

PROTOCOLO DE INDICACIÓN Y USO DE EMICIZUMAB EN PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Ciclo Vital
Oficina Nacional de Condiciones Crónicas Complejas y Enfermedades Poco Frecuentes
2024



Ministerio de Salud.

Subsecretaría de Salud Pública.

División de Prevención y Control de Enfermedades.

Departamento de Ciclo Vital.

Oficina Nacional de Condiciones Crónicas Complejas y Enfermedades Poco Frecuentes.

Ministerio de Salud. "Protocolo de Indicación y Uso de Emicizumab en Personas con Diagnóstico de Hemofilia A".

Resolución exenta N°512 del 08 de abril de 2024.

Abril, 2024.

Todos los derechos reservados.

RESPONSABLES TÉCNICOS

María Soledad Martínez	Médica especialista en Salud Pública, Jefa de la División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública.
Tamara Doberti Herrera	Nutricionista, Magíster en Salud Pública, Jefa Departamento de Ciclo Vital, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública.

AUTORES

Verónica Soto Arellano	Médico Pediatra, Hematóloga, Hospital de Niños Dr. Roberto del Río.
Ximena Valladares Ticona	Médico Internista, Hematóloga Adultos, Hospital del Salvador, Sociedad Chilena de Hematología, International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH).
Daniela Cortez Salazar	Médico Pediatra, Hemato - Oncóloga, Hospital de Niños Dr. Roberto del Río, Facultad Medicina de la Universidad de Chile, Clínica Santa María, Sociedad Chilena de Hematología.
Carolina Neira Ojeda	Enfermera - Matrona, jefa (s) del Departamento de Enfermedades no Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública.

REVISORES

Ana Merello Molina	Kinesióloga, Jefa Departamento GES, Redes Complejas y Líneas Temáticas, división de Gestión de la Red Asistencial, Subsecretaría Redes Asistenciales.
Cristián Matamala Valencia	Químico Farmacéutico, Profesional de la División Gestión de la Red Asistencial, Subsecretaría de Redes Asistenciales.
Pamela Llantén Aroca	Médica Familiar, Encargada Oficina de Condiciones Crónicas Complejas y Enfermedades Poco Frecuentes, Departamento de Ciclo Vital, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública.
Macarena Moya Inzunza	Médica Pediatra, Profesional Oficina de Condiciones Crónicas Complejas y Enfermedades Poco Frecuentes, Departamento de Ciclo Vital, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública.
Patricia Gamboa Parraguirre	Químico Farmacéutico, Profesional Departamento GES, Redes Complejas y Líneas Programáticas, División de Gestión de la Red Asistencial, Subsecretaría de Redes Asistenciales.

TABLA DE CONTENIDO

Abreviaciones	5
Introducción	6
Objetivo del documento.....	7
Alcance.....	7
Población objetivo.....	7
Tratamiento con emicizumab	8
Criterios de inclusión para el tratamiento con emicizumab.....	8
Criterios de exclusión para el tratamiento con emicizumab	8
Flujograma de tratamiento con emicizumab.....	8
Vía de administración	9
Dosificación recomendada	9
Almacenamiento y conservación.....	9
Advertencia del proveedor	9
Efectos adversos emicizumab	10
Criterios de suspensión de tratamiento	10
Seguimiento de los pacientes tratados con emicizumab.....	10
Emicizumab y pruebas de coagulación.....	10
Anexo 1. Flujo de atención para tratamiento con emicizumab en personas con diagnóstico de hemofilia A ...	12
Anexo 2. Recomendaciones de educación para los y las usuarios (as) o cuidadores (as)	13
Referencias	14

ABREVIACIONES

ACT	Tiempo de coagulación activada
BPA	Agentes bypass
CCPa	Concentrado de complejo protrombínico activado
CVC	Catéter Venoso Central
DIGERA	División Gestión de la Red Asistencial
FONASA	Fondo Nacional de Salud
FVIII	Factor VIII
FVIIIp	Factor VIII plasmático
FVIIIr	Factor VIII recombinante
GES	Garantías Explícitas en Salud
HA	Hemofilia A
ISP	Instituto de Salud Pública
ITI	Inducción de tolerancia inmune
MAC	Medicamentos de Alto Costo
MAT	Microangiopatía trombótica
MINSAL	Ministerio de Salud
RAMs	Reacciones adversas a medicamentos
rFVIIa	Factor VII activado recombinante
RPCa	Resistencia a la proteína C activada
TP	Tiempo de protrombina
TT	Tiempo de trombina
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A (HA) es una patología causada por una deficiencia hereditaria del factor VIII (FVIII) que afecta principalmente al sexo masculino. De acuerdo con datos entregados por la Federación mundial de Hemofilia, en Chile existirían alrededor de 1.650 personas con HA en la red pública de salud (1).

La terapia actual para HA consiste en la reposición del factor deficiente utilizando concentrados con FVIII obtenido de plasma (FVIIIp) o con FVIII recombinante (FVIIIr) de vida media estándar y prolongada. De las personas con HA severa que utilizan este tratamiento, un 20-30 % desarrollan anticuerpos inhibidores (neutralizantes) contra el FVIII, que es la complicación más grave en el tratamiento de la HA (2); dificultando el manejo e impactando en los costos de tratamiento (3). En la mayoría de los casos, el desarrollo de anticuerpos inhibidores ocurre en la primera infancia, aproximadamente 9 a 12 días luego de la exposición a FVIII exógeno y es más común en los pacientes que presentan HA grave (4).

El tratamiento de elección para la erradicación de anticuerpos inhibidores en los pacientes que los desarrollan es la inducción de tolerancia inmune (ITI), que consiste en la administración de dosis de FVIII superiores a las terapéuticas, durante un período de 1 a 3 años. Luego del tratamiento, cesa la producción de inhibidores y el sistema inmune tolera el FVIII (3).

En aquellos pacientes donde la ITI fracase o no sea posible de realizar, las opciones para tratamiento están limitadas actualmente a la administración de agentes bypass (BPA) como el factor VIIa recombinante (rFVIIa) y el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) (5,6). Ambos productos pueden utilizarse para el tratamiento de eventos hemorrágicos agudos a demanda, con un éxito de alrededor de 80% (7), o como tratamiento profiláctico con tasas de fracaso que alcanzan un 20 a 40% (8). Ambos se utilizan vía parenteral y uno de ellos con frecuencia inicial de administración cada dos a tres horas. El hecho de no tener un porcentaje de éxito significativo en profilaxis con bypass lleva a un mal control de la enfermedad, con incremento de las hemorragias, discapacidad por la progresión de la artropatía hemofílica y disminución de la calidad de vida (3).

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal autorizado sólo para el uso profiláctico en HA en pacientes con y sin inhibidores en todos los grupos de edad (9)(10). No corresponde a una terapia de reemplazo, su función es aumentar el potencial coagulante del paciente. No se utiliza para el manejo de eventos hemorrágicos, aunque pudiera ser suficiente para el manejo de cirugías y tratamientos dentales menores sin requerimientos adicionales de FVIII (6)(11). Se administra por vía subcutánea y se dosifica de manera semanal, quincenal o mensual y ha demostrado tener una alta eficacia en la prevención de sangrados anuales, llegando a cero sangrados en un alto porcentaje de pacientes, mientras que su uso es seguro y eficaz (12)(13)(14).

Desde el año 2020 se financia la compra de emicizumab a través de la Línea Programática de Medicamentos de Alto Costo (MAC) No GES - Hemofilia, del Financiamiento Hospitales por Grupo Relacionado de Diagnóstico. Esta Línea Programática se implementa desde la División de Gestión de la Red Asistencial (DIGERA), en conjunto con el Fondo Nacional de Salud (FONASA), la que ha permitido desde su instalación, esto es, desde abril de 2021 a la fecha, que 21 personas hayan recibido el tratamiento en 15 centros hospitalarios a través del país.

OBJETIVO DEL DOCUMENTO

Estandarizar el manejo clínico de pacientes con Hemofilia A en tratamiento con emicizumab en la red pública de salud de Chile.

ALCANCE

El protocolo está dirigido al personal de salud y equipos multidisciplinarios que atienden personas con Hemofilia A.

POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con diagnóstico de Hemofilia A, beneficiarios FONASA, que son candidatos a tratamiento con emicizumab y reciben sus atenciones en la red pública de salud.

TRATAMIENTO CON EMICIZUMAB

Emicizumab corresponde a un anticuerpo monoclonal del tipo de la inmunoglobulina G4 (IgG4) humanizado y modificado, que presenta una estructura biespecífica para unirse a los factores IX activado y X, que se produce mediante técnicas de ingeniería genética en células de ovario de hámster chino.

Está indicado como profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con HA con y sin inhibidores del FVIII, especialmente en aquellos pacientes sin respuesta a ITI. Especial indicación tienen además, los pacientes pediátricos que requerirán instalación de catéter venoso central (CVC) debido a la dificultad de sus accesos venosos y que debido a ello no pueden recibir profilaxis con FVIII.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA EL TRATAMIENTO CON EMICIZUMAB

Para efectos de este protocolo, las personas con diagnóstico de HA en Chile, que podrán acceder al tratamiento con emicizumab, deben cumplir con alguno de los siguientes criterios de inclusión:

- Persona con HA congénita, mayor de 15 años de edad, que presente inhibidores y no sea candidata a ITI.
- Persona con HA congénita e inhibidores con fracaso a ITI.
- Persona con HA severa sin inhibidores con malos accesos venosos o dificultad para lograr accesos vasculares periféricos, debido a lo cual requiere de instalación de CVC para poder recibir su tratamiento de FVIII endovenoso, ya sea en régimen de profilaxis o a demanda. Esta indicación debe contar con el respaldo suficiente en ficha médica, que dé cuenta de la dificultad, sostenida en el tiempo, de administración de la terapia al paciente. No se considerarán dificultades episódicas. Las direcciones del establecimiento de salud deben aprobar el uso del medicamento en este tipo de paciente

Operacionalmente, se entenderá que la persona presenta malos accesos venosos o dificultad para lograr accesos vasculares periféricos cuando se cumplan los siguientes criterios: (a) los episodios deben ser recurrentes, de al menos dos o más intentos fallidos; (b) estos intentos son realizados por parte de un operador experimentado; y (c) se utilizan métodos tradicionales basados en puntos de referencia de visualización o palpación de venas y/o se requiere de otros métodos, tales como ecografía, para poder realizar el procedimiento(15).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL TRATAMIENTO CON EMICIZUMAB

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes: L-Arginina, L-Histidina L-Ácido aspártico, poloxámero 188, agua para preparaciones inyectables.
- Antecedente de trombosis, microangiopatía trombótica (MAT) o el uso de fármacos que pre-dispongan a MAT (ciclosporina, quinina, tacrólimus).

FLUJOGRAMA DE TRATAMIENTO CON EMICIZUMAB

La etapa de indicación clínica de emicizumab estará a cargo del médico tratante de un prestador perteneciente a los establecimientos especificados en el libro de redes de GES (16), quien, solicitará la evaluación del caso a un experto de un establecimiento de referencia para hemofilia con la finalidad de validar el cumplimiento de los criterios establecidos en este protocolo para la indicación de inicio de tratamiento con emicizumab. El experto del establecimiento de referencia remitirá los antecedentes de los casos aprobados al referente técnico DIGERA del programa MAC, con la finalidad

de revisar la disponibilidad del tratamiento con emicizumab y mantener un registro de los casos, información requerida para gestionar la disponibilidad y entrega de tratamientos en la red.

De aprobarse la indicación, el medicamento deberá ser dispensado en el establecimiento de origen, donde se realizará el seguimiento clínico del paciente. Las acciones vinculadas con la gestión clínica, prestador y gestión administrativa que se desprenden de este protocolo, se encuentran detalladas en **Anexo 1**. Los establecimientos que dispensen el medicamento deberán realizar educación a los y las usuarios(as) o cuidadores (recomendaciones disponibles en **Anexo 2**).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Emicizumab se administra por vía subcutánea, en zonas corporales con tejido adiposo llamadas “puntos de inyección” y está formulado como solución inyectable a concentración de 30 mg/mL (vial de 1 mL, contiene 30 mg de emicizumab) o 150 mg/mL (en tres formatos: 60 mg/0,4 mL, 105 mg/0,7 mL y 150 mg/1 mL de emicizumab).

DOSIFICACIÓN RECOMENDADA

- Dosis de carga: 3 mg/kg/dosis una vez por semana durante las 4 primeras semanas.
- Dosis de mantención: 6 mg/kg/dosis una vez al mes, que se puede fraccionar en:
 - 1.5 mg/kg/dosis una vez a la semana.
 - 3 mg/kg/dosis cada 2 semanas.
 - 6 mg/kg/dosis una vez al mes.

El tratamiento debe ser individualizado. Existen experiencias clínicas publicadas sobre éxito y seguridad de tratamiento con dosis menores. La implementación debe considerar una monitorización clínica estrecha y seguimiento ecográfico, hasta tener la seguridad de cumplimiento del objetivo terapéutico (17)(18)(19).

ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN

- Emicizumab se debe almacenar refrigerado entre 2 y 8 °C, en su envase original, para protegerlo de la luz.
- No congelar.
- Los viales de emicizumab pueden almacenarse cerrados a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) hasta por 7 días, pero es preferible mantener refrigerado.
- Deben desecharse los viales que se hayan conservado a temperatura ambiente durante más de 7 días o se hayan expuesto a temperaturas superiores a 30 °C.
- No se debe agitar el medicamento.
- Cada vial sólo puede usarse para una dosis, por lo que se debe descartar todo medicamento que no haya sido utilizado después de cada inyección.
- Debe descartarse el medicamento si ha cumplido con la fecha de vencimiento.

ADVERTENCIA DEL PROVEEDOR

No administrar CCPa junto con emicizumab, a menos que cuente con la indicación y supervisión directa del equipo médico tratante. En caso de sangrado que no responda a BPA como el rFVIIa y de no tener otra alternativa, se puede usar CCPa, a dosis más bajas y con seguimiento estrecho de médicos expertos (20).

EFECTOS ADVERSOS EMICIZUMAB

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más graves notificadas en los ensayos clínicos con emicizumab fueron la MAT y los eventos trombóticos, que incluyen trombosis del seno cavernoso y trombosis venosa superficial simultánea a necrosis cutánea. Las RAMs más frecuentes notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con al menos una dosis de emicizumab fueron: reacciones en el lugar de inyección (20%), artralgia (15%) y cefalea (14%). En total, tres pacientes (0,8 %) de los ensayos clínicos que recibían profilaxis con emicizumab suspendieron el tratamiento debido a RAMs, que correspondieron a MAT, necrosis cutánea simultánea con tromboflebitis superficial y cefalea (21).

Las reacciones adversas a emicizumab deberán ser reportadas a través del Formulario de Notificación de Reacciones Adversas al Instituto de Salud Pública (ISP).

CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO

- Pacientes que desarrollen anticuerpos contra emicizumab.
- Paciente con antecedentes de haber presentado RAM severa (trombosis, MAT, necrosis cutánea, anafilaxia).

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON EMICIZUMAB

- Se debe realizar seguimiento clínico de los pacientes durante la primera semana al iniciar el tratamiento, para evaluar efectos adversos.
- Los pacientes en tratamiento con emicizumab deben controlarse al menos 6 veces al año, consignado en cada control el número de sangrados presentados en el período y las mejorías clínicas que el paciente presenta.
- La periodicidad del control puede ser modificada según el criterio del médico tratante.
- Con respecto al seguimiento con pruebas de laboratorio, se recomienda la monitorización del título de anticuerpos inhibidores para FVIII antes del inicio de tratamiento, posteriormente de manera anual y siempre previo a un procedimiento quirúrgico, con el fin de decidir el mejor manejo hemostático según cada caso.

Se desconocen, debido al poco tiempo de uso de emicizumab, los efectos deletéreos que puede tener en la salud el hecho de no estar expuesto a FVIII con regularidad. Actualmente se sabe que este factor no sólo cumple una función hemostática, sino que también tiene otras implicancias en el organismo como, por ejemplo, en la salud ósea (22-24). Es importante que tanto el médico tratante como el equipo de profesionales se mantengan atentos al avance del conocimiento derivado de la experiencia de uso y las complicaciones derivadas del uso de este producto.

EMICIZUMAB Y PRUEBAS DE COAGULACIÓN

Es importante puntualizar que el tratamiento profiláctico con emicizumab produce interferencia en algunas de las pruebas de laboratorio de coagulación usadas de rutina (Tabla 1).

- Emicizumab altera el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y todas las pruebas derivadas del TTPa, como la determinación de actividad de FVIII de una etapa.
- Los resultados de las pruebas del TTPa y de FVIII de una etapa en los pacientes tratados con emicizumab no deben ser usados para monitorizar la actividad de este medicamento, determinar la dosis de reemplazo de factor o tratamiento anticoagulante, ni para medir los títulos de inhibidor del FVIII.

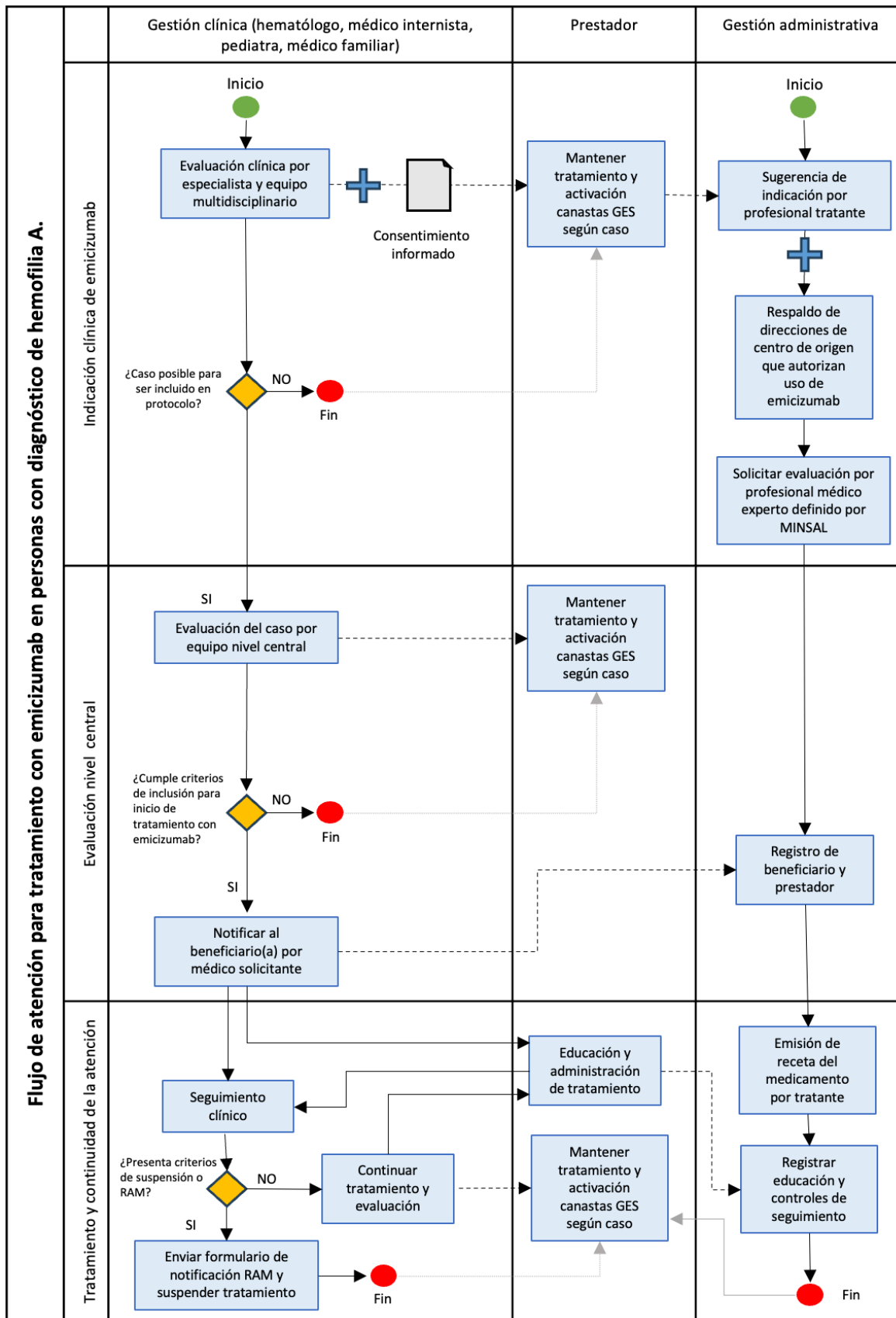
- Los tests cromogénicos de actividad del FVIII que contienen reactivos de origen bovino, no son sensibles a emicizumab y se pueden usar para monitorizar la actividad del FVIII endógeno o infundido, o para medir los inhibidores del FVIII. En ese caso, puede usarse la técnica de Bethesda que utilice un reactivo cromogénico de FVIII bovino, insensible a emicizumab.
- Dada la prolongada semivida de emicizumab, estos efectos en las pruebas de coagulación pueden persistir hasta 6 meses después de la última dosis.

TABLA 1. RESUMEN PRUEBAS DE COAGULACIÓN AFECTADAS Y NO AFECTADAS POR EMICIZUMAB

Resultados afectados	Resultados no afectados
Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)	Tiempo de trombina (TT)
Tiempo de coagulación activada (ACT)	Determinación cuantitativa de factor de coagulación, basados en el tiempo de protrombina (TP), de una etapa
Determinación cuantitativa de factor de coagulación, basados en el TTPa, de una etapa	Análisis cromogénicos de origen bovino de un solo factor de coagulación distinto del FVIII
Resistencia a la proteína C activada (RPCa) basado en TTPa	Análisis inmunológicos (p. ej. ELISA, métodos turbidométricos)

Fuente: Elaboración propia por Oficina Condiciones Crónicas Complejas y Enfermedades Poco Frecuentes, MINSAL, 2023

Anexo 1. Flujo de atención para tratamiento con emicizumab en personas con diagnóstico de hemofilia A



Anexo 2. Recomendaciones de educación para los y las usuarios (as) o cuidadores (as)

Descripción general:

- Descripción general del principio activo.
- Descripción de la forma farmacéutica (frasco ampolla), dosificación, esquema de tratamiento, según corresponda.
- Descripción de las medidas de conservación, almacenamiento y transporte del medicamento.
- Descripción del proceso de entrega de tratamiento.

Situaciones de emergencia:

- Medidas de acción ante potenciales reacciones adversas de tratamiento.
- Medidas frente a un procedimiento invasivo como cirugía mayor o menor u otros procedimientos.
- Medidas frente a un proceso infeccioso.
- Medidas o indicación de vacunas que pueden ser recibidas durante el tratamiento.
- Medidas ante viajes prolongados.

REFERENCIAS

1. Ricardo Bitrán, Paula Arpón, Camila Peña. Prácticas Clínicas, costos, financiamiento y análisis de costo-efectividad de la profilaxis con emicizumab para pacientes con hemofilia A e inhibidores en Chile. Rev SOFARCHI [Internet]. 2020 [citado 9 de marzo de 2021];13(1). Disponible en: <https://www.sofarchi.cl/nueva-publicacion-emicizumab-para-pacientes-con-hemofilia-a/#:~:text=emicizumab%2010%2C11.-,Emicizumab%20es%20un%20anticuerpo%20monoclonal%20para%20el%20tratamiento%20profil%C3%A1ctico%20de,alcanzar%20un%20balance%20hemost%C3%A1tico%2010.>
2. Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ Hemofilia [Internet]. 2013 [citado 23 de marzo de 2021]. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Hemofilia.pdf
3. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social, España. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-emicizumab-Hemlibra-hemofilia-A-v2.pdf>
4. Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. Ther Adv Hematol. febrero de 2013;4(1):59-72.
5. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social, España. Ficha técnica Feiba 25 U/m polvo y disolvente para solución para perfusión [Internet]. 2020 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80118/80118_ft.pdf
6. Agencia Europea de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. ANEXO 1: FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO NovoSeven [Internet]. 2023 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novoseven-epar-product-information_es.pdf
7. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. Blood. 27 de noviembre de 2014;124(23):3365-72.
8. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. Blood Rev. julio de 2013;27(4):179-84.
9. Le Quellec S. Clinical Evidence and Safety Profile of Emicizumab for the Management of Children with Hemophilia A. Drug Des Devel Ther. febrero de 2020;Volume 14:469-81.
10. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. Haemophilia. mayo de 2022;28(S4):103-10.
11. Castaman G, Linari S, Pieri L, Carulli C, Prosperi P, Tonelli P, et al. Safe and Successful Surgical Outcome in Persons with Hemophilia A with and without Inhibitors Treated with Emicizumab: A Large, Single Center, Real-World Experience. J Clin Med. 16 de marzo de 2023;12(6):2317.
12. Escobar M, Agrawal N, Chatterjee S, Bhattacharya S, Caicedo J, Bullano M, et al. Impact of switching prophylaxis treatment from factor VIII to emicizumab in hemophilia A patients without inhibitors. J Med Econ. 31 de diciembre de 2023;26(1):574-80.

13. Department of Molecular Medicine and Haematology, National Health Laboratory Service, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital and School of Pathology, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa, Mahlangu J, Bassa F, Division of Clinical Haematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University and Tygerberg Academic Hospital, Cape Town, South Africa, Bassingthwaighe M, Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand and Chris Hani Baragwanath Hospital, Johannesburg, South Africa, et al. Prophylaxis is the new standard of care in patients with haemophilia. *S Afr Med J.* 1 de junio de 2022;112(6):405-8.
14. Glonnegger H, Andresen F, Kapp F, Malvestiti S, Büchsel M, Zieger B. Emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to Emicizumab. *BMC Pediatr.* 15 de agosto de 2022;22(1):487.
15. Bahl A, Johnson S, Alsbrooks K, Mares A, Gala S, Hoerauf K. Defining difficult intravenous access (DIVA): A systematic review. *J Vasc Access.* septiembre de 2023;24(5):904-10.
16. División de Gestión de la Red Asistencial, Ministerio de Salud. Redes de atención GES y no GES [Internet]. 2022 [citado 18 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://auge.minsal.cl/storage/XF9kMtaJyt3CFdXtYt520Ym0ZmzHOetY4uzYLw6J.pdf>
17. Bansal S, Donners AAMT, Fischer K, Kshirsagar S, Rangarajan S, Phadke V, et al. Low dose emicizumab prophylaxis in haemophilia a patients: A pilot study from India. *Haemophilia.* mayo de 2023;29(3):931-4.
18. Chuansumrit A, Sirachainan N, Jaovisidha S, Jiravichitchai T, Kadegasem P, Kempka K, et al. Effectiveness of monthly low dose emicizumab prophylaxis without 4-week loading doses among patients with haemophilia A with and without inhibitors: A case series report. *Haemophilia.* enero de 2023;29(1):382-5.
19. Donners AAMT, Van Der Zwet K, Rademaker CMA, Egberts TCG, Schutgens REG, Fischer K. The efficacy of the entire-vial dosing of emicizumab: Real-world evidence on plasma concentrations, bleeds, and drug waste. *Res Pract Thromb Haemost.* febrero de 2023;7(2):100074.
20. NBDF's Medical and Scientific Advisory Council (MASAC). MASAC Document 268 - Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-268-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors>
21. Agencia Europea de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. ANEXO 1: FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO HEMLIBRA [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_es.pdf
22. Mansouritorghabeh H, Rezaieyazdi Z. Bone Density Status in Bleeding Disorders: Where Are We and What Needs to Be Done? *J Bone Metab.* noviembre de 2017;24(4):201-6.
23. Recht M, Liel MS, Turner RT, Klein RF, Taylor JA. The bone disease associated with factor VIII deficiency in mice is secondary to increased bone resorption. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* noviembre de 2013;19(6):908-12.
24. Samuelson Bannow B, Recht M, Négrier C, Hermans C, Berntorp E, Eichler H, et al. Factor VIII: Long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis. *Blood Rev.* mayo de 2019;35:43-50.

