



HEMOFILIA

DEFINICIÓN DE HEMOFILIA

La hemofilia es un desorden hemorrágico hereditario y congénito, originado por mutaciones en el cromosoma X, caracterizado por la disminución o ausencia de los factores VIII o IX.

Generalmente solo afecta a varones que heredan un cromosoma X materno afectado. Las mujeres con hemofilia son poco comunes; en tales casos, ambos cromosomas X están afectados, o uno está afectado y el otro está inactivo. A una mujer con un cromosoma X afectado se le denomina portadora de hemofilia.

La hemofilia A (deficiencia del FVIII) es mucho más común que la hemofilia B (deficiencia del FIX). Se calcula que la hemofilia A corresponde al 80%-85% de todos los casos de hemofilia; y que la hemofilia B corresponde al 15%-20% de todos los casos de hemofilia.

Si bien es una enfermedad hereditaria, puede existir la hemofilia adquirida. Esta aparece cuando el cuerpo produce proteínas especializadas llamadas autoanticuerpos que atacan y desactivan un factor de coagulación. Esto puede ocurrir debido a un embarazo, trastornos del sistema inmunitario, cáncer o reacciones alérgicas a ciertos medicamentos. Es una enfermedad muy poco común, y en algunas ocasiones la causa es desconocida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresión clínica de la hemofilia es la hemorragia en diversas localizaciones del organismo, siendo las más características y frecuentes las de articulaciones y músculos. Las articulaciones más afectadas son los tobillos, rodillas y codos. Las hemartrosis repetidas originan una patología característica denominada artropatía hemofílica que provoca una severa limitación de la función articular y dolor crónico. El objetivo primario del tratamiento es la prevención de su desarrollo.



DIAGNÓSTICO

Clínico

Debería sospecharse hemofilia en personas que presentan un historial de los siguientes síntomas:

- Tendencia a hematomas (moretones).
- Hemorragias “espontáneas” (es decir, hemorragias sin razón aparente/conocida), particularmente en articulaciones, músculos y tejidos blandos.
- Hemorragias excesivas posteriores a traumatismos o cirugías.

Laboratorio

Uso de pruebas de detección:

- Tiempo de protrombina.
- Tiempo de tromboplastina parcial activado.
- Pruebas de la función plaquetaria para identificar la posible causa de la hemorragia.

CLASIFICACIÓN

La severidad de la hemofilia depende del nivel plasmático del FVIII/FIX:

Hemofilia SEVERA	Hemofilia MODERADA	Hemofilia LEVE
<1 UI/dL (o <1%) de factor	Entre el 1-5 UI/dL (1% - 5%)	5-40 UI/dL (5% - 40%)
Las hemorragias pueden ser espontáneas	Hemorragias por traumatismos mínimos o cirugías	Pueden sangrar por traumatismos severos o cirugías. Raro sangrado espontáneo.
Hemartrosis muy frecuente. Compromiso de varias articulaciones.	Hemartrosis menos frecuentes; pueden presentar compromiso articular.	Hemartrosis espontáneas muy infrecuentes.

TRATAMIENTOS

TRATAMIENTOS				
AGENTES HEMOSTÁTICOS O TERAPIA SIN INHIBIDOR	Concentrados de factor de coagulación (CFC)	CFC de FVIII	Derivados de plasma	
			Recombinantes (VME o VMP)	
		CFC de FIX	Puros	Derivados de plasma Recombinantes (VME o VMP)
			No puros	Concentrados de complejos protombínicos (CCP)
	Agentes de desvío	Factor VIIa recombinante activado (rFVIIa)		
		Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa)		
	Otros productos de plasma	Plasma fresco congelado (PFC)		
		Crioprecipitados (CP)		
	Otras opciones farmacoterapéuticas	Desmopresina		
		Ácido tranexámico		
		Ácido épsilon aminocaproico		
Terapias de reemplazo	Emicizumab			
TERAPIA CON INHIBIDOR	Tratamiento de inmunotolerancia (IT) para intentar erradicar el inhibidor	-		
	Tratamiento de los episodios hemorrágicos	Agentes de desvío o bypass	Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa)	
			Factor VII recombinante activado (rFVIIa)	
Profilaxis	-			



A. AGENTES HEMOSTÁTICOS O TERAPIA SIN INHIBIDOR

Dentro de esta línea terapéutica podemos encontrar:

- 1) Concentrados de factor de coagulación (CFC)
- 2) Agentes de desvío
- 3) Otros productos de plasma
- 4) Otras opciones farmacológicas
- 5) Terapias de reemplazo.

1) *Concentrados de factor de coagulación:*

La administración de FVIII y FIX se denomina “terapia sustitutiva”.

Existen los concentrados **derivados del plasma** de FVIII y FIX, que actualmente se consideran altamente seguros. Y por otro lado están los concentrados **recombinantes** de FVIII y FIX de vida media estándar (VME o SHL, por sus siglas en inglés “standard half life”) y de vida media prolongada (VMP o EHL, por sus siglas en inglés “extended half life”).

Los productos de VMP se desarrollaron para abordar la necesidad de reducir la carga del tratamiento de la profilaxis y para mantener concentraciones mínimas de factor más elevadas a fin de mejorar la prevención de hemorragias. El intervalo de las dosis de los VMP depende de la farmacocinética de cada producto.

- **CFC de FVIII**

Clasificación: Se clasifican en productos de FVIII derivados de plasma y recombinantes.

Presentación: Los CFC de FVIII están disponibles en ampollas etiquetadas con la potencia del producto expresada en UI, en un rango de aproximadamente 250-3000 UI por ampolla.

Dosificación/administración: Cuando **no hay inhibidores presentes**, cada UI de FVIII derivado de plasma o recombinante de VME por kilogramo de peso corporal, infundida por vía intravenosa, incrementará el nivel plasmático de FVIII en aproximadamente 2 UI/dL. Este incremento (también llamado recuperación) depende de varios factores individuales, principalmente el índice de masa corporal (IMC). Es más elevado en pacientes con un IMC alto, y menos elevado en pacientes con un IMC bajo.



La vida media del FVIII de VME es de aproximadamente 12 horas en adultos; su vida media es más corta en niños más pequeños y se incrementa con la edad.

Para calcular la dosis se multiplica el peso del paciente en kilos por el nivel deseado de FVIII en UI/dL, y después se multiplica por 0.5.

Ejemplo: 50 kg × 40 (nivel deseado en UI/dL) × 0.5 = 1000 UI de FVIII.

La concentración máxima de factor del paciente debería medirse 15-30 minutos después de la infusión para verificar el nivel de actividad esperado de la dosis de FVIII administrada.

Recomendación:

Para pacientes con hemofilia que reciben concentrados de FVIII que requieren una corrección hemostática de equilibrio dinámico durante un periodo prolongado (ej. manejo perioperatorio o en el caso de un episodio hemorrágico grave en pacientes con inhibidores de baja respuesta), la Fundación Mundial de Hemofilia (FMH) recomienda se considere el uso de la infusión continua.

- **CFC de FIX**

Clasificación: Los CFC de FIX se dividen en dos clases:

- CFC de FIX **puros**, que pueden ser **derivados de plasma o recombinantes**
- CFC de FIX que también contienen factores II, VII, IX y X, conocidos como **concentrados de complejos** protrombínicos (CCP), que en la actualidad se usan muy rara vez por predisponer a tromboembolismos.

Presentación: Los CFC de FIX están disponibles en ampollas etiquetadas con la potencia del producto, en un rango de aproximadamente 250-4000 UI por ampolla.

Dosificación/administración: Cuando **no hay inhibidores presentes**, cada UI de **FIX derivado de plasma o recombinante** de VME por kilogramo de peso corporal, infundida por vía intravenosa, incrementará el nivel plasmático de FIX en aproximadamente 1 UI/dL.

La vida media del FIX de VME es de aproximadamente 18-24 horas. Por otro lado, los productos de FIX de VMP tienen una vida media mucho más larga, de 3 hasta más de 5 veces.



Para calcular la dosis se multiplica el peso del paciente en kilogramos por el nivel deseado de FIX en UI/dL.

Ejemplo: 50 kg de peso corporal \times 40 (nivel deseado en UI/dL) = 2000 UI de FIX derivado de plasma.

La concentración máxima de FIX del paciente debería medirse aproximadamente 15-30 minutos después de la infusión para verificar el nivel de actividad esperado de la dosis de FIX administrada.

Modalidad de tratamiento de los CFC:

La administración de los concentrados puede ser a demanda o profilaxis. En el primer caso, se da sólo ante la aparición de un evento hemorrágico y en el segundo caso se administra de manera regular para disminuir o evitar la presencia de hemorragias en todo momento, llevando una vida activa, con una calidad de vida comparable a la de personas sin hemofilia.

2) Agentes de desvío:

Los agentes de desvío, circunvaladores, bypaseantes o de puenteo se utilizan para el tratamiento y la prevención de complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemofilia A o B que presentan inhibidores del FVIII o FIX, que generalmente neutralizan la función de los CFC infundidos.

- *Factor VIIa recombinante activado:* fomenta la coagulación mediante vías dependientes e independientes del factor tisular.
Viales de 1 mg o de 5 mg/vial que equivale a 50.000 UI y 250.000 UI respectivamente.
La dosis puede variar según el uso pero en hemofilia es 90 microgramos x kilo de peso cada 2- 3 horas. Se administra en bolo endovenoso en 2 - 5 min.
- *Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa):* se usa para el tratamiento de pacientes con hemofilia A e inhibidores. Contiene FII (protrombina), FIX, FX no activado, FVII activado; contiene trazas de FVIII.
Dosis máxima 100 UI/kg. Dosis máxima diaria: 200 UI/kg.



3) *Otros productos de plasma:*

- *Plasma fresco congelado (PFC):* dado que el plasma fresco congelado contiene todos los factores de la coagulación, algunas veces se utiliza para el tratamiento de deficiencias de factores de la coagulación. De todos modos, no se recomienda su uso y sólo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FIX no estén disponibles, debido a preocupaciones sobre su seguridad y calidad.
Dosificación/administración: un mL de PFC contiene 1 unidad de actividad de factor.
- *Crioprecipitados (CP):* En general, no se recomienda su uso y sólo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FVIII no estén disponibles.

4) *Otras opciones farmacológicas:*

- *Desmopresina:* es el tratamiento de elección para los pacientes con hemofilia A leve, cuando el FVIII puede elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado.
Dosis: 0,3 µg/kg/día en forma EV (diluida en 50-100 ml de solución fisiológica e infundida en 20-30 minutos) o subcutánea. (Realizar el test de desmopresina). No debe usarse por más de 2-3 días consecutivos, por riesgo de taquifilaxia. Se debe indicar restricción hídrica para evitar hiponatremia dilucional.
- *Ácido tranexámico:* es útil como terapia coadyuvante, principalmente en sangrados mucosos o de tejidos blandos. Su uso está contraindicado en la hematuria.
Dosis: 25 mg/kg cada 8 hs por vía oral (15 mg/kg EV cada 8 hs). Está contraindicado en pacientes con hemofilia B que reciben concentrados de complejo protrombínico, ya que incrementa el riesgo de tromboembolismo.
- *Ácido épsilon aminocaproico:* es útil como terapia coadyuvante, principalmente en sangrados mucosos o de tejidos blandos.
Dosis: 50-100 mg/kg cada 6 horas (dosis máxima 24 g/d) vía oral o endovenosa.



5) **Terapia de reemplazo:**

Emicizumab: es un anticuerpo quimérico bioespecífico, dirigido contra la enzima FIXa y el zimógeno FX, que imita la función cofactor del FVIII en pacientes con hemofilia A, con o sin inhibidores.

Es de administración subcutánea una vez al mes. No se indica para episodios agudos de hemorragia.

B. TERAPIA CON INHIBIDOR

Los inhibidores son anticuerpos dirigidos contra el FVIII o FIX. Interfieren con la acción del concentrado de factor infundido, haciéndolos ineficaces. Implican la necesidad de utilizar agentes hemostáticos alternativos. El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación del tratamiento más significativo observada en pacientes con hemofilia. La presencia de un inhibidor no modifica la frecuencia o severidad de las hemorragias, pero hace más dificultoso el manejo de las mismas.

El manejo de los pacientes con inhibidor comprende:

1. Tratamiento de inmunotolerancia (IT) para intentar erradicar el inhibidor

La erradicación del inhibidor es el objetivo fundamental del manejo de los pacientes con inhibidor. La inmunotolerancia es la única estrategia terapéutica demostrada exitosa para erradicar el anticuerpo (inhibidor) dirigido contra el FVIII.

Los concentrados de VME plasmáticos o recombinantes son eficaces para el tratamiento de IT. Hay poca experiencia reportada en el uso de concentrados de VMP.

2. Tratamiento de los episodios hemorrágicos

El manejo de los sangrados en los pacientes con hemofilia e inhibidor depende del sitio y severidad del sangrado, del título y del tipo de respuesta del inhibidor, de la historia de respuesta del paciente al agente bypaseante y de la disponibilidad de los agentes terapéuticos.

Los agentes bypaseantes disponibles son ver página 6.



Si bien la eficacia de ambos agentes ha sido ampliamente demostrada, está asociada a significativas variaciones intra e inter-individuales y su eficacia es impredecible.

3. Profilaxis

Para pacientes con hemofilia A severa no candidatos a IT o con fracaso a la misma y que presenten sangrado frecuentes o hemorragias mayores se recomienda profilaxis con emicizumab sobre la profilaxis con agentes bypassantes. Además, la profilaxis con emicizumab puede ser indicada para posponer el inicio de la IT, por ej., en pacientes con inadecuados accesos venosos.

La dosis de profilaxis es la misma que para pacientes sin inhibidor.

En pacientes con hemofilia B y sangrados frecuentes o severos podría considerarse profilaxis con rFVIIa o CCPa (en ausencia de reacciones alérgicas al FIX).

BIBLIOGRAFÍA

Neme, e.t., Fundación de la hemofilia, Argentina (1 de Abril 2021), *Guía para el manejo de la Hemofilia congénita*, 3era edición. Obtenido de <https://www.hemofilia.org.ar/sites/default/files/protocolos/GuiaTratamientoFHA.pdf>

Srivastava A. et, Federación Mundial de la Hemofilia, Montreal (2020), *Guías de la FMH para el TRATAMIENTO de la HEMOFILIA*, 3era edición. Obtenido de <https://www.hemofilia.org.ar/sites/default/files/protocolos/GuiaTratamientoFMH.pdf>

Campregher D, et, Sociedad Argentina de Hematología, Argentina (noviembre 2023), *Guía de diagnóstico y tratamiento*, edición 2023. Obtenido de <https://www.sah.org.ar/docs/guias/2023/Hemofilia-G2023.pdf>