

Estado actual y recomendaciones para la profilaxis de la hemofilia en México

Adolfina Bergés García,^{*} Antonieta Vélez María,^{**} Mirna Guadalupe Ríos Osuna,^{***} Cecilia Rodríguez,^{***} Jaime García Chávez,¹ José Luis López Arroyo,² Wolfhart Kreuz,³ Miguel Tezanos Pinto⁴

RESUMEN

Se reunió un grupo de expertos nacionales e internacionales que analizó el estado actual del tratamiento de la hemofilia en México y lo comparó con el escenario de otros países. El objetivo de la reunión fue reunir propuestas para homogeneizar las guías clínicas y el registro efectivo de casos que permita contar con información epidemiológica básica para la toma de decisiones y la distribución de recursos, con base en un programa integral de control de casos, coordinado por diferentes centros de atención y análisis. En este artículo se exponen los primeros resultados de la revisión del estado actual en México y el extranjero.

Palabras clave: hemofilia, profilaxis, México, estado actual, recomendaciones.

ABSTRACT

National and international experts gathered in order to analyze the current treatment for haemophilia in Mexico and to compare it with its management in other countries. The aims are collecting proposals which will lead to homogenize the clinical guidelines and recording demonstrating cases. These ones will provide basic epidemiological information to take decisions and distribute the resources according to a comprehensive programme of control of cases, coordinated by several attention and analysis centres. This document presents the first results about the review of the current management in Mexico and abroad.

Key words: haemophilia, prophylaxis, Mexico, current treatment, recommendations.

- * Adscrita al Departamento de Hematología Pediátrica, Hospital General CMN La Raza, IMSS.
- ** Hospital General Regional de Zona núm.1 Dr. Carlos Macgregor Sánchez Navarro, IMSS.
- *** Jefa del Banco de Sangre del Hospital Pediátrico de Sinaloa y del Banco de Sangre del Hospital de la Mujer de Sinaloa.
- **** Médico adscrito al Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Materno Infantil, ISSEMYM, Toluca
- ¹ Coordinador, Clínica de Hemofilia del Hospital de Especialidades del CMN "La Raza"
- ² Responsable Sanitario del Banco de Sangre (HGZ no. 35) Hospital General de Zona No. 35 (IMSS), Cd. Juárez, Chih. Responsable de la Clínica de Hemofilia
- ³ Miembro del Hospital Universitario Goethe, Frankfurt, Alemania
- ⁴ Facultad de Ciencias Médicas, UBA

Correspondencia: Dra. Adolfina Bergés García. Hospital General CMN "La Raza", 9º Piso A Hematología, México, Distrito Federal. Correo electrónico: adolfina_bergues@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Bergés-García A, Vélez-María A, Ríos-Osuna MG, Rodríguez C, García-Chávez J, López-Arroyo JL, Kreuz W, Tezanos-Pinto M. Estado actual y recomendaciones para la profilaxis de la hemofilia en México. Rev Hematol Mex 2012;13(2):84-88.

ANTECEDENTES

El tema de la reunión efectuada en la Ciudad de México el 20 de marzo de 2012 fue el *Estado actual y recomendaciones para la profilaxis de la hemofilia en México*. Participaron varios expertos en diagnóstico, profilaxis y tratamiento de la hemofilia, provenientes de varios estados de la República, de la capital del país y del extranjero.

El formato de la reunión fue de panel de expertos, donde se vertieron datos y se formularon propuestas. La experiencia nacional se enriqueció con datos de colegas de Alemania y Argentina.

El objetivo fue redactar un documento que ofrezca una visión panorámica de las diferentes clínicas de hemofilia. Lo que se expuso en la reunión, junto con las opiniones posteriores, son la base de este texto, que refleja la información y el consenso de los expertos.

En futuras reuniones los participantes enriquecerán los conceptos como parte de la meta central, que consiste en

generar lineamientos de alcance nacional en cuya aplicación participen, con criterios homogéneos, la totalidad de las clínicas públicas y privadas de México.

Epidemiología

El primer tema tratado fueron los datos nacionales e internacionales de incidencia de hemofilia.

En el ámbito internacional la incidencia es de 1 caso por cada 10,000 varones (1.43 – 2-0). La incidencia esperada en México es de 5,000 a 5,500 casos en la población total en México: 112.3 millones de habitantes (INEGI).

En nuestro país, la Federación Mexicana de Hemofilia tiene registrados a 4,718 pacientes con hemofilia y enfermedad de von Willebrand.

Concepto de profilaxis

El segundo paso de la reunión fue: definir el concepto de profilaxis. Para efectos de la reunión, la profilaxis se definió como el tratamiento por vía intravenosa del factor, con el fin de evitar el sangrado.

La profilaxis puede consistir en una sola dosificación farmacológica, o en administración a largo plazo. La profilaxis primaria se inicia antes que aparezca el daño articular. La profilaxis secundaria es para los pacientes que no cumplen con criterios para la primaria pero tienen daño articular asociado.

Costos del programa nacional

Ante el panorama descrito se tiene la meta de crear un programa nacional de profilaxis en hemofilia. Su costo aproximado es de 745 millones de pesos, destinados a atender a los pacientes registrados, que representa 555 mil dólares anuales. Esto es poco si se estiman las complicaciones a largo plazo y el costo de la atención de la hemofilia a través de los años, sin un tratamiento profiláctico efectivo.

Se busca cubrir a toda la población, de todas las instituciones de salud, con el mejor protocolo de atención y los mejores productos asequibles. Se ha venido trabajando durante varios años, y sin duda ha habido omisiones que deben superarse.

PANORAMA NACIONAL

Una de las bases para crear ese programa es conocer el panorama de algunos centros mexicanos de atención a la

hemofilia y los criterios de que actualmente se dispone para tratar a los pacientes con la enfermedad.

Aspectos generales

En términos generales, México sigue cursando con problemas que van desde la disponibilidad de los productos hasta una pobre atención clínica.

Aunque, en general, ha mejorado la disponibilidad de los factores de la coagulación, la organización de las instituciones de salud en nuestro país, incluidas las estatales y las privadas, es compleja y hasta cierto punto complica que existan mejores registro y atención clínica de los pacientes con hemofilia. Por ello, es conveniente homogenizar lo antes posible los criterios en hemofilia en nuestro país. Esto requerirá que todas las instituciones utilicen los mismos factores a nivel institucional, para asegurar el tratamiento consistente de la población de enfermos.

En la actualidad se cuenta con las Guías de Práctica Clínica, que son perfectibles, pero que por principio son de gran importancia. Es un documento elaborado por hematólogos del IMSS, validado por la Secretaría de Salud y que aparece en el catálogo de dicha Secretaría (Cenetec).

Las guías tienen recomendaciones para diagnóstico y tratamiento, y contemplan profilaxis primaria en niños menores de tres años y hasta los 12 años; sin embargo, aún se necesita solucionar la transición de los niños con edades mayores para que puedan continuar recibiendo tratamiento.

Estas guías se modificaron en este año (2012) y se proponen diferentes esquemas de profilaxis, incluido el escalado canadiense, y se recomienda la profilaxis para toda la vida si así el paciente lo considera.

Se recomiendan: el esquema de Manco-Johnson (25 UI/kg en días alternos), considerado como muy efectivo, aunque costoso; también se considera el esquema Canadiense, que es escalonado, con la administración de 50 UI/kg/semana de factor VIII, y si existe hemartrosis espontánea, se trata el evento hemorrágico agudo y se modifica la dosis de 30 UI/kg dos veces por semana. En caso de persistir con hemartrosis espontáneas, pasa a tres veces por semana a razón de 25 UI/kg de peso, incrementándose cinco unidades por kilo según los eventos que se registren. En tercer lugar se usa el esquema Italiano, que contempla dosis de 25 UI/kg/día, y le va escalando de acuerdo con la evolución del caso clínico.

Panorama de algunos hospitales nacionales

Hospital General de Durango. Se tiene a un grupo multidisciplinario de especialistas que constituyen un centro para la atención de pacientes con hemofilia. Gracias al Seguro Popular se ha realizado profilaxis primaria en pediatría, pero ha habido complicaciones en la profilaxis secundaria que afectan la disponibilidad de recursos terapéuticos a los pacientes de 13 o más años de edad.

Hospital Materno Infantil del ISEMYM (Estado de México). La profilaxis se inició en el 2009, prácticamente sólo en hemofilia A, y en el 2010 llegaron pacientes con hemofilia B. Se atiende actualmente a 18 pacientes con hemofilia. Tres de ellos con hemofilia A, y dos de ellos con inhibidor de alta respuesta. Distribuidos por edad se trata de pacientes en edad escolar, sólo dos menores de tres años, tres de 3 a 5 años de edad, y el resto son mayores de 12 años. El medicamento disponible permite ofrecer profilaxis a 11 pacientes sin inhibidor. Hay tres pacientes con inhibidor: dos pacientes a demanda con factor VIIr y otro en profilaxis con factor VIIr. Con hemofilia B se tratan dos pacientes. En los pacientes con hemofilia B no se ha registrado desarrollo de inhibidores. Algunos pacientes tienen limitaciones articulares, pero deambulan, con la excepción de un paciente que usa silla de ruedas. Se han presentado cinco ingresos por urgencias. Al cuestionarse el agente usado (factor VIII), la doctora respondió que ese se ha sido prescrito porque es el que tiene disponible. Por ello se indican dosis altas de factor VII.

Hospital General 110 (Guadalajara). Centro periférico al norte del estado de Jalisco. Ahí se ha realizado profilaxis en algunos pacientes hemofílicos. Sólo uno de sus pacientes ha desarrollado inhibidor. A los pacientes con inhibidores se les envía al Centro Médico de Pediatría. Se administran esquemas con 15 a 20 UI por kilo, dos veces a la semana, en pacientes con hemofilia A y de 30 UI en pacientes con hemofilia B, con 20 a 30 UI. Del año 2007 a la fecha se han atendido 30 pacientes al año con hemofilia. Se usa derivado plasmático y no recombinante. A partir del año 2008 comenzó a realizarse profilaxis en pacientes con hemofilia grave A o B; se cuenta con criterios de profilaxis.

Centro Médico Nacional La Raza del IMSS (Ciudad de México). El Hospital de Especialidades tiene registrados 285 pacientes, todos mayores de 16 años de edad; 227 con hemofilia A y 58 con hemofilia B. Sólo se ha documentado a nueve pacientes con inhibidor. Esto se debe, quizás, a

que no se establece el diagnóstico y a que la incidencia de inhibidor no es tan alta como se piensa. En el hospital laboran nueve hematólogos, pero sólo uno se encarga de atender a los pacientes con hemofilia. Esta situación se repite en los hospitales, donde los hematólogos prefieren no atender a estos pacientes.

Hospital General de Zona número 35 (Ciudad Juárez). El último registro muestra cerca de 60 pacientes con hemofilia. La edad promedio al diagnóstico es de 0 a 5 años, con límite de seis meses, aunque es difícil que se diagnostique la hemofilia en todos los infantes. Se atiende a 43 pacientes con diagnóstico a esa edad, debido a cierto dolor articular. La incidencia de las hemofilias indica que la hemofilia A es de 85%, y que la hemofilia B es de 15%. Los grados severos, moderados y severos son similares a los referidos por otras entidades.

Hospital Pediátrico (Sinaloa). Se atienden 12 pacientes de los que sólo tres están en profilaxis primaria (dos hemofilia A y uno, hemofilia B).¹ Los pacientes nacidos en diciembre de 2006 a la fecha han tenido acceso continuo al factor VIII mediante el Seguro Popular. La profilaxis primaria en hemofilia B ha demostrado ser susceptible al control con una sola administración semanal, excepto en un paciente que recibe régimen de dos veces por semana, de acuerdo con su comportamiento clínico de hemartrosis espontánea. Los niños no han tenido complicaciones hasta la adolescencia, donde todos se trajeron con dosis de dos o tres veces por semana. Un paciente adolescente con hemofilia A resultó con el inhibidor. El esquema de profilaxis indicado es de 50 microgramos a la semana, pero podría prescribirse en dos administraciones de 30 unidades.

ESTADO ACTUAL EN OTROS PAÍSES

Argentina. La Fundación de Hemofilia tiene varias filiales en el interior del país. Este centro reporta 2,322 casos de hemofilia, de los que 1,837 son de hemofilia A y 485 casos de hemofilia B. Entre las actividades asistenciales realizadas en el año 2011 se incluyen 5,951 consultas (16 al día), además de haberse realizado 39 cirugías ortopédicas asociadas con artropatías graves o pseudotumores. En el año 2011 se importaron 75 millones de unidades de factor VIII plasmático, y 24 millones de unidades de factor recombinante (una relación de 3 a 1; y de 4 a 1 de factor IX plasmático vs recombinante).

Se concluye que la profilaxis temprana retrasa, como ningún otro recurso, la aparición del inhibidor. Todos los estudios, entre ellos el GADEI (Grupo Argentino de Estudio de Inhibidores) de 2011 así lo corroboran. En hemofilia A, 278 pacientes tienen inhibidor, y en hemofilia B, sólo 10 pacientes. Existen 129 pacientes con inhibidor de alta respuesta, pero también hay pacientes de baja respuesta e inhibidores transitorios. La incidencia de inhibidores en hemofilia A es de 18 y de 4% en hemofilia B, y la prevalencia es de 14 y 4%, respectivamente. El estatus de los inhibidores debe vigilarse dos veces al año, en especial si existe desafío para el factor VIII.

Alemania. En relación con la experiencia de 30 años con factor VIII en el tratamiento de la hemofilia y a propósito del desarrollo del inhibidor, Bergman, de Alemania, encontró que los productos recombinantes tenían mayor incidencia de inhibidores. Al compararlos con los derivados plasmáticos con y sin factor de von Willebrand, se observó que los factores recombinantes tenían una fracción mucho más alta del antígeno del factor VIII; esto es, inactivo o no asociado con el factor de von Willebrand, lo que representa 25% de ese antígeno inactivo.²

Todo esto sugiere que los procesos de fabricación tienen una influencia importante en la pureza del producto y, en consecuencia, en su perfil de seguridad. El factor de von Willebrand parece tener una influencia importante en estos mecanismos, llevando a cabo una unión con el factor VIII en el epítope, para influir en la reducción de la inmunogenicidad, reduciéndole, y proteger contra la degradación de proteasas. Existe alrededor de 20% del factor VIII que no puede unirse al factor de von Willebrand, lo que puede ser otra razón para la aparición del inhibidor en los productos recombinantes.²

El costo del tratamiento de pacientes con hemofilia con factor recombinante es mayor. Los análisis de costo consideran estos datos en 15 pacientes con hemofilia grave, con estimados para tratamiento diario con producto plasmático diario y cada tercer día. El producto plasmático y el recombinante son seguros porque no se han registrado cuadros de complicaciones infecciosas virales, en poblaciones pediátricas. El surgimiento del inhibidor es la principal complicación asociada al tratamiento de la hemofilia dentro de la realidad actual. El factor VIII plasmático es eficaz, seguro y con bajo potencial para desarrollo de inhibidores; representa un costo menor para los pacientes, por lo que puede usar para profilaxis en países como México.³

Algunos pacientes tienen afectación articular con hemorragias graves; pueden recibir tratamiento para detener la rápida evolución, convirtiéndoles en pacientes con hemofilia moderada. Varios autores del norte de Europa han ensayado un tratamiento profiláctico que pretende cambiar a los pacientes de hemofílicos severos a moderados.⁴

En México se han acumulado años de experiencia con Beriate, un concentrado de factor VIII sin albúmina, con buena actividad. La proporción del antígeno del factor VIII es buena. Los resultados han sido muy alentadores. No se han observado infecciones virales asociadas. En 1991, al analizarse el concentrado VIII en Alemania, pudo verse que éste ofrecía seguridad antiviral. La pasterización en seco por 10 horas ha demostrado ser importante en la pureza viral de estos productos. La revista *New England Journal of Medicine* publicó que la pasterización elimina el virus de la hepatitis, entre otros.⁵

Existen estudios de factor VIII de la coagulación plasmática humana (Beriate[®]) de hace 20 años, que representan la experiencia con miles de millones de dosis, sin que se haya registrado una infección por virus u otros patógenos, con elevada eficacia y seguridad. Entre los pacientes de Frankfurt tratados con factor VIII de la coagulación plasmática humana (Beriate[®]) están ocho con diversos niveles de actividad residual de factor VIII. Se ha tratado a 41 pacientes con factor VIII de la coagulación plasmática humana (Beriate). Se cambiaron de factor VIII de la coagulación sanguínea humano (Haemate P)[®] a factor VIII de la coagulación plasmática humana (Beriate[®]) 20 de 22 pacientes y después del cambio no se ha observado desarrollo de inhibidores.

COMENTARIOS

Está demostrado que los pacientes hemofílicos pueden llevar una vida normal, con buena calidad de vida, siempre y cuando el diagnóstico y el tratamiento sean oportunos y adecuados, y se realice profilaxis primaria; esto ha demostrado que, con una buena vigilancia, es muy eficaz para detener en gran medida la evolución de la patología.

Los concentrados derivados del plasma son productos eficaces y seguros en tratamiento a demanda y profiláctico, potencialmente tienen menor incidencia de desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados previamente, y algunos productos tienen mejores propiedades farmaco-

cinéticas, tasas de éxito más altas con ITI y que contienen factor de von Willebrand, así como costos más bajos por paciente, lo que implica que más pacientes pueden tratarse con factor VIII derivado de plasma.

El riesgo de infecciones asociadas a transfusión por hemoderivados debe reducirse al mínimo, así como la evolución de la enfermedad y los problemas hemorrágicos. Si todo esto disminuye se obtendrá un ahorro importante para el país, sin importar si los pacientes son atendidos por el IMSS, por el ISSSTE, por el Hospital General de México, el Hospital Central Militar, o es población abierta atendida por el Seguro Popular.

La disponibilidad de un centro de hemofilia con un grupo multidisciplinario asistiendo por interconsulta al hematólogo, desde donde se podría vigilar la realización de programas de profilaxis, debe ser el objetivo más importante en México, para evitar el desarrollo de las complicaciones de la enfermedad. Antes que esto sea posible, se continuará atendiendo a los pacientes más deteriorados con profilaxis secundaria, siempre que ello sea posible. Debe romperse el círculo vicioso de complicaciones asociadas a la enfermedad, a la hemorragia y al tratamiento. Esto debe quedar claro a través de la información del tratamiento y, en especial, en relación con el valor de la profilaxis. Ésta es la mejor opción de tratamiento.

El programa que se propone buscará universalizar el tratamiento y elaborar guías de práctica clínica en hemofilia para niños y adultos, basadas en los lineamientos o recomendaciones internacionales. Los datos necesarios para el registro deben reunirse de todas las instancias de atención.

REFERENCIAS

1. Rodriguez NI, Hoots W.K. Advances in Hemophilia: Experimental Aspects and Therapy. *Pediatr Clin of North Am* 2008; 55(2):357-76.
2. Lin Y, Yang X, Chevrier MC, Craven S, Barrowcliffe TW, Lemieux R, Ofosu FA. Relationships between factor VIII:Ag and factor VIII in recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia*. 2004;10(5):459-69.
3. Kisker CT, Eisberg A, Schwartz B; Mononine Study Group. Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation. *Haemophilia* 2003;9(3):279-84.
4. GTH-PUP-Study Group. Inhibitor incidence in previously untreated patients (PUPs) with Hemophilia A And B. A Prospective Multi-Center Study of the Pediatric Committee of the German, Swiss and Austrian Society for Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). Update June 2004.
5. Schimpf K, Mannucci PM, Kreuz W, Brackmann HH, Auerswald G, Ciavarella N, Mösseler J, DeRosa V, Kraus B, Brueckmann C, et al. Absence of hepatitis after treatment with a pasteurized factor VIII concentrate in patients with hemophilia and no previous transfusions. *N Engl J Med* 1987;316:918-22.
6. GTH-PUP-Study Group Update February 2012 (Unpublished Data).