

Guía de Práctica Clínica en hemofilia

Adolfina Berges-García,^{a*} Jaime García-Chávez,^b María del Carmen Rodríguez-Zepeda,^c
María Antonieta Velez-Ruelas,^d Alfredo Arias-Aranda^e y Carlos Martínez-Murillo^f

^aHospital General CMN La Raza, ^bHospital Especialidades CMN La Raza, ^cHospital de Pediatría CMN SXXI, ^dHR-N°1,

^eBanco Central de Sangre CMN SXXI, ^fCoordinación UMAE. IMSS. México D. F., México

RESUMEN

Desde el surgimiento de los concentrados liofilizados de factores de coagulación (Factor VIII y Factor IX) para el tratamiento de los pacientes con Hemofilia, la comunidad científica sigue interesada en la búsqueda del mejor esquema de tratamiento para los niños con hemofilia que permitan modificar la historia natural de la enfermedad, con el objeto de mejorar la calidad de vida e incrementar la esperanza de vida limitando las graves complicaciones.

La hemofilia constituye una enfermedad con un alto impacto social, debido a que los pacientes sin un tratamiento adecuado pueden presentar múltiples complicaciones musculoesqueléticas e infecciosas que generan un alto costo en su atención y en la demanda de servicios hospitalarios.

En países desarrollados se ha logrado mantener un estándar de tratamiento entre la comunidad de pacientes con hemofilia que les ha permitido mejorar la calidad de la atención con una mejora en la esperanza de vida. En países en desarrollo como el nuestro, no existen programas de atención del paciente con hemofilia, esto a pesar que la Federación Mundial de la Hemofilia (WFH) haya previamente publicado algunas. Por lo anterior se precisa la necesidad de elaborar GPC con el objetivo de estandarizar los diferentes protocolos de manejo, estrategia que ha logrado disminuir la morbilidad, mortalidad y disminuir las complicaciones musculoesqueléticas e infecciosas.

El presente instrumento pretende ayudar al médico en la toma de decisión razonada y sustentada en la mejor evidencia disponible, para disminuir la variabilidad en la elección de los esquemas de tratamiento, mejorar la selección oportuna del momento ideal para iniciar el tratamiento de la hemofilia, limitar la falla terapéutica y permitir una mayor eficiencia en el manejo de los recursos, alcanzando un mayor impacto positivo en la salud de los pacientes, su familia y los servicios de salud, de forma tal que reduzca días de incapacidad, frecuencia y tipo de complicaciones, costos por hospitalización y muerte.

Palabras clave:

Hemofilia, tratamiento de hemofilia, profilaxis, factores de la coagulación

SUMMARY

Since the emergence of lyophilized concentrate of coagulation factors (Factor VIII and Factor IX) for the treatment of hemophilia patients, the scientific community continues to be interested in continuing to search for the best treatment scheme for children with hemophilia in order to 1) change the natural disease history, 2) improve the quality of life and 3) increase life expectancy by limiting serious complications. Hemophilia is a disease with a high social impact because patients without adequate treatment may present multiple musculoskeletal and infectious complications that generate a high cost for their care and for the demand for hospital services. Developed countries have managed to maintain a standard of care among hemophilia patients that has improved the quality of care with an improvement in life expectancy. In developing countries such as Mexico, there are no programs for hemophilia patients despite the fact that programs have been previously published by the World Federation of Hemophilia. For this reason, clinical practice guidelines are necessary in order to standardize the various management protocols, a strategy that has succeeded in reducing morbidity and mortality and decreasing musculoskeletal and infectious complications. This instrument is intended to assist the physician in making logical decisions based on the best available evidence, reducing variability in the choice of treatment schemes, improving the selection of the appropriate time to initiate hemophilia treatment, limiting treatment failure and allowing greater efficiency in resource management with a significant positive impact on the health of patients, their families and health services so as to reduce disability days, frequency and type of complications, and costs for hospitalization and death.

Key words:

Hemophilia, hemophilia treatment, prophylaxis, clotting factor

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Adolfina Berges-García. Centro Médico La Raza, Servicio de Hematología Pediátrica, Seris Esq. Jacarandas s/n, Col. La Raza, 02990 México D. F., México. Tel: (55) 5724 5900, Ext. 23512, Fax: (55) 55 83 6407

Introducción

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del factor VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B) de la coagulación, causado por un defecto en los genes localizados en el brazo largo del cromosoma X, los cuales codifican estos factores. Por tanto se transmite ligada a este cromosoma, los hombres son los principales afectados y las mujeres, en la gran mayoría de los casos, son sólo portadoras.¹⁻⁴

Los dos tipos de hemofilia se comportan clínicamente similares. Se manifiestan por hemorragia principalmente en sistema musculoesquelético, de intensidad variable, de acuerdo al nivel circulante del factor deficiente. Según la actividad de estos factores en plasma ambas se clasifican en: Grave < 1% hemorragia espontánea articulaciones y músculos; Moderado 1 a 5% sangrado espontáneo ocasional, y Leve >5% puede pasar inadvertido y sólo hemorragia grave con traumatismo o procedimientos invasivos.⁵⁻⁹

Justificación

El presente instrumento pretende ayudar al médico en la toma de decisión razonada y sustentada en la mejor evidencia disponible, para disminuir la variabilidad en la elección de los esquemas de tratamiento, limitar la falla terapéutica y permitir mayor eficiencia en el manejo de los recursos, tratando de reducir días de incapacidad, ausentismo escolar, frecuencia y tipo de complicaciones, costos por hospitalización y muerte.

Alcance y objetivos

La guía se refiere específicamente al tratamiento de la hemofilia en pacientes pediátricos, sin profundizar en propósitos clínicos de diagnóstico, pronóstico y prevención.

Los objetivos son: proporcionar recomendaciones razonadas con sustento en medicina basada en evidencia sobre el tratamiento óptimo de la hemofilia en pacientes pediátricos en el Instituto Mexicano del Seguro Social con el fin de contribuir a mejorar la supervivencia, capacidad funcional, y calidad de vida del paciente con hemofilia.

Formulación de preguntas clínicas: para su realización se formularon siete preguntas clínicas concretas y estructuradas: ¿Cómo hay que efectuar el diagnóstico en un paciente pediátrico con sospecha de hemofilia? ¿Cuáles son las recomendaciones y principios básicos en la atención del paciente con hemofilia? ¿Cuáles son los cuidados básicos y el tratamiento para los niños con hemofilia en eventos hemorrágicos? ¿Cuáles son los esquemas recomendados en el tratamiento del paciente pediátrico con diagnóstico de hemofilia? ¿Cuáles son las metas terapéuticas del tratamiento en niños con hemofilia? ¿Cuáles son las opciones de tratamiento farmacológico recomendadas en el paciente pediátrico con hemofilia? ¿Cuáles son los criterios de referencia para el segundo tercer nivel de atención de un paciente pediátrico con hemofilia?

Revisión de guías existentes: se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la hemofilia en pacientes pediátricos.

Criterios de inclusión: guías con enfoque sobre el tratamiento en pacientes pediátricos con hemofilia. Idioma inglés o español. Publicadas y difundidas a nivel nacional e internacional, con acceso libre. Desarrolladas por grupos de profesionales, asociaciones, sociedades científicas, instituciones u organizaciones de reconocida trayectoria internacional.

Criterios de exclusión: aquellas que no cuentan con el rigor metodológico de medicina basada en evidencia. Publicaciones cuyo objetivo primario fuera el tratamiento de hemofilia en niños y tratamiento con profilaxis primaria o secundaria.

Metodología para la extracción de la evidencia científica

En el planteamiento de las respuestas que requerían actualización o elaboración "de novo" se realizó un proceso específico de búsqueda en: Medline-Pubmed, OVID, Cochrane Library y EMBASE, utilizando los términos y palabras clave "Hemophilia/Haemophilia treatment in children". Se seleccionaron meta análisis y revisiones sistemáticas, publicados a nivel internacional, del año 2002 al 2008, en idioma inglés o español. En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se usó el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones. En aquellos aspectos que el equipo de trabajo redactor de la guía consideró necesario resaltar, porque constituyen un área con ausencia de evidencia concluyente, o porque se trata de aspectos clínicos de especial relevancia, se marcó con el signo y recibió la consideración de práctica recomendada u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.¹⁰⁻¹²

Concluida la revisión de la literatura se inició la elaboración de recomendaciones para cada una de las preguntas planteadas, a partir de la evidencia recopilada y que se clasificó con base en el sistema propuesto por la Red Escocesa Intercolegiada de Guías.

Diagnóstico: los estudios publicados de forma observacional y las guías publicadas por la Federación Mundial de Hemofilia, establecen que el diagnóstico de la hemofilia debe efectuarse durante el primer año de vida.¹⁰ El diagnóstico clínico de la enfermedad se establece con base en lo siguiente: Historia familiar de hemofilia.¹⁰ (Nivel IIC). Clínica hemorrágica.¹² (Nivel III C). Diagnóstico de la hemofilia por el laboratorio.¹⁰ (Nivel III C).

Historia clínica: se incluyen preguntas obligadas en todo paciente con sospecha de enfermedad hemorrágica con énfasis en edad de inicio de las manifestaciones de hemorragia, afectación de otros miembros de la familia, duración de la hemorragia, tratamientos requeridos, entre otras.

Laboratorio: en la primera fase deben realizarse las pruebas de escrutinio con: biometría hemática completa, Tiempo de Sangrado (TS), Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de protrombina (TP) y tiempo de trombina (TT).¹³ La segunda fase, se realiza cuando el TTPa prolongado corrige con PFC, incluye la determinación de los factores de coagulación para detectar Hemofilia A con la deficiencia de factor VIII coagulante (F.VIII: C) o Hemofilia B con factor IX coagulante (F.IX:C). Los métodos para la determinación de factores deben ser coagulométricos o cromogénicos.¹³ Una

vez confirmado el diagnóstico se deberá realizar la determinación de Inhibidores, de manera periódica. La medición se realiza en plasma utilizando las unidades Bethesda y se clasifican como inhibidor de baja (<5UB) o alta respuesta (>5UB).^{14,15}

Recomendaciones básicas y específicas en el tratamiento

Básicas: el médico responsable del enfermo con hemofilia preferentemente debe ser un hematólogo pediatra o de adultos con entrenamiento específico y deberá ser el coordinador del equipo multidisciplinario y multiprofesional con que se manejan los problemas generados por la hemofilia 10 (Nivel III C). El médico del primer nivel de atención deberá seguir estrictamente las recomendaciones emitidas por el Centro de Hemofilia.¹² (Nivel III C). El manejo multidisciplinario de los pacientes con hemofilia y su familia es fundamental y está relacionado en forma directa con su calidad de vida y el nivel de salud.^{10,12} (Nivel III C). Centros de Hemofilia. Deben establecerse para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hemofilia para garantizar que éstos tengan acceso a especialidades clínicas y servicios de laboratorio necesarios (IIIC). Acceso a servicios de urgencias. En situaciones de hemorragia las personas con hemofilia necesitan acceso inmediato al tratamiento.¹² (III C). El Instituto deberá tomar en cuenta las opiniones de los médicos expertos en la toma de decisiones en relación con la atención del paciente con hemofilia y la compra de insumos necesarios para la atención de esta enfermedad. (III C). Hospitalización. Dependerá de la gravedad del cuadro, misma que deberá ser calificada por el experto. (Nivel IIIC). Inmunizaciones. Todos los niños con hemofilia deberán recibir su esquema completo de acuerdo al esquema nacional de vacunación.^{12,16} (II B). La hemofilia A leve se debe tratar con desmopresina, siempre y cuando se haya demostrado que responden a este medicamento y previa valoración por el experto.¹⁷⁻²⁰ (Nivel IIB). Antifibrinolíticos. Se recomienda su uso en hemorragia de mucosa oral, nasal y digestiva.²¹ (Nivel IIB).

Específicas: es recomendable que los pacientes con hemofilia se traten con productos recombinantes, en particular, si nunca han sido expuestos a concentrados liofilizados con inactivación viral derivados del plasma (IV, Grado D). En caso de no contar aún con los productos recombinantes debe emplearse en el tratamiento de pacientes con hemofilia, únicamente concentrados de factores de la coagulación que hayan sido sometidos cuando menos a dos procesos de inactivación viral.²²⁻²⁶ (IV, Grado D).

Modalidades recomendados en el tratamiento del paciente pediátrico

Lo más novedoso de estas guías es la incorporación de nuevas modalidades terapéuticas en el manejo de la hemofilia, aceptadas e implementadas en varios países tanto desarrollados como en vía de desarrollo, como es la profilaxis primaria y secundaria.

El paciente pediátrico con hemofilia de reciente diagnóstico, debe iniciar a la brevedad tratamiento profiláctico, ya que recientemente se ha documentado el beneficio de este pro-

grama al limitar las complicaciones articulares y mejorar la calidad de vida.²⁵⁻²⁷⁻³² (IA).

Profilaxis primaria. Es la administración del factor deficiente sin la presencia de hemorragia, 3 veces por semana en hemofilia A y 2 veces por semana en la B. En la decisión para el inicio de tratamiento profiláctico en niños es importante considerar el nivel del Factor (< 2 UI/dL) y frecuencia de las hemorragia.³³⁻³⁶ El tratamiento de profilaxis primaria se recomienda hasta los 16 años.

Profilaxis secundaria. Se aplicará a todo paciente que no cumpla con los criterios para profilaxis primaria, es decir, más de dos hemorragias en una articulación específica o también cuando haya daño articular (Nivel IIB). Series de casos sugieren que la profilaxis secundaria, si bien no revierte el daño articular, sí puede mejorar calidad de vida y limitar el daño articular.³⁶⁻³⁸ (Nivel IIIC).

En caso de pacientes en los que no es posible llevar a cabo la profilaxis se debe emplear: Tratamiento a demanda en casa: se refiere al procedimiento de administrar el concentrado del factor deficiente cuando el paciente presenta hemorragia o traumatismo. Existe la recomendación que este tratamiento de preferencia se administre de manera oportuna en las primeras dos horas. Este tratamiento oportuno se logra con mayor éxito cuando el paciente cuenta con concentrados de factor en el lugar que lo requiera, lo que se denomina programa de tratamiento en casa que consiste en que el paciente, o un familiar, se administre el concentrado de factor lo antes posible (<2 horas) sin necesidad de acudir a un centro de salud.³⁹⁻⁴²

Conclusiones

El IMSS preocupado por una mejor calidad de atención para sus derechohabientes elabora unas guías basadas en evidencia para el manejo del paciente pediátrico con hemofilia. Incluye el abordaje clínico, de laboratorio y tratamiento. En el tratamiento se incluye la modalidad de terapia profiláctica primaria para niños menores de 30 meses y con una actividad del factor deficiente <2% con nivel de evidencia IA.

Referencias

1. Oldenburg J, Ananyeva NM, Saenko EI. Molecular basis of haemophilia A. *Haemophilia* 2004;10(Suppl. 4):133-139.
2. Martínez-Murillo C, Quintana-González S. Diagnóstico de la Hemofilia A y B. *Hemofilia*, Ed. Prado, México 2001;1º Ed: 117-128.
3. Manucci MP. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *J Thromb Haemost* 2003;1:1349-1355.
4. Phipps SW, Valentino A. Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007;13(Suppl. 4):1-16.
5. Lillicrap D, Nair SC, Srivastava A, Rodeghiero F, Pabinger I, Federico AB. Laboratory issues in bleeding disorders. *Haemophilia* 2006;12(Suppl. 3):68-75.
6. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003;361:1801-1809.
7. Scout JP, Montgomery RR. Hereditary Clotting Factor Deficiencies (Bleeding Disorders) en Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics. 18va edición. Saunders 2007.
8. Martínez-Murillo C, et al. Diagnóstico de la Hemofilia A y B. en Martínez-Murillo et al. *Hemofilia*. Prado 2001.
9. Lozier JN, Kessler CM. Clinical aspects and therapy of hemophilia. En Hoffman: Hematology: Basic Principles And Practice, 4th ed. Churchill Livingstone, 2005.
10. Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia. www.wfh.org.
11. The Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation in Europe (AGREE) Collaborative Group. Guideline Development in Europe: An International Comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16:1039-1049. www.agreecollaboration.org.

12. Guía Clínica para el manejo de la Hemofilia del niño y el adulto. Gobierno de Chile Ministerio de salud 2007.
13. **Bennett SE, Lehman CM, Rodgers GM.** Laboratory Hemostasis. A Practical Guide for Pathologists. New York, NY, USA. Springer Science 2007.
14. **Martínez-Murillo C, Quintana González S, Collazo Jaloma J.** Las Pruebas de Laboratorio para Evaluar la hemostasia. El presente y el futuro. *Rev Hemost Tromb* 2008;1:42-44.
15. **Chuansumrit A, Mc Craw A, Preston EF.** Essential issues of laboratory investigation for patients with haemophilia and bleeding disorders. *Haemophilia* 2004;10:105-108.
16. **Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG.** On Behalf of the European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia* 2005;11:433-437.
17. **Gill JC, Ottum M, Schwartz B. J.** Evaluation of high concentration intranasal and intravenous desmopressin in pediatric patients with mild hemophilia A or mild-to-moderate type 1 von Willebrand disease. *Pediatr* 2002;140(5):595-599.
18. **Leissinger C, Becton D, Cornell C, Cox Gill J.** High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001;7(3):258-266.
19. **Chistolini A, Dragoni F, Ferrari A, La Verde G, Arcieri R, Ege Mohamud A, et al.** Intranasal DDAVP: biological and clinical evaluation in mild factor VIII deficiency. *Haemostasis* 1991;21(5):273-277.
20. **Mannucci PM.** Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years. *Blood* 1997;98:2515-2521.
21. **Lee AP, Boyle CA, Savidge GF, Fiske J.** Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash. *Br Dent J* 2005;198(1):33-38;26.
22. **Keeling D, Tait C, Makris M.** A United Kingdom haemophilia center doctors' organisation (ukhcdco) guideline approved by the british committee for standards in haematology. *Haemophilia* 2008;2:1-14.
23. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders *Haemophilia* 2008;1-14.
24. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003;9:1-23.
25. **Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al.** For the inter disciplinary working group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14:361-374.
26. **Brooker M.** Registry of clotting factor concentrates. World Federation of hemophilia, 8th Ed. 2008. www.wfh.org.
27. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. British committee for standards in haematology. *Haemophilia* 2008;14:671-684.
28. Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. Scientific Committee, Royal Foundation 'Victoria Eugenia', Madrid and Department of Haematology, Hospital General Santa Barbara, Soria, Spain Blood Coagulation and Fibrinolysis 2008;19:333-340.
29. Uso adecuado de Factor VIII en el tratamiento de la hemofilia A. Consejería de Salud Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Conferencia de Consenso. Junio 2000.
30. **Skinner MW.** Treatment for all: a vision for the future. *Haemophilia* 2006;12 (Suppl. 3):169-173.
31. **Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al.** For the inter disciplinary working group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14:361-374.
32. **Stobart K, Iorio A, Wu JK.** Concentrados de factores de la coagulación para la prevención de hemorragias y sus complicaciones en personas con hemofilia A y B (Cochrane Review). In: La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
33. **Petrini P.** Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl. 2):16-22.
34. **Carcao MD, Aledort L.** Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Reviews* 2004;18:101-113.
35. Prophylactic treatment of patients with haemophilia A or haemophilia B. *Vox Sanguinis* 2005;88:62-67.
36. **Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al.** Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535-544.
37. **Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, et al.** On Behalf of the association of hemophilia clinic directors of canada prophylaxis study group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1228-1236.
38. **Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B.** When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?—The German experience. *Haemophilia* 1998;4(4):413-417.
39. **Funk M, Schmidt H, Escuriola-Ettingshausen C, Pons S, Dzinaj T, Weimer C, Kornhuber B, et al.** Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol* 1998;77(4):171-174.
40. **Martínez MC, Quintana GS, Ambríz R, Benítez H, Berges, A, et al.** Economic model of hemophilia in Mexico research team. An Economic Model of Hemophilia in Mexico. *Hemophilia* 2004;10:9-17.
41. **Korninger C, Nowotny C, Stain M, Kyrle PA, Lechner K.** Home treatment in hemophilia [Article in German]. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1987;99(22):773-777.
42. **Martínez MC.** Propuesta de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento en hemofilia. *Gac Med Mex* 2004;140:139-145.