

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

ACTUALIZACIÓN 2012

Guía de Referencia Rápida

Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica

Evidencias y recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-141-08**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

D66 Deficiencia hereditaria del factor VIII.

D67 Deficiencia hereditaria del factor IX

GPC

Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica
ISBN en trámite

DEFINICIÓN

La hemofilia es 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. En la hemofilia A o B los hombres son los principales afectados y las mujeres son quienes portan y transmiten la enfermedad, sin embargo, en casos raros se pueden presentar mujeres hemofílicas. Clínicamente se manifiesta por la presencia de hemorragias principalmente en músculos y articulaciones de intensidad variable, de acuerdo al nivel circulante del factor deficiente.

DIAGNÓSTICO

El paciente con hemofilia clínicamente presenta hemorragias en diversos sitios del organismo, primordialmente en articulaciones y músculos. El comportamiento clínico va a depender del nivel de actividad del factor circulante. La hemartrosis es la manifestación clínica más frecuente y característica de la enfermedad.

El primer episodio mal tratado de una hemartrosis condiciona la evolución hacia la artropatía hemofílica con pérdida progresiva de funcionalidad que puede llegar a ser total. Las manifestaciones clínicas de las formas graves son: equimosis no relacionadas a la intensidad del trauma, hematomas en los sitios de aplicación de las inmunizaciones (hasta síndrome compartimental), sangrado gingival cuando inicia la dentición, el primer episodio de hemartrosis en relación al inicio de las etapas previas a la deambulación, hemorragia intracraneana relacionado con parto distócico.

Los estudio de escrutinio ante la sospecha de hemofilia debe incluir: Tiempo de hemorragia (TH), Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) con correcciones y diluciones, tiempo de protrombina (TP) y Tiempo de Trombina (TT). Todos los resultados son normales excepto el TTPa el cual mostrará un alargamiento de más de 2 desviaciones estándar en relación al testigo. Los rangos de referencias están entre 26 y 35 segundos para niños y adultos; de 30 a 50 segundos para recién nacido de término y, puede ser más prolongados en recién nacido prematuro. Las correcciones con plasma normal, permiten identificar las verdaderas deficiencias de factores de la coagulación contra la presencia de inhibidores. La confirmación diagnóstica es con la determinación de los factores de coagulación VIII coagulante (FVIII:C) o IX coagulante (FIX:C). Los métodos que se utilizan son coagulométricos o cromogénicos de preferencia este último. Los valores de referencia normales para los factores de coagulación son de 50-150%. La hemofilia se clasifican en leve (mayor de 5% a 30%), moderada (1 a 5%) y grave (menor 1%), esto de acuerdo al nivel funcional circulante del factor VIII o IX de la coagulación. El tratamiento multidisciplinario de los pacientes con

hemofilia es fundamental y está relacionado en forma directa con su calidad de vida y el nivel de salud.

El profesional de salud responsable del paciente debe de ser un hematólogo. En situaciones de hemorragia, traumatismos o dolor, las personas con hemofilia necesitan infusión inmediata del factor deficiente. La decisión de hospitalización depende de la gravedad del cuadro clínico. Para lo cual los pacientes deben tener acceso directo a los servicios de urgencias o admisión hospitalaria de 2º y 3er nivel. Se recomienda que todos los pacientes con hemofilia sean tratados con concentrados de factores de coagulación ya sean derivados plasmáticos (doble método de inactivación viral) o recombinantes. Tratar las venas con cuidado, evitar los pliegues y vasos del cuello y profundos, evitar venodisecciones.

No se recomienda catéter venoso permanente. En pacientes con hemorragia, la aplicación de la terapia sustitutiva del factor deficiente es en las primeras dos horas siguientes al traumatismo o de la manifestación clínica. La administración de medicamentos intramusculares o punción arterial esta asociada a complicaciones neuromusculares cuando no se aplica terapia de remplazo previamente. Las vacunas se administran subcutáneas o intradérmicas

TRATAMIENTO

Cada unidad infundida de FVIII por Kilo de peso por vía intravenosa eleva el nivel plasmático 2%. La vida media es aproximadamente, 8 a 12 horas. La dosis calculada se verifica midiendo el nivel plasmático del factor una hora después de la infusión. La dosis de FVIII se calcula multiplicando el peso del paciente (en Kilos) por el nivel deseado del factor, multiplicado por 0.5. El resultado indica el número de unidades requeridas del factor por dosis. Cada unidad infundida de FIX por Kilo de peso por vía intravenosa eleva el nivel plasmático de FIX aproximadamente 1%. La vida media es aproximadamente de 18 a 24 horas. La dosis calculada se verifica midiendo el nivel plasmático del factor a la hora de la infusión. La dosis de factor IX se calcula multiplicando el peso corporal del paciente, en Kilos, por el nivel de deseado del factor. El resultado indica el número de unidades requeridas de factor por dosis. En hemorragia que ponga en riesgo la vida, en hemofilia A, el factor VIII se administra cada 8 horas para mantener niveles de factor al 100% mínimo por 24 horas, posteriormente cada 12 horas por 72 horas, manteniendo un nivel mínimo de factor de 50% hasta por 3 semanas. En la hemofilia B, se administra factor IX cada 12 horas, para mantener niveles de factor al 80% mínimo por 24 horas posteriormente cada 18 horas, manteniendo un nivel mínimo de factor de 50% hasta 3 semanas y no menos de 2. En los pacientes con hemofilia y hemorragia del SNC, se recomienda elevar el nivel del factor al 100% de actividad durante las primeras 72 horas (ver cuadro II). Posteriormente mantenerse el tratamiento por 3 semanas, y continuar en profilaxis. En los procedimientos invasivos menores se requiere del factor con un nivel de actividad entre 40 y 60%, aplicar una hora previa al procedimiento.

Se recomienda que previo a cualquier procedimiento invasivo se realice determinación de inhibidores y tiempos de coagulación con correcciones. Se recomienda en procedimientos invasivos mayores elevar el factor deficiente al 100% en hemofilia A y de 60 a 80% en hemofilia B. En procedimientos invasivos menores se requiere de actividad del factor del 40-60% en la hemofilia A y 30% en la hemofilia B. La administración se realizará 1h antes de iniciar el procedimiento. Los objetivos del tratamiento en la

hemartrosis son: controlar la hemorragia, dolor, disminuir el daño articular y prevenir las secuelas.

Existen diferentes modalidades terapéuticas para el paciente con hemofilia con el objetivo de mejorar la calidad y esperanza de vida. Estos tipos de tratamientos son:

1. **Profilaxis primaria.**
2. **Profilaxis secundaria.**
3. **Tratamiento oportuno o a demanda en el domicilio.**
4. **Tratamiento a demanda en el centro hospitalario.**

El tratamiento domiciliario no se asocia a efectos adversos graves y es ampliamente aceptado por los pacientes y familiares. Este modelo de atención es aceptado en el mundo, existiendo consenso de que mejora la calidad de vida de los pacientes y que permite iniciar más precozmente el tratamiento, lo que incide en menores días de terapia, menor daño articular y más costo-utilidad.

PROFILAXIS

La profilaxis es la administración del factor deficiente de manera regular y programada, cuando menos 46 semanas al año y a largo plazo para prevenir hemorragias o artropatías. Profilaxis primaria se proponen tipos:

- 1) Por edad, antes de los dos años de vida y sin haber presentado hemartrosis
- 2) Después del primer evento hemorrágico articular.

La profilaxis primaria es más efectiva cuando se inicia antes de los 30 meses de vida y antes de que exista daño articular. La profilaxis secundaria consiste en tratamiento con factor de reemplazo en forma periódica y programada, a largo plazo, por lo menos 46 semanas al año; y son candidatos a esta, pacientes que no cumplen criterios para profilaxis primaria. La profilaxis en situaciones especiales consiste en la administración de concentrados del factor temporalmente cuando el paciente será sometido a procedimientos quirúrgicos o invasivos, así como programas de rehabilitación especial. Se recomienda iniciar la profilaxis primaria en pacientes con actividad del factor deficiente menor de 2% que tengan fenotipo de hemofilia grave. En pacientes con hemofilia B se recomienda la profilaxis primaria con Factor IX a dosis de 30 UI/kg de peso corporal una vez a la semana.

El esquema de profilaxis debe ser individualizado; con base a la edad, accesos venosos, fenotipo hemorrágico actividad y disponibilidad de los concentrados de factor. En lactantes se debe iniciar la profilaxis una vez a la semana y escalar la profilaxis dependiendo del fenotipo hemorrágico y de los accesos venosos. Se recomienda el esquema canadiense, después de una hemartrosis escalar al siguiente nivel. Al igual que en el ESPRIT no modificar la dosis del factor en UI/kg y la frecuencia si no hay hemartrosis, independientemente de la actividad del factor plasmático. El esquema de dosis escalonado modificado para subir al siguiente nivel con un evento hemorrágico espontánea, articular o cualquier hemorragia que ponga en peligro la vida o las funciones.

El esquema de profilaxis dependerá de la cantidad de factor disponible y el número de pacientes que recibirán tratamiento.

En pacientes con hemofilia B se recomienda la profilaxis primaria con Factor IX a dosis de 30 UI/kg de peso corporal una vez a la semana. La profilaxis secundaria se realiza en todo paciente con más de dos hemorragias en una misma articulación o con daño articular o en pacientes mayores de 30 meses. El objetivo de la profilaxis secundaria es disminuir la progresión de la artropatía y los episodios hemorrágicos lo que

mejora la movilidad, disminuye el dolor y mejora la calidad de vida. Aunque no revierte el daño articular ya establecido

Liou y colaboradores encontraron que el número de episodios hemorrágicos fue significativamente menor en los pacientes que recibieron profilaxis secundaria, a diferencia de aquellos con tratamiento a demanda. En el análisis fármaco-económico se demostró que la profilaxis secundaria es una alternativa de tratamiento de menor costo en comparación con tratamiento a demanda.

La dosis de factor VIII para la profilaxis secundaria va de 25 a 30 UI/Kg/día, dos a tres veces por semana. Faltan estudios de costo eficacia para identificar la dosis mínima necesaria para mantener el control de los eventos hemorrágicos. Aunque no existe suficiente evidencia de los regímenes para profilaxis secundaria en hemofilia B, la dosis y frecuencia de aplicación de la terapia de remplazo con el factor IX es de 50 UI/kg peso corporal 2 veces por semana

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ADYUVANTE

La desmopresina incrementa de manera transitoria los niveles plasmáticos del Factor VIII y FvW. Por su mecanismo de acción la desmopresina sólo tiene indicación en hemofilia A leve a moderada que presentan respuesta. La desmopresina administrada en dosis de 0.3 ug/Kg de peso aumentará, en promedio, el Factor VIII y el FvW de 3 a 5 veces de las concentraciones basales de estos factores en un lapso de 30 a 60 minutos. Los pacientes con hemofilia frecuentemente presentan hemorragia en mucosas, esto se debe a la gran actividad fibrinolítica. Esto sustenta el empleo de agentes antifibrinolíticos. Los antifibrinolíticos más utilizados son al ácido epsilon aminocaprónico, que se indica a dosis de 50-60 mg/Kg cada 6 horas, pueden administrarse por vía oral, intravenosa o tópica. En hemorragias leves, los antifibrinolíticos pueden usarse solos o combinados al tratamiento. Están contraindicados en pacientes con hematuria ya que al no lizar el coágulo éste puede obstruir el tracto urinario y su administración por vía intravenosa con el uso concomitante de CCPa.

SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA

Se recomienda contar con un registro completo de:

- a) Número de hemorragias, naturaleza, causa (espontánea o traumática) y localización.
- b) Número de días de ausentismo escolar y de inactividad física.
- c) Calendario de días de aplicación y dosis utilizada de la profilaxis
- d) Número y cantidad de tratamientos adicionales (concentrados aplicados fuera de la profilaxis).

El examen físico debe seguir un protocolo, utilizando una escala de valoración articular con la que se pueda detectar tempranamente la artropatía hemofílica y evaluar su progresión (ver sección de escalas). Realizar la determinación de inhibidor:

- a) Cada 5 días de exposición hasta los 20 días de exposición (DE)
- b) Cada 10 días a partir de los 21 DE, hasta los 50 DE.
- c) Cada 6 meses hasta los 150 DE.
- d) Posteriormente cada año o cuando clínicamente se sospeche.

Se recomienda realizar determinación de inhibidores y estudios de escrutinio para Virus de la Hepatitis C (VHC), Hepatitis B (VHB) y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en pacientes con diagnóstico de hemofilia. Se recomienda medir la calidad de vida por medio de cuestionarios validados o de manera indirecta registrando ausentismo escolar y falta de actividad física, ante una indicación clínica específica.

Todo paciente con hemofilia debe ser derivado oportunamente (después del primer año de vida) al servicio de medicina física y rehabilitación u ortopedia para detección temprana de alteraciones musculoesqueléticas, así como educación sobre ejercicios de fortalecimiento muscular.

REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Se recomienda referir a las unidades de segundo o tercer nivel a pacientes con:

- Varón con o sin antecedentes heredofamiliares de hemorragia y TTPa prolongado.
- Hemorragia de intensidad no relacionada a la gravedad del traumatismo, y mayor a lo esperado en el trans y postoperatorio.
- Exceptuando los pacientes con alteraciones hemorrágicas adquiridas.

ESCALAS

CUADRO I. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD.

| Severidad de la Enfermedad | Nivel de factor coagulante (VIII o IX) | Episodios Hemorrágicos |
|----------------------------|--|---|
| Grave | < 1% (0.01 UI/mL) | Espontáneos y principalmente en músculos y articulaciones |
| Moderada | 1 - 5% (0.01 - 0.05 UI/mL) | Ocasionalmente espontáneos. grave con trauma o cirugía. |
| Leve | 5 -40% (0.05 - 0.040 UI/mL) | Únicamente con trauma o cirugía |

Fuente: World Federation of Hemophilia. 2008.

CUADRO II DOSIS DE FACTORES DE COAGULACIÓN DE ACUERDO AL NIVEL DE ACTIVIDAD DESEADO

| Tipo de Hemorragia | Hemofilia A | | Hemofilia B | |
|--|---|---|---|---|
| | Nivel Deseado | Duración(días) | Nivel Deseado | Duración(días) |
| Articular | 40% - 60% (20-30 u/Kg) | 1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada | 40%-60% (40-60 u/Kg) | 1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada |
| Muscular (excepto iliopsoas) | 40% - 60% (20-30 u/Kg) | 2-3, a veces más si la respuesta es inadecuada | 40%-60% (40-60 u/Kg) | 2-3, a veces más si la respuesta es inadecuada |
| Iliopsoas • Inicial • Mantenimiento | 80%-100% (40-50 u/Kg) 30%-60% (15-30 u/Kg) | 1-2 3-5, hasta resolución por imagenología como profilaxis secundaria durante fisioterapia | 60%-80% (60-80u/Kg) 30%-60% (30-60 u/Kg) | 1-2 3-5, a veces más como profilaxis secundaria durante fisioterapia |
| SNC/Cabeza • Inicial • Mantenimiento | 80%-100% 50% | 1-7 8-21 continuar con profilaxis | 60%-80% 30% | 1-7 8-21continuar con profilaxis |
| Cuello y garganta • Inicial • Mantenimiento | 80%-100% 50% | 1-7 8-14 | 60%-80% 30% | 1-7 8-14 |
| Gastrointestinal • Inicial • Mantenimiento | 80%-100% 50% | 1-6 7-14 | 60%-80% 30% | 1-6 7-14 |
| Renal | 50% | 3-5 | 40% | 3-5 |
| Laceración profunda | 50% | 5-7 | 40% | 5-7 |
| Cirugía (mayor) • Preoperatorio • postoperatorio | 80%-100% (40-50 UI/kg) 60%-80% (30-40UI/kg) 40%-60% (20-30 U/Kg) | 1-3 4-6 7-14 | 60%-80% (60-80UI/kg) 40%-60% (40-60 UI/kg) 30%-50% (30-50 UI/kg) | 1-3 4-6 7-14 |

Fuente: World Federation of Hemophilia. 2008.

**ALGORITMOS
DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA**

