

Terapia secuencial: una opción en el paciente hemofílico que no responde al manejo con monoterapia con agentes puente, estudio observacional del GrHeCol (Grupo Hemofilia Colombia)

Claudia Patricia Casas¹, Claudia Lucía Sossa², Adriana Linares³,
Olga Paola Omaña-Orduz⁴, Ángela María Peña⁵, María Helena Solano⁶

RESUMEN

Introducción: la hemofilia A y B severa son condiciones que predisponen al sangrado espontáneo. Una de las complicaciones de la terapia con concentrados de factores de coagulación es el desarrollo de anticuerpos o inhibidores contra los factores VIII o IX. El tratamiento en casos de inhibidores de título alto, para el control de la hemorragia, es la administración de agentes puente como el complejo protrombínico activado y Factor VII recombinante activado. La respuesta a cada uno de ellos no es predecible, en algunos casos puede ser necesario el uso de la terapia secuencial cuando esta estrategia falla.

Objetivo: reportar cinco casos de hemofilia A severa e inhibidores de título alto con sangrado severo, sin respuesta clínica con monoterapia y que recibieron terapia secuencial.

Métodos: estudio multicéntrico, descriptivo, observacional. Las variables cualitativas se presentan con frecuencias absolutas y relativas, y las cuantitativas se resumen con medidas de tendencia central.

Resultados: cuatro pacientes evaluados que aportaron cinco eventos, la mediana de edad 20 años; mediana de días de monoterapia 10; 8,6 días de terapia secuencial, tiempo a resolver el sangrado cuatro días. Ausencia de complicaciones tromboticas.

Conclusiones: la terapia secuencial es una opción para aquellos pacientes que no responden a la monoterapia y requieren control hemostático. En los cinco casos reportados, la terapia secuencial logró controlar el sangrado sin complicaciones.

¹ Hematóloga. Hospital San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Clínica Colsubsidio. Bogotá, Colombia.

² Hematóloga. Universidad Autónoma Bucaramanga (UNAB). Fundación Oftalmológica de Santander, Clínica Carlos Ardila Lulle. Bucaramanga, Santander.

³ Onco-hematóloga pediatra. Universidad Nacional de Colombia. Hospital La Misericordia, Clínica Colsubsidio. Bogotá, Colombia.

⁴ Residente de Hematología. Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia

⁵ Hematóloga. Universidad Autónoma Bucaramanga. Fundación Oftalmológica de Santander, Clínica Carlos Ardila Lulle. Bucaramanga, Santander.

⁶ Hematóloga. Hospital San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Claudia Patricia Casas; claudiapatriciacasas@gmail.com

Recibido: enero 26 de 2017

Aceptado: julio 13 de 2017

Cómo citar: Casas CP, Sossa CL, Linares A, Omaña-Orduz OP, Peña AM, Solano MH. Terapia secuencial: una opción en el paciente hemofílico que no responde al manejo con monoterapia con agentes puente, estudio observacional del GrHeCol (Grupo Hemofilia Colombia). *Iatreia*. 2018 Abr-Jun;31(2):125-132. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n2a01.

PALABRAS CLAVE

Factor VIII/antagonistas e Inhibidores; Factor VII/agonistas; Hemofilia

SUMMARY

Sequential therapy: an option for hemophiliac patients not responding to monotherapy with bypassing agents. Observational study of the GrHeCol (Grupo Hemofilia Colombia)

Introduction and objectives: Patients diagnosed with severe hemophilia are at risk of developing inhibitors of low or high titer, being the treatment of choice for this latter group of patients the immune tolerance therapy (ITT). In cases where the immune tolerance fails or presents bleeding events, we can use activated prothrombin complex (APCC) or Recombinant activated factor VII (rFVIIa); however, patients may fail to these agents as monotherapy. The aim of this paper is to report five cases of severe hemophilia and high titer inhibitors with major bleeding, which fail to respond to monotherapy and required sequential therapy.

Methods: Case report study, qualitative variables are presented as absolute and relative frequencies and quantitative are summarized with measures of central tendency.

Results: Five patients with median age 20 years; monotherapy treatment with median 10 days; 8.6 days of sequential therapy, time to control the bleeding: 4 days. There were no thrombotic complications.

Conclusions: Sequential therapy is an option for patients who do not respond to monotherapy and requires hemostatic control. In all the cases of this report, the patients were responsive with bleeding control.

KEY WORDS

Hemophilia; Inhibitors, Activated Prothrombin Complex Concentrates; Recombinant Factor VIIa

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es considerada una enfermedad de baja frecuencia, con costos de tratamiento elevados e incluida por los sistemas de salud en las denominadas patologías de alto costo. La complicación más grave

de los pacientes con hemofilia severa que reciben concentrados de factor es el desarrollo de anticuerpos o inhibidores contra el factor VIII o IX. Hasta el 30 % de los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar estos anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra el dominio funcional del factor (1, 2); el desarrollo de dichos anticuerpos es menos frecuente en hemofilia B. La consecuencia clínica es la falla de respuesta hemostática con el concentrado y requieren otras estrategias de manejo para el control del sangrado.

En los pacientes con inhibidores de título alto, la terapia preferencial es la erradicación de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmune (ITI), que consiste en la exposición regular, frecuente y prolongada al factor de coagulación, con la intención de inducir tolerancia inmunológica y recuperar la respuesta hemostática al factor de coagulación. Esta terapia es efectiva en alrededor del 70 % de los pacientes con hemofilia A y en cerca del 30 % de los pacientes con hemofilia B (3).

El manejo del sangrado agudo o posoperatorio en los pacientes con hemofilia con inhibidores de título alto, constituye un reto mayor en situaciones de emergencia o en procedimientos quirúrgicos electivos o de urgencia. Se dispone para estos casos de los agentes de puente, concentrado de complejo protrombínico activado (APCC) y de Factor VII recombinante activado (rFVIIa), productos con diferentes mecanismos de acción y con efectividad del control del sangrado similar; sin embargo, se observa variabilidad en la respuesta hemostática por las condiciones y variación en cada paciente y en cada episodio (2-4).

Cuando el sangrado persiste se debe descartar si hay alteraciones mecánicas susceptibles de control local, en ausencia de éstas puede considerarse utilizar estrategias adicionales como sellantes de fibrina o antifibrinolíticos.

Los sangrados de los pacientes hemofílicos con inhibidores que no responden a la monoterapia son complejos, las escasas alternativas de tratamiento constituyen un desafío, con la necesidad de toma de decisiones difíciles que no cuentan con suficiente evidencia en la literatura. Desde el año 2002 se ha descrito el uso de estos agentes en forma combinada (5) en dos modalidades de administración: la secuencial que se caracteriza por el uso de ambos productos, intercalados con intervalos de tiempo variable entre la administración de APCC y el rFVIIa, y la terapia concomitante en la que se administran los dos productos en el mismo tiempo (6-8).

El objetivo de este trabajo es describir la experiencia del uso de terapia secuencial en pacientes con hemofilia A severa con inhibidores de título alto, que no respondieron a monoterapia con agentes de puente y requirieron manejo con terapia secuencial.

Materiales y Métodos: estudio descriptivo, observacional multicéntrico de varones diagnosticados con hemofilia A, con inhibidores de título alto, con sangrados posoperatorios y situaciones de sangrado no relacionado con procedimientos de difícil control. Se hizo recolección de la información en dos centros docentes asistenciales de nivel de atención de alta complejidad en dos ciudades de Colombia. La identificación de los casos se realizó apoyado en la revisión de bases de datos de pacientes con diagnóstico de hemofilia de los centros incluidos en el estudio. Las variables cualitativas se presentan con frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas con medidas de tendencia central. Se realizó la recolección de la información en el periodo comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2015. El estudio fue aceptado por el comité de ética de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Resultados: se describen cinco eventos de cuatro pacientes con hemofilia A severa con inhibidores de alto título, con sangrado que no responde a la terapia de puente inicial. Un paciente aporta 2 eventos que corresponden al caso 1 y 3, tiene historia de ITI realizada a los 9 años de edad, con protocolo MALMO y profilaxis con APCC, abandonó tratamiento. En el caso 3 se planteó ITI y el paciente no aceptó el tratamiento. En el caso 4 se propuso ITI, inicialmente no aceptó pero posteriormente se ofreció inmunotolerancia con rituximab 600 mgrs con Factor VIII 5000 UI 3 veces por semana (solo aceptó aplicación tres veces por semana). Completó 6 dosis totales de rituximab, suspendió por hipogamaglobulinemia y por mala adherencia a la aplicación del Factor VIII. En el caso 5 se realiza ITI, la cual fue fallida. Se muestran las características de los casos en la Tabla 1. Se incluye un caso de sangrado no quirúrgico y cuatro eventos de sangrado posterior a procedimientos quirúrgicos: dos de estos programados y dos fueron situaciones de urgencia.

El sangrado en el primer caso fue asociado con procedimiento quirúrgico de resección de un pseudotumor, el segundo corresponde a un paciente con artropatía severa, quien presentó una caída de su propia altura con trauma cerrado de tórax y abdomen, que requirió múltiples intervenciones quirúrgicas con sangrado posoperatorio persistente. El tercer caso fue

posterior al procedimiento quirúrgico de reemplazo de rodilla. El cuarto con litiasis renal llevado a litotricia con sangrado persistente y el último caso incluido, se trata de un paciente con trauma craneoencefálico, con sangrado en sistema nervioso central.

El tratamiento inició con esquema de APCC en dos pacientes y en tres con rFVIIa. En la Tabla 2 se describen las características demográficas y desenlaces en el grupo de pacientes de terapia secuencial. En la Figura 1 se muestra el protocolo administrado a los pacientes (GrHeCol) (Schneiderman, INTERSECT) y se compara con otros protocolos publicados.

El seguimiento durante el tratamiento para evaluar la respuesta se realizó mediante la evolución clínica y estudios de laboratorio, dentro de los cuales se practicaron hemograma automatizado con vigilancia de los recuentos plaquetarios y niveles de fibrinógeno. No se realizó en el 100 % de los pacientes dímero D (Tabla 1 y 2). El dímero D no se realizó en el 100% de los pacientes.

DISCUSIÓN

En este estudio se reportan cinco sangrados en cuatro de los pacientes con hemofilia A severa con inhibidores de título alto, quienes no presentaron control hemostático con APCC y rFVIIa como monoterapia y requirieron el uso de terapia secuencial. Se logró resolución del sangrado en todos los pacientes, en un promedio de 4 días con una media de 8, 6 días de duración de la terapia secuencial.

El uso combinado de los agentes de puente fue descrito por primera vez en 1992 en conejos, con hallazgos de trombosis de forma temprana (9), lo que llevó a la realización de estudios con el fin de explicar la fisiopatología de la trombosis. En estos casos se planteaba que la presencia aumentada de factor X inducida por el APCC potenciaba la función hemostática del rFVIIa (5, 10). Las dosis, frecuencias y tiempos de aplicación se han tomado de la experiencia internacional de centros con amplio conocimiento en estos casos, aunque no se cuenta con un gran número de pacientes.

El manejo de cada episodio de sangrado, mientras existan los inhibidores de título alto, es con agentes de puente (APCC y rFVIIa) que han demostrado tener una efectividad en el control del sangrado del 80-90% al ser utilizados como monoterapia (4, 6). Existen

	Schneiderman esquema 1	Schneiderman esquema 2	Schneiderman esquema 3	INTERSECT esquema 1	INTERSECT esquema 2	INTERSECT esquema 3	INTERSECT esquema 4	Estudio GrHeCol evento 1	Estudio GrHeCol evento 2	Estudio GrHeCol evento 3	Estudio GrHeCol evento 4	Estudio GrHeCol evento 5
0h	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC
1h												
2h												
3h						rFVIIa		rFVIIa	rFVIIa			
4h					rFVIIa		rFVIIa	rFVIIa				rFVIIa
5h									rFVIIa			
6h	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa		rFVIIa		rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa
7h												
8h					rFVIIa		APCC	APCC	APCC	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa
9h								rFVIIa	rFVIIa			
10h												
11h									rFVIIa			
12h	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa	APCC	APCC	APCC
13h								rFVIIa				
14h									rFVIIa			
15h												
16h					rFVIIa	rFVIIa	APCC	APCC	APCC			rFVIIa
17h								rFVIIa	rFVIIa			
18h	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa		rFVIIa		rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa
19h									rFVIIa			
20h					rFVIIa		rFVIIa	rFVIIa		rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa
21h												
22h									rFVIIa			
23h												
24h	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC	APCC

Figura 1. Esquemas de terapia secuencial en INTERSECT y en el grupo de pacientes

Tabla 1. Descripción de casos y datos de la terapia

Caso	Edad	Cuadro clínico	Título de inhibidores UB	Agente de puente de inicio (días duración)	Tiempo total terapia secuencial (días)
1	13	Pseudotumor	104	APCC (8)	1
2	30	Trauma tórax y abdomen	40	rFVIIa (15)	7
3	19	Litotricia	104	APCC (23)	14
4	23	Reemplazo de rodilla	80	rFVIIa (10)	6
5	20	Trauma craneoencefálico y hemorragia intracerebral	500	rFVIIa(1)	15

Tabla 2. Descripción de las características demográficas y desenlaces en terapia secuencial

Variable	Resultado
Mediana de edad (años)	20 (13-30)
Terapia Inicial	
Mediana de días de monoterapia	10 (4-23)
APCC	2
Factor VII recombinante activado	3
Uso concomitante de ácido tranexámico con rFVIIa	1
Terapia Secuencial	
Media de días de terapia secuencial	8,6 (1-15)
Mediana de Tiempo a resolver el sangrado	4 días (1-14)
Uso de ácido tranexámico durante la terapia secuencial	0
Trasfusión de concentrado de glóbulos rojos	2 Pacientes
Trasfusión plaquetas	2 Pacientes
Niveles de Fibrinógeno <150gr/L	0
Recuento plaquetario <150 x 10 ⁹ /L	2 Pacientes

algunos casos, aproximadamente el 10-20 % (11), en los que la hemorragia no se controla con uno de ellos, lo cual resulta en una morbilidad significativa. Se recomienda hacer la evaluación del control hemostático basados en la evaluación clínica (cuantificación de sangrado en caso de drenajes), en el seguimiento de parámetros como los niveles de hemoglobina, y siempre es necesario evaluar que el sangrado no esté favorecido por factores locales o adicionales como trombocitopenia o hemodilución (12). En el paciente con sangrado persistente que no mejora con la

monoterapia con agente de puente, puede contemplarse el aumento en la dosis del producto inicialmente utilizado o aumento en la frecuencia de la dosis; si no hay control hemostático, se debe hacer el cambio al otro agente de puente.

Schneiderman, et al., contribuyen a la escasa literatura que existe sobre terapia secuencial con dos estudios: el primero (12) realizado en 5 pacientes pediátricos con rango de edad entre 18 meses y 16 años, utilizando terapia secuencial en un tiempo de 3 a 5 días. El segundo

en pacientes adultos, con evidencia de control del sangrado y el hallazgo de efecto aditivo de los dos agentes demostrado en la tromboelastografía (13).

En la encuesta INTERSECT (11) realizada por el grupo Europeo de estandarización del tratamiento de la hemofilia (*EHTSB* por sus siglas en inglés), estudio retrospectivo y multicéntrico llevado a cabo en 2011 que evaluó los regímenes de terapia secuencial en niños y adultos, demostró un control adecuado del sangrado de 12 a 24 horas después de haber iniciado la terapia secuencial. Esta terapia se suspendió a los tres días de su inicio, sin reportes de complicaciones trombóticas o coagulación intravascular diseminada (CID), con monitoreo diario de tiempo de protrombina, fibrinógeno, dímero D y recuento plaquetario. Se observó un aumento en los niveles del dímero D, como hallazgo significativo en tres pacientes. Este estudio incluyó seis eventos hemorrágicos (hemartrosis, sangrado muscular) y cinco episodios relacionados con cirugías (tres procedimientos ortopédicos, una colestectomía laparoscópica y un drenaje de hematoma retroperitoneal). Comparando con los resultados del estudio INTERSECT, la mediana de tiempo de días de uso de terapia secuencial fue mayor en nuestro estudio (3 vs 8,6 días). Una posible explicación puede ser el tipo de sangrados, un evento de litiasis renal, patología de difícil control hemostático y una hemorragia de sistema nervioso central, episodios que requieren mayor tiempo de tratamiento.

En el estudio INTERSECT se mencionan varios esquemas de aplicación de la terapia secuencial, con el uso más frecuente de APCC cada 12 horas en una dosis entre 40-80 U/Kg y una dosis de rFVIIa entre 90-270 mcg/Kg cada 12 horas intercaladas (Figura 1), este manejo se describe en nueve de los 11 casos analizados en dicho estudio. Otro esquema de tratamiento es APCC cada 12 horas en una dosis entre 50-70 U/kg y dos a tres dosis de rFVIIa entre 90-120 mcg/Kg cada 3 a 4 horas intercaladas (Figura 1 esquema 2 y 3 de INTERSECT). Una cuarta opción es administrar la terapia secuencial en el estudio INTERSECT, APCC cada 8 horas en dosis de 20 a 70 U/kg/dosis y rFVIIa entre 90-200 mcg/Kg cada 8 horas intercaladas (ver Figura 1 esquema 4 de INTERSECT).

En este reporte 3 pacientes recibieron APCC cada 12 horas y 2 a 3 dosis de rFVIIa intercaladas. Dos pacientes recibieron APCC cada 8 horas con 2 a 3 dosis de

rFVIIa (Figura 1, GrHeCol eventos). La recomendación para la dosis total de APCC en 24 horas es 200 U/kg. La aplicación de uno u otro protocolo dependió del equipo médico tratante.

En el estudio de Ju, et al., se describen 36 procedimientos quirúrgicos realizados en 18 pacientes con inhibidores de título alto. Seis requirieron terapia secuencial por presentar sangrado refractario. La terapia secuencial fue definida en el estudio como administración alternante de una dosis de APCC y 1 a 2 dosis de rFVIIa en las 12 horas. Los pacientes que recibieron la terapia secuencial tuvieron como procedimientos quirúrgicos, reemplazo de rodilla en dos pacientes, resección intestinal en dos casos de urgencia, una toracotomía de urgencia y una implantación de catéter. Todos lograron control del sangrado, sin complicaciones trombóticas y fueron dados de alta sin muerte en este grupo de pacientes (15).

En 2002 Key, et al. describieron la primera experiencia exitosa *in vivo* de aplicación de terapia secuencial con agentes de puente (5). Se demostró respuesta significativa *in vitro* al rFVIIa cuando se encuentra en un medio rico en protrombina, lo cual explicaría el riesgo aumentado de eventos trombóticos. En las dos series descritas por Schneiderman, et al. no hay reporte de complicaciones trombóticas, estas han sido descritas por algunos autores en pacientes que recibieron terapia secuencial. Una revisión de casos de Ingerslev, et al. informan cinco eventos trombóticos venosos en 40 pacientes con hemofilia severa con inhibidores y terapia secuencial, tres trombosis venosas profundas, un caso de CID y un infarto agudo de miocardio, un evento fue fatal (10). En nuestro estudio ningún paciente tuvo trombosis, ni CID. No se recomienda en uso de agentes antifibrinolíticos durante la terapia secuencial (8). Dos pacientes tuvieron trombocitopenia menor a $150 \times 10^9/L$. En esta descripción no se realizó de manera rutinario Dímero D.

Los pacientes que reciben terapia secuencial deben ser evaluados diariamente con recuento de plaquetas, niveles de fibrinógeno, dímero D o productos de degradación de la fibrina. La presencia de un dímero D positivo puede ser multifactorial y no necesariamente implica trombosis, pero si alerta de condiciones como CID. La trombocitopenia también pueden presentarse como consecuencia de CID, pero deben buscarse otras causas.

En conclusión, la revisión de la literatura y la experiencia de manejo en los dos centros, demuestran que esta es una patología de muy baja frecuencia y la presencia de sangrado ya sea espontáneo o con eventos de estrés hemostático constituye un reto médico, multidisciplinario y de impacto económico para los sistemas de salud. La monoterapia con agentes puente es la indicación inicial, pero en el paciente que continúa con sangrado, otras medidas deben ser instauradas de manera rápida, como es evaluar defectos anatómicos que precipiten el no control del sangrado, aumento en la dosis y frecuencia de la monoterapia. En los casos que persiste el sangrado, considerar la indicación de la terapia secuencial. Los esquemas y dosis son descritos en revisiones de bajo número de pacientes. El control del sangrado se logra en un porcentaje de los casos y el seguimiento está basado en la evaluación clínica y parámetros de coagulación.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Haemophilia*. 2014 May;20 Suppl 4:76-9. DOI 10.1111/hae.12404.
2. Balkan C, Karapinar D, Aydogdu S, Ozcan C, Ay Y, Akin M, et al. Surgery in patients with haemophilia and high responding inhibitors: Izmir experience. *Haemophilia*. 2010 Nov;16(6):902-9. DOI 10.1111/j.1365-2516.2010.02329.x.
3. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec;2014(1):364-71. DOI 10.1182/asheducation-2014.1.364.
4. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FE-NOC) Study. *Blood*. 2007 Jan;109(2):546-51.
5. Key NS, Christie B, Henderson N, Nelsestuen GL. Possible synergy between recombinant factor VIIa and prothrombin complex concentrate in hemophilia therapy. *Thromb Haemost*. 2002 Jul;88(1):60-5.
6. Han MH, Park YS. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant activated factor VII to treat unresponsive bleeding in patients with hemophilia and inhibitors: a single center experience. *Blood Res*. 2013 Dec;48(4):282-6. DOI 10.5045/br.2013.48.4.282.
7. Martinowitz U, Livnat T, Zivelin A, Kenet G. Concomitant infusion of low doses of rFVIIa and FEIBA in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2009 Jul;15(4):904-10. DOI 10.1111/j.1365-2516.2009.02028.x.
8. Teitel J, Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia*. 2007 May;13(3):256-63.
9. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT, Hill FG, Preston FE, Wasseem N, et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost*. 1998 Apr;79(4):762-6.
10. Ingerslev J, Sørensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *Br J Haematol*. 2011 Oct;155(2):256-62. DOI 10.1111/j.1365-2141.2011.08854.x.
11. Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, Klamroth R, López-Fernández MF, Mancuso E, et al. Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2011 Jul;17(4):630-5. DOI 10.1111/j.1365-2516.2010.02467.x.
12. Mingot-Castellano ME, Álvarez-Román MT, López-Fernández MF, Altisent-Roca C, Canaro-Hirnyk MI, Jiménez-Yuste V, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *Eur J Haematol*. 2016 May;96(5):461-74. DOI 10.1111/ejh.12730.
13. Schneiderman J, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2004 Jul;10(4):347-51.
14. Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin

complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia*. 2007 May;13(3):244-8.

15. Ju HY, Jang HL, Park YS. The efficacy of bypassing agents in surgery of hemophilia patients with inhibitors. *Blood Res*. 2015 Sep;50(3):173-8. DOI 10.5045/br.2015.50.3.173.



FE DE ERRATAS: el artículo Terapia anti-angiogénica con ranibizumab en el tratamiento de retinopatía de la prematuridad, publicado en el volumen 31 número 1, enero de 2018, dice al final de la página 29:

³Epidemiólogo, Internista, departamento de docencia Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Debe decir:

³Epidemiólogo Clínico, Internista, Hospital Pablo Tobón Uribe, Profesor Titular Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.