

### III. Propuesta de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento en hemofilia

Carlos Martínez-Murillo\*

La Federación Mundial de Hemofilia (WFH) en conjunto con la Organización mundial de la salud (OMS) han publicado un programa nacional de desarrollo para la hemofilia con el planteamiento que cada país desarrolle su propio programa nacional de desarrollo, donde se planteen objetivos concretos que permitan alcanzar a la brevedad una mejor calidad de atención a los pacientes con hemofilia. En México se han publicado algunos antecedentes a este respecto, sin embargo, los logros aún han sido escasos.<sup>1,2</sup> Parte de esta dificultad es la carencia de criterios específicos en el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia. Esta falta de uniformidad impide que se logren mejores resultados en el tratamiento de la hemofilia y obstaculiza un desarrollo nacional en los programas específicos de atención a los pacientes con hemofilia. De tal suerte que surge la imperiosa necesidad de elaborar guías o recomendaciones en hemofilia que sean elaboradas por un grupo de expertos en la enfermedad que posibiliten una visión uniforme en el campo de la hemofilia.

Este manuscrito pretende ser un primer planteamiento para ser revisado por el grupo de expertos en hemofilia a través de la Comisión Nacional de Asesores en Hemofilia AC (CONAHM).

#### Definición

La hemofilia constituye 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, esto debido a un defecto en los genes que se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X, por lo que constituye una enfermedad que se transmite ligada al cromosoma X y clínicamente se manifiesta por la presencia de hemorragias principalmente en músculos y articulaciones de intensidad variable, de acuerdo al nivel circulante del factor deficiente. La localización de las hemorragias le da un patrón clínico particular que resulta potencialmente en discapacidad.<sup>3,4</sup>

#### Incidencia

La hemofilia constituye una enfermedad hemorrágica hereditaria poco común en el mundo con una incidencia mundial de la hemofilia A en 1: 10,000 habitantes y las

formas graves de la enfermedad (F.VIII:C < 1UI/dL) en 1:16,000 habitantes, en el caso de la hemofilia B se ha estimado una incidencia de 1: 40,000 habitantes- De acuerdo a la Federación Mundial de Hemofilia actualmente existen registrados más de 100, 000 (116,000) pacientes hemofílicos en 77 países, sin embargo, se estima que deben existir más de 400, 000 hemofílicos en todo el mundo, distribuidos de la siguiente manera; 350,000 con hemofilia A y 70,000 con Hemofilia B <sup>5-8</sup>. Cuadro I

**Cuadro I. Datos estadísticos sobre el número de pacientes hemofílicos por continentes y por país. (Datos obtenidos del Report on the WFH Global Survey 2001)**

Zona Geográfica	Número
Mundial:	420,000
-Hemofilia A	350,000
-Hemofilia B	70,000
África	2,170
Europa	41, 790
Este del Mediterráneo	17, 368
Asia- sureste	7,821
India 7000	
América	33, 082
Argentina:	
-Hemofilia A	1,536
-Hemofilia B	164
Brasil:	
-Hemofilia A	5,411
-Hemofilia B	886
Canada	
-Hemofilia A	1,920
-Hemofilia B	494
Chile	
-Hemofilia A	799
-Hemofilia B	129
Colombia:	
-Hemofilia A	632
-Hemofilia B	139
Cuba:	
-Hemofilia A	220
-Hemofilia B	41
Estados Unidos de América:	
-Hemofilia A	10,805
-Hemofilia B	3,359
México:	2000
Venezuela:	
-Hemofilia A	905
-Hemofilia B	262

\* Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional, Siglo XXI-IMSS. Correo electrónico- carlmarz@prodigy.net.mx Fax- (5255) 5627 6900 ext. 21803.

En México se informa del registro actual es de 2000 hemofílicos, sin embargo, debemos considerar que de acuerdo a la incidencia mundial deben existir aproximadamente entre 4,000 y 5, 000 pacientes con hemofilia A y entre 1000 y 1250 pacientes con hemofilia B, es decir un total debe existir una población de entre 5,000 y 6, 250 pacientes de los cuales 45% tienen hemofilia grave (2250 y 2812).

En la ciudad de México deben existir entre 1000 y 1250 pacientes hemofílicos, sin embargo, por ubicarse en esta ciudad los principales centros de tratamiento en hemofilia, estas cifras pueden incrementarse en 20%.

La Hemofilia A se presenta en el 80% de todos los casos, contra 20 al 25% de casos de Hemofilia B.

La importancia de conocer cifras estadísticas fidedignas del número de hemofílicos por ciudad, región, país y por continente, es establecer los requerimientos mínimos de concentrados de factor VIII y de factor IX necesarios para satisfacer la demanda de los pacientes y lograr una cobertura al 100% con los programas de tratamiento en casa y en un futuro cercano implementar los programas de profilaxis.

### Herencia

Debido a la codificación genética de la molécula del F.VIII:C y F.IX:C la enfermedad tiene una herencia ligada al Cromosoma X, es decir que la mujer es quien porta la enfermedad y el hombre es quien padece la enfermedad. Esto significa que los hijos de una mujer portadora tienen 50% de probabilidades de tener el gen anormal.

Aproximadamente entre 70 al 75% de los hemofílicos tienen antecedentes familiares de la enfermedad, esto significa que aproximadamente entre 25% y 30% de los casos presentan una *mutación de novo*.

### Naturaleza de la alteración genética

Las alteraciones que afectan al factor VIII de la coagulación (F.VIII:C) producen Hemofilia A o clásica, la deficiencia del factor IX de la coagulación (F.IX:C) determina la Hemofilia B o Enfermedad de Christmas.

-Factor VIII. El gen que codifica al factor VIII, se localiza en el extremo del brazo largo del cromosoma X (q28) y tiene una longitud de 186 Kb (186,000 bases), representa 0.1% de la longitud total del cromosoma X y la información para el F.VIII se localiza en 26 exones, su RNAm es de 9 Kb. Se ha descrito gran homología en su secuencia de aminoácidos y en su organización a nivel genético con el factor V de la coagulación, ambos considerados cofactores de la coagulación al intervenir complejos enzimáticos (Xasa y protrombinasa) de la coagulación.

-Factor IX. El gen del factor IX (FIX) está localizado en la región distal del brazo largo del cromosoma X y tiene una longitud de 34 Kb y mRNA de 2.8 Kb. En plasma el FIX humano circula como una glicoproteína de una sola cadena en forma de zymógeno (M = 55,000) a una concentración de 90 nM. Tiene vida media de 1 día. Tiene un dominio gla en su molécula que contiene 12 residuos de ácido g-carboxiglutámico y un residuo de ácido b-hidroxiaspártico en la región aminoterminal de la proteína. Los residuos de ácido g-carboxiglutámico están relacionados con la unión al calcio, la función del ácido b-hidroxiaspártico se desconoce. La región aminoterminal de la cadena contiene la región del sitio activo.

### Clasificación

La deficiencia de estos dos factores de la coagulación se divide en base a la intensidad del factor deficiente, esto determinado por método funcional (coagulométrico y más recientemente cromogénico), en leve, moderado y grave (Cuadro II).

**Cuadro II. Clasificación de la intensidad de la enfermedad. UI/dL-unidades Internacionales por decilitro**

Tipo	Actividad del Factor Deficiente
Grave	< 1 UI/dL
Moderado	1 a 5 UI/dL
Leve	> 5 UI/dL
Subhemofílicos/Portadoras	5-50 UI/dL
Valor Normal	50-150 UI/dL

### Fisiología de la Coagulación

Cuando se rompe un vaso sanguíneo, la coagulación inicia con la liberación del Factor Tisular (FT) que se une con el factor VII, formando el complejo FT/FVIIa que activan dos factores de la coagulación; inicialmente al factor X y mas tarde al Factor IX.

En la fase de iniciación se producen dosis bajas de trombina porque esta fase es inhibida por el Inhibidor de la Vía del Factor Tisular (IVFT), lo cual frena la producción de factor Xa y por lo tanto de trombina. La trombina que se produce inicialmente convierte el fibrinógeno en fibrina, activa al Factor VIII, V y las plaquetas. Debido a que la fase de iniciación es muy limitada y no es suficiente para producir adecuada trombina y fibrina, es necesario la fase de amplificación o propagación de la hemostasia, la cual

se lleva a cabo sobre los fosfolípidos de las plaquetas activadas, no actúa el IVFT y participan activamente los factores VIII y IX de la coagulación produciéndose dosis altas de Trombina.

En la Fase de amplificación o propagación el factor IX es activado por el FT/FVIIa y por el factor XIa, el factor IXa activado (proteasa de serina), el factor VIIIa (Cofactor), fosfolípidos (membrana plaquetaria) y iones calcio forman el complejo Xasa y activan al Factor X, posteriormente el FXa junto con el Factor Va, fosfolípidos y calcio forman el complejo protrombinasa; convirtiendo la protrombina a trombina en grandes cantidades, para formar fibrina a partir del fibrinógeno.<sup>9-12</sup>

### *Fisiopatología de la enfermedad*

La deficiencia cuantitativa o cualitativa del factor VIII:C o IX:C se traduce como un defecto en los mecanismos de activación de la coagulación. Normalmente el F.IX:C y el F.VIII:C participan de manera conjunta integrando un poderoso complejo de activación del F.X:C, denominado complejo Xasa, estos dos factores participan en una fase de sostén o mantenimiento de la coagulación, después que el complejo F.VII:C/Factor Tisular ha iniciado la activación del F.X:C y F.IX:C. La deficiencia de estos dos factores se traduce en un retardo en la formación del coágulo, considerando que la fase inicial de activación de la coagulación dependiente del complejo F.VII:C/Factor Tisular, se encuentra bloqueada por el inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), esto provoca que la formación del polímero de fibrina se efectúe de manera tardía y clínicamente predisponga al enfermo a hemorragias.<sup>13</sup>

### *Datos Clínicos de la Hemofilia*

El paciente hemofílico manifiesta la enfermedad a partir del primer año de edad, específicamente en los enfermos con < 1 UI del factor deficiente y las hemorragias se presentan en mucosas (después de lesiones), hematomas y hemartrosis. La intensidad de la hemorragia va en relación directa del nivel circulante del factor deficiente y de la magnitud del traumatismo o factor desencadenante.

El comportamiento clínico de un paciente hemofílico se manifiesta por la presencia de hemorragias de intensidad variable, de acuerdo a la gravedad de la enfermedad. La magnitud de la hemorragia depende de factores como el nivel circulante del factor deficiente, presencia de inhibidores, traumatismos, tipo de actividad física diaria y deportiva, etc. En la forma grave de la enfermedad (< 1 UI/dL), las hemorragias se presentan de manera espontánea, incluso con actividades cotidianas que no significan riesgo alguno para el resto de las personas (deambulación por

ejemplo). La sintomatología que presentan estos pacientes, también es debida a las secuelas y complicaciones ocasionadas por las hemorragias repetidas, como en el caso de las hemartrosis.

En estos pacientes el sistema de la coagulación se ve seriamente afectado, por tal motivo el tipo de hemorragias es característico, como: hematomas, hemartrosis, postquirúrgicas, de tubo digestivo, de vías urinarias, cerebrales, etc. (Cuadro III).<sup>14,15</sup>

Al efectuar el examen clínico del enfermo hay que partir de la premisa que toda hemorragia en un paciente hemofílico constituye una urgencia que amerita tratamiento inmediato.

**Cuadro III. La sintomatología en el paciente hemofílico depende del sitio de localización de las hemorragias**

Sintomatología
Hemartrosis
Hematomas
Hematuria
Hemorragias Gastrointestinales
Hemorragia en Sistema Nervioso Central
Hemorragia Bucal
Hemorragias en sitios poco usuales:
-Hemorragia intra-abdominal
-Hemorragia retroperitoneal
-Hemorragia pulmonar
-Hemorragia pericárdica
-Hemorragia traqueal, etc.

### *Diagnóstico*

Historia Familiar.- el diagnóstico de hemofilia se sospechará en hijos de mujeres portadoras conocidas (historia familiar de hemofilia). El estudio a los recién nacidos debe efectuarse tempranamente, en situaciones de urgencia, se aconseja tomar la muestra de sangre del cordón umbilical, de lo contrario lo prudente es tomar muestra de una vena periférica después de los 6 meses de edad, para mayor exactitud del resultado, una vez que se halla superado la inmadurez hepática del recién nacido.

En general, un bebé hemofílico nace sin complicaciones por parto vaginal, debido al amoldamiento que sufre a su paso a través del canal del parto. La cesárea está indicada solo si el parto vaginal se anticipa difícil o si se complica por ejemplo por necesidad de forceps. Las muestras y vacunas que requiera, no generan por lo común problemas hemorrágicos.

De no existir historia familiar de hemofilia, el diagnóstico del afectado se realiza para los casos graves aproximadamente al año de vida, cuando existe mayor movi-

lidad y se evidencia por hemorragias en sitios de presión y apoyo. Para los casos moderados y leves, el diagnóstico se retrasa incluso a veces hasta la vida adulta al presentarse hemorragia posterior a una agresión externa (trauma, cirugía, extracción dental, etc.)

Si el antecedente familiar o el cuadro clínico hacen sospechar que se trate de hemofilia, el diagnóstico se establece por los estudios de laboratorio. Las pruebas de escrutinio dan una visión general del estado del paciente y orientan a un diagnóstico definitivo.<sup>16</sup>

Estudios de Laboratorio.- los exámenes hematológicos básicos como la citometría hemática, no muestran hallazgos característicos. La presencia o ausencia de anemia depende de la magnitud y frecuencia de las hemorragias y es más común observarla en los niños.

- Pruebas de pantalla.- la hemofilia A y B van a diferenciarse una de otra solo con la cuantificación de los factores involucrados, sin embargo en las pruebas de pantalla, puede orientarse el diagnóstico de manera inicial. Dentro de los estudios que evalúan la hemostasia primaria como son la cuenta de plaquetas (CP) y el tiempo de hemorragia (TH) son normales. Los estudios que evalúan la coagulación como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de trombina (TT) están normales, sin embargo el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se encuentra alargado. El TTPa evalúa a la vía intrínseca de la coagulación y por definición a los factores involucrados en ella como son el FVIII, FIX, FXI, kalikreína y cininógeno de alto peso molecular (CAPM). Si el alargamiento es significativo se puede inferir que existe un nivel de FVIII:C o FIX:C menor a 50UI/dL, con sospecha de hemofilia. En casos de hemofilia leve, el alargamiento del TTPa puede ser ligero sobre todo si la actividad del FVIII:C o FIX:C es cercano a 20 UI/dL.

Para determinar que se trata de la deficiencia de factores de la coagulación, se procede a realizar correcciones al TTPa prolongado, mediante la mezcla de plasma normal obtenido de individuos sanos en una cantidad 1:1. Si el TTPa se corrige a su valor normal, indica que el plasma normal adicionado aportó el factor deficiente y éste efecto corrector constituye la base de muchos estudios presuntivos simples utilizados en la hemofilia. (Cuadro IV).

De no corregir, se sospecha de la presencia de un inhibidor dirigido contra algún factor que interviene en la vía intrínseca. Para descartar tal situación antes de orientar el estudio hacia la búsqueda del inhibidor (diluciones del TTPa), se recomienda que la mezcla del plasma del paciente con el plasma normal para determinar el TTPa sea incubado por 1-2 horas a 37°C, en muchas ocasiones el alargamiento de tal estudio se corrige.

-Cuantificación de factores.- orientado el diagnóstico a hemofilia, se procede a la cuantificación del FVIII:C y/o FIX:C. Los factores de coagulación son proteínas difíciles

de evaluar por métodos químicos. La cuantificación tradicional de laboratorio son estudios que no distinguen alteraciones cuantitativas de cualitativas. Por mucho tiempo se supuso que las coagulopatías hereditarias se debían a deficiencias de la proteína específica, ahora con las técnicas inmunológicas se ha demostrado que la pérdida de la actividad coagulante puede derivar de la biosíntesis deficiente o defectuosa de la proteína afectada. Actualmente los estudios relacionados a estos factores se expresan como «Material de Reacción Cruzada» (MRC) positivo o negativo. Lo que indica un estudio MRC positivo es que a nivel plasmático existe una sustancia con similitud antigénica al factor de coagulación anormal (MRC positiva o cualitativa), en tanto que hallazgos MRC negativos indican ausencia de la proteína antigénica y sugieren que la biosíntesis del factor involucrado es escasa (MRC negativo o cuantitativo).<sup>16</sup>

**Cuadro IV. Pruebas de hemostasia, hemofilia A, B y enfermedad de von willebrand\***

Pruebas	Hemofilia A	Hemofilia B	EvW*
Hemostasia			
Cuenta de plaquetas	Normal	Normal	Normal
Tiempo de Hemorragia	Normal	Normal	Prolongado
TP	Normal	Normal	Normal
TTPa	Prolongado	Prolongado	Normal/ Prolongado
TT	Normal	Normal	Normal
Fibrinógeno	Normal	Normal	Normal
FVIII:C	Bajo	Normal	Bajo
FIX:C	Normal	Bajo	Normal
FvW:Ag	Normal	Normal	Bajo
FvW:RiCof	Normal	Normal	Bajo

-Los Métodos de cuantificación de factores.- los métodos que miden la actividad funcional del factor deficiente se clasifican en coagulométricos y cromogénicos. Los primeros consisten en medir el tiempo que tarda en formarse un coágulo a través de un sensor que capta cambios en la luz del plasma y los cromogénicos miden la reacción producida por la liberación de un compuesto colorido mediante fotometría.

La proteína del FVIII:C y FIX:C, se determina por ensayos inmunológicos del antígeno (Ag) del FVIII y FIX (procedimientos inmunoradiométricos -IRMA- o inmunoabsorbentes ligados a enzimas -ELISA-). Tienen la capacidad de detectar moléculas normales o anormales del factor afectado. Si el nivel del Ag del factor es normal y la actividad coagulante está disminuida, el paciente



tiene una molécula de factor disfuncionante (hemofilia Ag-positiva) o lo que también se ha denominado material de reacción cruzada positiva (MRC positiva). Para otros pacientes tanto el Ag como la actividad son indetectables, y se denominan hemofilia Ag-negativo o bien MRC negativo.

Es indispensable realizar también la búsqueda de inhibidores contra el factor afectado que se lleva a cabo por el método de las unidades Bethesda, descrito por Kasper o bien por el método actual de Nijmegen. Se considera que un paciente tiene inhibidor de baja respuesta cuando tiene <5 UI y de alta respuesta con > 5 UI.

-El Estudio de portadoras.- En familias con historia de hemofilia, el diagnóstico de las portadoras también es muy importante, sobre todo para brindar un adecuado consejo genético en las mujeres afectadas. Para casos de *hemofilia de novo*, debe estudiarse el gen afectado (VIII o IX) y detectar la posible mutación.

En las portadoras, el factor deficiente se encuentra en una concentración plasmática cercana al 50 UI/dL.

El inmunoensayo es una técnica actual que se utiliza en conjunto con la actividad funcional del factor afectado. En el caso de hemofilia A, se aplica al factor de von Willebrand (FvW) y posteriormente se determina la proporción entre el FVIII:c y FvW, siendo posible diferenciar a la población portadora de las mujeres sanas. La tasa de detección global va de 72-94% lo que la hace una técnica efectiva.

El análisis de polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLP) puede ser exitoso para determinar de manera indirecta el gen afectado (árbol genealógico) y se realiza a la madre de un hemofílico. Cerca del 70% de portadoras se detectan por éste método.

Existen técnicas con DNA recombinante también útiles para detectar a las portadoras o para el diagnóstico prenatal, (productos de madres portadoras conocidas) y la prueba más específica es para por análisis de DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detecta hasta el 95% de las mujeres afectadas. Otro estudio útil es la identificación directa de la mutación patogénica en el gen del FVIII:C o FIX:C.

## Tratamiento

El tratamiento del paciente con hemofilia es multidisciplinario donde debe participar todo un equipo de profesionales con experiencia en el tratamiento de la hemofilia. Una vez establecido el diagnóstico del paciente se procede a efectuar un programa educativo a la familia y en su caso al paciente con objeto de orientar y educar sobre las medidas necesarias para; 1. Prevenir las hemorragias, 2. Tratar oportunamente las hemorragias, 3. Limitar las complicaciones inmediatas y 4. Evitar complicaciones

potencialmente mortales o discapacitantes. Es fundamental enfatizar que la educación al paciente y la familia constituye la piedra angular en el éxito del tratamiento.<sup>17,19</sup>

Dadas las características particulares de la enfermedad donde la principal manifestación es la hemorragia por la deficiencia del factor VIII o IX de la coagulación, el tratamiento se fundamenta en la administración del factor deficiente (VIII o IX) en forma de concentrados purificados tratados con más de 2 métodos de inactivación viral.

El tratamiento sustitutivo con concentrados purificados tiene dos vertientes: 1. Tratamiento preventivo o profiláctico y 2. Tratamiento a demanda u oportuno<sup>17</sup>. Sin embargo, para llevar a cabo un adecuado tratamiento sustitutivo es necesario tomar en cuenta el sitio de la hemorragia para indicar la dosis necesaria y la frecuencia del tratamiento. Como regla general, la infusión de 1 UI de FVIII/Kg de peso corporal incrementa la concentración de FVIII en plasma a 2 UI/dL con una vida de media de 8-12 hrs, mientras que la infusión de 1 UI de FIX /Kg de peso corporal incrementa la concentración de FIX a 1 UI/dL con una vida media de 18-24 hrs. El éxito del tratamiento dependerá del nivel de factor que es necesario para corregir la hemorragia en el paciente, por ejemplo en un paciente con hemorragia intracraneana la concentración de FVIII y de FIX que se requiere es del 100 UI/dL, por lo que la dosis recomendada en pacientes con deficiencia de FVIII es de 50 UI/Kg/dosis cada 8-12 hrs., mientras que en la deficiencia de FIX deberá ser de 100 UI/Kg/dosis cada 24 hrs, (Cuadro V).<sup>18,19</sup>

El objetivo del tratamiento en pacientes con hemofilia es incrementar el nivel plasmático del factor deficiente mediante la administración de concentrados que contengan el tipo de factor que se encuentre disminuido.<sup>18-22</sup>

### *Tratamiento Preventivo o Profiláctico*

En los diferentes ensayos clínicos desarrollados en los últimos años sobre las diferentes modalidades de tratamiento, la profilaxis resultó ser el mejor tratamiento.

El primer estudio comparativo entre tratamiento profiláctico y a demanda demostró después de 22 años de seguimiento que el tratamiento profiláctico fue mejor y con un menor costo en pacientes hemofílicos jóvenes.<sup>23</sup> El tratamiento profiláctico está basado en las observaciones que en pacientes con hemofilia moderada (>1 – 5 UI/dL) de factor raramente desarrollan artropatía crónica y su esperanza de vida es mayor. Este tipo de tratamiento se administra a pacientes con hemofilia grave y se inicia antes o después del primer evento hemorrágico. El tratamiento clásico consiste en administrar 3 veces por semana de 20-50 UI/Kg/dosis y en algunos protocolos cada tercer día. El objetivo es mantener concentraciones del factor deficiente >1 UI/dL.<sup>17</sup>

Cuadro V. Dosis terapéuticas en hemofilia

Sitio de la hemorragia	Nivel de factor en plasma (u/dl)	Dosis de fviii:c (u/kg/dosis)	Dosis de fix:c (u/kg/dosis)	Duración del Tratamiento
Hemartrosis	20-30	10-15	20-30	1 dosis*
Hematomas musculares	40	20	40	1 a 3 dosis*
Hematoma de Psoas	40-50	20-25	40-50	Hasta resolución
Hematuria	40-50	20-25	40-50	5 días
Hemorragia en SNC*	100	50	100	7-14 días ó hasta resolución
Preparación quirúrgica				
Cirugía menor	40-50	20-25	40-50	Variable
Cirugía mayor	80-100	40-50	80-100	7-14 días

\* hasta resolución

Este tipo de tratamiento se lleva a cabo en muchos países de Europa y también en Estados Unidos con notables ventajas para los pacientes al permitirles llevar una vida casi normal.

Las principales limitaciones son el desarrollo de inhibidores y el alto costo que representa para las economías de los países en desarrollo. En el caso de México los esfuerzos deben ser dirigidos inicialmente para lograr una cobertura de 100% con concentrados purificados para todos los pacientes con hemofilia del país y posteriormente luchar para que la primera opción del tratamiento para los niños con hemofilia grave sea la profilaxis.

#### *Tratamiento a demanda u oportuno*

El tratamiento a demanda consiste en administrar el factor deficiente una vez que se ha establecido una hemorragia y se procede al tratamiento sustitutivo con objeto de parar la hemorragia y limitar las secuelas. El tratamiento óptimo para el paciente debe de ser inmediato para corregir el defecto hemostático al primer signo de una hemorragia, desde las medidas locales hasta la terapia sustitutiva con las dosis apropiadas.

El tratamiento a demanda puede llevarse a cabo de dos formas: a.) tratamiento en casa, es decir, en forma ambulatoria y b.) en los centros hospitalarios o clínicas de hemofilia donde se atienden a los pacientes con hemofilia.<sup>24</sup>

a.) Tratamiento a demanda en casa. En los años 70's el tratamiento en casa se estableció para los pacientes hemofílicos de manera controlada en varios países incluyendo a los Estados Unidos, Inglaterra, y Australia entre otros. El objetivo inicial para los países que actualmente no llevan a cabo el programa de tratamiento profiláctico es alcanzar la cifra de >90% de los pacientes con hemofilia

sean tratados con el programa de tratamiento a demanda en casa con concentrados purificados de factores de la coagulación. Esto implica contar con el estándar mundial de 1 – 2 UI/habitante/país/año, es decir México debe alcanzar a la brevedad de 105 a 210 millones de unidades/año para cubrir las necesidades de los pacientes en todo el país.

El Tratamiento a demanda en casa se lleva a cabo en la casa, la escuela, el trabajo, durante las vacaciones, etc. puede ser por autoinfusión o por sus familiares. El tratamiento es a demanda de manera oportuna (entre los primeros 60 a 90 minutos de iniciarse la hemorragia). La ventaja es mejorar la calidad de vida de los pacientes, ausencias frecuentes en la escuela o el trabajo y evitar hospitalizaciones innecesarias. El programa consiste en proporcionar un programa adecuado con supervisión médica, con una cantidad determinada de concentrados de factor, indicar como y cuando tratar los episodios de hemorragia, la forma de almacenar los concentrados, la preparación, la venopunción, la forma de desechar las agujas y las guías de la dosis del factor, la duración del tratamiento, así como la indicación de canalizar de inmediato al lugar apropiado cuando se presenten hemorragias potencialmente mortales.<sup>24</sup>

b.) Tratamiento a demanda en la Clínica de Hemofilia. Es una modalidad del tratamiento a demanda, en el cual el paciente acude a su Centro de Hemofilia, el tratamiento debe ser iniciado en forma oportuna para evitar secuelas de las hemorragias, el paciente cuando presente una hemorragia deberá de iniciar las medidas generales y locales en casa para posteriormente ser atendido en unidades con terapia ambulatoria en Bancos de Sangre o servicios de urgencia. Los inconvenientes son; que en ocasiones por las grandes distancias de los pacientes el tratamiento no se lleve a cabo de manera oportuna y la frecuencia de la dosis del tratamiento incrementa para controlar adecuadamente la hemorragia.

## Otros tratamientos

Además del tratamiento sustitutivo se cuentan con otras opciones terapéuticas con el objetivo de delimitar las secuelas de hemorragia y en este aspecto se cuenta con: desmopresina, antifibrinolíticos, nuevos analgésicos, fibrinas adhesivas, etc.

Para pacientes con complicaciones específicas como el desarrollo de inhibidores existen alternativas como el Factor VII recombinante y el complejo protrombínico activado.

## Conclusiones

El costo del tratamiento en el paciente con hemofilia es elevado y los concentrados de factor representan de 50-80% el costo total del pacientes con hemofilia, sin embargo, se ha documentado científicamente que a largo plazo constituye la mejor opción terapéutica para los pacientes con hemofilia puesto que evitan complicaciones que representan un mayor impacto en la economía y la calidad de vida y esperanza de vida son mejores.<sup>25</sup>

Por ello es indispensable plantear a corto plazo la publicación de Las Guías o Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hemofilia realizadas por los expertos de la Hemofilia en el país, esto con el objetivo de plantear programas específicos de tratamiento que permitan mejorar la calidad de la atención de los pacientes y donde se incluya como la primera opción de tratamiento para México el tratamiento a demanda en casa con una cobertura de 100% con concentrados purificados de factores de la coagulación.

Asimismo, se deberá trabajar de manera conjunta con las autoridades responsables de los programas de salud del país con la meta que la hemofilia sea incluida dentro de los programas prioritarios de salud y así recibir presupuestos federales que permitan adquirir un mayor número de unidades de factores de la coagulación que permitan una cobertura del 100% de los hemofílicos del país.

## Referencias

1. **Collazo JJ.** Hacia un Programa de Desarrollo Nacional en hemofilia. Hemofilia. Editorial Prado, México. 2000:19-42.
2. **Martínez-Murillo C, Quintana GS, Ambriz FR, Rodríguez MH, Benítez AH, Bravo LA, Collazo JJ; Esparza FA, Paredes AR, Pompa GMT, Taboada MC, Zurita ZE.** Consenso de expertos de hemofilia en México. Las recomendaciones de Avándaro. Gac Med Mex 2000; 136: 163-6.
3. **Bolton-Maggs PH, Pasi KH.** Hemophilias A and B. The Lancet 2003;361:1801-1809.
4. **Martínez-Murillo C.** Actualidades en el diagnóstico y tratamiento de los defectos hereditarios y adquiridos de la hemostasia. Gac Med Mex 2000; 136: 117-9.
5. **Antunes SV.** Hemophilia in the developing world: the Brazilian experience. Hemophilia 2002; 8:199-204.
6. Report on the World Federation of Hemophilia Global Survey. Montreal Canada, Ed. WFH 2001:1-14.
7. **Martínez-Murillo Carlos, Quintana González S, Ambriz FR.** Hemofilia A y B. Tópicos Selectos de Medicina Transfusional. Editorial Prado, México 2002:201-216.
8. **Mannucci PM.** Hemophilia treatment protocols around the world: towards a consensus. Hemophilia 1998; 4: 421.
9. **Hoffman M.** A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Reviews 2003;17:51-55.
10. **Martínez-Murillo C, Quintana GS.** Fisiología del Factor VIII y Factor IX de la Coagulación. En; Hemofilia Ed. Prado, México. 2000. 43-54.
11. **Quintana GS, Martínez-Murillo C.** Fisiología de la Hemostasia Secundaria. En; Manual de Hemostasia y Trombosis. Ed. Prado. México 1996: 23-48.
12. **Quintana González Sandra, Martínez-Murillo Carlos, Dr. Raúl Ambriz Fernández.** Fisiología de la Coagulación. Libro Hemofilia. Autor- Carlos Martínez-Murillo. Editorial Prado, México 2000:19-42.
13. **Bowen DJ.** Hemophilia A and Hemophilia B: Molecular insights. Molecular. Pathology; 2002, 55: 127-144
14. **Jiménez Hernández, Barajas Medina H.** Manifestaciones Clínicas de la Hemofilia. En Martínez-Murillo C, Quintana GS, Ambriz FR, Kasper C. Hemofilia. DF., México: Editorial Prado; 2000. p.:83-92.
15. **Tusell JM.** El niño con hemofilia. En Martínez-Murillo C, Quintana GS, Ambriz FR, Kasper C. Hemofilia. D.F., México: Editorial Prado; 2000. p.:67-82.
16. **Martínez-Murillo C, Quintana GS, Hernández PM, Gaminio Gómez E.** Diagnóstico de la Hemofilia A y B. En Martínez-Murillo C, Quintana GS, Ambriz FR, Kasper C. Hemofilia. DF., México: Editorial Prado; 2000. p.:117-128.
17. **Van den Berg M.** Issues Surrounding Making Therapeutic Choices. for Hemophilia Patients. Hematologica. 89;14-19
18. **Quintana González Sandra, Martínez-Murillo Carlos, Ambriz FR, Collazo Jaloma J.** Tratamiento de la Hemofilia. Libro Hemofilia. Editorial Prado, México 2000:175-192.
19. **Quintana González S, Martínez-Murillo Carlos, Ambriz FR.** Productos Empleados en problemas de la Coagulación. Tópicos Selectos de Medicina Transfusional. Editorial Prado, México 2002: 217-238.
20. **Teitel JM.** National Hemophilia treatment protocols. Canada. Hemophilia 1998; 4: 422-3.
21. **Berntorp.** Guidelines on treatment of Hemophilia in Sweden. Hemophilia 1998; 4: 425-6.
22. **Ludlam GA.** Hemophilia care within the United Kingdom. Hemophilia 1998; 4: 427-8.
23. **Fischer K, Van der Bom, Molho P, et al.** Prophylactic versus ondemand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. Hemophilia 2002;8:1365-2516.
24. **Quintana González S, Martínez-Murillo C, Osornio Mejía A, Ambriz FR.** Programa de tratamiento en casa. En Tópicos Selectos de Medicina Transfusional. DF., México: Editorial Prado; 2002.p. :239-247.
25. **Martínez-Murillo C, Quintana S, Ambriz R, Benítez H, Adolfini Berges, Juan Collazo, Amparo Esparza, Teresa Pompa, Catalina Taboada, Saida Zavala, Marc R, Larochele, Judith D.** Bentkover. Economic Model of Hemophilia in Mexico Research Team. An Economic Model of Hemophilia in Mexico. Hemophilia 2004;10:9 – 17.