

# GOBIERNO FEDERAL



**SALUD**

## Guía de Referencia Rápida

**SEDENA**

**SEMAR**

### Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica

# GPC

**Guía de Práctica Clínica**

Catalogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-141-08



CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

## 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. Clínicamente se manifiesta por la presencia de hemorragias principalmente en músculos y articulaciones de intensidad variable, de acuerdo al nivel circulante del factor deficiente. En la hemofilia A o B, la herencia se transmite ligada al cromosoma sexual X y 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. La hemofilia probablemente existe desde que aparecieron las primeras generaciones del hombre y seguramente fue ocasionada por una *mutación de novo* que progresivamente se fue difundiendo.

La incidencia mundial de la hemofilia se ha estimado en 1: 10,000 habitantes hombres y en el caso de la hemofilia B 1: 40,000 habitantes hombres. De acuerdo a la Federación Mundial de Hemofilia actualmente existen registrados más de 100,000 (137,352) pacientes hemofílicos en 77 países, sin embargo, se estima que deben existir 400,000 hemofílicos en todo el mundo. En Estados Unidos de América existen aproximadamente 15,000 hemofílicos registrados. En el caso de México, de acuerdo a cifras proporcionadas por la Federación de Hemofilia de la República Mexicana (FHRM), se tienen registrados aproximadamente 4,217 pacientes con hemofilia, sin embargo, de acuerdo a la estimación deben existir aproximadamente 5,249 pacientes en todo el país.

El diagnóstico de la hemofilia es eminentemente clínico; situación clave que ofrece una ventana de oportunidad para que el médico de primer nivel de atención establezca un diagnóstico oportuno y eficiente. Los datos clínicos de los dos tipos de hemofilia son sustancialmente idénticos y varían solo en relación al grado de la deficiencia. El síntoma por excelencia de la hemofilia es la hemorragia y la intensidad de esta va a depender de diversos factores como: nivel circulante del factor deficiente, presencia de inhibidores, etc. El paciente manifiesta la enfermedad por la presencia de hematomas localizados o diseminados y por la presencia de hemartrosis en diferentes articulaciones.

Los síntomas dependen en gran parte, del grado de deficiencia de Factor de Coagulación y por esto se clasifican en: *severa* <1%, *moderada* entre 1 y 5% y *leve* con Factor VIII > 5%.

**Las Manifestaciones clínicas de la Hemofilia según severidad son:** Severo <1% hemorragia espontánea en articulaciones y músculos, Moderado 1 a 5% hemorragia espontánea ocasional, Leve >5% la hemorragia se presenta con trauma o cirugía.

## FACTORES DE RIESGO

La hemofilia se codifica en el brazo largo del Cromosoma sexual X, por lo tanto las mujeres son las portadoras y los hombres son quienes manifiestan la enfermedad. Se recomienda en los pacientes con hemorragia y antecedente en la familia de enfermedad hemorrágica sospechar de Hemofilia.

Los pacientes con Hemofilia deben realizar un estilo de vida que disminuya el riesgo de actividades físicas que puedan poner en riesgo su vida.

- La hemofilia se clasifica en Leve, Moderada o Grave, esto de acuerdo al nivel circulante del factor VIII o IX de la coagulación. En todos los pacientes con hemofilia se recomienda clasificar a la enfermedad de acuerdo al nivel del factor VIII o IX circulante y en base a ello efectuar las recomendaciones del estilo de vida.

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La primera fase de estudio del paciente con hemofilia debe incluir la determinación de las pruebas de escrutinio con: Biometría hemática completa, Tiempo de Sangrado (TS), Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y tiempo de protrombina (TP) y Tiempo de Trombina (TT). Los resultados mostraran un alargamiento del TTPa mayor a 10 segundos en relación al valor del testigo. Las correcciones con plasma normal, permiten identificar las verdaderas deficiencias de factores de la coagulación contra la presencia de inhibidores.

La segunda fase del estudio incluye la determinación de los factores de coagulación para detectar Hemofilia A con la deficiencia de factor VIII coagulante (F.VIII:C) o Hemofilia B con factor IX coagulante (F.IX:C). Los métodos para la determinación de factores deben ser coagulométricos o cromogénicos. El diagnóstico de certeza de hemofilia se hace a través de la determinación de FVIII:C y FIX:C que se encuentran disminuidos. Se recomienda realizar diagnóstico diferencial para Enfermedad de von Willebrand en caso de deficiencia de F VIII.

La determinación de inhibidores contra factor VIII o IX debe efectuarse en todos los enfermos. Se considera inhibidor de baja respuesta con  $< 5$  UB y de alta respuesta con  $> 5$  UB. La metodología empleada para la determinación de inhibidores debe de ser primero con el método de Kasper y posteriormente con el método de Nijmegen con el objetivo de descartar resultados falsos positivos.

## TRATAMIENTO BASICO

El manejo multidisciplinario de los pacientes con hemofilia y su familia es fundamental y está relacionado en forma directa con su calidad de vida y el nivel de salud. El médico responsable del enfermo con hemofilia preferentemente debe ser un hematólogo pediatra o de adultos con entrenamiento específico.

Los pacientes con hemofilia deben ser tratados en Centros de Hemofilia y/o hospitales de segundo y tercer nivel que cuente con profesionales expertos integrados en un equipo multidisciplinario, de preferencia coordinados por un hematólogo pediatra o de adultos con entrenamiento específico. En situaciones de hemorragia, traumatismos o dolor, las personas con hemofilia necesitan acceso inmediato a tratamiento, posteriormente a la evaluación e inicio de tratamiento sustitutivo, deberá ser valorado por el equipo de hemofilia o la especialidad que proceda de acuerdo al cuadro clínico.

Todos los pacientes que actualmente reciben, o pueden requerir, los componentes sanguíneos deben ser inmunizados contra la hepatitis A y B. Además deberá tener su esquema de inmunizaciones completo de acuerdo a su edad. En los pacientes con hemofilia se recomienda ser tratados con productos **recombinantes**, en particular, si nunca han sido expuestos a concentrados de factores de la coagulación con inactivación viral derivados del plasma.

En caso de no contar aún con concentrados recombinantes, emplear concentrados de factores de la coagulación de origen plasmático que al menos tengan *dos procesos de inactivación viral*.

Los pacientes con hemorragia deben recibir tratamiento con terapia sustitutiva del factor deficiente lo más pronto posible, de preferencia en las **dos horas** siguientes de la manifestación inicial.

En caso de hemorragia grave o que pone en peligro la vida del paciente debe iniciarse la terapia de sustitución **inmediatamente**, después se realizarán los exámenes y el traslado a unidades médicas que cuenten con especialistas y el equipo necesario para su manejo integral.

## TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

En el tratamiento de la hemofilia tipo A el factor VIII se administra cada 8 horas mínimo por 24 horas, luego puede continuar la dosis cada 12 hrs., manteniendo un nivel mínimo de factor de 50% hasta 3 semanas y no menos de 2. En el tratamiento de la hemofilia tipo B, se administra factor IX cada 12 horas mínimo por 24 horas, luego puede continuar la dosis cada 12 a 18 hrs, manteniendo un nivel mínimo de factor de 50% hasta 3 semanas y no menos de 2.

Cada unidad de FVIII por kilo de peso corporal infundida por vía intravenosa elevará el nivel plasmático de **FVIII aproximadamente 2%**. La vida media es de aproximadamente 8 a 12 horas. Se debe verificar la dosis calculada midiendo el nivel de factor del paciente. La dosis de FVIII se calcula multiplicando el peso del paciente en kilos por el nivel de factor deseado, por 0.5. El resultado indicará el número de unidades de factor requeridas.

En los procedimientos invasivos se requiere de una actividad del factor de entre 40 y 60% en caso de la hemofilia A y 30% para la B. Se debe iniciar previo al procedimiento como dosis única.

En cirugía mayor, los niveles de FVIII se deben de mantener alrededor del 50% en el periodo postoperatorio, dos infusiones por día durante el periodo postoperatorio inmediato (día 1-5) y alrededor de 30%\* en el periodo postoperatorio tardío (día 6-14). Duración de 12-14 días. Se puede administrar en bolo o en infusión continua.

El indicador internacional (índice per capita) para el tratamiento de los pacientes con hemofilia es de **1-2 UI/habitante/año**.

México debe contar con **200 millones de UI/año de factores de coagulación** para la atención de los pacientes de todo el país.

Se recomienda que todos los pacientes con hemofilia sean tratados en el 100% de los casos con concentrados de factores de coagulación.

Desde hace varios años en el mundo se emplean diferentes modalidades de tratamiento para el paciente con hemofilia con el objetivo de mejorar la calidad y esperanza de vida. Estos tratamientos son:

1. **Profilaxis primaria.**
2. **Profilaxis secundaria.**
3. **Tratamiento en casa.**
4. **Tratamiento en el centro de hemofilia.**

El tratamiento profiláctico se ha llevado en el mundo desde hace varias décadas, desde los estudios iniciales en Suecia por la *Dra. Inga Marie Nilsson*, donde demostró en series de casos la eficacia de la profilaxis primaria en disminuir la secuelas articulares y mejorar la calidad de vida. Con disminución de las secuelas articulares en más del 50%.

**Manco-Johnson MJ y cols** en un ensayo clínico controlado establece de manera científica la ventaja de la profilaxis primaria en niños con hemofilia severa en comparación con el grupo de pacientes que reciben tratamiento en casa.

En daño articular fue 93% en el grupo de profilaxis y 55% en el grupo de paciente de tratamiento oportuno esporádico (P=0.006)

El paciente pediátrico con hemofilia de reciente diagnóstico, debe iniciar a la brevedad tratamiento profiláctico, ya que se ha documentado el beneficio de este programa al limitar las complicaciones articulares y mejorar la calidad de vida.

En la decisión para el inicio de tratamiento profiláctico en niños con hemofilia es importante considerar el nivel del Factor ( $< 2 \text{ UI/dL}$ ) y frecuencia de las hemorragias .

Los niños con hemofilia de menos de 2.5 años deben iniciar terapia profiláctica o bien después de presentar una hemorragia en una articulación específica, lo que se denomina *Profilaxis Primaria*.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La desmopresina incrementa de manera transitoria los niveles plasmáticos del Factor VIII y FvW de los cuerpos de Weibel-Palade en las células endoteliales, también libera el Factor de plasminógeno tisular (t-PA) e interleucina-8 (IL-8). La desmopresina administrada en dosis de 0.3 g/Kg de peso en 20-30 mL de solución fisiológica en infusión continua durante 30 minutos por vía intravenosa, en promedio aumentará el Factor VIII y el FvW de 3-5 veces de las concentraciones basales de estos factores en un lapso de 30-60 minutos.

Los antifibrinolíticos se pueden administrar en forma sistémica o local, entre ellos se encuentran al ácido epsilon aminocapróico (Amicar) que se indica a dosis de 50-60mg/Kg./6 hrs. el ácido tranexámico (10-15mg./Kg/8 hrs.), puede administrarse VO, IV o tópica.

## REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Se recomienda referir a las unidades de segundo o tercer nivel a los pacientes que cumplan las siguientes condiciones:

- Antecedentes heredofamiliares de hemorragia anormal.
- 1. Padecimiento actual caracterizado por hemorragias espontáneas, postraumáticas, postquirúrgicas mayores de lo esperado de acuerdo al evento causal, a excepción de aquellos pacientes con enfermedades hemorrágicas adquiridas (hepatopatía, insuficiencia renal, etc.)
- 2. Recién nacidos con antecedentes familiares de hemofilia.

Pacientes con diagnóstico de certeza de hemofilia y otras alteraciones de la coagulación que están siendo atendidos en una Unidad Médica que cuente con médico hematólogo y los recursos de tratamiento pero que requiere de procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos.

En todos los casos deberá cumplirse con el envío de resumen clínico y la realización de los estudios de laboratorio siguientes:

- Cuenta de plaquetas, tiempo de sangrado, TTPa, TP y TT.
- Estudios radiológicos (articulaciones).

Se recomienda contrarreferir de 3er a 2o nivel a los pacientes que cumplan con las condiciones para la vigilancia y tratamiento como:

- Pacientes en quienes no se documenta hemofilia y otras alteraciones hereditarias de la coagulación.
- Pacientes con descripción precisa del tratamiento establecido en el 3er nivel de atención.

Pacientes con diagnóstico de certeza de hemofilia y otras alteraciones de la coagulación que no requieren algún recurso adicional con el que no cuente la Unidad Médica de referencia.

## ESCALAS

**CUADRO I CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA DE ACUERDO A LOS NIVELES DE ACTIVIDAD DEL FACTOR DEFICIENTE.**

Severidad de la Enfermedad	Nivel de factor coagulante (VIII o IX)	Episodios Hemorrágicos	Patrón de los episodios de hemorragia
Grave	< 1% (0.01 UI/mL)	Espontáneos y principalmente en músculos y articulaciones	24-48 por año
Moderada	1 - 5% (0.01 – 0.05 UI/mL)	Ocasionalmente espontáneos. grave con trauma o cirugía.	4-6 por año
Leve	5 -40% (0.05 – 0.040 UI/mL)	Únicamente con trauma o cirugía	Poco común

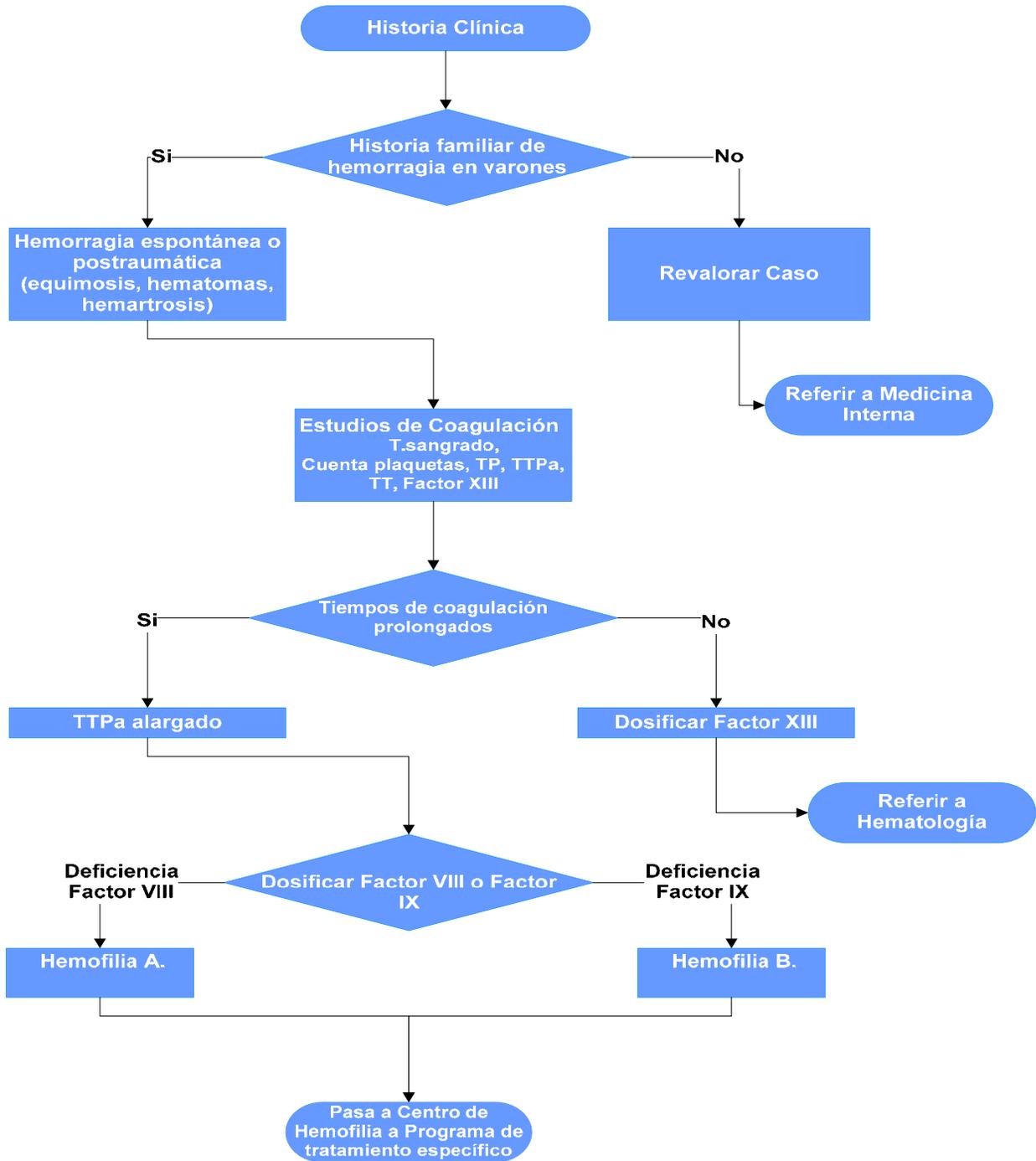
**CUADRO II. DOSIS DE FACTORES DE COAGULACIÓN DE ACUERDO AL NIVEL DE ACTIVIDAD DESEADO**

Tipo de Hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel Deseado	Duración	Nivel Deseado	Duración
<b>Articular</b>	<b>40% - 60%</b> <b>(20-30 u/Kg)</b>	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
<b>Muscular (excepto iliopsoas)</b>	<b>40% - 60%</b> <b>(20-30 u/Kg)</b>	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
<b>Iliopsoas</b> • Inicial • Mantenimiento	80%-100% (40-50 u/Kg) 30%-60% (15-30 u/Kg)	1-2 3-5, a veces más 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
<b>SNC/Cabeza</b> • Inicial • Mantenimiento	80%-100% 50%	1-7 8-21	60%-80% 30%	1-7 8-21
<b>Cuello y garganta</b> • Inicial • Mantenimiento	80%-100% 50%	1-7 8-14	60%-80% 30%	1-7 8-14
<b>Gastrointestinal</b> • Inicial • Mantenimiento	80%-100% 50%	1-6 7-14	60%-80% 30%	1-6 7-14
<b>Renal</b>	50%	3-5	40%	3-5
<b>Laceración profunda</b>	50%	5-7	40%	5-7
<b>Cirugía (mayor)</b> • Preoperatorio • postoperatorio	80%-100% 60%-80% 40%-60% 30%-50%	1-3 4-6 7-14	60%-80% 40%-60% 30%-50% 20%-40%	1-3 4-6 7-14

De acuerdo a la federación Mundial de Hemofilia ([www.wfh.org](http://www.wfh.org)).

## ALGORITMOS

### ALGORITMO 1. SECUENCIA DIAGNÓSTICA EN HEMOFILIA



**ALGORITMO 2. PROGRAMAS DE TRATAMIENTO EN HEMOFILIA**

