Seremetis SV, Aledort LM, Bergman GE, Bona R, Bray G, Brettler D, et al. Three-year randomised study of high-purity or intermediate-purity factor VIII concentrates in symptom-free VIH-seropositive haemophiliacs: effects on immune status. *Lancet* 1993; 342: 700-3.
- Smid WM, van der Meer J, Halie MR. Efficacy and safety of a monoclonal purified factor VIII concentrate: 5-year follow-up in previously treated VIH-negative haemophiliacs. *Haemostasis* 1995; 25: 229-36.
- Soucie JM; Robertson BH; Bell BP; McCaustland KA; Evatt BL. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion* 1998; 38: 573-9.
- Stender S, Kærsgård P, Thykjær H, Ingerslev J. Clinical experience with Nordiate, a High purity, double virus inactivated factor VIII preparation (abstrac). Abstracts of XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1997

- 6-12 Junio; Florencia, Italia. *Thromb Haemost* 1997 Junio; (Suppl.): 55.
- Teitel JM, Card R, Strawczynski H. Laboratory and clinical markers of VIH infection in a national haemophilia cohort treated with recombinant factor VIII concentrate. The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Haemophilia* 1998; 4: 731-8.
 - United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organisation Executive Committee (UKHCDO). Guidelines on therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary coagulation disorders. (document on line). Oxford: UKHCDO; 1996 (acceded on 98 sep). URL:<http://www.medicine.ox.ac.uk/ohc/guidetop.htm>.
 - Varon D, Schulman S, Dardik R, Barzilai A, Bashari D, Martinowitz U. High versus ultra-high purity factor VIII concentrate therapy: prospective evaluation of immunological and clinical parameters in VIH seronegative and seropositive hemophiliacs. *Thromb Haemost* 1994; 72: 359-62.
 - Vermylen J, Peerlinck K. Review of the hepatitis A epidemics in hemophiliacs in Europe. *Vox Sang* 1994; 67 Suppl 4: 8-11.
 - Vicente V. Concentrados de factor VIII: Criterios de elección. *SETS* 1996; 20; 3-6.
 - White GC II, Courter S, Bray GL, Lee M, Gomperts ED. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 77: 660-7.

ANEXO 1

Lista de comprobación para evaluar revisiones sistemáticas previas:

Anthony D, Milne R. **On-demand recombinant FVIII for people with haemophilia A** (on-line). Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development ; 1997 Jun. DEC Report No. 71. URL:<http://www.epi.bris.ac.uk/rd>

Tipo de estudio	Interrogantes	Si, No, No consta	Probab. Sesgos
<p>Meta-análisis</p> <p>y</p> <p>Artículos de revisión.</p>	<p><u>VALIDEZ</u></p> <p>1. ¿Se definió claramente el problema?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tipo de participantes - Tipo de intervención - Tipo de resultados a medir - Tipo de diseños incluidos <p>2. ¿Fue la búsqueda lo suficientemente rigurosa como para identificar todos los estudios relevantes?</p> <p>3. ¿Se ha hecho de forma explícita la valoración de la calidad metodológica de los estudios?</p> <p>4. ¿Si los resultados de los estudios han sido combinados, era razonable hacerlo?</p> <p><u>RESULTADOS</u></p> <p>5. ¿Están claros los resultados finales de la revisión?</p> <p>6. ¿Se expresan los resultados de forma apropiada?</p> <p>7. ¿Son precisos los resultados? (Intervalos de confianza)</p> <p><u>APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS</u></p> <p>8. ¿La población estudiada se parece a mi grupo de pacientes?</p> <p>9. ¿El centro donde se realizaron los estudios es de características similares a nuestro ámbito?</p> <p>10. ¿Todos los resultados importantes han sido considerados?</p> <p>11. ¿Los beneficios superan los daños y los costes?</p>	<p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>SI</p> <p>NC</p> <p>NC</p> <p>SI</p> <p>¿?</p>	<p>BAJA</p>

ANEXO 2: RESULTADOS DE LA PRIMERA Y SEGUNDA RONDAS

Capitulo 2
 EL TRATAMIENTO CON
 FVIII ALTA PUREZA (Monoclonal)
 ESTA INDICADO EN UN PACIENTE

GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA

LEVE

MODERADA

GRAVE

1. Sin tto previo

Sin infeccion VIH	6 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	(19-21)
Con infeccion VIH	3 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	4 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 5 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	4 3 (22-24)

2. Con tto previo

Sin infeccion VIH	5 2 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 2 1 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	(25-27)
Con infeccion VIH	4 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 4 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 5 (28-30)

3. Tto Desconocido

Sin infeccion VIH	6 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	(31-33)
Con infeccion VIH	3 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	4 4 (34-36)

Capitulo 3
 EL TRATAMIENTO CON
 FVIIIIR
 ESTA INDICADO EN UN PACIENTE

GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA

LEVE

MODERADA

GRAVE

1. Sin tto previo

Sin infeccion VIH	2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 5 6 7 8 9	1 5 5 6 7 8 9	1 5 6 7 8 9	1 7 5 6 7 8 9	2 7 5 6 7 8 9	(37-39)
Con infeccion VIH	2 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 5 6 7 8 9	1 2 5 6 7 8 9	1 2 2 5 6 7 8 9	1 3 5 6 7 8 9	1 2 2 5 6 7 8 9	1 3 5 6 7 8 9 (40-42)

2. Con tto previo

Sin infeccion VIH	2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 5 6 7 8 9	1 3 5 6 7 8 9	2 5 6 7 8 9	2 2 1 3 5 6 7 8 9	4 1 5 6 7 8 9	1 5 6 7 8 9	1 2 5 6 7 8 9 (43-45)
Con infeccion VIH	4 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 5 6 7 8 9	1 2 5 6 7 8 9	4 1 5 6 7 8 9	1 1 2 5 6 7 8 9	3 2 5 6 7 8 9	1 1 2 5 6 7 8 9 (46-48)	

3. Desconocido

Sin infeccion VIH	2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 5 6 7 8 9	4 5 6 7 8 9	1 5 6 7 8 9	2 2 4 5 6 7 8 9	1 1 1 6 5 6 7 8 9	(49-51)
Con infeccion VIH	2 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 5 6 7 8 9	1 2 5 6 7 8 9	2 1 2 5 6 7 8 9	1 1 1 5 6 7 8 9	1 4 5 6 7 8 9	1 3 5 6 7 8 9 (52-54)

Capítulo 4

LA PROFILAXIS SECUNDARIA CON
FVIII ALTA PUREZA (Crom. intercambio iónico)
ESTA INDICADO EN UN PACIENTE

GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA

LEVE

MODERADA

GRAVE

1. Sin tto previo

Sin infección VIH	7 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	(55-57)
Con infección VIH	4 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 1 3 (58-60)

2. Con tto previo

Sin infección VIH	6 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 2 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 1 1 (61-63)
Con infección VIH	4 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 2 3 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 2 4 (64-66)

3. Tto Desconocido

Sin infección VIH	7 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	(67-69)
Con infección VIH	5 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 2 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 2 4 (70-72)

Capitulo 5
 LA PROFILAXIS SECUNDARIA CON
 FVIII ALTA PUREZA (Monoclonal)
 ESTA INDICADO EN UN PACIENTE

GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA

LEVE

MODERADA

GRAVE

1. Sin tto previo

Sin infección VIH	6 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	(73-75)
Con infección VIH	3 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	4 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 4 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (76-78)

2. Con tto previo

Sin infección VIH	5 1 1 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 1 1 1 1 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 1 1 1 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	(79-81)
Con infección VIH	3 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 3 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 4 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 5 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (82-84)

3. Tto Desconocido

Sin infección VIH	6 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 1 1 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	(85-87)
Con infección VIH	3 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	5 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	4 4 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (88-90)

Capitulo 6 LA PROFILAXIS SECUNDARIA CON FVIIIIR ESTA INDICADO EN UN PACIENTE		GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA																													
		LEVE									MODERADA									GRAVE											
1. Sin tto previo																															
	Sin infección VIH	3							1	5	2							1	6									2	7	(91-93)	
	Con infección VIH	3	1	2					1	2	3	1	2					1	2	1	2	2						1	3	(94-96)	
2. Con tto previo																															
	Sin infección VIH	3	2		1				1	2	3	1		1	1	1	2	2								1	1	1	1	3	(97-99)
	Con infección VIH	5	1	1					1	1	5	1					1	1	1	3	1	1						1	1	2	(100-102)
3. Desconocido																															
	Sin infección VIH	3			2				1	3	2			3			1	3									1		2	6	(103-105)
	Con infección VIH	3	2	1					1	2	3	2	1				1	2	2	3	1						1		2	(106-108)	

Capitulo 7

EL TRATAMIENTO INTERMITENTE CON
FVIII ALTA PUREZA (Crom. intercambio ionico)
ESTA INDICADO EN UN PACIENTE

GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA

LEVE

MODERADA

GRAVE

1. Sin tto previo

	7 1 1	5 2 1	1	5 2	1 1	
Sin infección VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(109-111)
	4	1 3 1	1 1 1 3 1	1	1 1 2 4	
Con infección VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(112-114)

2. Con tto previo

	5 1 1 1 1	3 2 1 1 1	1	3 1 1	1 3	
Sin infección VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(115-117)
	3	1 1 2 2	1 1 2 4	1	1 2 5	
Con infección VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(118-120)

3. Tto Desconocido

	6 1 1 1	5 2 1	1	5 2	1 1	
Sin infección VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(121-123)
	3	2 1 2 1	1 1 3 2 2	1	2 2 4	
Con infección VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(124-126)

Capitulo 8 EL TRATAMIENTO INTERMITENTE CON FVIII ALTA PUREZA (Monoclonal) ESTA INDICADO EN UN PACIENTE		GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA																																																			
		LEVE									MODERADA									GRAVE																																	
1. Sin tto previo																																																					
	Sin infección VIH	6	1	2							5	2	1							1									5	2							1	1															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(127-129)															
	Con infección VIH	3	1							4	1							1	1	1							5	1							1									4	4								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(130-132)															
2. Con tto previo																																																					
	Sin infección VIH	5	1	1	1	1					3	2	1	1	1					3	1	1					1	1	1																								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(133-135)															
	Con infección VIH	3				1				2	3					1	1					3	4					1									3	5															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(136-138)															
3. Tto Desconocido																																																					
	Sin infección VIH	6	1	1	1					5	2	1							1									5	2							1	1																
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(139-141)															
	Con infección VIH	3				2				3	1					1	1					5	2					1									4	4															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(142-144)															

Capítulo 9
 EL TRATAMIENTO INTERMITENTE CON
 FVIIIIR
 ESTA INDICADO EN UN PACIENTE

GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA

LEVE

MODERADA

GRAVE

1. Sin tto previo

Sin infección VIH	2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 5 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 5 7 8 9	2 7 8 9	(145-147)	
Con infección VIH	2 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 3 7 8 9	2 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 3 7 8 9	1 2 2 3 4 5 6 7 8 9	1 3 8 9	(148-150)

2. Con tto previo

Sin infección VIH	2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2 5 6 7 8 9	1 3 7 8 9	2 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 3 7 8 9	2 1 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 8 9	(151-153)
Con infección VIH	4 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 7 8 9	4 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 1 2 7 8 9	3 1 4 5 6 7 8 9	1 1 2 7 8 9	(154-156)	

3. Desconocido

Sin infección VIH	2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3 4 5 6 7 8 9	1 3 7 8 9	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 6 7 8 9	1 2 6 7 8 9	(157-159)	
Con infección VIH	2 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 5 6 7 8 9	1 2 7 8 9	2 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 3 7 8 9	1 1 3 4 5 6 7 8 9	1 3 8 9	(160-162)

SEGUNDA RONDA

Capitulo 1

EL TRATAMIENTO CON

FVIII ALTA PUREZA (Crom.intercambio ionico)

ESTA INDICADO EN UN PACIENTE

GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA

LEVE

MODERADA

GRAVE

1. Sin tto previo

	6 1 1	5 1 1 1	4 1 1 1	
Sin infeccion VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(1-3)
	(1.0, .4, I)	(1.0, 1.3, I)	(2.0, 2.4, I)	
	2 1 1 4	1 1 2 4	2 2 4	
Con infeccion VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(4-6)
	(7.5, 2.4, A)	(7.5, 1.5, A)	(8.5, .8, A)	

2. Con tto previo

	5 1 1 1	3 2 1 1 1	2 1 1 2 2	
Sin infeccion VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(7-9)
	(1.0, 1.0, I)	(2.0, 1.6, I)	(5.0, 3.1, D)	
	2 1 1 3 1	1 1 1 3 2	1 1 3 3	
Con infeccion VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(10-12)
	(7.5, 2.5, A)	(8.0, 1.6, A)	(8.0, 1.0, A)	

3. Tto Desconocido

	5 1 1 1	4 1 2 1	4 1 1 1	
Sin infeccion VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(13-15)
	(1.0, .9, I)	(1.5, 1.4, I)	(2.0, 2.4, I)	
	2 1 1 1 1 2	1 1 1 2 2 1	1 1 1 2 3	
Con infeccion VIH	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	(16-18)
	(5.5, 2.3, D)	(7.0, 1.3, A)	(8.0, 1.3, A)	

Capitulo 2
EL TRATAMIENTO CON
FVIII ALTA PUREZA (Monoclonal)
ESTA INDICADO EN UN PACIENTE

GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA

LEVE

MODERADA

GRAVE

1. Sin tto previo

Sin infeccion VIH	5 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.0, .5, I)	4 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.5, 1.5, I)	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (2.0, 2.5, I)	4 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (2.0, 2.5, I)	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (19-21)
Con infeccion VIH	1 1 1 1 4 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (7.5, 1.8, A)	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.0, 1.8, A)	1 5 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.0, .5, A)	1 4 3 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.0, .5, A)	(22-24)

2. Con tto previo

Sin infeccion VIH	4 2 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.5, 1.1, I)	3 1 1 1 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (2.5, 2.1, I)	2 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (5.0, 3.3, D)	1 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (25-27)
Con infeccion VIH	1 1 1 1 1 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (6.5, 2.5, A)	1 1 1 2 3 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.0, 1.5, A)	1 1 2 4 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.5, 1.3, A)	(28-30)

3. Tto Desconocido

Sin infeccion VIH	5 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.0, 0.5, I)	4 2 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (2.0, 1.9, I)	4 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (2.0, 2.5, I)	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (31-33)
Con infeccion VIH	3 2 1 1 3 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (5.5, 2.8, D)	1 1 5 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.0, 1.0, A)	1 4 3 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.0, .9, A)	(34-36)

Capitulo 4 LA PROFILAXIS SECUNDARIA CON FVIII ALTA PUREZA (Crom. intercambio iónico) ESTA INDICADO EN UN PACIENTE		GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA			
		LEVE	MODERADA	GRAVE	
1. Sin tto previo					
	Sin infección VIH	6 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.0, .4, I)	4 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.5, 1.3, I)	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (2.0, 2.1, I)	(55-57)
	Con infección VIH	3 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (6.0, 2.9, D)	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (7.0, 2.0, A)	1 2 3 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (7.0, 1.3, A)	(58-60)
2. Con tto previo					
	Sin infección VIH	5 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.0, 1.5, I)	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (2.0, 1.8, I)	2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (5.5, 2.9, D)	(61-63)
	Con infección VIH	3 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (6.0, 3.0, D)	1 1 2 2 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (7.5, 1.6, A)	1 1 2 4 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.5, 1.0, A)	(64-66)
3. Tto Desconocido					
	Sin infección VIH	6 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.0, .4, I)	4 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.5, 1.4, I)	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (2.0, 1.9, I)	(67-69)
	Con infección VIH	3 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (5.0, 2.4, D)	1 2 3 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (7.0, 1.4, A)	1 1 2 4 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.5, 1.0, A)	(70-72)

Capitulo 5
 LA PROFILAXIS SECUNDARIA CON
 FVIII ALTA PUREZA (Monoclonal)
 ESTA INDICADO EN UN PACIENTE

GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA

	LEVE	MODERADA	GRAVE	
1. Sin tto previo				
Sin infección VIH	5 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.0, .5, I)	4 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.5, 1.4, I)	1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (2.0, 2.4, I)	1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (73-75)
Con infección VIH	2 1 1 1 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (5.5, 2.8, D)	1 2 1 3 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (7.0, 2.0, A)	2 1 2 3 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.0, 1.4, A)	(76-78)
2. Con tto previo				
Sin infección VIH	4 1 1 1 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.5, 1.9, I)	3 1 1 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (2.5, 2.5, I)	2 1 1 2 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (7.5, 2.8, D)	(79-81)
Con infección VIH	1 1 1 2 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (5.0, 2.4, D)	1 2 1 2 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (7.5, 1.6, A)	1 1 2 4 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.5, 1.1, A)	(82-84)
3. Tto Desconocido				
Sin infección VIH	5 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.0, 1.1, I)	4 1 1 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (1.5, 2.1, I)	4 1 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (2.5, 3.1, D)	(85-87)
Con infección VIH	2 1 3 2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (5.0, 1.8, D)	1 3 4 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (6.5, 1.8, A)	1 1 3 3 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (8.0, 1.4, A)	(88-90)

Capitulo 6 LA PROFILAXIS SECUNDARIA CON FVIIIIR ESTA INDICADO EN UN PACIENTE		GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA																														
		LEVE									MODERADA									GRAVE												
1. Sin tto previo																																
	Sin infección VIH	2								1	5	2								1	5									2	6	(91-93)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(9.0, 2.1, A)	(9.0, 2.1, A)	(9.0, .3, A)	
	Con infección VIH	3	2	1						2	2	2	1	1					2	1	3	1	1					2	(94-96)			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(2.0, 2.3, I)	(2.5, 2.4, I)	(2.5, 2.3, I)	
2. Con tto previo																																
	Sin infección VIH	2	2		1	1	2				1	1		2	2	2				2		1	1	2	2				(97-99)			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(3.5, 3.0, D)	(6.0, 2.4, D)	(6.5, 2.4, A)	
	Con infección VIH	5	1	1	1						5	1	1	1						3	1	2	1	1					(100-102)			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(1.0, .9, I)	(1.0, 1.5, I)	(2.5, 1.6, I)	
3. Desconocido																																
	Sin infección VIH	1			2					1	4				2				1	5				1				2	5	(103-105)		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(8.5, 2.1, A)	(9.0, 1.1, A)	(9.0, .8, A)	
	Con infección VIH	2	2	2	1					1	3	2	1	1				1	2	3	1	1					1	(106-108)				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(2.5, 1.8, I)	(2.0, 1.8, I)	(2.0, 1.6, I)	

