

La hemofilia es una enfermedad -poco frecuente. En países grandes como Francia, sólo se diagnostican 30-35 nuevos pacientes de hemofilia grave anualmente. En el 2003, 29 centros de tratamiento de la hemofilia (HTC, por sus siglas en inglés) de Europa, Canadá e Israel iniciaron un proyecto colaborativo. El objetivo era crear un gran registro internacional para conocer mejor los problemas clínicos en niños con hemofilia. Actualmente están participando un total de 31 HTC de 16 países.

Los factores de la coagulación son esenciales para prevenir el sangrado en pacientes con hemofilia. El efecto secundario más grave del tratamiento es el desarrollo de anticuerpos frente a estos productos conocidos como inhibidores. Se dan en un 25-30% de los niños con hemofilia A grave. Pueden influir varios factores, entre ellos el tipo de factor de la coagulación. Los nuevos productos sólo se ponen a la venta en la Unión Europea tras la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés). Aunque el proceso de registro requiere ensayos clínicos en niños, en el momento de la autorización sólo un pequeño número de pacientes han usado el nuevo producto. Por consiguiente, no es posible valorar por completo la seguridad de un nuevo concentrado de la coagulación antes de su comercialización; hay que hacer un seguimiento de la seguridad cuando el producto se utilice en más pacientes. Por esta razón, es muy importante recoger información adicional de los pacientes tras ponerse a la venta un producto para la coagulación.

### Registro de hemofilia PedNet

El registro PedNet utiliza una base de datos establecida en la web con los datos de pacientes hemofílicos recogidos desde el momento del diagnóstico y tratados en cualquiera de los centros participantes. La privacidad de los niños está protegida: el centro para la hemofilia codifica los datos personales del paciente y los introduce de forma anónima en el registro. Antes de incluir a un nuevo paciente, se les pide a los padres que den su consentimiento informado. Evidentemente, para que los resultados de la investigación sean fiables, es muy importante incluir en la base de datos el mayor número posible de pacientes. Actualmente el porcentaje de inclusión es mayor del 95%: tenemos datos detallados de 1600 niños con hemofilia A o B, de los cuales más de 900 padecen hemofilia grave.

El registro PedNet se ha convertido en un valioso recurso para responder varias preguntas de investigación. Actualmente los temas principales son: qué factores influyen en el desarrollo de inhibidores; cuándo debe iniciarse la profilaxis; cómo debe dosificarse la profilaxis. Puede encontrar el programa de investigación anual en nuestra página web ([www.pednet.nl](http://www.pednet.nl)).

### ¿Qué aprendimos del estudio de pacientes individuales?

A veces, los estudios de pacientes de forma individual ("reportes de un caso") pueden ampliar nuestro conocimiento. Pueden resultar muy interesantes los estudios de gemelos idénticos con hemofilia A grave para entender si se puede observar un riesgo diferente de producir los inhibidores. Gracias a ellos, averiguamos que el tratamiento intensivo de los episodios de sangrado podría potenciar el riesgo de desarrollar inhibidores de título alto. Tales diferencias en el funcionamiento de los inhibidores entre gemelos permiten entender las causas del desarrollo de inhibidores. Entonces, ¿evitar una administración intensiva del producto nos permitiría reducir el riesgo de producir inhibidores?

### Estudio RODIN – Samantha Gouw, Dra. en medicina

El acrónimo RODIN significa *Investigación de los factores determinantes del desarrollo de inhibidores (Research of Determinants of Inhibitor development) en pacientes con hemofilia grave sin tratamiento previo*. Fue el primer estudio basado en los datos del registro PedNet.

#### ¿Por qué era necesario el estudio RODIN?

Era necesario para saber más sobre los factores que influyen en el riesgo de desarrollo de inhibidores en niños con hemofilia A grave.



Miembros del grupo del estudio en la Reunión de PedNet de 2015

Hoy en día, en el mundo occidental, la práctica habitual de tratamiento en pacientes con hemofilia grave es la profilaxis, que consiste en la perfusión regular de factor VIII, con el objetivo de permitir que los pacientes lleven una vida normal evitando los sangrados y el daño en las articulaciones. Con el tratamiento profiláctico, los niños con hemofilia A grave disfrutaban de una buena calidad de vida con una esperanza de vida similar a la de los otros niños. Sin embargo, los inhibidores pueden limitar estas buenas expectativas de futuro. Los inhibidores son anticuerpos que produce el sistema inmune del niño en respuesta al factor VIII administrado. Se unen al factor en el flujo sanguíneo y hacen que no sea efectivo. Cuando esto ocurre, la profilaxis ya no es posible y los sangrados no se pueden tratar de forma efectiva con productos de factor VIII. Existen otros factores de coagulación disponibles para el tratamiento, pero no son tan efectivos. El desarrollo de inhibidores se da normalmente en niños pequeños en los primeros años del tratamiento con factor VIII. Pueden desaparecer espontáneamente o tras un determinado tratamiento, pero en algunos pacientes los inhibidores persisten y provocan problemas durante toda la vida.

Afortunadamente, no todos los niños desarrollan inhibidores, sólo se desarrollan (o se producen en) uno de cada 3 ó 4 niños aproximadamente. Con este registro queríamos saber por qué algunos niños con hemofilia desarrollan inhibidores y otros no. Sabiéndolo, en un futuro se podrían desarrollar medidas preventivas para niños con hemofilia.



**¿Cuál era el objetivo del estudio RODIN?**

El objetivo del estudio RODIN era identificar los factores del riesgo de desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave.

**¿Cuántos niños participaron en el estudio RODIN?**

Más de 600 niños con hemofilia A grave han participado en el estudio RODIN. Esto convierte al estudio RODIN en el mayor estudio de la historia con niños con hemofilia A grave. Necesitamos conocer información de este gran número de niños para profundizar en las causas del desarrollo de inhibidores.

**¿Qué nos enseñó el estudio RODIN?**

Nos centramos en tres asuntos principales:

**1. ¿La profilaxis tiene algún efecto en el riesgo de desarrollo de inhibidores?**

Gracias al estudio RODIN supimos que la profilaxis *disminuye* el riesgo de desarrollo de inhibidores. Las guías actuales de atención médica para la hemofilia establecen que la profilaxis es el tratamiento de elección y debe iniciarse en los niños pequeños antes de que se produzcan hemorragias frecuentes en las articulaciones. Los resultados del estudio RODIN no revelan motivo alguno para cambiar esta recomendación.

**2. ¿El tratamiento con dosis elevadas de factor VIII en sangrados y cirugías afecta a este riesgo?**

Gracias al estudio RODIN descubrimos que el tratamiento con factor VIII de grandes hemorragias y durante las cirugías *umentan* el riesgo de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, podría resultar beneficioso intentar evitar las hemorragias graves y las intervenciones quirúrgicas en niños pequeños con hemofilia A grave, por ejemplo iniciando una profilaxis temprana y, si fuera posible, retrasando cualquier cirugía.

**3. ¿Influye en este riesgo el tipo de producto de factor VIII?**

Existen dos fuentes de productos de factor VIII: los procedentes de donantes de sangre humana, de los que se obtienen los denominados productos derivados del plasma, y el factor VIII producido de forma artificial, conocidos como concentrados recombinantes. No existía diferencia en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre estos dos tipos de productos. Sin embargo, se ha obtenido un resultado inesperado ya que una determinada marca de factor VIII recombinante parecía asociarse con un riesgo más elevado de desarrollo de inhibidores. Esta observación fue confirmada por estudios en Francia y Reino Unido. En estos momentos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está llevando a cabo más estudios. El médico que trata la hemofilia de su hijo puede ofrecerle más información sobre este tema.

Puede encontrar más información sobre el grupo del estudio PedNet y sus publicaciones en nuestra página web: <http://www.pednet.nl>

**Centros que participan en el registro PedNet**

**Aarhus**, Dinamarca; **Atenas**, Grecia; **Barcelona**, España; **Birmingham**, R.U.; **Bonn**, Alemania; **Bremen**, Alemania; **Dublín**, Irlanda; **Edimburgo**, R.U.; **Estocolmo**, Suecia; **Frankfurt** (Goethe & Mörfelden-Walldorf), Alemania; **Génova**, Italia; **Glasgow**, R.U.; **Graz**, Austria (hasta septiembre de 2015); **Helsinki**, Finlandia; **Londres**, R.U.; **Lovaina**, Bélgica; **Madrid**, España; **Malmö**, Suecia; **Marsella**, Francia; **Milán**, Italia; **Montreal**, Canadá; **Múnich**, Alemania; **París**, Francia; **Sevilla**, España; **Tel Hashomer**, Israel; **Toronto**, Canadá; **Toulouse**, Francia; **Utrecht**, Holanda; **Valencia**, España; **Viena**, Austria; **Wabern**, Suiza.

**Otros estudios secundarios realizados con datos del registro PedNet**

**1. Estudios sobre inhibidores**

- Estudio sobre los factores determinantes endógenos (genéticos) y exógenos (relacionados con el tratamiento) del desarrollo de inhibidores;
- Estudio sobre las incidencias de inhibidores tanto de título alto como de título bajo a lo largo del tiempo;
- Hemos creado un modelo de predicción para los inhibidores;
- Pronto se analizarán los datos del seguimiento de 3 años de los pacientes con inhibidores diagnosticados del registro PedNet.

**2. Estudios perinatales**

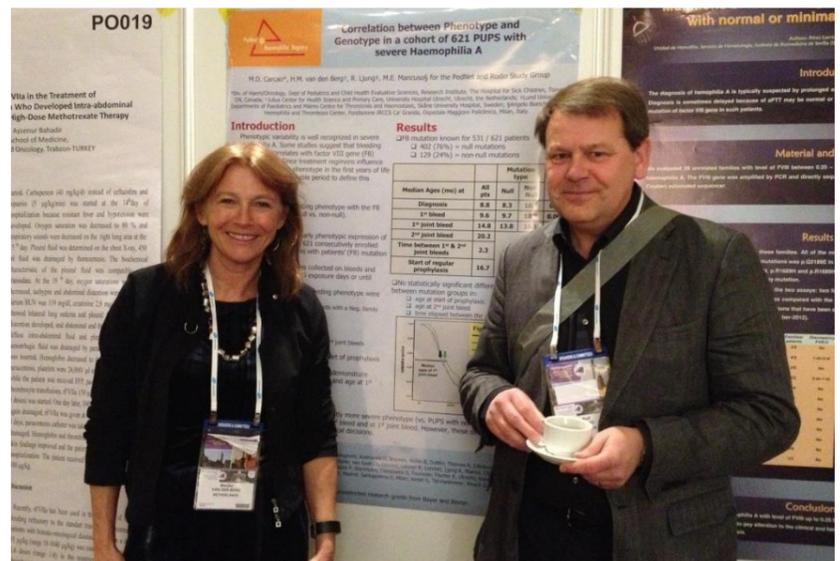
- Estudio sobre la forma de parto óptima para niños con hemofilia.

**3. Estudios sobre el fenotipo de la hemofilia**

- Estudio sobre la correlación entre el genotipo (factores hereditarios) y el fenotipo (expresión de la enfermedad en la hemofilia);
- Comparamos los fenotipos de hemorragia de la hemofilia A y B.

**5. Otros efectos secundarios de la hemofilia y su tratamiento**

- Estudio sobre el manejo de catéteres venosos centrales (Port-A-Cath) como medio para administrar el factor VIII a niños pequeños;
- Estudio sobre la frecuencia de las hemorragias intracraneales en niños sometidos a tratamiento profiláctico.



El registro PedNet no habría sido posible sin la cooperación tanto de los padres como de los cuidadores de los niños. Le agradecemos en nombre de todo el grupo del estudio su continua colaboración y disposición para ayudar a recoger datos sobre el tratamiento y los sangrados. Sólo con suficientes datos fiables podremos conocer mejor la hemofilia y mejorar la vida de los niños.

Marijke van den Berg y Rolf Ljung  
Investigadores principales

