

Revista Médica del IMSS

Volumen 43
Volume

Suplemento
Suplemento

2005

Artículo:

Avances en el tratamiento de la hemofilia

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.Medigraphic.com

**Herminia
Benítez-Aranda**

Servicio
de Hematología,
Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional
Siglo XXI,
Instituto Mexicano
del Seguro Social,
profesora titular
del Curso de Posgrado
de Hematología
Pediátrica, UNAM.
Miembro titular
de la Agrupación
Mexicana para el Estudio
de la Hematología,
Miembro de la Academia
Mexicana de Pediatría

Comunicación con:
Herminia
Benítez-Aranda.
Tel.: 1084 0900,
extensiones
21808.

Dirección electrónica:
drabenitez27@hotmail.com

Avances en el tratamiento de la hemofilia

Las hemofilias son enfermedades hereditarias causadas por concentraciones disminuidas de factores específicos de la coagulación. La hemofilia A se caracteriza por deficiencia del factor VIII; en la hemofilia B el factor deficiente es el FIX. Las hemofilias A y B son clínicamente indistinguibles, por lo que el diagnóstico debe ser confirmado por la cuantificación del factor específico en el plasma. De esta manera, la tendencia al sangrado se relaciona con la concentración del factor en el plasma y se clasifica en leve, moderada y grave (cuadro I).¹ Esta clasificación es muy útil ya que permite predecir el riesgo de sangrado en el paciente con hemofilia, sirve de guía para el manejo adecuado y tiene implicaciones pronósticas.

En la actualidad no se cuenta todavía con un tratamiento que cure la enfermedad. Por consiguiente, la base del manejo continúa siendo lograr el incremento de las concentraciones plasmáticas del factor deficiente en niveles suficientes para detener los sangrados espontáneos o secundarios a traumatismos o permitir la realización de diversos procedimientos quirúrgicos.

Los concentrados de los factores VIII y IX derivados del plasma humano están ampliamente disponibles para el manejo del paciente con hemofilia desde la década de 1970, hace 35 años. En 1992 se desarrolló, por técnicas de ingeniería genética, el concentrado del factor VIII recombinante, y, en 1999, el factor IX recombinante. Así, en la actualidad el manejo adecuado del paciente con hemofilia debe realizarse con la administración de los concentrados liofilizados inactivados de factores VIII y IX, de acuerdo al tipo de hemofilia. Este primer avance importante en el tratamiento del paciente con hemofilia se llevó a cabo en todos los países desarrollados:

Suecia, Noruega, Alemania, Inglaterra, Holanda, Francia, España, Italia, Estados Unidos de Norteamérica y Canadá, en la década de los setenta y ochenta. A pesar de que se dispone de estos medicamentos desde 1970, no sucede así para los pacientes con hemofilia en la República Mexicana, ya que actualmente sólo se benefician del tratamiento con concentrados liofilizados inactivados de FVIII y IX, todos los derechohabientes con hemofilia del Instituto Mexicano del Seguro Social, algunos de los pacientes derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y algunos de los pacientes con hemofilia que pertenecen a Petróleos Mexicanos.

De esta manera, el primer avance importante a nivel mundial en el tratamiento de los pacientes con hemofilia no constituye una realidad para los pacientes mexicanos con hemofilia. Debemos mencionar que de acuerdo a los datos epidemiológicos de la hemofilia en México, existe un habitante con hemofilia por cada 10 mil varones, por consiguiente, la cifra estimada de personas con hemofilia en la República Mexicana, de acuerdo al último censo de población, es de 5 mil. Existen 5 mil personas en México que padecen hemofilia con diferentes tipos de gravedad. De esta cifra total, se estima que aproximadamente 2,500 están registradas en el Instituto Mexicano del Seguro Social, unas pocas personas con hemofilia pertenecen al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y a Pemex; otra gran cantidad no dispone de ningún tipo de seguridad social y por consiguiente este grupo de personas con hemofilia no se beneficia del primer avance importante en el tratamiento de la hemofilia con concentrados liofilizados inactivados de los factores VIII y IX.

Palabras clave

- ✓ hemofilia
- ✓ tratamiento

Key words

- ✓ haemophilia
- ✓ treatment

Con la producción de los liofilizados inactivados de los factores VIII y IX se produjo el segundo avance importante en el tratamiento de las personas con hemofilia: el tratamiento profiláctico de las personas que padecen hemofilia. Este tipo de tratamiento es de particular importancia ya que conlleva implicaciones en relación a la calidad de vida del paciente con hemofilia y a los aspectos económicos a nivel de las políticas de salud para el manejo de las enfermedades crónicas. El tratamiento profiláctico de la hemofilia con concentrados liofilizados inactivados de factores VIII y IX o con los factores recombinante humanos de los factores VIII y IX, previene la artropatía hemofílica por lo que se utiliza en todas las personas que padecen hemofilia y que pertenecen a los países desarrollados.²⁻⁶ No disponemos de este tipo de tratamiento en México. La artropatía hemofílica constituye la morbilidad más importante del paciente con hemofilia, ya que lo convierte en discapacitado físico al destruir las articulaciones más importantes como las rodillas, tobillos, caderas, codos, por las hemartrosis recurrentes. El beneficio y las ventajas del tratamiento profiláctico han sido demostrados por el grupo de la doctora Nilsson en Suecia, con su programa de tratamiento profiláctico durante más de 25 años a partir de 1975.⁷

En México se dispone del tratamiento oportuno ambulatorio en el domicilio de las personas con hemofilia; podemos afirmar que este tipo de tratamiento puede ser considerado un gran avance para los países en vías de desarrollo

como México. Con el tratamiento oportuno ambulatorio en el domicilio, se pretende prevenir principalmente la artropatía hemofílica; su utilidad ha quedado demostrada en el trabajo realizado por un grupo de hematólogos en la República Mexicana. El trabajo titulado “Un modelo económico de hemofilia en México” ha demostrado las siguientes ventajas:⁸

1. Disminución de la gravedad de las artropatías en relación a los pacientes tratados en forma tardía de los episodios de hemartrosis.
2. Reducción de los costos de las cirugías correctoras como las sinovectomías (artroscópicas, químicas y radiactivas), los alineamientos de los miembros pélvicos y las prótesis articulares.
3. Reducción del riesgo de la formación de un pseudotumor o pseudoquistes hemofílicos.
4. Si el paciente es tratado en forma oportuna de sus episodios de hemartrosis, con concentrados liofilizados inactivados de factor VIII la esperanza de vida de la persona adulta con hemofilia es la misma que la esperada para un individuo sano.
5. Disminución del ausentismo escolar y laboral, ya sea en los casos del paciente pediátrico o del adulto.

Otro avance importante en el tratamiento del paciente con hemofilia ha sido el manejo integral, multi e interdisciplinario de estos pacientes en las clínicas de hemofilia, fundadas en todo el mundo a partir de los años sesenta y perfeccionadas a través del tiempo.

Cuadro I
Clasificación de la hemofilia

Concentración del factor (VIIIc o IXc)	Clasificación	Manifestaciones clínicas
< 1 UI/dL (< 1 % del normal)	Grave	Sangrado espontáneo en articulaciones y músculos; sangrado después de lesiones, accidentes y procedimientos quirúrgicos
1 a 5 UI/dL (1 a 5 % del normal)	Moderada	Sangrado en articulaciones y músculos después de traumatismos menores; sangrado excesivo después de procedimientos quirúrgicos y extracciones dentales
>5 a 30 UI/dL	Leve	No ocurre sangrado espontáneo; sangrado después de procedimientos quirúrgicos, extracciones dentales y accidentes

La primera clínica de hemofilia en México fue fundada en el Departamento de Hematología del Hospital Infantil de México, "Federico Gómez", por el doctor Samuel Dorantes Mesa; la primera clínica de hemofilia del Instituto Mexicano del Seguro Social fue fundada en el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría, Centro Médico del IMSS, por el doctor Jorge Arias y Arias (1960 y 1968, respectivamente). Este modelo de tratamiento integral, multidisciplinario e interdisciplinario ha cobrado importancia entre los grupos médicos y paramédicos que se dedican al tratamiento de las personas con hemofilia en la República Mexicana.

Así podemos nombrar las siguientes clínicas de hemofilia reconocidas en México: Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, Servicio de Hematología del Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente del IMSS (Guadalajara), Instituto Nacional de Pediatría, Tabasqueña de Hemofilia, Servicio de Hematología del Hospital General de Zona 25 del IMSS en Monterrey.⁹

El descubrimiento de los genes responsables de la hemofilia y de la caracterización de la estructura de los factores VIII y IX ha permitido avances de ingeniería genética en el tratamiento de los pacientes con hemofilia, para la detección de las portadoras y del diagnóstico prenatal indispensables para el consejo genético.¹⁰

El estudio de la presencia del inhibidor contra la molécula del factor VIII o del factor IX constituye otro de los avances en el tratamiento de las personas con hemofilia y que desarrollan un inhibidor contra factor VIII o contra factor IX. Esta complicación se presenta con mayor frecuencia en pacientes con hemofilia grave y es más común en la hemofilia A (14 a 25 %) que en la hemofilia B (1.5 a 3 %). Se ha observado que el riesgo de presentar inhibidor se relaciona con el tipo de mutación presente en el paciente con hemofilia. Así, en la hemofilia A los pacientes con mutaciones que truncan o impiden la producción del factor VIII (inversión del intrón 22, deleciones grandes, mutaciones sin sentido) tienen una frecuencia mayor (aproximadamente 35 %) de desarrollo de inhibidores que aquellos con dele-

ciones pequeñas (aproximadamente 5 %); una situación semejante se observa en los pacientes con hemofilia B.

La frecuencia del desarrollo de inhibidores del factor VIII es semejante en los pacientes que reciben productos derivados del plasma o recombinantes. Sin embargo, la antigenicidad del factor VIII recombinante depende del proceso de manufactura, y algunos métodos han dado por resultado mayores niveles de inhibidores contra factor VIII en algunos pacientes. Se considera inhibidor de baja respuesta cuando el título del mismo en el plasma es menor de cinco unidades Bethesda, y de alta respuesta cuando el título es superior a este nivel plasmático.

Los inhibidores del factor VIII con títulos bajos habitualmente son transitorios y están bloqueados por el tratamiento continuo o en dosis aumentadas de los concentrados del factor VIII. Debido a que el riesgo de desarrollar inhibidores es mayor en los primeros 20 a 100 tratamientos, la mayoría de estos casos ocurren en niños con hemofilia grave.

En los pacientes con inhibidores del factor VIII, de alta respuesta, se han empleado diversos esquemas de tratamiento, los cuales en cualquier circunstancia deben ser aplicados por especialistas en hematología con experiencia en el manejo de los pacientes con hemofilia.

La infusión continua del concentrado liofilizado del FVIII con frecuencia es efectiva, debido a que ocurre un retraso en la respuesta del inhibidor y es posible obtener títulos en plasma del FVIII en niveles suficientes para saturar el inhibidor y detener la hemorragia. La dosis empleada es de 100 a 150 UI por kilogramo, dosis única en bolo, con infusión continua posterior de 20 a 40 UI/kg/hora por tres a cinco días.

En algunos países como Inglaterra y Argentina se ha empleado el FVIII porcino para el paciente con alta respuesta, utilizando dosis iniciales de 100 a 150 UI/kg. Aunque se ha observado un menor riesgo de respuesta anamnésica de los títulos de anticuerpos contra el factor VIII porcino, deberá vigilarse la posibilidad de reacciones anafilácticas.

Los concentrados del complejo protrombínico estándar y activado han demostrado que producen hemostasia aun en pacientes con inhibidores de alta respuesta. El mecanismo de acción se produce a través de la activación del

factor X. La dosis inicial del concentrado del complejo protrombínico activado es de 75 UI/kg, que puede ser repetida cada seis a 12 horas. Si se administran dosis repetidas debe vigilarse el desarrollo de coagulación intravascular diseminada o fenómenos trombóticos. Si el tratamiento no es exitoso, se recomienda utilizar el FVII recombinante.

El factor VIIa recombinante humano tiene su efecto a través de interactuar con el factor tisular en el sitio mismo de la lesión vascular, sin depender del paso que requiere de la activación del FVIII. La dosis inicial recomendada es de 90 µg/kg con dosis adicionales de cada dos a cuatro horas. Las dosis subsecuentes y la duración del tratamiento deberán individualizarse según la respuesta clínica y gravedad del sangrado. Recientemente se ha propuesto utilizar bolos en dosis altas de 180 a 200 µg/kg con el fin de producir una respuesta trombínica alta en el sitio de la lesión vascular.

El factor VIIa recombinante humano se considera actualmente el tratamiento de elección en los pacientes hemofílicos con inhibidores de alta respuesta porque no genera respuesta anamnésica de los títulos del inhibidor contra el FVIII, tiene menor riesgo de trombosis y se evita el riesgo de emplear un producto de otra especie, como en el concentrado de factor VIII porcino. Sin embargo, uno de los mayores problemas de su uso es su alto costo.

Finalmente, en el manejo a largo plazo de los pacientes con inhibidores de alta respuesta se ha utilizado la inducción de la tolerancia inmunológica. Este procedimiento desarrollado en 1970 se basa en la administración de dosis elevadas de concentrado liofilizado de FVIII o de complejo protrombínico (100 a 150 U/kg), dos veces al día. Después de un tratamiento de seis meses a un año, los títulos de anticuerpos contra el FVIII se reducen considerablemente hasta llegar a cero. Existen otros procedimientos para la tolerancia inmunológica, como el empleo de la inmunoglobulina G, la inmunoadsorción, inmunosupresión con ciclofosfamida, prednisona, bolos de metilprednisolona o la combinación de todos estos procedimientos.

Para finalizar con los avances en el tratamiento de los pacientes con hemofilia, debemos mencionar la terapia génica que permite la curación de la hemofilia mediante la transferencia de material genético al paciente a través de diferentes métodos de ingeniería genética.

Referencias

1. Benítez-Aranda H. Hemofilia. *Pediatría* 1, tomo 2. México: Intersistemas; 2005. p. 926-962.
2. Martínez-Murillo C. Incidencia de la hemofilia. En: Martínez-Murillo C, Quintana GS, Ambriz FR, Kasper C, editores. Hemofilia. México: Editorial Prado; 2001. p. 7-9.
3. Martínez-Murillo C, Quintana GS, Ambriz FR, Rodríguez MH, Benítez-Aranda H, Bravo LA, Collazo JJ, Esparza FA, Paredes AR, Pompa GMT, Taboada MC, Zurita ES. Consenso de expertos en hemofilia en México. Las recomendaciones de Avándaro. Comité Mexicano de Hemostasia y Trombosis. AMEH. *Gac Med Mex* 2000;136(Supl 2):S163-S166.
4. Berntorp E, Astermark J, Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PL, Gringeri A, Ljung RC, Manco-Johnson MJ, Morfini M, Kilcoyne RF, Petrini P, Rodríguez-Merchan EC, Schramm W, Shapiro A, van den Berg HM, Hart C. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003;9(Suppl 1):1-4.
5. Manco-Johnson MJ. Update on treatment regimens: prophylaxis versus on-demand therapy. *Semin Hematol* 2003;40 (Supl 3):3-9.
6. Schramm W, Berger K. Economics of prophylactic treatment. *Haemophilia* 2003;9 (Suppl 1):111-5.
7. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232:25-32.
8. Martínez-Murillo C, Quintana GS, Ambriz FR, Benítez-Aranda H, Bergés A, Collazo JJ, Esparza FA, Pompa GMT, Taboada MC, Zavala S, Larochelle MR. On behalf of the Comité Mexicano de Hemostasia y Trombosis (CMHT) economic model of hemophilia in Mexico research team. An economic model of hemophilia in Mexico. *Haemophilia* 2004;10:9-17.
9. Ambriz FR, Bergés A, Benítez-Aranda H, Collazo JJ, Esparza FA, Martínez-Murillo C, Pompa GMT, Quintana GS, Taboada MC. Nuevos enfoques para la hemofilia. Las clínicas virtuales. En: Tópicos selectos de medicina transfusional. México: Editorial Prado; 2002. p. 255-261.
10. Benítez-Aranda H. Genética de la hemofilia y herencia. En: Martínez-Murillo C, editor. Hemofilia. México: El Manual Moderno; 2003. p. 11-6. 