

Hemofilia: terapéutica en las alteraciones hemostáticas. Parte I

Armando Cortés Buelvas, M.D.*

RESUMEN

Las hemofilias A y B son coagulopatías congénitas que afectan aproximadamente a 5,000 colombianos; la hemofilia A es la más común. En el pasado, el tratamiento de la hemofilia con productos sanguíneos produjo un aumento extremo en la frecuencia de seroconversión para hepatitis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, la filtración serológica (tamizaje) en donantes y los novedosos métodos de atenuación, purificación y la tecnología recombinante han producido concentrados de factores más seguros. Aunque los productos derivados de plasma son hoy seguros en términos de hepatitis y VIH, no se puede garantizar la seguridad viral de esos productos. Los factores VIII y IX obtenidos por tecnología recombinante o inactivados para virus se han probado en seguridad y efectividad y son los productos de elección para la terapia de reemplazo. La desmopresina se considera como el mejor tratamiento para el manejo del sangrado en pacientes con hemofilia leve y moderada.

Palabras claves: Hemofilia. Coagulopatías. Transfusión. Medicina transfusional.

Las hemofilias A y B son afecciones heredadas de la coagulación que resultan por defectos en los genes que codifican los factores VIII y IX, respectivamente. Ambos tipos se transmiten como alteraciones del cromosoma X; por tanto, afectan casi en forma exclusiva a los hombres¹. Las manifestaciones clínicas de las deficiencias de los factores VIII y IX son semejantes. Causan prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTa) en presencia de un tiempo de protrombina (TP), recuento de plaquetas y tiempo de sangría normal y se presentan con sangrado de las articulaciones y de los tejidos blandos, pero difieren en su tratamiento. La alteración se confirma y define por la medición específica en la actividad de los factores VIII y IX¹. En general, la severidad clínica se relaciona con el grado de deficiencia del factor¹. En personas normales los niveles de los factores de la coagulación varían de 50% a 200% (0.5 a 2 unidades internacionales de actividad de factor por ml de plasma). Las personas con deficiencia severa de los factores VIII o IX, menos de 1%

de lo normal (0.01 UI/ml) de modo característico tienen sangrados espontáneos frecuentes en las articulaciones y tejidos blandos. Las que tienen valores que se consideran moderados entre 1% y 5% (0.01-0.05 UI/ml, por lo general presentan hemartrosis ocasionales y hemorragia sólo después de traumatismos. Los individuos con niveles entre 6% y 25% (0.06-0.25 UI/ml tienen una enfermedad leve, sangran sólo en cirugía o después de un trauma significativo². Sin embargo, en ciertas ocasiones algunos pacientes con niveles menores de 1% sangran con menos frecuencia y algunos con niveles altos sangran más de lo esperado³.

La morbilidad y la mortalidad por el sangrado en individuos hemofílicos se redujeron considerablemente con el empleo de los concentrados de factores, pues se aumentó de manera notable la expectativa de vida¹, que ha mejorado aun más al introducir los concentrados de origen recombinante e inactivados para virus que han reducido las infecciones que se adquieren por medio de la transfusión¹.

GENERALIDADES EN EL MANEJO

Es de extrema importancia educar al paciente y a su familia a fin de que puedan entender la enfermedad, los signos y síntomas tempranos de hemorragia, las alternativas y riesgos de las diferentes formas de terapia, las precauciones sobre la seguridad, la actividad física apropiada y el apoyo psicológico⁴. Los hemofílicos deben realizar ejercicios con regularidad para mantener la flexibilidad en las articulaciones y fortalecer los músculos; las medidas rutinarias de higiene dental reducen la necesidad de restauraciones y extracciones dentales excesivas; asimismo deben evitar las inyecciones intramusculares y la ingestión ciertas drogas, en particular la aspirina o compuestos que la contengan, porque tales sustancias inducen disfunción plaquetaria que puede agravar la tendencia al sangrado. El acetaminofén, los salicilatos no-acetilados como los salicilatos de colina y magnesio y el salasalato, son una buena alternativa como analgésicos y antipiréticos, pues se pueden usar contra el dolor y para aliviar la disfunción articu-

* Profesor Titular, Departamento de Patología. Escuela de Medicina, Facultad de Salud. Universidad del Valle. Director Banco de Sangre, Cruz Roja Seccional Valle, Cali.

lar⁵. También deben evitar los antihistamínicos, las fenotiazinas y los antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina y el ibuprofén. El uso juicioso de antiinflamatorios no esteroideos en bajas dosis tiene un efecto mínimo sobre la función plaquetaria y son apropiados para el manejo de la artropatía hemofílica (p.e., ibuprofén 400 mg 3 ó 4 veces al día) con apropiado monitoreo para identificar la tendencia a sangrar y el abuso de la automedicación⁶. Eventualmente algunos enfermos requieren sinovectomía y puede ser necesario el reemplazo de la articulación⁵.

Otra complicación rara es el pseudotumor; son masas tisulares y sanguíneas que se inician como hematomas en el músculo o en el espacio subperióstico⁵. El cuadro puede progresar en forma lenta, durar un período de varios años, y causar destrucción del músculo, nervios y hueso adyacentes^{1,5}. El tratamiento quirúrgico debe conseguir la remoción entera de la masa, pues una excisión incompleta origina casi siempre una recaída¹.

Los pacientes deben portar una identificación visible y apropiada⁴. Se les debe educar acerca de la hepatitis y se les debe inmunizar contra hepatitis A y B (con vacuna recombinante) tan pronto como se les diagnostique la hemofilia⁴. En la actualidad no se recomienda la reinmunización con vacuna de hepatitis A; además, la vacuna no tiene licencia para su uso en niños menores de 1 año. La inmunidad para hepatitis B requiere una evaluación periódica y revacunación cuando sea apropiada.

El individuo que padece hemofilia se debe referir a un centro de tratamiento para esta enfermedad a fin de proporcionarle un manejo multidisciplinario en la educación y en el tratamiento aplicados tanto al

paciente como a la familia^{4,7}. El tratamiento de rutina lo puede administrar el propio enfermo, la familia o el médico que vigila su atención primaria en conjunción con el centro de tratamiento o lo puede realizar el mismo centro. El cuidado con el asesoramiento de un centro que tenga esa especialidad, mejora la salud, disminuye las hospitalizaciones y el ausentismo, y baja los costos de la atención a los hemofílicos⁷.

Muchos pacientes participan del programa de autoinfusión del tratamiento en casa que reduce los costos, permite un estilo de vida más normal y proporciona la terapia temprana para prevenir complicaciones serias cuando ocurre el sangrado. El sangrado en las articulaciones (hemartrosis) es la manifestación más común de la hemofilia y típicamente compromete rodillas, codos, hombros, caderas y muñecas¹. Las hemorragias repetidas y la subsecuente inflamación por la sangre retenida causa sinovitis¹. La sinovitis crónica predispone a la articulación a episodios sucesivos de sangrado y por último a la artropatía hemofílica. El reemplazo de los factores, y las medidas ortopédicas y físicas, son parte del manejo de la sinovitis crónica⁵.

PRODUCTOSTERAPÉUTICOS

Plasma fresco congelado (PFC). Como los niveles de factores de coagulación no son muy altos en el PFC, el aumento postransfusión es limitado a menos que se administren grandes volúmenes de PFC, lo que lleva en ocasiones a sobrecarga circulatoria. Por esta razón, el tratamiento de las coagulopatías severas es difícil con PFC, y cuando están disponibles, se prefieren las preparaciones de concentrados de factores VIII, IX, etc., que además se

han tratado para reducir o eliminar contaminantes virales. Pueden suceder reacciones alérgicas. Las mezclas de PFC tratadas con soluciones solventes/detergentes no transmiten virus con envoltura lipídica (VIH, hepatitis B y C), pero pueden transmitir hepatitis A o parvovirus B19.

Crioprecipitado (CRIO), factor antihemofílico. El empleo del CRIO en la hemofilia A se reemplaza por concentrados de factores en los que se inactiva la transmisión de virus, y que, por tanto, tienen bajo riesgo para el paso de ciertas infecciones. Sin embargo, en algunos países donde no se consiguen por disponibilidad o precio, se utiliza aún como fuente de factor VIII. El CRIO implica riesgo de hiperfibrinogenemia (en los adultos cada unidad aumenta el fibrinógeno en 5 mg/dl); puede ocurrir una hemólisis leve cuando se aplica en dosis masivas, pues los compuestos ABO incompatibles contienen pequeñas cantidades de anti-A y/o anti-B; en ocasiones se puede presentar un Coombs positivo.

Desmopresina-DDAVP (1 Desamino-8-D-arginina Vasopressin). La DDAVP es un análogo sintético de la vasopresina que produce un aumento rápido y temporal de los niveles plasmáticos en las formas de alto peso molecular del factor VIII:C (3-4 veces en 30-60 minutos)^{1,8} factor de von Willebrand producido y almacenado en el endotelio vascular que porta el factor VIII. La desmopresina se usa en pacientes con hemofilia A leve y moderada y en portadores de hemofilia con concentraciones bajas del factor VIII y se prefiere como profiláctico antes de procedimientos invasivos menores en pacientes con inhibidores para factor VIII, pues reduce o elimina de esta forma la necesidad de terapia de reemplazo. La aplicación de desmo-

presina puede ser suficiente para procedimientos quirúrgicos menores, p.e., extracciones dentarias^{1,5,8}.

Los pacientes con hemofilia severa no tienen una respuesta adecuada a esta droga^{1,5,8}. Tampoco se debe usar para el manejo de hemorragias mayores que comprometan la vida del paciente⁸ o cirugías en espacios cerrados, o que requieran infusiones repetidas, debido a que la taquifilaxia es común. Algunas veces produce dolor o edema local, enrojecimiento facial, cefalea, taquicardia e hipotensión (infusión rápida) o ligero aumento de la presión arterial, náuseas y malestar abdominal^{5,8}. Por su propiedad antidiurética aumenta la concentración del sodio sérico y reduce la eliminación urinaria, lo que predispone a la intoxicación hídrica. Por tanto, en niños pequeños y ancianos se recomienda restringir la ingesta de agua para evitar la hiponatremia por dilución^{5,8}. En lo posible se debe evitar en niños menores de 2 años, así como en quienes tengan enfermedad arteriovascular; se debe usar con precaución en embarazadas.

Si se administra por vía endovenosa (EV) en forma lenta y a la dosis de 0.3 µg/kg de peso corporal, en 50 ml de solución salina al 0.9% entre 15 y 30 minutos, se evita la hipotensión. Se puede aplicar por vía intranasal (150 µg, en "spray" al paciente que pesa menos de 50 kg ó 300 µg también en "spray" en cada fosa nasal al que pesa más de 50 kg) o subcutánea (0.4 µg/kg)¹⁰. La aplicación intranasal se prefiere para el tratamiento en casa por su fácil uso y porque no se necesitan jeringas. No todos los productos de DDAVP de aplicación en "spray" son útiles para tratar la hemofilia. También hay disponible un preparado para administración subcutánea. La eficacia se ha visto que no depende de la vía de

administración. No todos los individuos responden en igual forma; a los pacientes se les debe probar antes de la cirugía, o antes que ocurra un episodio de sangrado, para determinar si responden de manera satisfactoria^{1,8}. Por lo general se administra una sola inyección para el tratamiento de sangrados o como profilaxis antes del procedimiento. La administración de dosis repetidas en un período de 24-48 horas puede inducir taquifilaxia por el agotamiento de los factores VIII y FvW.

Agentes antifibrinolíticos. El ácido epsilonaminocaproico (Amicar, AEAC) y el ácido tranexámico (AT, Cyclokapron), son análogos sintéticos de lisina que inhiben la fibrinólisis al unirse al plasminógeno en el receptor que se une a la lisina; evitan que el plasminógeno se una al fibrinógeno y aceleran la conversión del plasminógeno en una plasmina modificada e inactiva.

Estos compuestos previenen la lisis del coágulo por las secreciones orales. El AT oral se usa junto con la DDAVP para reducir el sangrado de la boca en hemofílicos (extracción de dientes permanentes, lengua, laceraciones mucosas y cirugía oral); asimismo la aplicación tópica de AT les reduce el sangrado. También se beneficia con AT perioperatorio los pacientes con inhibidores de factor VIII:C adquiridos. El AT es útil junto con DDAVP en el sangrado del tracto digestivo, menorragia y heridas abiertas^{11,12}. Mientras se requiere administrar el ácido aminocaproico a razón de 75 mg/kg hasta 6 g, cada 4-6 horas por vía oral o EV y el ácido tranexámico a razón de 25 mg/kg orales ó 10 mg/kg por vía EV cada 6-8 horas, sólo se necesita una dosis de 40 UI/kg de factor VIII o de 60 UI/kg de factor IX antes de la cirugía para lograr una hemostasia normal⁸. En la extracción de dientes, la terapia

antifibrinolítica se inicia antes del procedimiento y se continúa por 7 a 10 días después de la extracción. Las necesidades de transfusión y el sangrado postoperatorio en cirugía oral de hemofílicos se pueden reducir significativamente con el uso de enjuagues bucales de AT, como adición al tratamiento general antifibrinolítico. El lavado bucal se prepara con AT al 10% en dilución con agua estéril. Otros recomiendan el uso de 10 ml de AT al 5% por dos minutos cuatro veces al día durante 7-10 días⁸. El AEAC también se usa para tratar hemofílicos que requieren procedimientos dentales; se ha sugerido el lavado oral con 5 ml (1.25 g) de ácido aminocaproico.

Los efectos adversos son menos frecuentes con AT. Con AEAC se pueden presentar náuseas, diarrea, hipotensión ortostática y vómitos (por inyección rápida); mialgias y mionecrosis; también puede causar congestión nasal, lagrimeo y erupción cutánea. Se contraindican en coagulación intravascular diseminada (CID), en pacientes con enfermedad tromboembólica, y en sangrado macro y microscópico del tracto urinario superior, pues pueden formar coágulos que obstruyen los uréteres y causan hidronefrosis^{1,8}. No se debe usar con FEIBA u otro concentrado de complejo protrombínico, porque potencian los efectos trombogénicos⁸. El riesgo es menor en pacientes que reciben concentrados de factor IX¹³ y se puede usar junto a factor VII recombinante (NovoSeven). Cuando se usan dosis excesivas de inhibidores fibrinolíticos se puede prolongar el tiempo de sangría.

Sellantes de fibrina. Algunos agentes tópicos se usan para promover la hemostasia local. Los pegantes/sellantes de fibrina se han prescrito en pacientes con alteraciones congénitas de la coagulación¹⁴.

Terapia de reemplazo. Se prefieren los factores concentrados comerciales debido a que son estables, fáciles de manejar y almacenar, contienen un volumen estandarizado de factores de coagulación y tienen menos riesgo para transmitir enfermedades virales que el CRIO o el plasma. Los concentrados se preparan a partir de mezclas de plasma de un gran número de donantes humanos. Los concentrados de factor VIIa, VIII, y IX se producen por tecnología ADN recombinante; también está disponible para uso humano un factor VIII porcino. La mejoría en los procesos de selección de donantes, la ejecución y expansión de pruebas para las técnicas de filtro (tamizaje) en donantes y el manejo de los concentrados con procedimientos de inactivación viral y/o purificación, han reducido de modo considerable el riesgo de transmisión de infección por VIH o hepatitis. Los métodos para reducir la infectividad de los productos plasmáticos varían según la estabilidad del producto final e incluyen inactivación física (tratamiento al calor, pasteurización, calor en un solvente orgánico, luz ultravioleta); remoción física (cromatografía con base en interacción hidrofóbica, polielectrolítica y cromatografía de afinidad, ultrafiltración, nanofiltración y fraccionamiento durante la partición); inactivación química (solvente/detergente, etanol, tiocianato sódico, neutralización inmune, purificación con anticuerpos monoclonales); combinaciones (β -propiolactona y ultravioleta).

Los agentes con envoltura no lipídica como el virus de la hepatitis A y los parvovirus no se inactivan con algunas de estas medidas y pueden ser transmitidos¹⁰. Aunque no se ha documentado la transmisión del agente que produce la

enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ) por la sangre o por productos sanguíneos, los métodos de purificación e inactivación corrientes pueden no eliminarlo¹⁴; en efecto, la identificación en ciertos lotes de inmunoglobulinas EV, concentrados de factor VIII y de albumina sérica (donados por individuos que más tarde desarrollaron ECJ) ha causado consternación entre los hemofílicos y sus familias. Aunque virtualmente se ha eliminado el riesgo de transmitir VIH y hepatitis a partir de los productos fraccionados, se debe anotar que hasta el momento ningún procedimiento elimina la transmisión de todos los virus posibles en los derivados plasmáticos¹⁰. Se considera que los factores recombinantes que se obtienen de líneas celulares de hamster ofrecen riesgo más bajo de contaminación viral que los productos de origen plasmático^{10,14}. Sin embargo, estos productos no están por completo libres del riesgo de transmitir virus, pues aun los productos recombinantes se pueden contaminar con virus desconocidos de animales o con un agente parecido al de la ECJ en líneas celulares de hamster o de suero fetal bovino donde se inicia el crecimiento de las células o por contaminación de la albumina humana que se usó para estabilizar estos productos¹⁴.

Aunque en la teoría son preferibles los productos puros (se supone que contienen sólo factor VIII o IX), en su empleo se han postulado apenas dos ventajas: en pacientes hemofílicos con infección por VIH, la inmunidad celular se preserva mejor en los que reciben concentrados de factor VIII purificados con anticuerpos monoclonales que los que reciben concentrados con purificación intermedia. Esos estudios muestran diferencias en la apariencia clínica de la enfermedad debido a que el recuento de linfocitos

CD₄ y su declinación con el tiempo por lo general se ven como marcadores complementarios en la progresión de la enfermedad en individuos infectados por VIH¹⁵. Además, independientemente de la infección por VIH, en los hemofílicos suceden algunas alteraciones de la función inmune, asociadas con el uso de concentrados de factor de pureza baja o intermedia. Esto cambios incluyen disminución de las células CD₄ y aumento de los linfocitos CD₈, disminución de la secreción de IL-2, anergia cutánea y ciertos defectos en la función monocítica¹⁶.

La otra situación en la que la pureza es mejor en los casos de pacientes con hemofilia B que tienen un riesgo aumentado de trombosis, se debe a que las preparaciones de alta pureza de factor IX son considerablemente menos trombotogénicas que los concentrados de complejo protrombínico (CCP).

Todos los nuevos concentrados de factor VIII son muy costosos, pero entre ellos varía considerablemente el precio; los productos purificados por anticuerpos monoclonales son por lo general dos o tres veces más costosos que los de pureza intermedia, mientras que los recombinantes son aún más costosos por unidad. Asimismo, los concentrados de factor IX derivados de plasma de alta pureza son mucho más costosos que los CCP.

Concentrados del factor VIII (factor antihemofílico). La recuperación y la vida media de los productos disponibles actualmente son comparables a los disponibles en épocas anteriores. La vida útil tiene un rango de 12 a 18 horas. El sangrado activo y los inhibidores probablemente reducen la vida útil. Los productos recombinantes han demostrado la misma farmacocinética y efectividad clínica de los derivados del plasma.

Las dosis altas de concentrados de pureza baja o intermedia pueden causar alza en el fibrinógeno del plasma, así como el desarrollo de un Coombs directo positivo. Inclusive la hemólisis es posible por la presencia de anti-A y/o anti-B. La anemia por lo general es leve y cesa al suspender la terapia, pero se debe continuar si es necesario con concentrados de alta pureza o ultrapuros. En caso de anemia hemolítica severa se debe realizar transfusión con glóbulos rojos tipo O. Se pueden presentar reacciones secundarias adversas como fiebre, urticaria, náuseas y escalofríos. Estas manifestaciones se han reducido con los concentrados de alta pureza. El riesgo de la transmisión de virus con este producto es considerablemente menor, pero varía según el método de preparación, lo que afecta también el costo y la pureza. Los concentrados que se preparan con anticuerpos monoclonales murinos contienen trazas de proteína de ratón y pueden causar la formación de anticuerpos (hipersensibilidad) contra proteínas de ratón. El factor antihemofílico recombinante también contiene trazas de proteína de ratón, así como los de hamster y los de proteína bovina, los que en teoría causan la producción de anticuerpos. Un problema no resuelto es la prevalencia de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII generados por los pacientes que lo reciben. Todavía no es claro si la frecuencia de inhibidores en pacientes que se tratan en forma exclusiva con recombinantes es tan alta como con los derivados de plasma.

Concentrados de factor IX. En la actualidad hay disponibles dos productos comerciales de factor XI liofilizados obtenidos por fraccionamiento de grupos ("pools") de plasma. El complejo de factor IX (complejo protrombínico) contiene

factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) en altas concentraciones y otras proteínas. El contenido de factor VII es variable. La vida media del factor IX en los productos derivados del plasma en personas deficientes varía de 18 a 32 horas. El concentrado del factor IX contiene volúmenes no terapéuticos de los factores II, VII y X. Se preparan con métodos cromatográficos o mediante purificación con anticuerpos monoclonales. Entre 20% y 30% de este concentrado es factor IX (no menos de 50 unidades de factor por mg de proteína total) mientras sólo 1% a 5% del complejo factor IX es factor IX. El concentrado de factor IX ahora se trata al calor o con solventes/detergentes para reducir el riesgo de hepatitis, VIH y otras enfermedades virales. En la actualidad el factor recombinante se ha sometido a investigación clínica.

Los concentrados se usan principalmente para tratar deficiencias de factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas) y deficiencias en los factores II y X y en ocasiones en pacientes con inhibidores de los factores VIII o IX (por su capacidad para burlar la cascada intrínseca de la coagulación al activar los factores dependientes de la vitamina K que inician la coagulación en el sitio de la herida) y para revertir la hemorragia inducida por cumarina; en este último caso no es la forma de terapia de elección. No se recomienda para tratar pacientes con deficiencias adquiridas de la coagulación, como cirrosis hepática, por ejemplo.

Este producto contiene alguna actividad de factores de coagulación que pueden causar trombosis y CID en pacientes con enfermedad hepática (donde hay deficiencia de antitrombina o en parte por la presencia de factores activados o posiblemente por el acúmulo de

altos niveles de factores) o en quienes han recibido terapia con cumarina; por tanto, se debe usar con extrema precaución. La trombosis intravascular ha ocurrido más frecuentemente en quienes han recibido grandes dosis y repetidas mientras se someten a cirugía. Por tanto, se debe emplear con precaución durante el postoperatorio en personas con disfunción hepática significativa. Los pacientes con inhibidores de factor VIII tratados con altas dosis de complejo factor IX, han desarrollado infarto agudo del miocardio que se debe a hemorragia transmural más que a trombosis demostrable. Los nuevos concentrados de factor IX purificado por cromatografía de afinidad o técnicas de inmunoafinidad son menos trombogénicos, contienen poco o nada de los factores II, VII o X¹⁷. El uso concomitante de agentes antifibrinolíticos, puede aumentar el riesgo de trombosis. Algunos han recomendado el uso de heparina con los complejos del factor IX, administrándose directamente al paciente 5,000 unidades subcutáneas cada 8-12 horas o adicionar al producto 5 a 10 unidades/ml para prevenir la trombosis^{2,18}. Los efectos adversos secundarios que se asocian con la infusión rápida de complejo del factor IX incluyen escalofríos, fiebre, cefalea, náuseas, enrojecimiento y reacciones vasomotoras.

Complejo antiinhibidor de la coagulación. El complejo antiinhibidor de la coagulación (CAIC) se prepara por el fraccionamiento de mezclas de plasma humano. Es un producto liofilizado que contiene factores activados de coagulación dependientes de vitamina K que burlan el efecto del inhibidor de factor VIII. La sustancia exacta responsable de los efectos clínicos es un activador y precursor de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, que

incluyen los factores VII y X activados. El factor VII activado es el ingrediente más efectivo. El CAIC se trata por calor para reducir el riesgo de transmisión de hepatitis, VIH y otras enfermedades virales. En la actualidad se somete a evaluación clínica un factor VII activado producido por tecnología recombinante.

El CAIC se indica en pacientes con títulos altos (mayores de 10 unidades Bethesda) de inhibidores de factor VIII. La efectividad de este tratamiento ha sido muy variada. También se ha usado para tratar episodios graves de sangrado en pacientes con inhibidores del factor IX.

Es alto el riesgo de tromboembolismo y CID. El riesgo se potencia en pacientes que han tenido lesiones traumáticas o sangrado extenso en tejidos blandos, sometidos a cirugía ortopédica y que se deben inmovilizar. Se debe tener especial precaución cuando este producto se usa en recién nacidos y en quienes sufren enfermedad hepática (no hay claridad en el nivel óptimo de intermediarios de la coagulación y los niveles de antitrombina III son a menudo bajos). Las reacciones adversas son semejantes a las discutidas con el factor VIII. Al igual que otros productos como los concentrados de factor VIII y IX, el tratamiento de inactivación de virus no elimina por completo el riesgo de transmisión de infecciones virales.

La actividad de este producto se define en el rótulo del frasco. Una unidad se refiere al volumen de CAIC que si se adiciona al plasma con el inhibidor de factor VIII, puede acortar el TPT activado a 50% del valor blanco. La dosis depende de la severidad de la condición.

Cálculo del volumen necesario de concentrados de factores VIII y IX para obtener el nivel de hemo-

stasia. El volumen de los factores VIII o IX por infundir depende del sitio y severidad del sangrado, de la presencia de inhibidores, de la respuesta clínica y del nivel del factor deseado^{1,8}.

Para deficiencia de factor VIII:

- Una unidad de concentrado de factor eleva el nivel de factor VIII por 2% (0.02 UI/ml)^{1,8}.
- Para mantener nivel de 100% infundir 50 U/kg.
- Para mantener nivel de 50% infundir 25 U/kg; en general el nivel de factor VIII requerido para prevenir la hemorragia espontánea es aproximadamente 5% del normal, mientras que para la hemostasia después de trauma o cirugía se requieren de 30% a 50% de lo normal.
- Vida media biológica 8-12 horas^{1,8}.

Lo anterior se puede representar en las siguientes fórmulas:

Dosis de factor VIII (UI/kg) = aumento deseado del factor (%) × 0.5.

Por ejemplo, si se desea elevar en 50% el nivel plasmático de factor VII, la dosis debe ser 25 UI/kg.

Por lo anterior, es preferible hacer la terapia para hemofilia A severa con concentrados de factor VIII, porque se necesitarían muchas bolsas de crioprecipitado a fin de alcanzar el nivel preciso, si se supone que cada bolsa de crioprecipitado tiene 80 UI de actividad de factor VIII. Si se usa crioprecipitado, el número necesario de unidades de factor para la infusión se divide por 80 (el número de unidades de factor VIII presentes por bolsa de crioprecipitado) para saber el número de bolsas que se necesitan. La actividad de factor VIII en los concentrados liofilizados aparece en el rótulo del recipiente. Durante el equilibrio con los espacios extravasculares, la vida media del factor VIII circulante es de sólo 4 horas. La

vida media biológica es cerca de 12 horas. Después de lograr el nivel terapéutico, se repiten las transfusiones cada 8 a 12 horas para mantener niveles hemostáticos. Alternativamente, la dosis se puede calcular con base sólo en el peso corporal del paciente. En general, un episodio de sangrado agudo puede requerir de 10 a 20 unidades de actividad de factor VIII por kg de peso corporal. La duración del tratamiento depende de la respuesta del individuo y de la severidad del sangrado. Los pacientes hospitalizados que requieren dosis repetida se deben monitorear con niveles de factor VIII o PTT para asegurar su adecuado reemplazo.

Para deficiencias de factor IX.

Una unidad de concentrado de factor IX eleva el nivel del factor en 1% (0.01 UI/ml)^{1,8}.

- Para mantener el nivel en 100% infundir 100 U/kg.
- Para mantener el nivel en 50% infundir 50 U/kg.
- Vida media biológica de 12-24 horas^{1,8}.
- Sólo 50% del factor IX infundido se recupera posteriormente en la circulación^{1,8}.

Por tanto, para calcular se usa la fórmula:

Dosis de factor IX por usar (UI/kg) = aumento deseado del factor (%)

Así, si se quiere elevar el nivel de factor en 50%, se requiere una dosis de 50 UI/kg.

Cuando se usan productos de factor IX recombinante se requieren mayores dosis que las calculadas para productos de origen plasmático. Los pacientes que cambian de productos de origen plasmático a recombinantes pueden iniciar con la misma dosis que se usó antes para productos plasmáticos, dosis que se debe titular para ajustarla. La dosificación en este caso puede ser:

Dosis de factor IX (UI/kg) = aumento deseado del factor (%) × 1.2.

Así, para elevar el nivel de factor en 50% con factor recombinante se requiere una dosis de 60 UI/kg.

TRATAMIENTO DE LAS ANORMALIDADES HEMOSTÁTICAS

Las heridas menores y las abrasiones por lo general se pueden manejar de manera conservadora con métodos locales como la aplicación de presión y hielo^{1,5}. La hemofilia A leve o moderada con episodios de sangrado leve se trata sin el uso de terapia de reemplazo, con hemostasia local, el uso de desmopresina (se debe comprobar con tiempo que el individuo responde) y antifibrinolíticos tópicos a menos que el sangrado sea incontrolable^{1,5,8,10}.

La desmopresina es menos costosa y es el tratamiento de elección para personas con hemofilia A leve o moderada, debido al riesgo asociado con los productos sanguíneos en los que un aumento de tres veces el factor VIII es suficiente para controlar el sangrado^{1,8,10}. El CRIO de donantes al azar no se recomienda como terapia alterna para pacientes con hemofilia A, debido a que este producto no se somete a atenuación viral¹⁰. La selección apropiada de unidades de CRIO de donante único (padre del niño hemofílico tratado con DDAVP) se ha seguido como una alternativa no costosa al uso de concentrado de factor VIII para el manejo de la hemofilia en niños pequeños¹⁹.

El ácido epsilonaminocaproico y el ácido tranexámico son útiles en ciertas situaciones al prevenir la lisis de los coágulos que se han formado como consecuencia de la terapia específica de reemplazo. (p.e., extracción de dientes permanentes, laceraciones de la lengua, de la boca y cirugía oral)⁸ y para tratar el sangrado de las mucosas orales,

particularmente cuando se usa DDAVP.

En general, la terapia de reemplazo con factores VIII o IX (hemofilia A o B, respectivamente) se debe usar en la enfermedad severa, cuando hay sangrado activo independientemente de si fue espontáneo o traumático o previo a sangrado que se anticipaba, como en el caso de cirugía⁸. Las indicaciones más comunes para el tratamiento son la hemartrosis aguda y el sangrado intramuscular. Estos eventos se deben tratar pronto para prevenir o reducir las complicaciones (como enfermedad articular crónica) y minimizar la necesidad de infusión adicional de factores de la coagulación.

Los concentrados de factor VII purificados, recombinantes o inactivados para virus, son el producto de elección para la terapia de reemplazo. Todos los concentrados de factor VIII plasmáticos del mercado tienen un riesgo reducido de transmitir VIH y hepatitis en comparación con los productos anteriores. No se ha sabido, desde 1986, de ninguna seroconversión para VIH con los productos aprobados para uso humano en EE.UU. o Europa¹⁰. En general, se recomienda que los pacientes no tratados antes y los que son VIH negativos reciban factores recombinantes VIII⁹, aunque no hay consenso acerca de la dosis óptima de terapia de reemplazo de factores para el tratamiento de varios tipos de sangrado, y el nivel óptimo terapéutico para el control del sangrado es debatible. En los cuadros anexos se presentan algunas recomendaciones.

La dosis y duración del tratamiento con infusiones de factor VIII o formas adjuntas de manejo dependen del tipo y localización de la hemorragia y la respuesta clínica del paciente. Después de cirugía mayor los niveles de factor VIII se

deben mantener sobre 40-50 unidades/dl por lo menos durante 10 días. Cuando se planea una cirugía electiva, la determinación del factor VIII debe estar disponible para servir como guía a la terapia. En emergencias el TPTa se puede usar como guía grosera para determinar la actividad del factor VIII. La vida media del factor VIII se puede disminuir si el paciente está febril, o sangra mucho o si tiene inhibidores del factor. Los sangrados serios del sistema nervioso central que comprometen la vida o si son intraoperatorios o postoperatorios se deben tratar con infusión continua de factor VIII. Después de un bolo inicial de 40-50 U/kg (que eleva los niveles del factor VIII a 80-100%), se debe iniciar una infusión continua. Una infusión inicial de 3-4 U/kg por hora, se ajusta después como indiquen los niveles del factor VIII en el paciente. En general, 2 U/kg por hora en infusión mantienen un nivel de 25% del factor; 3 U/kg por hora elevan el nivel a 50% y 4 U/kg por hora lo llevan a 75%. Sin embargo, esos niveles no se deben suponer y se deben monitorear a diario.

El factor IX se reemplaza con PFC o almacenado o concentrados de factor IX liofilizados, los que pueden contener además factores II, VII y X. Se recomienda el tratamiento con concentrados de factor IX recombinantes o inactivados para virus (alta pureza) o complejo de factor IX también inactivado para virus¹⁰ lo que reduce el riesgo de transmisión de VIH y hepatitis¹⁰. Los concentrados de factor IX de alta pureza o recombinantes son considerablemente más costosos que los CCP pero son menos trombogénicos. Por tanto, se deben considerar en situaciones como cirugía, terapia de lesiones por aplastamiento, manejo de grandes hemorragias intramusculares, en las que se requieren

varios días de terapia de reemplazo, en personas con severa disfunción hepática, en neonatos y en quienes tienen historia de complicaciones tromboticas asociadas con el uso de complejo del factor IX²⁰. A menos que los concentrados del factor IX no estén disponibles, el plasma fresco congelado (PFC) de uno o más donantes bien seleccionados y repetidamente probados²¹ se puede usar en pacientes con deficiencia leve a moderada del factor IX. No se ha dado licencia a ninguna técnica para inactivación viral del plasma; los estudios sobre el uso de solventes/detergentes para tratar PFC están en progreso. Los concentrados del factor VII no son efectivos en el tratamiento de la hemofilia B.

La dosis recomendada para el tratamiento de sangrados depende de la naturaleza y severidad del episodio de sangrado. En general, el nivel circulante de factor IX requerido para mantener la hemostasia en la mayoría de las situaciones es 0.20 U/ml (20%), por tanto la dosis se debe calcular para obtener este nivel. Sin embargo, se recomiendan dosis mayores para tratar episodios de sangrado que comprometan la vida y para cirugía.

SUMMARY

Hemophilia A (factor VIII deficiency) and hemophilia B (factor IX deficiency) are clinically indistinguishable, sex-linked coagulopathies. This two entities affect approximately 5,000 people in Colombia. In the past, the treatment of hemophilia with blood products resulted in extremely high rates hepatitis and HIV seroconversion. However, donor screening test and newer attenuation and purification methods have resulted in safer factor VIII concentrates, and factor rVIII is also available. Although the currently available plasma-derived

factor VIII-concentrates seem to be safe in terms of both hepatitis and HIV, one cannot be absolutely sure of the viral safety of these products, because certain non-lipid-enveloped viruses such as human parvovirus B19 are still being transmitted by them. DDAVP is considered the treatment of choice for bleeding in patients with mild or moderate hemophilia A. Factor VIII and IX produced by recombinant technology or virus-inactivated, purified have been shown to be safe and effective and are products of choice for replacement therapy. The hemophilic arthropathy a common long-term disabling complication can be prevented with long-term prophylactic replacement therapy. Antifibrinolytic agents are adjuncts to replacement therapy for the control of dental and oral bleeding. Knowledge of the available therapeutic products and an appropriate preoperative evaluation are essential. Patients with these disorders should be referred to a hemophilia treatment center for comprehensive care.

REFERENCIAS

1. Roberts HR, Hoffman M. Hemophilia and related conditions inherited deficiencies of prothrombin (factor II), factor V, and factor VII to IX. In Beutler P, Lichtman MA, Coller BS, et al. (eds.). *Williams hematology*. 5th ed. New York; McGrawHill; 1995. Pp. 1413-39.
2. Jandl JH. Disorders of coagulation. In *Blood. Textbook of hematology*. 2nd ed. Boston; Little Brown; 1996. Pp. 1361-414.
3. Forbes CD. Clinical aspects of the genetic disorders of coagulation. In Ratrnoff OD, Forbes CD (eds). *Disorders of hemostasis*. 3rd ed. Philadelphia; WB Saunders; 1996. Pp. 138-85.
4. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease. 1. Diagnosis, comprehensive care and assessment. *Can Med Assoc J* 1995; 153: 19-25.
5. Goldsmith JC. *Hemophilia: current medical management*. New York; The National Hemophilia Foundation, 1994.

- p. 4.
6. Inwood MJ, Killackey B, Startup SJ. The use and safety of ibuprofen in the hemophiliac. *Blood* 1983; 61: 709-11.
7. Smith PS, Levine PH. The benefits of comprehensive care of hemophilia: A five-year study of outcome. *Am J Public Health* 1984; 74: 616-17.
8. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Hemophilia and von Willebrand's Disease, 2. Management. *Can Med J Assoc* 1995; 153: 147-57.
9. Furie B, Limentani SA, Rosenfield CG. A practical guide to the evaluation and treatment of hemophilia. *Blood* 1994; 84: 3-9.
10. National Hemophilia Foundation: Medical and Scientific Advisory Council (MASAC). Recommendation concerning HIV infection, hepatitis, and other transmissible agents in the treatment of hemophilia. In *Medical Bulletin* 227, chapter advisory 228, New York, 1995.
11. Bonnar J, Shepherd BL. Treatment of hemorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *Br Med J* 1996; 313: 579-82.
12. Henry DA, O'Connell DC. Effect of fibrinolytic inhibitors on mortality from gastrointestinal haemorrhage. *Br Med J* 1989; 298: 1142-46.
13. Djulbejovic B, Goldsmith GH. Guidelines for management of hemophilia A and B. *Blood* 1995; 85: 598.
14. National Hemophilia Foundation: Medical and Scientific Advisory Council (MASAC). Recommendation regarding the use of recombinant factor VIII in the treatment of hemophilia A. In *Medical Bulletin* 232, chapter advisory 234. New York; The National Hemophilia Foundation, 1995.
15. Seremetis SV, Aledort LM, Bergman GE, et al. Three year randomised study of high-purity or intermediate-purity factor VIII concentrates in symptom free HIV-seropositive haemophiliacs: Effects on immune status. *Lancet* 1993; 342: 700-03.
16. Watson HG, Ludlam CA. Immunological abnormalities in haemophiliacs. *Blood Rev* 1992; 6: 26-33.
17. Aledort L. Inhibitors in hemophilia patients: Current status and management. *Am J Hematol* 1994; 47: 208-17.
18. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia* 1995; 1 (suppl 1): 8-13.
19. Mcleod BC, Sasseti RJ, Cole ER, et al. A High potency single-donor cryoprecipitate of known factor VIII content dispensed in vials. *Ann Intern Med* 1987;

- 106: 35-40.
20. National Hemophilia Foundation. Medical and Scientific Advisory Council (MASAC). *Statement regarding the use of coagulation factor IX products in persons with hemophilia B*. New York; The National Hemophilia Foundation, 1992.
21. Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia* 1995; 1: 2-10.

ANEXOS

Concentrados de Factor VIII

Nombre producto	Casa comercial
Pureza intermedia y alta derivados de plasma humano	
Profilate OSD	Alpha Therapeutic
Alphanate	Alpha Therapeutic
Alpha VIII	Alpha Therapeutic
Koate-HP	Bayer
NYBC FVIII-SD	NYBC
Humate-P	Centeon
Ultrapurificado por inmutofinidat derivado de plasma humano	
Monoclata-P	Centeon
Hemofil-M	Baxter
Coagulación F-VIII método M	Baxter-Hyland
Cruz Roja Amer	
Tecnología DNA-recombinante, líneas celulares de hamster con genes de factor VIII humano, estabilizado con albúmina humana	
Recombinata	Baxter
Bioclata	Centeon
Kogenate	Bayer
Helixate	Centeon
Refacto	
Factor VIII porcino, uso en pacientes con inhibidores de factor VIII	
Hyate C	Pharmacia/Upjohn
	Porton Products Speywood, Milford, MA

Concentrados de Factor IX

Nombre producto	Casa comercial
Factor IX recombinante, líneas celulares de hamster, con genes de factor IX humano, sin componentes humanos ni animales	
BeneFix	Genetics Institute
Factor IX, derivado plasma humano, contiene poco o ningún otro factor	
AlphaNine-SD	Alpha
Mononine	Centeon
Inmunine VH	Immuno
Complejo factor IX, derivado plasma humano, contiene factor II, VII y X, proteína C y S y pequeños volúmenes de factores activados	
Konyne 80	Bayer
Proplex-T	Baxter
Profilnine SD	Alpha
Bebulin VII	Immuno
Concentrado de complejo protrombínico activado (complejo de factor IX activado, uso en pacientes con inhibidores de factor VIII)	
Autoplex T	NABI
FEIBA VH	Immuno

Hemofilia A, Dosis Recomendadas del Factor VIII^a

Tipo de sangrado	Dosis (U/kg)	Factor VIII Frecuencia	Otros tratamientos
Hemartrosis aguda^b			
• Temprana	10	Rara vez necesaria 20 cada 12 horas x 1-2 días	Puede ser de ayuda hielo local, cabestrillo o entablillado; raras veces aspiración de la articulación
• Tardía	20		
Hemorragia intramuscular^c	20-30	20 cada 12 horas (a menudo por 2-3 días)	Cabestrillo, reposo en cama completo por hemorragia del iliopsoas
Situaciones que comprometen la vida	50	25-30 cada 8-12 horas o preferible infusión continua (3-4 U/kg/hora) SNC (por 14-21 días)	
Hemorragia intracraneal		Cirugía mayor tejidos blandos (10-14 días)	
Cirugía mayor		Cirugía mayor ortopédica (3-8 semanas)	
Trauma mayor		Cirugía mayor retroperitoneal (10-21 días)	
Sangrado en lengua o cuello con posible obstrucción de la vía aérea			
Dolor abdominal severo^c	20-40	20-25 cada 12 horas	
Laceraciones en lengua y boca^c	20	20 cada 12 horas, hasta resolver	Un agente antifibrinolítico (ácido tranexámico o epsilonaminocaproico), sedación, nada por boca en niños pequeños; aplicación local de gasa oradhesiva
Extracción de dientes permanentes	20	20 cada 12 horas; sin embargo a menudo no es necesario en extracciones no complicadas	Agente antifibrinolítico iniciado desde un día preoperatorio, continuar por 7-10 días
Epistaxis	20	Ocasionalmente, 20 cada 12 horas, hasta resolver	Antifibrinolítico por 7-10 días
Hematuria severa espontánea no dolorosa	20	Ocasionalmente, 20 cada 12 horas, hasta resolver	Aumentar los líquidos orales; algunos usan corticosteroides y/o factor VIII

a. Se refiere a concentrados del factor VIII atenuados para virus y recombinante.

b. En personas con hemofilia A leve, la desmopresina es el tratamiento de elección, más que los concentrados de factor VIII.

c. Esas situaciones se deben tratar en un centro para hemofílicos, después del manejo de emergencia en un hospital local.

Hemofilia B: Dosificación recomendada

Tipo de sangrado	Dosis (U/kg)	Factor IX ^a Frecuencia	Otros tratamientos
Hemartrosis aguda			
• Enfermedad leve	15	Ocasionalmente por un día	Puede ser de ayuda hielo local, cabestrillo o entablillado
• Temprana en enfermedad severa	20	Ocasionalmente por un día	
• Tardía en enfermedad severa	30	20 a 25 cada 12 horas	
Hemorragia intramuscular			
• Enfermedad leve	15	10-15 cada 12 horas	Cabestrillo, completo reposo en cama por hemorragia del iliopsoas.
• Enfermedad severa	30-40	por 2-3 días o más, 30 cada 12 horas	
Situaciones que comprometen la vida^b	50	20-25 cada 12 horas o preferible infusión continua. Seguir administración igual a hemofilia A	
Hemorragia intracraneal, cirugía mayor, trauma mayor, sangrado en lengua o cuello con potencial obstrucción de la vía aérea			

Hemofilia B: Dosificación recomendada (continuación)

Tipo de sangrado	Dosis (U/kg)	Factor IX ^a Frecuencia	Otros tratamientos
Dolor abdominal severo			
• Enfermedad leve	15	10 cada 12 horas	
• Enfermedad severa	40	20 cada 12 horas	
Laceraciones en lengua y boca extracción de dientes permanentes			
• Enfermedad leve	15	10 cada 12 horas	Un agente antifibrinolítico (ácido tranexámico o epsilonaminocaproico).
• Enfermedad severa	30	20 cada 12 horas, puede no ser necesario en extracciones no complicada	Un agente antifibrinolítico (ácido tranexámico o epsilonaminocaproico), sedación, nada por boca en niños pequeños; aplicación local de gasa oradhesiva.
Epistaxis	30	Ocasionalmente	Terapia antifibrinolítica por 7-10 días; omitir si se repite la dosis de concentrados.
Hematuria severa espontánea no dolorosa	20	Ocasionalmente	Incrementar los líquidos orales; se pueden usar corticosteroides y/o factor VIII.

a. Se refiere a concentrados de complejo protrombínico tratados al calor o atenuados para virus. Los concentrados de alta pureza se prefieren en la mayoría de situaciones.

b. Esas situaciones se deben tratar en un centro para hemofilia. El paciente debe ser transferido después de tratamiento de emergencias en un hospital local.