

Hemofilia A en un recién nacido pretérmino. Riesgo de sangrado frente a riesgo de desarrollo de inhibidor

J.V. Arcos Machancoses¹, A.V. Marco Hernández¹, P. Solano Galán¹, A.B. Gimeno Navarro², S. Izquierdo Sebastián³, S. Haya Guaita⁴

¹Servicio de Pediatría. ²Sección de Neonatología. ³Sección de Hematología Pediátrica.

⁴Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitari i Politècnic «La Fe».

Valencia

Resumen

La hemofilia A es la coagulopatía hereditaria más importante. Constituye una condición facilitadora de sangrados profundos por un fallo en la hemostasia secundaria. El principal abordaje terapéutico consiste en la terapia sustitutiva con factor VIII, aunque en algunos casos la formación de anticuerpos inhibidores puede dificultar su utilidad a largo plazo. Cada vez se conocen mejor los factores que condicionan el desarrollo de inhibidores, pero todavía no se puede predecir con seguridad la probabilidad que tiene un paciente de desarrollar esta complicación, aunque en algunos trabajos ya se han propuesto fórmulas a tal efecto.

Son pocas las referencias que se encuentran en la bibliografía sobre el manejo de la hemofilia en el recién nacido, y todavía menos si se trata de neonatos prematuros. No existe ninguna recomendación o guía al respecto, pero quizás un planteamiento individualizado sea el idóneo, dado que el pronóstico puede cambiar en función del grado de prematuridad, el tipo de mutación, los antecedentes familiares de formación de inhibidores, la exposición a traumatismos y la madurez del resto de la cascada de la coagulación, entre otros factores.

Se presenta un caso de un recién nacido de 34 semanas de edad gestacional con diagnóstico de hemofilia A grave, que fue tratado con medidas conservadoras, evitando la administración profiláctica de factor VIII por considerarse de alto riesgo para la aparición de inhibidores y, por tanto, para el fallo de la terapia sustitutiva a largo plazo.

Palabras clave: Hemofilia, prematuridad, inhibidor, FVIII, profilaxis

Fecha de recepción: 18/11/11. Fecha de aceptación: 23/12/11.

Correspondencia: J.V. Arcos Machancoses. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari i Politècnic «La Fe». Bulevard Sud, s/n. 43026 Malilla (Valencia). Correo electrónico: jvcentearcos@gmail.com

Abstract

Title: Hemophilia A in a preterm infant. Bleeding risk versus inhibitor development risk

Hemophilia A is the most important inherited coagulation disease. It is a condition predisposing deep bleeding due to a failure in secondary hemostasis. Among the possibilities of therapeutic approach, factor VIII replacement therapy is considered as the mean one. Nevertheless in some cases the formation of inhibitory antibodies may hinder its long-term usefulness. There is increasing knowledge of the factors that influence the development of inhibitors but we are still not able to predict exactly the probability of a patient developing this complication, although some research groups are working on it.

There are few references in the literature on the management of hemophilia in the newborn, and even less regarding preterm infants. There is no recommendation or guideline about what attitude is to be taken with preterm infants with hemophilia but perhaps an individualized approach fits the best, since the outcome can change depending on prematurity degree, mutation type, family history of inhibitors formation, trauma exposure and maturity of the rest of the clotting cascade, among others.

We present a case of a 34-gestational-week newborn with severe hemophilia A who was managed with conservative steps avoiding prophylactic factor VIII administration, considering a high risk for inhibitor development and therefore, a long term failure of replacement therapy.

Keywords: Hemophilia, prematurity, inhibitor, FVIII, prophylaxis

Introducción

Las alteraciones hereditarias de la hemostasia incluyen plaquetopatías funcionales y defectos en los factores de coagulación. La enfermedad de von Willebrand es la diátesis hemorrágica heredada más frecuente, pero son las hemofilias las que tienen un mayor impacto clínico. Cuando se utiliza el término «hemofilia» se está haciendo referencia a 2 enfermedades: a) déficit de factor VIII, o hemofilia A, y b) déficit de factor IX, enfermedad de Christmas, o hemofilia B.

Se sabe de la existencia de esta entidad hereditaria en 3 órdenes de mamíferos: Perissodactyla (Ungulata), Fissipedia (Carnivora) y Anthroidea (Primates). Principalmente se ha reconocido en humanos, perros y caballos. Se ha propuesto que dado que la alteración genética es letal en estado salvaje, su aparición ha debido de ser recurrente e independiente.

La hemofilia ha sido la primera enfermedad en la historia en que se ha reconocido un origen genético. Incluso en el Talmud existen referencias a su aparición en hombres de ciertas familias, que indican, sin pretenderlo, su herencia ligada al cromosoma X.

La prevalencia de hemofilia es de 1 caso por cada 4.000-5.000 varones. En la población neonatal se diagnostica con una frecuencia de 1 caso por cada 10.000 recién nacidos. Un 85% corresponde al tipo A y un 10-15% al tipo B. No presenta agregación racial y su gravedad está en relación con los valores

basales de factor VIII o IX de cada paciente, ya que la intensidad de los sangrados depende de éstos (tabla 1)¹.

El tratamiento habitual en los pacientes con las formas de enfermedad más grave, es decir, con menores niveles plasmáticos del factor de coagulación deficitario, es la terapia sustitutiva a través de la administración de dicho factor. Sin embargo, esto mismo puede desembocar en el desarrollo de anticuerpos neutralizantes o inhibidores que limiten la efectividad del tratamiento en las futuras administraciones de factor².

El neonato prematuro tiene mayor riesgo de sangrado debido a que presenta un sistema de la coagulación inmaduro, un riesgo aumentado de sufrir sepsis y un lecho vascular todavía en fase de desarrollo, principalmente en la matriz germinal. Las posibilidades de sufrir una hemorragia intraventricular decrecen al aumentar la edad gestacional³.

No existen pruebas firmes que avalen una actitud determinada en el manejo de la hemofilia en el recién nacido prematuro. Existen en la bibliografía algunos casos aislados, todos ellos tratados con profilaxis o factor VIII. En ninguno de estos trabajos se presentan resultados clínicos o analíticos más allá de los 18 meses de vida.

Caso clínico

Presentamos un recién nacido pretérmino de 34 semanas y 2 días de gestación, según la fecha de la última regla, de madre primigesta de 46 años de edad y producto de una fecundación *in vitro* con ovodonación e inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

A raíz de un caso diagnosticado de hemofilia A grave tras un cefalohematoma por vacuoextracción en otro lactante fruto de inseminación artificial con ovodonación, se localiza a la donante, que resulta ser la misma que la de nuestro caso. Se diagnostica como portadora de hemofilia A grave, heterocigota para la inversión del intrón 22 en el gen del FVIII. El caso índice que motivó el seguimiento de los otros ovocitos donados presentó unos niveles de factor VIII inferiores a 1 UI/dL. Además, desarrolló anticuerpos inhibidores tras el tratamiento sustitutivo con concentrado de factor antes de los 6 meses de vida.

No existen antecedentes familiares ni personales de interés en la rama paterna.

El diagnóstico prenatal tiene lugar en torno a la semana 20 de gestación. Se practica una amniocentesis con resultado de cariotipo normal, sin alteraciones numéricas cromosómicas, y se identifica una inversión del intrón 22 del gen *F8* del cromosoma X.

Tras informar de los resultados, se desestima la posibilidad de interrupción del embarazo por parte de la familia.

El embarazo fue controlado en un medio hospitalario, con controles ecográficos sin hallazgos anormales y con somatometrías fetales acordes con la edad. Las serologías de cribado gestacional fueron todas negativas. El resto de exploraciones complementarias durante el embarazo estuvieron dentro de los límites de normalidad.

La madre fue remitida a nuestro centro desde su hospital de área por presentar metrorragia, y se le diagnosticó un hematoma retroplacentario de 8 mm de espesor, motivo por el que se indicó una cesárea urgente. Inicialmente, tenía una cesárea programada para asegurar un parto no traumático, dado el conocimiento prenatal de la alteración genética fetal. Nació un varón de 1.920 g de peso (percentil 10), con llanto espontáneo, tono y coloración adecuados antes del primer minuto de vida, que no precisó reanimación y al que se le asignó una puntuación en la escala de Apgar de 10/10. Presentó valores normales en la gasometría de cordón. Al nacimiento se realizó una profilaxis ocular y se evitó la administración intramuscular de vitamina K en el paritorio. Como alternativa se le pautaron 2 mg de fitomenadiona (vitamina K) oral.

Ingresó en la unidad de cuidados intermedios neonatales, dada su prematuridad y el diagnóstico de hemofilia A. En la exploración clínica presentaba un buen estado general, sin signos externos de sangrado. Se observaba una placa eritematosa de borde definido y elipsoide, de 1 x 0,5 cm de tamaño en la región escapular izquierda, compatible con un angioma cutáneo. El resto de la exploración por aparatos fue normal.

Se obtuvo al nacimiento sangre de cordón umbilical con los siguientes resultados: hematíes 3.600.000/ μ L, hemoglobina 13,1 g/dL, hematocrito 39,9%, leucocitos 9.600/ μ L con fórmula normal, y plaquetas 196.200/ μ L. En cuanto al estudio de la coagulación, el tiempo de protrombina fue de 17,5 segundos (índice normalizado internacional [INR] de 1,28), con un índice de Quick del 70% (normal incluso para un recién nacido a término), un tiempo de tromboplastina parcial activado de 96,5 segundos y un fibrinógeno calculado de 236 mg/dL. La determinación de factor VIII fue de menos de 1 UI/dL. El resto de factores estuvo dentro de los valores de normalidad en recién nacidos a término.

Los pilares del manejo en la sala fueron la manipulación mínima, la utilización de sangre de cordón para las determinaciones analíticas iniciales, evitando así las venopunciones al nacimiento, la no administración de medicación intramuscular o con ácido acetilsalicílico, la extracción venosa para analíticas de regiones anatómicas, que permitieran una adecuada compresión posterior (vasos de la cabeza o del dorso de la mano), la monitorización de constantes, la somatometría con periodicidad diaria, incluida la medición del perímetro craneal, la exploración física cuidadosa y la realización de ecografías transfontanelares al nacimiento y cada 2-4 días. De forma consensuada con la unidad de hemostasia de nuestro centro, se decidió la no administración de FVIII, a no ser que aparecieran signos hemorrágicos.

Las ecografías del sistema nervioso central practicadas durante el ingreso fueron normales, sin evidencia de sangrado intraventricular ni intraparenquimatoso.

En la segunda semana de vida se administró la primera dosis de la vacuna frente al virus de la hepatitis B, con la particularidad de que la inyección se realizó por vía subcutánea, lo que permite un mejor control de los sangrados potenciales por el traumatismo y se evitan los sangrados profundos graves asociados a la inyección intramuscular.

Como única complicación presentó un pequeño hematoma subcutáneo en el dorso de la mano, coincidiendo con una fleboextracción, que se controló con compresión prolongada y frío local, con lo que experimentó una mejoría paulatina en los días posteriores (figura 1).

Se remitió a los 13 días de vida a su domicilio con seguimiento desde la unidad de hemostasia de referencia en el tratamiento de la hemofilia, hematología pediátrica y pediatría de atención primaria, con las recomendaciones que figuran en la tabla 2.

Entre los 10 y los 12 meses de edad se le planteará a la familia un tratamiento profiláctico con administraciones periódicas de FVIII.

Discusión

Se puede decir que actualmente la aparición de inhibidores es la complicación más grave y con más impacto sobre la calidad de vida de los hemofílicos. Es más frecuente en la hemofilia A (21-33%) que en la B, y su aparición es también más probable en los casos graves.

Se ha descrito que el desarrollo de anticuerpos inhibidores se suele producir en los primeros años de vida, tras las primeras dosis de factor, y las 50 primeras exposiciones son las que conllevan mayor riesgo⁴. Se ha planteado que el inicio de la terapia sustitutiva en la época de lactante podría favorecer la aparición de aloanticuerpos frente al FVIII⁵. Sin embargo, en el análisis multivariante de estudios posteriores no se confirma la relación previamente sugerida entre la administración en las primeras semanas de vida y el desarrollo de inhibidores. A este respecto, parece que su formación está más relacionada con la intensidad del tratamiento que con su precocidad, tal como concluye el estudio CANAL⁶. Esta discrepancia en los resultados también podría deberse a no haber considerado el tipo de mutación responsable de la enfermedad como posible variable de confusión. Por otro lado, el estudio CANAL presenta la experiencia más sólida respecto a la influencia de la profilaxis con factor frente al tratamiento a demanda sobre la formación de inhibidores, que demuestra una reducción del riesgo para esta complicación del 60% con el planteamiento profiláctico.

Por lo que respecta a la influencia de la alteración molecular sobre la posibilidad de desarrollo de inhibidores, se sabe que los pacientes con grandes deleciones que afecten a más de un dominio tienen mayor riesgo, aproximadamente de un 88%⁷. Sin embargo, no todos los pacientes con mutaciones de alto riesgo desarrollan inhibidor. Los portadores de una inversión del intrón 22 del gen de FVIII, que en principio es una mutación uniforme, que afecta a una región amplia del cromosoma y se asocia a una ausencia total de factor, desarrollan inhibidores en un tercio de los casos. Se ha propuesto como explicación para este fenómeno una modulación o inhibición de la respuesta inmunitaria por variables ambientales, pero el mecanismo real es desconocido^{8,9}. También hay riesgo elevado para las mutaciones *nonsense*¹⁰.

Cuando el sistema inmunitario se enfrenta a un microorganismo o a un daño celular, también se favorece el desarrollo de anticuerpos frente al factor; tal es el caso de las intervenciones quirúrgicas, las infecciones, la administración de vacunas y las grandes hemorragias, como la hemartrosis aguda.

También se observan más casos de desarrollo de inhibidores entre los familiares de otros casos con dicho fenómeno, lo que apunta a una influencia genética en este aspecto más allá del tipo de mutación heredada¹¹.

Existe en la bibliografía una puntuación pronóstica para la formación de inhibidores, entre cuyos determinantes con más peso se incluyen los factores genéticos y los antecedentes familiares. De este modo, se pueden estratificar los pacientes según el riesgo de desarrollo de inhibidor¹². Dado que la mutación identificada en nuestro paciente, que además presenta antecedentes familiares, se considera de alto riesgo, se catalogaría como muy susceptible para la aparición de dicha complicación.

Uno de los elementos favorables del caso es el hecho de presentar un INR normal, incluso para un recién nacido a término, lo que es expresión de unos valores dentro del rango del resto de factores de la coagulación.

La hemorragia intracraneal, el sangrado asociado a una mayor mortalidad, se ha comunicado en un 1-5% de los recién nacidos hemofílicos, con independencia de su edad gestacional. La incidencia exacta se desconoce, probablemente debido a errores diagnósticos o fallos de comunicación de casos. La incidencia acumulada de hemorragia intracraneal, hematoma subgaleal y cefalohematoma en neonatos hemofílicos A y B es del 3,58% en 1 año, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 4,5 días. Un 65% de los casos corresponden a hemorragias intracraneales, tanto ventriculares como intraparenquimatosos, y un 35% son extracraneales, como el hematoma subgaleal o el cefalohematoma, en muchas ocasiones relacionados con instrumentación del parto con fórceps o *vacuum*¹³.

Hay pocas referencias en la bibliografía sobre el manejo de los prematuros hemofílicos. Gale et al. comunican el caso de un pretérmino de 28 semanas de edad gestacional al que trataron con administración profiláctica de factor con un régimen no intensivo. En su caso, sólo mencionan como complicación una pequeña hemorragia subependimaria de la matriz germinal¹⁴. Bidlingmaier et al. presentan 2 casos, de 28 y 30 semanas de edad gestacional. El primero de ellos recibió tratamiento sustitutivo tras sufrir una hemorragia intraventricular de grado II, y el segundo recibió factor previo a 2 intervenciones, para una ligadura del conducto arterioso persistente y para una hernia inguinal bilateral¹⁵.

Kraft et al. también publican los casos de 3 prematuros: 2 gemelos de 33 semanas y 1 recién nacido de 31 semanas. El primero de los gemelos recibió tratamiento profiláctico y no presentó ni sangrado ni desarrolló inhibidores hasta el seguimiento de los 18 meses. El segundo gemelo, también con profilaxis, requirió una elevación de la dosis de factor previa al sufrir una sepsis, que motivó su fallecimiento a los 9 días de vida. El tercer caso se diagnosticó de hemofilia B tras un sangrado prolongado, al obtener una muestra para pH de scalp durante el expulsivo, y recibió tratamiento sustitutivo desde ese momento¹⁶.

Gelbart et al. han publicado 1 caso de un prematuro extremo de 26 semanas, sin antecedentes familiares

de hemofilia, al que se le diagnosticó la enfermedad a raíz de las alteraciones en la hemostasia detectadas en un análisis a las 6 horas de vida. Se administró FVIII por vía central, y no presentó episodios adversos hasta el alta, a los 92 días de vida. Los mismos autores comentan que la red capilar subependimaria de la matriz germinal alcanza la madurez estructural hacia la semana 34 de gestación, y que todavía es controvertido el papel de la coagulopatía como causa de hemorragia intraventricular en los recién nacidos con hemofilia¹⁷. De los casos mencionados, sólo el gemelo superviviente del estudio de Kraft et al. presenta unas condiciones favorables para poder asumir una actitud conservadora en el manejo de esta entidad.

Nuestro caso podría tratarse –hasta donde sabemos– del primero publicado de un prematuro hemofílico conocido que no ha recibido factor. Se trata de un pretérmino moderado, a diferencia de la mayoría de los previamente comunicados, cuyas edades gestacionales son sensiblemente inferiores. El diagnóstico prenatal permitió una correcta planificación del parto y del posnatal inmediato, así como la adopción de medidas estrictas de manejo cuidadoso en un medio hospitalario durante los primeros días de vida y la realización periódica de pruebas de imagen para descartar sangrados cerebrales. Presentó unos niveles acordes a la edad del resto de factores implicados en la coagulación, lo que le confiere un menor riesgo de sangrado patológico. El conocimiento de la mutación concreta (presente en la mitad de los casos graves de hemofilia A¹⁸) y del antecedente familiar de desarrollo de inhibidor justifican la catalogación del caso como de alto riesgo para la formación de anticuerpos anti-FVIII. Más aún si se hubiera seguido un régimen intensivo. Los inhibidores dificultarían el tratamiento sustitutivo en los casos de hemorragia desde una edad muy temprana. Además, el seguimiento por una unidad especializada en hematología infantil y coagulopatías permite un control periódico y un asesoramiento posterior con la posibilidad de pautar un régimen profiláctico coincidiendo con el inicio de la deambulación. Aunque todavía se precisan más resultados confirmatorios, recientemente se ha publicado un nuevo esquema de administración profiláctica de factor VIII que ha demostrado una reducción estadísticamente significativa en la aparición de inhibidores, comparado con un grupo control retrospectivo que recibió una pauta profiláctica estándar¹⁹.

Conclusiones

La administración de factor sigue siendo el tratamiento de los episodios de sangrado en la hemofilia²⁰. En los últimos años se han publicado pruebas de las ventajas de algunas pautas profilácticas para minimizar el desarrollo de inhibidores, todas ellas diseñadas para iniciarse antes de los 2 años de edad, idealmente en torno al inicio del gateo o la marcha en bipedestación.

No existen datos sobre cuál es la mejor actitud que debe tomarse en las situaciones en que se conoce el diagnóstico al nacimiento en los neonatos prematuros²¹. Se propone un abordaje individualizado, teniendo en cuenta el riesgo individual de sangrado y la probabilidad estimada de complicaciones asociadas a la administración preventiva de factor.

En los casos referenciados en la bibliografía se comunica un tratamiento basado en la administración de factor, en la mayoría de las situaciones justificado por un riesgo elevado de hemorragia. No obstante, no existen tampoco pruebas de que la prematuridad constituya por sí misma un riesgo de sangrado en los casos moderados o leves. En algunas situaciones se les puede considerar como del mismo riesgo que los nacidos a término.

Los casos de mayor riesgo para la aparición de inhibidores, siempre y cuando sea posible establecer un control y una vigilancia firmes en ausencia de riesgo o signos de sangrado, podrían beneficiarse a largo plazo de un tratamiento conservador como el presentado.

Bibliografía

1. Kenet G, Chan AK, Soucie JM, Kulkarni R. Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia*. 2010; 16 Supl 5: 168-175.
2. Wong T, Recht M. Current options and new developments in the treatment of haemophilia. *Drugs*. 2011; 71(3): 305-320.
3. Greisen G, Andreasen RB. Recombinant factor VIIa in preterm neonates with prolonged prothrombin time. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003; 14(1): 117-120.
4. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109(11): 4.693-4.697.
5. Lorenzo JI, Lopez A, Altisent C, Aznar JA. Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol*. 2001; 113(3): 600-603.
6. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke vdB. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109(11): 4.648-4.654.
7. Tuddenham EG, McVey JH. The genetic basis of inhibitor development in haemophilia A. *Haemophilia*. 1998; 4(4): 543-545.
8. Lucía Cuesta JF. Profilaxis en hemofilia. Edad de inicio y pautas. Influencia y/o prevención del desarrollo de inhibidores. *Haematologia (ed. esp.)*. 2010; 95 Supl 13.
9. Oldenburg J, Schroder J, Brackmann HH, Muller-Reible C, Schwaab R, Tuddenham E. Environmental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin Hematol*. 2004; 41 Supl 1: 82-88.
10. Oldenburg J, El-Maarri O, Schwaab R. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia*. 2002; 8 Supl 2: 23-29.
11. Jiménez Yuste V, Álvarez MT, Martín Salces M, Rivas I, Fernández I, Butta N. Tratamiento de los episodios hemorrágicos iniciales en pacientes pediátricos con hemofilia. ¿Cómo evitar que represente un estímulo al desarrollo de inhibidor? *Haematologia (ed. esp.)*. 2010; 95 Supl 13.
12. Ter Avest PC, Fischer K, Mancuso ME, et al. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(12): 2.048-2.054.
13. Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 21(4): 289-295.

14. Gale RF, Hird MF, Colvin BT. Management of a premature infant with moderate haemophilia A using recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 1998; 4(6): 850-853.
15. Bidlingmaier C, Bergmann F, Kurnik K. Haemophilia A in two premature infants. *Eur J Pediatr*. 2005; 164(2): 70-72.
16. Kraft KE, Verlaak R, van Heijst AF, Novakova I, Brons PP. Management of haemophilia in three premature infants. *Haemophilia*. 2008; 14(2): 378-380.
17. Gelbart B, Barnes C. Severe haemophilia and extreme prematurity: a case report. *Haemophilia*. 2009; 15(1): 352-354.
18. Brower C, Thompson AR. Hemophilia A. *GeneReviews* [fecha de actualización: 25-3-2008] [fecha de acceso: 21-9-2011].
19. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010; 16(2): 256-262.
20. Teitel JM. Clinical approach to the patient with unexpected bleeding. *Clin Lab Haematol*. 2000; 22 Supl 1: 9-11 [discussion: 30-2: 9-11].
21. Chalmers E, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011; 154(2): 208-215.



Figura 1. Edema y hematoma post-fleboextracción

TABLA 1	Actividad del factor VIII			
	Hemofilia A	<1 UI/dL	1-5 UI/dL	>5 UI/dL
	Gravedad	Hemartros espontáneo, sangrado muscular o visceral	Sangrado tras un traumatismo menor y espontáneo de forma ocasional	Sangrado tras un traumatismo

TABLA 2	Recomendaciones para el manejo general del recién nacido hemofílico