

Artículo de revisión

La hemofilia congénita y las enfermedades crónicas del adulto

Ángel Gabriel Vargas Ruiz*

RESUMEN

Como resultado de los adelantos en el tratamiento de la hemofilia (principalmente del uso de los concentrados de factores de la coagulación y los modernos esquemas de profilaxis) la esperanza de vida de los pacientes con hemofilia se acerca cada vez más a la esperanza de vida de la población general. Esto hace que, además de las morbilidades típicamente asociadas con la hemofilia (hemorragia, artropatía hemofílica, infecciones asociadas con transfusión, etc.), estos pacientes tengan morbilidades relacionadas con la edad (como el cáncer o la cardiopatía isquémica). Hasta ahora no existen guías basadas en evidencias para el tratamiento de estas comorbilidades asociadas con la hemofilia y el tratamiento es similar al que se indica a los pacientes sin hemofilia.

Palabras clave: hemofilia, edad, cardiopatía, cáncer

ABSTRACT

With the improved hemophilia treatments (mainly regular replacement therapy and prophylactic treatment with coagulation factor concentrates), in persons with hemophilia life expectancy is now approaching to the general male population. Patients often presents not only with the comorbidities typically associated with hemophilia (bleeding, arthropathy, blood-associated infections, among others), but also with age-related illnesses (such cancer and cardiovascular diseases). There are no evidence-based treatment guidelines of these conditions in hemophilia patients; the treatment is like their age-group peers without hemophilia.

Key words: Hemophilia, age, cardiopathy, and cancer.

La esperanza de vida de los pacientes con hemofilia congénita es cada vez mayor. Hasta antes de 1950, la hemofilia era una enfermedad fundamentalmente pediátrica, ya que la supervivencia era menor a 15 años debido a hemorragias graves. A partir de 1960 se inició el uso de plasma fresco y de los crioprecipitados, como terapia de aporte del factor deficiente, pero fue hasta después de 1970, con la introducción de los concentrados de factor VIII y IX derivados de plasma, que la supervivencia de los pacientes con hemofilia severa alcanzó, incluso, 40 años,

afectada en los decenios de 1980 y 1990 por las infecciones consecutivas a la aplicación de derivados plasmáticos para tratamiento de sustitución, principalmente el virus C de la hepatitis (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Actualmente, con los concentrados de factores de la coagulación de origen recombinante, las técnicas de depuración viral para productos derivados de plasma, la creación de clínicas y centros especializados en la atención de pacientes con hemofilia en todo el mundo y las técnicas de profilaxis en hemofilia, la supervivencia no solo ha alcanzado la edad adulta, si no que en países industrializados los pacientes hemofílicos viven ahora, incluso, hasta la tercera edad. Así, en países europeos se han descrito supervivencias para los pacientes hemofílicos que rebasan los 70 años de edad.

Como resultado de esta supervivencia cada vez mayor, los pacientes con hemofilia y sus médicos se enfrentan ahora con enfermedades “relacionadas con la edad”, como la cardiopatía isquémica, el cáncer, la osteoporosis, la insuficiencia renal crónica, la obesidad, etc.

Esta es una revisión de lo publicado en este tema.

* Coordinador de Hemostasia y Trombosis. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Ángel Gabriel Vargas Ruiz. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI. México 14000, DF.

Correo electrónico: geloco@hotmai.com

Recibido: noviembre, 2011. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Vargas-Ruiz AG. La hemofilia congénita y las enfermedades crónicas del adulto. Rev Hematol Mex 2012;13(1):16-24.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Varios estudios retrospectivos encuentran una incidencia mayor de hipertensión arterial entre pacientes hemofílicos que en la población general.^{1, 2} En un estudio con 58 pacientes hemofílicos mayores de 35 años atendidos en la Clínica Mayo se describe una prevalencia de hipertensión arterial de 65.5%.³ En otro estudio, de 123 casos de evento vascular cerebral hemorrágica entre pacientes con hemofilia, la hipertensión fue un factor de riesgo en 12.5% de los casos, generalmente en individuos mayores de 50 años.⁴ Los criterios para diagnosticar hipertensión son distintos en estos estudios (presión sistólica ≥ 140 mmHg, diastólica ≥ 90 mmHg, ambas, o bien el tratamiento con fármacos antihipertensivos). La causa de esta incidencia aumentada de hipertensión entre hemofílicos quizás se deba a que los pacientes con hemofilia tienen más factores que a lo largo de su vida lesionan al riñón (sangrados, uso de fármacos antifibrinolíticos, el uso de antirretrovirales inhibidores de proteasa entre quienes tienen VIH, etc.). La hipertensión arterial es a su vez un factor de riesgo para otras enfermedades vasculares, como los eventos vasculares cerebrales (EVC) hemorrágicos. Como en el resto de la población, los pacientes con hemofilia que sean hipertensos deben recibir tratamiento según los lineamientos que existen para esta enfermedad.⁵

Cardiopatía isquémica

El nivel de factor VIII aumenta progresivamente con la edad y se convierte en uno más de los factores de riesgo cardiovascular. Parece lógico pensar que los pacientes con hemofilia A, al tener ausencia de este factor de la coagulación estén protegidos contra cardiopatía isquémica; sin embargo, hay evidencia suficiente para afirmar que esto no es así. Antiguos estudios retrospectivos reportan una disminución de entre 50 y 80% en la mortalidad por cardiopatía isquémica en los pacientes hemofílicos al ser compararlos con la población general;^{6, 7} estudios más recientes muestran una incidencia similar de enfermedad cardiovascular (de aproximadamente 8 a 15.2%)⁸⁻¹⁰, e incluso, en estudios de autopsia, no se ha encontrado que la hemofilia proteja contra la ateroesclerosis.^{11, 12}

Los factores de riesgo más importantes para ateroesclerosis coronaria son el tabaquismo, la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Los pacientes hemofílicos tienen al menos la misma prevalencia de factores

de riesgo cardiovascular que la población no hemofílica.¹⁰

Existen recomendaciones y guías para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con hemofilia, pero no están basadas en evidencias porque no existen estudios clínicos controlados al respecto.¹³⁻¹⁶

Al igual que en la población general, en el paciente hemofílico debe hacerse el esfuerzo por modificar el estilo de vida y eliminar hábitos como la dieta con sal y grasas, el sedentarismo, el tabaquismo, etc., y si además padece dislipidemia o hipertensión arterial, éstas deben tratarse de la misma forma en que se haría en un paciente no hemofílico, con medidas higiénico-dietéticas y fármacos.² Debe tenerse cuidado al prescribir estatinas a pacientes hemofílicos infectados con el virus de hepatitis C (VHC), porque pueden ocasionar hepatotoxicidad.¹⁷

La aspirina en dosis bajas (100 mg/día en monoterapia) para tromboprofilaxis secundaria en pacientes que se recuperan de un evento coronario agudo es posible para pacientes con hemofilia leve a moderada. En los pacientes con hemofilia severa la aspirina se asocia con incremento de la tendencia hemorrágica, a menos que el paciente se encuentre en un programa de profilaxis con factor deficiente (25-40 U/kg/3-4 x semana de factor VIII o 25-50 U/kg/2-3 x semana de factor IX, para una actividad mayor a 5 U/dL). Para los pacientes que requieran tratamiento antiplaquetario doble (con aspirina y clopidogrel) debe darse una profilaxis con el factor deficiente para tener una actividad mayor a 30 U/dL (50 U/kg/3-4 por semana de factor VIII o 60-70 U/kg/2-3 por semana de factor IX).^{13, 18}

El tratamiento de un evento de isquemia coronaria, como el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en el paciente hemofílico, requiere la combinación de fármacos antitrombóticos (como heparina y aspirina), terapia de reperfusión (trombolisis o intervencionismo coronario) y reposición del factor deficiente:

- Para iniciar el tratamiento con heparina en infusión IV, debe administrarse factor VIII a dosis de 40 U/kg (80 U/kg en el caso de factor IX) seguido de 20 U/kg/12 h (30 U/kg/día en el caso del factor IX) para alcanzar 80-100 U/dL de actividad.^{13, 14}
- En el paciente hemofílico los tratamientos trombolíticos con r-tPA o estreptocinasa se asocian con alto riesgo de sangrado, por lo que es preferible optar por la angioplastia coronaria vía percutánea con colocación de stent. Para realizar el intervencionismo

coronario, los pacientes hemofílicos deben recibir terapia de reemplazo del factor deficiente para llevarlos a una actividad entre 80 y 100 U/dL, que debe mantenerse desde previo al cateterismo hasta que se suspenda la infusión de heparina o los fármacos antagonistas de la GP IIb/IIIa (como abciximab o tirofiban).¹⁹ Es preferible el abordaje a través de la arteria radial, porque por la vía arteria femoral puede causar hematomas retroperitoneales.^{13-15, 20}

- Es preferible evitar los stent con medicamento porque requieren el consumo prolongado de antiagregantes plaquetarios (aspirina y clopidogrel, ambos por 12 meses). Para los pacientes hemofílicos es mejor el stent de metal, para el que se recomienda solo cuatro semanas de tratamiento antiplaquetario doble con aspirina y clopidogrel. El doble tratamiento antiplaquetario requiere mantener concentraciones de actividad del factor deficiente arriba de 30 U/dL durante el tiempo que dure el tratamiento.^{13, 14}
- Si no es posible el intervencionismo coronario y el paciente hemofílico requiere trombolisis (a pesar del alto riesgo de sangrado) se recomienda tratamiento de reposición del factor deficiente para tener una actividad entre 80 y 100 U/dL durante y hasta 48 h después del tratamiento trombolítico.^{13, 14, 16}

La cirugía de revascularización coronaria y otras cirugías de corazón también se han realizado con éxito en pacientes hemofílicos. Para llevar a un paciente hemofílico a una cirugía de revascularización coronaria se recomienda mantener las concentraciones de actividad del factor deficiente entre 80 y 100 U/dL, durante y después de la cirugía, incluso durante 7 a 14 días, hasta que se retiren los puntos de sutura de la herida y todos los drenajes.²¹

Debe tenerse especial cuidado en la administración de los concentrados de factores de la coagulación, porque los picos en la actividad del factor VIII o IX que resultan de la administración en bolo de concentrados de factores de la coagulación pueden agravar u occasionar trombosis.²² Se recomienda administrar los concentrados de factores de la coagulación en infusión lenta de al menos 20 minutos o considerar la administración mediante infusión continua intravenosa para mantener concentraciones estables de factor VIII o IX. Los factores de la coagulación son estables en infusiones preparadas hasta para 24 h. Para usar la infusión intravenosa de factor VIII o IX se administra la dosis de impregnación en la forma habitual de bolo IV

(40 U/kg de factor VIII o 80 U/kg en el caso de factor IX), y después otra dosis equivalente se prepara en 500 mL de solución fisiológica o glucosada al 5% más 500-1000 U de heparina no fraccionada y se administra para 24 h. Casi siempre la velocidad de la infusión va de 1 a 3 U/kg/h y, por lo general, la infusión de 2 U/Kg/h mantienen la actividad en 50 U/dL, mientras que la infusión de 3 U/kg/h la mantienen en 80 U/dL, pero esto es muy variable, por lo que debe monitorearse a diario la actividad para conservarla en los límites deseados. La administración de factor de la coagulación VIII o IX mediante infusión IV representa una buena alternativa en situaciones donde se requiere conservar una actividad constante durante varios días (por ejemplo en cirugías), además de que representa un ahorro de al menos 30% en la cantidad de factor utilizado.^{23, 24}

Fibrilación auricular

En la fibrilación auricular no valvular se recomienda adaptar el tratamiento al riesgo de embolismo sistémico o evento vascular cerebral isquémico (de acuerdo con el *score CHADS*₂ usado en pacientes no hemofílicos)²⁵ y a la severidad de la hemofilia.^{13, 15, 16} En principio, los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AO AVK), como warfarina o acenocumarina, sólo pueden indicarse a pacientes con actividad de factor VIII o IX mayor a 30 U/dL; es decir, pacientes en tratamiento antihemofílico profiláctico permanente. De lo contrario, el riesgo de sangrado es excesivo. Como alternativa está el tratamiento con aspirina que, si bien en los pacientes no hemofílicos no aporta una protección total, su consumo por parte del paciente hemofílico tiene menor riesgo de sangrado que los AO AVK. Las dosis bajas de aspirina pueden indicarse en pacientes con más de 5 U/dL de actividad del factor deficiente. Los pacientes con hemofilia moderada o severa deberán recibir profilaxis con el factor de la coagulación deficiente para tener actividad mayor de 5 U/dL y poder recibir aspirina. Las posibilidades son las siguientes:

- Los pacientes con actividad de factor VIII o IX de 30 U/dL o más pueden tratarse con AO AVK o, bien, aspirina, dependiendo de su riesgo evaluado mediante el *score CHADS*₂ de la misma forma que se hace en los pacientes no hemofílicos.
- Los pacientes con hemofilia leve (5 a 30 U/dL de actividad) pueden tratarse con aspirina.

- Los pacientes con hemofilia moderada (1 a 5 U/dL) deben evaluarse con el *score CHADS₂*, si tiene alto riesgo embólico (≥ 2 puntos) puede tratarse con aspirina, si su riesgo es bajo (< 2 puntos) no requieren tratamiento antitrombótico.
- Los pacientes con hemofilia severa (<1 U/dL) no pueden recibir ningún tratamiento antitrombótico a menos que estén en un programa de profilaxis con el factor deficiente, si es así, deben ser tratados de la misma forma que quienes padecen hemofilia moderada.

En caso de requerir cardioversión por FA, si la arritmia tiene una evolución menor a 48 h, no se requiere tratamiento antitrombótico alguno antes, durante o después de la cardioversión eléctrica. Si la arritmia tiene más de 48 h de evolución o no se conoce la duración, deberá realizarse un ecocardiograma transesofágico para descartar trombos intracavitarios (si no los hay, se podrá evitar las cuatro semanas de anticoagulación con AO AVK que en los pacientes sin hemofilia ordinariamente se dan previos a la cardioversión). La cardioversión se realiza manteniendo la actividad del factor de la coagulación deficiente entre 80 y 100 U/dL y con heparina convencional o heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas durante cinco días después de los cuales debe mantenerse un tratamiento con AO AVK (que exige mantener concentraciones de al menos 30 U/dL la actividad del factor deficiente) durante cuatro semanas para evitar embolismos tardíos. A largo plazo, el tratamiento se establece de acuerdo con la severidad de la hemofilia y el riesgo de embolismo sistémico.^{13, 15}

Valvulopatías

Si se requiere aspirina o AO AVK a largo plazo deben seguirse las siguientes recomendaciones:^{13, 15, 16}

- Para aspirina en dosis bajas (100 mg/día) es necesario mantener en ≥ 5 U/dL la actividad del factor deficiente. En el paciente con hemofilia severa se requerirá un programa de profilaxis (25-40 U/kg/3-4 por semana de factor VIII o 25-50 U/kg/2-3 por semana de factor IX) para mantener esta meta.
- Para AO AVK (warfarina o acenocumarina) es necesario mantener en ≥ 30 U/dL la actividad del factor deficiente mediante profilaxis (50 U/kg/3-4 por semana de factor VIII o 60-70 U/kg/2-3 por semana de factor IX).

En las cirugías de remplazo valvular deben preferirse las válvulas biológicas con la finalidad de evitar la anticoagulación oral a largo plazo, pero también podrían usarse válvulas mecánicas y anticoagulación a largo plazo con warfarina, manteniendo al paciente en profilaxis.

Antes de la cirugía, la actividad del factor de la coagulación deficiente debe llevarse hasta 80-100 U/dL y mantenerse así hasta por 10 días después de la cirugía. Despues de la cirugía, cuando el sangrado se ha controlado se inicia la administración de HBPM o heparina no fraccionada a dosis terapéuticas durante el tiempo que la actividad del factor esté por arriba de 80 U/dL. Despues de ese tiempo, una válvula biológica requerirá tres meses de tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K y una válvula artificial requerirá AO AVK en forma indefinida con la profilaxis ya señalada.^{26, 27}

Tromboembolismo venoso

La trombosis venosa profunda también se ha descrito en asociación con hemofilia, sobre todo cuando se administran grandes dosis de concentrados de factores de la coagulación previo a procedimientos quirúrgicos.²⁸ Los cirujanos tienden a pensar que los pacientes con coagulopatías congénitas están protegidos contra la trombosis venosa, pero esta suposición no está fundamentada.²⁹ Se carece de información al respecto; sin embargo, algunos autores recomiendan que en cirugías de alto riesgo tromboembólico (como las cirugías por cáncer y la cirugía ortopédica) los pacientes hemofílicos reciban tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (por ejemplo enoxaparina 40 mg SC diarios, con inicio a las 6 a 12 h después de la cirugía) una vez que también ha iniciado la reposición del factor de la coagulación deficiente. La duración de la tromboprofilaxis no debe ser menor a cuatro semanas en estos tipos de cirugía de alto riesgo. Además, debe complementarse con tromboprofilaxis mecánica (dispositivos de compresión neumática, medias de compresión elástica, etc.) y deambulación precoz.¹³

Insuficiencia renal crónica

Los pacientes con hemofilia tienen hasta 50 veces más riesgo de enfermedad renal.³⁰ En estudios de imagen, los pacientes con hemofilia tienen, con frecuencia, anomalías obstructivas en las vías urinarias altas, esto aparentemente como secuela de sangrados.^{31, 32} Los antifibrinolíticos, como el ácido épsilon aminocaproico

o el ácido tranexámico, se asocian con la formación de coágulos en los uréteres y en la vejiga, además de que pueden ser directamente nefrotóxicos al causar necrosis tubular aguda.³³ La uropatía obstructiva crónica por sangrados recurrentes puede llevar a deterioro de la función renal. Hace poco se reportó que los pacientes con hemofilia tienen daño renal crónico asociado con hipertensión arterial y nefropatía por VIH. Para evitar que el paciente hemofílico llegue a la insuficiencia renal crónica deben tratarse los factores de riesgo que se identifiquen, como la hipertensión arterial, la dislipidemia, la hematuria, la litiasis, etc., y evitar al máximo los fármacos con potencial nefrotóxico. La función renal debe vigilarse mediante la creatinina sérica y la proteinuria.³⁴

En cuanto al tratamiento de sustitución de la función renal, la diálisis peritoneal y la hemodiálisis han sido exitosas en pacientes hemofílicos y existen recomendaciones por parte de algunos autores. Para la colocación del catéter de Tenckhoff, el catéter de Mahurkar o la colocación de la fistula AV, debe aplicarse el factor deficiente y llevar la actividad de coagulación al 80 a 100 U/dL durante 48 a 72 h.³⁵⁻³⁸

En general, se prefiere la diálisis peritoneal porque no se requiere heparina ni aplicar factor antes de la sesión de diálisis; en cambio, en la hemodiálisis, debido al riesgo de la formación de trombos en el sistema de circulación extracorporeal, se requiere heparina para evitar el riesgo de sangrado por el catéter Mahurkar o la fistula AV, es necesario aplicar, previo a la sesión, el factor anticoagulante deficiente.³⁵ La diálisis peritoneal no es apropiada en pacientes hemofílicos con hepatopatía por VHC (debido a la formación de ascitis) ni en pacientes con VIH (por el riesgo alto de infecciones).³⁸

Con la hemodiálisis, la mayor parte de los centros usan una combinación de heparina y la administración del factor de la coagulación deficiente.³⁸ No hay un acuerdo en la recomendación del nivel de actividad de la coagulación óptimo para llevar a cabo la hemodiálisis. Algunos autores recomiendan llevar la actividad a 30 U/dL y no usar heparina; otros, en cambio, recomiendan llevar la actividad a 80 U/dL y usar heparina. Casi siempre es suficiente una dosis de factor antes de la sesión de hemodiálisis porque la depuración de los factores de la coagulación no se altera por la hemodiálisis.^{13, 39}

El trasplante renal también se ha efectuado en forma exitosa en centros especializados.^{39, 40}

Obesidad

Al igual que en la población general de los países industrializados, la prevalencia de obesidad entre los pacientes con hemofilia va en aumento.⁴¹ En un estudio holandés se encontró que la prevalencia de sobrepeso (IMC entre 25 y 30 kg/m²) en pacientes hemofílicos era de 35% en el 2001, y que diez años atrás era de 27%. La misma tendencia se encontró con la obesidad (IMC mayor de 30 kg/m²) que para el año 2001 reportó una prevalencia de 8%, cuando diez años antes se situaba en 4%.⁴² Un estudio retrospectivo reciente encontró una prevalencia de obesidad de 19.6% entre hemofílicos adultos mayores de 35 años.³ La obesidad y el sobrepeso constituyen un problema para los pacientes hemofílicos en el sentido de ocasionar sobrecarga mecánica a las articulaciones y agravar la artropatía hemofílica.⁴³ Los pacientes hemofílicos con artropatía hemofílica limitan su actividad física y esto los conduce a incrementar su peso corporal. Es importante que los pacientes hemofílicos cuiden su peso mediante un programa de ejercicio físico adecuado y, en ocasiones, un programa de dieta.⁴⁴

Diabetes mellitus

La prevalencia de diabetes mellitus entre pacientes con hemofilia es la misma que la de la población general, aproximadamente 8 a 12%.^{3, 45} Los pacientes hemofílicos con diabetes mellitus deben ser tratados con los mismos estándares de los pacientes no hemofílicos y, en caso de requerir insulina, ésta puede administrarse vía SC sin riesgo de sangrados.

Dislipidemia

La prevalencia de dislipidemia es muy variada en los estudios retrospectivos realizados en pacientes con hemofilia y van de 12 a 26%.^{3, 10} Esto se debe a las diferentes definiciones consideradas (uso de hipolipemiantes, concentraciones de colesterol, concentraciones de triglicéridos, distintos valores de corte, etc.). Los pacientes con dislipidemia y hemofilia deben tratarse con los mismos fármacos hipolipemiantes que el resto de la población.

Osteoporosis

Existe una relación directa entre hemofilia (con artropatía hemofílica) y osteoporosis. Los pacientes con artropatía hemofílica tienen movilidad disminuida y esto les ocasiona pérdida ósea. La prevalencia de osteopenia en el estudio

de Wallny y colaboradores se encontró en 43.5% y la prevalencia de osteoporosis fue de 25%.⁴⁶ Para prevenir este problema, es recomendable que los pacientes hemofílicos tengan rutinas de actividad física y ejercicio adecuadas a su daño articular y que reciban suplementos de calcio y vitamina D. La práctica de profilaxis primaria con el factor de la coagulación deficiente iniciada antes de los 2 años de edad contribuye a mantener la masa ósea y a evitar la osteoporosis cuando el paciente llega a la edad adulta.⁴⁷

Cáncer

La hemofilia no predispone, por sí misma, a neoplasias malignas; sin embargo, las neoplasias figuran entre las primeras causas de muerte en los pacientes con hemofilia.^{30, 48} Esto quizás se deba a que las manifestaciones del cáncer (sangrado digestivo, hematuria, etc.) se confunden con las manifestaciones de la hemofilia y el diagnóstico de la neoplasia se retrasa. Sólo el cáncer hepatocelular es más prevalente en hemofílicos infectados con el VHC, mientras que el linfoma no Hodgkin y el sarcoma de Kaposi son más prevalentes entre los hemofílicos infectados con VIH.^{49, 50} Al igual que la población general, los hombres hemofílicos pueden padecer cáncer de próstata al avanzar la edad.

La hemofilia no es una contraindicación para que se realicen procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios para enfrentar una neoplasia maligna, sólo se requiere la reposición adecuada del factor de la coagulación deficiente de acuerdo con la situación clínica:

- Para una biopsia, endoscopia, colonoscopia, broncoscopia, gasometría arterial, etc., debe infundirse el factor deficiente para alcanzar una concentración plasmática de 50 U/dL (25 U/kg de factor VIII o 50 U/kg de factor IX), inmediatamente antes de realizar el procedimiento. Dependiendo del caso, podrá mantenerse o no este nivel de actividad durante 1 a 3 días más (15 U/kg/12 h de factor VIII o 20 U/kg/día de factor IX).
- En caso de cirugía mayor por cáncer, inmediatamente antes del procedimiento (o de la intubación, en caso de anestesia general) debe administrarse el factor de la coagulación deficiente para alcanzar una actividad de 80 a 100 U/dL (40 U/kg de factor VIII o 80 U/kg en el caso de factor IX, seguido de 20 U/kg/12 h de factor VIII o 30 U/kg/día en el caso del factor IX). En el postoperatorio inmediato y hasta por 1 a 3 días deben mantenerse concentraciones de 80

a 100 U/dL, dependiendo del caso y de la evolución postoperatoria. En estos casos quizás sea preferible una infusión continua del factor de la coagulación deficiente. Los niveles de actividad deben vigilarse al menos una vez al día. Los niveles superiores a 50 U/dL deben mantenerse durante al menos 5 a 7 días en caso de cirugías menores o incluso hasta 10 a 14 días tratándose de cirugías mayores.

- El paciente hemofílico que requiere cirugía mayor por cáncer debe recibir, además de la reposición del factor deficiente, profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular durante al menos cuatro semanas.
- Por lo que se refiere al tratamiento antineoplásico, no existen recomendaciones, porque los pacientes hemofílicos siempre son excluidos de los estudios clínicos controlados; sin embargo, en general, los tratamientos de quimioterapia y radioterapia deben ser los mismos que para los pacientes no hemofílicos, vigilando estrechamente el nadir en la cuenta de plaquetas durante los períodos de mielo supresión postquimioterapia para evitar sangrados por trombocitopenia. En caso de trombocitopenia severa (<30 mil/ μ L) se recomienda iniciar profilaxis con el factor deficiente (10 U/kg/día de factor VIII o 20 U/kg cada tercer día en el caso del factor IX) durante el tiempo que dure la trombocitopenia severa y valorar las transfusiones de plaquetas.¹³ Se han reportado, incluso, trasplantes de progenitores hematopoyéticos en pacientes hemofílicos con linfoma, efectuados con éxito.⁵¹

Insuficiencia hepática crónica

La principal causa de insuficiencia hepática crónica en los pacientes con hemofilia es la hepatitis C. El VHC se adquiere a través de plasma, crioprecipitados o concentrados de factores de la coagulación derivados de plasma (como los que existían hace 25 años, sin técnicas de inactivación viral). Entre 20 y 30% de estos pacientes llegan a padecer cirrosis después de 20-30 años de infección. De los pacientes hemofílicos con cirrosis, 10% resulta con insuficiencia hepática crónica terminal. Cuando un paciente hemofílico tiene, además del VHC, VIH, el ritmo de evolución a cirrosis e insuficiencia hepática crónica terminal se incrementa entre 4 y 8 veces.⁵² Cuando el paciente con VHC evoluciona a cirrosis, tiene un riesgo de 3-6% por año de padecer un hepatocarcinoma.⁵³

Se recomienda que los pacientes hemofílicos con VHC tengan vigilancia periódica de la función hepática. Aunque la biopsia hepática permanece como el patrón de referencia para valorar el daño hepático y el riesgo de evolución a cirrosis y enfermedad hepática terminal, en la actualidad se dispone de técnicas no invasivas de imagen (como el FibroScan) y biomarcadores séricos (como el FibroTest) que permiten realizar esta valoración de forma no invasiva (con una sensibilidad del 85%). Cuando la biopsia hepática es indispensable puede hacerse en forma segura por vía transyugular (en lugar de la vía percutánea), previa administración de factor de coagulación deficiente para llevar al paciente a una actividad de 80-100 U/dL. Cada seis meses deben realizarse un ultrasonido o determinación de alfafetoproteína sérica, o ambas, para vigilar la aparición de hepatocarcinoma.⁵⁴

El tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C debe ser el mismo que para los enfermos no hemofílicos, con interferón alfa 2a pegilado subcutáneo, semanal y ribavirina oral diaria.⁵⁵ La duración y la efectividad de este tratamiento contra el VHC depende del genotipo del virus.⁵⁴

CONCLUSIÓN

Como resultado de mejores tratamientos para pacientes con hemofilia, su supervivencia se ha incrementado a tal punto que ahora llegan a padecer enfermedades de tipo crónico degenerativo asociadas con la edad. Esto plantea nuevos retos al equipo médico encargado de su cuidado porque no existen datos específicos de tratamiento para estas comorbilidades. Se requiere más investigación clínica que permita definir mejores estrategias. En general, las enfermedades crónico-degenerativas asociadas con la edad en pacientes hemofílicos deben tratarse de la misma forma que a los pacientes sin esta enfermedad, con ajustes derivados de la administración del factor deficiente de acuerdo con la situación clínica y el riesgo de sangrado a que exponen los diversos tratamientos.

REFERENCIAS

1. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-530.
2. Dolan G, Hermans C, Klamroth R, Madhok R, Schutgens RE, Spengler U. Challenges and controversies in haemophilia care in adulthood. *Haemophilia* 2009;15(Suppl 1):20-27.
3. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22(5):402-406.
4. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005;11(5):452-458.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-1536.
6. Sramek A, Kriek M, Rosendaal FR. Decreased mortality of ischaemic heart disease among carriers of haemophilia. *Lancet* 2003;362(9381):351-354.
7. Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briet E. Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med* 1995;123(11): 823-827.
8. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
9. Plug I, Van Der Born JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3):510-516.
10. Sharathkumar AA, Soucie JM, Trawinski B, Greist A, Shapiro AD. Prevalence and risk factors of cardiovascular disease (CVD) events among patients with haemophilia: experience of a single haemophilia treatment centre in the United States (US). *Haemophilia* 2011;17(4):597-604.
11. Sramek A, Reiber JH, Gerrits WB, Rosendaal FR. Decreased coagulability has no clinically relevant effect on atherogenesis: observations in individuals with a hereditary bleeding tendency. *Circulation* 2001;104(7):762-767.
12. Foley CJ, Nichols L, Jeong K, Moore CG, Ragni MV. Coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality in hemophilia. *J Thromb Haemost* 2010;8(1):208-211.
13. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009;114(26):5256-5263.
14. Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-958.
15. Mannucci PM, Mauser-Bunschoten EP. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 3:58-66.
16. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
17. Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(7):902-907; quiz 806.

18. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-254.
19. Bovenzi F, De Luca L, Signore N, Fusco F, de Luca I. Abciximab for the treatment of an acute thrombotic coronary occlusion during stent implantation in a patient with severe hemophilia B. *Ital Heart J* 2003;4(10):728-730.
20. Mafrici A, Baudo F. Hemophilia and percutaneous coronary interventions. *Ital Heart J* 2003; 4(10): 731-733.
21. Stine KC, Becton DL. Use of factor VIII replacement during open heart surgery in a patient with haemophilia A. *Haemophilia* 2006;12(4):435-436.
22. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Giroiami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia a patients. A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006;116(2):120-125.
23. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation factors: current opinion. *Curr Opin Hematol* 2006;13(5):308-315.
24. Daniele F, Rossi V, Santoro C. Effective management of intracranial haemorrhage with continuous infusion of highly purified von Willebrand factor/factor VIII complex concentrate in an adult with severe haemophilia A. *Blood Transfus* 2011;9(4):472-474.
25. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):546S-592S.
26. Tang M, Wierup P, Terp K, Ingerslev J, Sorensen B. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009;15(1):101-107.
27. Vander Woude JC, Milam JD, Walker WE, Houchin DP, Weiland AP, Cooley DA. Cardiovascular surgery in patients with congenital plasma coagulopathies. *Ann Thorac Surg* 1988;46(3):283-288.
28. Ritchie B, Woodman RC, Poon MC. Deep venous thrombosis in hemophilia A. *Am J Med* 1992;93(6): 699-700.
29. Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;88(3):378-379.
30. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood* 2000;96(2):437-442.
31. Beck P, Evans KT. Renal abnormalities in patients with haemophilia and Christmas disease. *Clin Radiol* 1972;23(3):349-354.
32. Benedik-Dolnicar M, Benedik M. Haematuria in patients with haemophilia and its influence on renal function and proteinuria. *Haemophilia* 2007;13(5):489-492.
33. Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Kaya H, Coskun U. Tranexamic-acid-induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(1):189-190.
34. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia* 2003;9(6): 703-710.
35. Fujii T, Takata N, Saito S, Naito T, Kimura A. Management of haemostasis during haemodialysis in a patient with haemophilia B. *Haemophilia* 2008;14(5):1135-1137.
36. Bajo MA, del Peso G, Jimenez V, Aguilera A, Villar A, Jimenez C, et al. Peritoneal dialysis is the therapy of choice for end-stage renal disease patients with hereditary clotting disorders. *Adv Perit Dial* 2000;16:170-173.
37. Solak Y, Turkmen K, Atalay H, Turk S. Successful peritoneal dialysis in a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor. *Perit Dial Int* 2010;30(1):114-116.
38. Lambing A, Kuriakose P, Lanzon J, Kachalsky E. Dialysis in the haemophilia patient: a practical approach to care. *Haemophilia* 2009;15(1):33-42.
39. Gomperts ED, Malekzadeh MH, Fine RN. Dialysis and renal transplant in a hemophiliac. *Thromb Haemost* 1981; 46(3):626-628.
40. El Bakkouri J, Mamdouh A, Faez S, Medkouri G, Ramdani B, Benchemsi N. [Kidney transplantation in a patient with haemophilia A]. *Transfus Clin Biol* 2009;16(5-6):471-473.
41. Majumdar S, Morris A, Gordon C, Kermode JC, Forsythe A, Herrington B et al. Alarmingly high prevalence of obesity in haemophilia in the state of Mississippi. *Haemophilia* 2010;16(3):455-459.
42. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008; 14(5): 1035-1038.
43. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-2473.
44. Douma-van Riet DC, Engelbert RH, van Genderen FR, Ter Horst-De Ronde MT, de Goede-Bolder A, Hartman A. Physical fitness in children with haemophilia and the effect of overweight. *Haemophilia* 2009; 15(2):519-527.
45. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia* 2009;15(4):894-899.
46. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
47. Khawaji M, Astermark J, Akesson K, Berntorp E. Physical activity for prevention of osteoporosis in patients with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Haemophilia* 2010;16(3):495-501.
48. Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Hemophilia, cancer and cardiovascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(1):1-2.
49. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997; 350(9089): 1425-1431.
50. Ragni MV, Belle SH, Jaffe RA, Duerstein SL, Bass DC, McMillan CW et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphomas and other malignancies in patients with hemophilia. *Blood* 1993; 81(7): 1889-1897.
51. Rejto L, Schlamadinger A, Ilonczai P, Tornai I, Batar P, Remenyi G, et al. Treatment of mantle cell lymphoma with autologous stem-cell transplantation in a patient with severe congenital haemophilia-A and chronic (B and C virus) hepatitis. *Haemophilia* 2010;16(4):706-707.

52. Ragni MV, Belle SH. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2001;183(7): 1112-1115.
53. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):138-148.
54. Meijer K, Haagsma EB. HCV-related liver cancer in people with haemophilia. *Haemophilia* 2011.
55. Zhang RF, Sun HQ, Huang Q, Wang JR, Zhang XX, Liu XN et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alpha-2a therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16(3): 502-7.