

## Tratamiento profiláctico en la hemofilia en países de la región Latinoamericana. Un reporte del Grupo Latinoamericano para el Impulso del Tratamiento de la Hemofilia (GLAITH).

*Mercedes Elena Mijares y Apsara Boadas de Sánchez por el Grupo GLAITH.*

Banco Municipal de Sangre del Distrito Capital. Departamento de Investigación y Docencia. Caracas. Venezuela.

**Palabras clave:** Hemofilia; tratamiento de la hemofilia; profilaxis primaria; profilaxis secundaria; artropatía hemofílica.

**Resumen.** La profilaxis en el tratamiento de la hemofilia ha sido crucial en la mejoría del pronóstico y calidad de vida en las personas con hemofilia (PCH). A pesar de ello, no está globalmente implementado y no ha sido ejecutado satisfactoriamente en Latinoamérica, donde es difícil evaluar la situación, y el manejo de las PCH no se ajusta a los estándares ideales. El grupo GLAITH (Grupo Latino Americano para el Impulso del Tratamiento de la Hemofilia) discutió el problema a través de una encuesta entre sus integrantes. Los hallazgos fueron discutidos en Bogotá en mayo del 2013 en donde los participantes definieron los puntos esenciales a comunicar en un llamado a la acción. Las proporciones de casos de hemofilia A reportados fueron entre 75 y 90% y entre 10 y 25%, los de hemofilia B. La hemofilia grave representó entre el 26 y el 55% de los casos. Un alto porcentaje de PCH tiene artropatía hemofílica. La atención de PCH varía en cada país, sólo se cubre entre el 50 y 60% del tratamiento, que es a demanda en el 85 a 95% de los casos. Sólo 5 a 15% reciben profilaxis, la mayoría secundaria. Pocos países tienen programa nacional o registros homogéneos. En llamado a la acción y conclusión para la región se recomienda: establecimiento de un registro latinoamericano unificado; estudios prospectivos de costo efectividad y evaluación de criterios en profilaxis secundaria; estudios comparativos de calidad de vida, individualización del tratamiento e implementación de la profilaxis en forma global en Latinoamérica.

**Prophylaxis in hemophilia: situation analysis and call-to-action in Latin America. A report from the GLAITH group.**

*Invest Clin 2015; 56(3): 264 - 275*

**Keywords:** Hemophilia; hemophilia treatment; primary prophylaxis; secondary prophylaxis; hemophilic arthropathy.

**Abstract.** Prophylactic treatment in the management of hemophilia has been a crucial factor in improving the prognosis and quality of life for people with hemophilia (PCH). However, it is not globally implemented. In Latin America it is difficult to assess the status of PCH and the its management does not conform to ideal standards. The GLAITH group discussed the problem in Latin America. A survey of its members and its findings were discussed at a meeting in Bogota in May 2013. Proportions of hemophilia A and B were 75-90% and 10-25% respectively. Severe hemophilia represents 26-55% of cases. A high percentage of PCH have hemophilic arthropathy. The general care and specific treatments of PCH vary by country, only 50-60% of the treatment is covered and in 85-95% of the cases are performed on an on-demand basis. Just 5-15% receives prophylaxis, most of them secondary. Few countries have a national program or homogeneous records. Finally the GLAITH group proceeded to develop a conclusion and call to action for the region where the following points are recommended: the establishment of a unified Latin American registry; prospective cost-effectiveness studies and evaluation criteria related to secondary prophylaxis; comparative studies of quality of life with and without prophylaxis in the region; promotion of individualization of treatment and, the increase of primary and secondary prophylaxis globally in Latin America.

*Recibido: 04-12-2014 Aceptado: 26-03-2015*

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad genética, hereditaria, recesiva, ligada al cromosoma X que compromete la capacidad de la sangre para coagular y predispone a las personas afectadas a presentar sangrados espontáneos y de mayor intensidad en comparación con las personas no afectadas. La hemofilia A se caracteriza por la deficiencia del factor VIII (FVIII) y la hemofilia B por la deficiencia del factor IX (FIX). Las mutaciones que causan la hemofilia son heredadas en aproximadamente 70 % de los casos. Se estima que la hemofilia afecta a 1/5000 varones en el mundo, siendo más común la hemofilia A que la B.

En la hemofilia, especialmente en la grave, noventa por ciento de los pacientes presenta

episodios recurrentes de hemartrosis y hemorragia muscular que usualmente comienzan en la infancia. Las articulaciones más afectadas son los tobillos, las rodillas y los codos. Una vez establecida la artropatía hemofílica, el daño articular es progresivo. Debido a la frecuencia y cronicidad de la hemofilia, la artropatía es una complicación que se asocia con mayor morbilidad y que afecta en alto grado la calidad de vida y la productividad de las personas con hemofilia (PCH). Por lo tanto uno de los objetivos principales del tratamiento consiste en prevenir la artropatía (1).

El tratamiento de la PCH se basa en la administración de los factores deficientes y el manejo de soporte y tratamiento de lesiones y complicaciones asociadas a las hemorragias. La

administración de los factores deficientes puede hacerse a su vez en dos formas: el remplazo episódico de los factores a demanda (cuando es necesario por presencia de hemorragia); o, la administración profiláctica. La administración de factores de coagulación en forma profiláctica ha sido un factor crucial en la mejoría del pronóstico y calidad de vida de las PCH. A pesar de ello, el tratamiento profiláctico en hemofilia no está siendo ejecutado satisfactoriamente en países en vía de desarrollo.

Existen dos tipos de profilaxis: profilaxis primaria y secundaria. La profilaxis primaria es la infusión de factor deficiente a largo plazo (al menos 46 semanas por año), que se inicia con el primer sangrado articular o antes de los dos años de edad, con el fin de prevenir los sangrados y sus consecuencias. La profilaxis secundaria es la que no cumple los criterios de primaria, se inicia después de los 2 años de edad o después de la segunda hemartrosis o con evidencia de daño articular. La superioridad de la profilaxis primaria sobre la secundaria quedó establecida con los resultados de un estudio en PCH en el que aquellos que iniciaron la profilaxis primaria en edades más tempranas y antes del inicio de lesiones articulares, mantuvieron puntuaciones normales en la evaluación articular ortopédica y radiológica, mientras que aquellos que comenzaron a recibir infusiones profilácticas secundarias, en edades más tardías y con evidencia de artropatía mostraron deterioro de la estructura y función articular luego de periodos equivalentes (2).

## MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo principal del presente trabajo del Grupo Latino Americano para el Impulso en el Tratamiento de la Hemofilia (GLAITH) fue realizar recomendaciones para mejorar el tratamiento actual de la hemofilia en Latinoamérica basadas en los datos obtenidos de la encuesta a los participantes y en una revisión no sistemática de la literatura científica (con énfasis

en publicaciones recientes entre 2002-2012). Los objetivos secundarios fueron: presentar a consideración elementos que conduzcan a la disminución de complicaciones a largo plazo en PCH (especialmente la artropatía) y enfatizar la necesidad de considerar seriamente la inclusión del tratamiento profiláctico en el manejo de la condición en la región.

Los especialistas participantes en este consenso respondieron una encuesta abierta realizada antes de la reunión que pretendió evaluar la situación de la hemofilia en sus países de origen: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México, Perú, Uruguay y Venezuela. El grupo tuvo acceso a la información de la encuesta antes de la reunión presencial y realizó la correspondiente búsqueda y revisión crítica de la literatura disponible, de acuerdo a los siguientes tópicos relevantes para Latinoamérica propuestos para discusión:

Tratamiento profiláctico de la hemofilia (Definiciones, impacto, esquemas de tratamiento)

### 1. Profilaxis primaria

- Iniciación de la profilaxis primaria
- Interrupción de la profilaxis primaria
- Evaluación de la eficacia y seguridad de la profilaxis primaria
- Evaluación clínica
- Evaluación de laboratorio
- Evaluación por imágenes
- Calidad de Vida

### 2. Profilaxis secundaria

- Dosis recomendadas y patrones de uso en profilaxis secundaria
- Evaluación de la eficacia de la profilaxis secundaria
- Dispositivos para acceso vascular durante la profilaxis

### 3. Tratamiento de la hemorragia aguda durante la profilaxis.

Durante la reunión, y en la discusión de los datos proporcionados por la encuesta, cada asistente presentó la revisión realizada de la bibliografía correspondiente a su tema. El grupo en pleno analizó los resultados de la revisión y procedió posteriormente a resumir los aspectos

relevantes para este documento. Finalmente, el grupo GLAITH revisó todas las recomendaciones y realizó una sesión de elaboración de puntos esenciales para un llamado a la acción con el fin de mejorar el tratamiento de la hemofilia en Latinoamérica.

## RESULTADOS

La encuesta reveló que no todos los países cuentan con un programa nacional para el tratamiento de la hemofilia y la atención del paciente varía porque cada país tiene un sistema de salud diferente. De acuerdo con la encuesta, en Latinoamérica el 75 a 90% de los casos de hemofilia corresponde a hemofilia A y el resto (10 a 25%) a hemofilia B, lo que coincide con lo reportado mundialmente. La hemofilia grave tuvo un rango de presentación de 26 a 55% y se observó que aún persiste un subregistro de pacientes con hemofilia leve. En algunos países, el Estado cubre totalmente el tratamiento de estos pacientes, mientras que en otros los sistemas de salud sólo cubren entre 50 y 60%. La mayor parte de los esquemas de tratamiento son a demanda (85 a 95%) y sólo de 5 a 15% recibe tratamiento profiláctico y, de este, la mayoría es tratamiento profiláctico secundario. Un alto porcentaje de estos pacientes tiene artropatía hemofílica que afecta la función de la articulación y, por ende, su calidad de vida. El análisis de los resultados de la encuesta en cada uno de los tópicos presentados es expuesto a continuación.

### Tratamiento profiláctico en hemofilia (definiciones, impacto y esquemas)

**Definiciones e impacto:** La corrección del factor deficiente tiene dos estrategias bien definidas: el tratamiento episódico o a demanda y el tratamiento profiláctico. En el tratamiento

episódico o a demanda, los pacientes reciben concentrados de factores de coagulación para tratar la hemorragia. En el tratamiento profiláctico a las PCH severa o grave, se les administran concentrados del factor de coagulación deficiente en un programa regular para prevenir la hemorragia articular y en consecuencia la artropatía hemofílica (1).

Este objetivo principal de la profilaxis se logra mediante la consecución de niveles de factores suficientemente altos para mantener el control de la hemostasia, evitando así las hemorragias y sus consecuencias. La profilaxis en el tratamiento de las PCH disminuye los episodios de hemartrosis, preserva la función articular y mejora la calidad de vida. Dentro de los esquemas de tratamiento de las PCH, la profilaxis es el que presenta mejor evaluación de costo-efectividad a largo plazo, puesto que reduce los costos elevados asociados con las complicaciones músculo-esqueléticas (3-5).

**Esquemas de tratamiento:** El esquema profiláctico de las PCH se basa en dos parámetros importantes del manejo de la infusión de factores de coagulación: la dosis y la frecuencia de administración. Existen diferentes pautas pero el grupo GLAITH recomienda un esquema de frecuencia ascendente adaptado del protocolo canadiense (6). Se aconseja administrar en la mañana antes del inicio de la actividad cotidiana del paciente. El resumen de este protocolo de tratamiento se presenta en la Tabla I.

Es apropiado definir que la infusión regular de concentrados de factor para el esquema profiláctico primario debe administrarse de manera continua durante 52 semanas al año (al menos 46 semanas por año) después del primer evento de hemorragia articular, intracraneana o cualquier hemorragia que ponga en riesgo la vida del paciente (5).

**TABLA I**  
**ESQUEMA\* DE PROFILAXIS PARA HEMOFILIA A RECOMENDADO POR EL GRUPO GLAITH**

| Fases         | Dosis               | Frecuencia         | Observación                               |
|---------------|---------------------|--------------------|---|
| <b>Fase 1</b> | 50 UI/Kg            | 1 vez por semana   | En caso de una hemartrosis iniciar fase 2 |
| <b>Fase 2</b> | 30 UI/Kg            | 2 veces por semana | En caso de una hemartrosis iniciar fase 3 |
| <b>Fase 3</b> | 25 UI/Kg            | 3 veces por semana | En caso de una hemartrosis iniciar fase 4 |
| <b>Fase 4</b> | Aumentar<br>5 UI/Kg | 3 veces por semana |   |

\* Esquema de frecuencia ascendente, adaptado del protocolo canadiense

## 2. Profilaxis Primaria

**Iniciación de la profilaxis primaria:** Para decidir el momento en que se inicia la profilaxis primaria se deben considerar dos aspectos: la presencia de hemartrosis y la edad del paciente. La mayor parte de la evidencia recomienda el inicio de la profilaxis primaria antes de los dos años de edad o después del primer evento de hemorragia articular y/o en PCH con niveles de factor  $\leq 2$ UI/dl (7, 8). Con respecto a la edad, la mayoría de los estudios mencionan que se debe iniciar la profilaxis primaria antes de los dos años de edad (9). El grupo GLAITH recomienda que el inicio se extienda hasta los 3 años, si no ha habido evidencia de hemartrosis previa. La única indicación para el inicio de profilaxis primaria desde el nacimiento sería la presencia de una hemorragia intracraneal (10).

**Interrupción de la profilaxis primaria:** No existe consenso en la literatura sobre el momento ideal para suspender la profilaxis primaria. Definir el momento más adecuado y seguro para interrumpir el tratamiento profiláctico que se inició desde temprana edad es un aspecto controvertido en el tratamiento de las PCH. Sin embargo, existe un punto común en la literatura que apoya la continuación de la profilaxis primaria hasta que el sistema musculoesquelético esté completamente desarrollado, es decir, cuando

ocurra el cierre epifisiario y el crecimiento haya terminado (11). La Organización Mundial de la Salud recomienda que la profilaxis primaria se administre de por vida, una vez que se manifieste la primera hemorragia articular, ya que al suspender la profilaxis, aumenta el riesgo de hemorragia. En contrapeso, otros autores recomiendan continuar la profilaxis primaria por lo menos hasta los 18-21 años de edad (12,13).

El grupo GLAITH recomienda considerar la suspensión la profilaxis en PCH con fenotipo de menor gravedad y continuar bajo otras modalidades de tratamiento. En este caso, el paciente requiere un seguimiento estrecho y debe mantenerse siempre abierta la posibilidad de reiniciar la profilaxis si es necesario. Por otro lado, si al suspender la profilaxis se presentan hemartrosis significativas o que interfieran con las actividades cotidianas del paciente, debe reiniciarse la profilaxis a fin de preservar la integridad de las articulaciones y la calidad de vida.

**Evaluación de la eficacia y seguridad en profilaxis primaria:** La eficacia de la profilaxis se evalúa con base en la capacidad de la terapia para mantener a las PCH en ausencia de hemorragia y sus consecuencias. La evaluación de la seguridad se basa en la determinación de dos complicaciones importantes de la hemofilia: la aparición de inhibidores y la presencia de infecciones transmitidas por transfusiones (Virus de la Inmunodeficiencia

Humana -VIH-, Hepatitis B y C). Además debe hacerse evaluación de la calidad de vida de las PCH, usando escalas estandarizadas y validadas. Existen tres áreas en las cuales se evalúan la eficacia y seguridad de la profilaxis primaria: clínica, laboratorio y radiología (11, 14).

**Evaluación clínica.** El grupo GLAITH considera que esta la forma de evaluación que proporciona mayor información con relación al tratamiento. El médico entrenado en hemofilia debe realizar un examen clínico adecuado y emplear la *Haemophilia Joint Health Score*, una escala recomendada por la *World Federation of Hemophilia* (2). Esta escala valora el estado articular del paciente y su empleo ha mostrado buenos resultados al inicio de la profilaxis. La escala puede ser aplicada por el médico, el fisioterapeuta o cualquier persona con el entrenamiento y capacitación apropiados. La valoración clínica debe incluir el estudio minucioso de las hemorragias que presenta el paciente: cantidad y frecuencia, su relación con el tipo y dosis de factor utilizado, si son espontáneas o de origen traumático y, las limitaciones que producen en el paciente para realizar sus actividades cotidianas. Se recomienda una evaluación clínica periódica, inicialmente cada mes hasta cumplir los primeros 50 días de exposición y después mínimo dos veces al año.

**Evaluación de laboratorio.** El riesgo de inhibidores en pacientes sin tratamiento previo o mínimamente tratados se puede presentar después

de iniciar la infusión del factor deficiente, por lo cual debe realizarse la determinación periódica de inhibidores contra el factor VIII o IX (Tabla II). En el caso de no respuesta al tratamiento, a pesar del cambio de frecuencia ascendente de factor, deberá sospecharse la presencia de inhibidores. La literatura recomienda realizar determinación basal de inhibidor contra el factor VIII o IX, después de 5, 20 y 50 infusiones y, posteriormente cada 3 a 6 meses. Existe una gran cantidad de evidencia acerca de los inhibidores, anteriormente se pensaba que la aplicación repetida del factor deficiente fomentaba su desarrollo. (7, 15). Un metaanálisis que incluyó 25 estudios prospectivos concluyó que no existe evidencia que sustente la hipótesis de que los concentrados de factores recombinantes tienen mayor riesgo de desarrollar inhibidores, comparados con los derivados de plasma (16).

El empleo de concentrados de factores de la coagulación conlleva actualmente un riesgo mínimo de adquirir infecciones por transfusión. Estos productos usados en la profilaxis en PCH se someten a procedimientos de doble inactivación viral, solvente-detergente y filtración, por lo que estos derivados plasmáticos ofrecen seguridad frente a infecciones causadas por el virus de la hepatitis B, hepatitis C y del VIH. A pesar de lo anterior, queda el riesgo de transmisión de priones, incluso con el proceso de nanofiltración, así como de virus emergentes (8, 16).

**TABLA II**  
RESUMEN DE LA EVALUACION DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA PROFILAXIS EN EL PERSONAS CON HEMOFILIA

| Evaluación              | Visita basal | Posterior a 5 exposiciones | Posterior a 20 exposiciones | Posterior a 50 exposiciones | Cada 3-6 meses | A los 5 años |
|-------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|--------------|
| Hematología             | X            | X                          | X                           | X                           | X              | X            |
| Hemoterapia             | X            |                            |                             |                             | X*             | X            |
| Ortopedia               | X            |                            |                             |                             |                |              |
| Factor VIII             | X            |                            |                             |                             |                |              |
| Búsqueda de Inhibidores | X            | X                          | X                           | X                           | X              | X            |
| Panel viral*            | X            |                            |                             |                             |                | X            |
| Imagen                  |              |                            |                             |                             |                | X            |

\*El grupo GLAITH recomienda evaluación anual

**Evaluación por imágenes.** Lo más importante es la evaluación del desarrollo de lesiones articulares. Una gran cantidad de evidencia ha demostrado que los pacientes sometidos a tratamiento profiláctico tienen una disminución significativa en el número de hemorragias y daño en las articulaciones (9). La evaluación se auxilia con la escala de Peterson para determinar el estado articular del paciente, sin embargo, no resulta muy útil para evaluar el efecto de la profilaxis en las PCH, por lo que el grupo GLAITH considera que si no existe alguna indicación clínica específica, no es necesario realizar evaluaciones rutinarias por imágenes.

**Calidad de vida:** El grupo GLAITH recomienda evaluar periódicamente la calidad de vida con herramientas de valoración desarrolladas específicamente para PCH tales como el Haemo-QoL y el *Canadian Hemophilia Outcomes – Kids Life Assessment Tool* (CHO-KLAT) (17,18). Para los adultos con hemofilia, pueden usarse el Hemophilia-QoL y el Hemolatin-QoL (17). Asimismo se han desarrollado encuestas para determinar los factores psicopatológicos de riesgo en PCH, sus creencias y actitud hacia su condición y su funcionamiento social que recomiendan hacer mayor énfasis en la atención de su salud mental y la de su entorno familiar (19,20).

En la Tabla II presentamos los criterios del grupo GLAITH para evaluar la eficacia y seguridad de la profilaxis en PCH. Para evaluar la seguridad del tratamiento profiláctico se recomienda la búsqueda mensual de inhibidores hasta llegar a 50 días de exposición y continuar cada 6 meses o, por lo menos, una vez al año. Los estudios de imagen se recomiendan si los pacientes han presentado más de dos episodios de hemartrosis en una misma articulación y las evaluaciones ortopédicas deben realizarse cada año. También es recomendable realizar un panel viral que incluya virus de la hepatitis B, hepatitis C y del VIH antes de iniciar el tratamiento de reemplazo y posteriormente cada año.

## Profilaxis secundaria

No existe consenso, en la escasa literatura disponible, acerca de la profilaxis secundaria. Esta puede ser temporal o a largo plazo. Se definen tres tipos de profilaxis secundaria: temprana: iniciada luego de los 3 años de edad o después de dos o más episodios de hemartrosis; tardía: que se inicia en la edad escolar o en la adolescencia y profilaxis secundaria en adultos (21). Se recomienda la implementación de profilaxis secundaria porque disminuye y detiene la hemorragia articular, evita la progresión del daño articular y mejora la calidad de vida de PCH (21).

**Dosis recomendadas y patrones de uso de la profilaxis secundaria:** La dosis y frecuencia de las infusiones deben ajustarse con base al fenotipo hemorrágico del paciente y a la farmacocinética individual (22). En un estudio Van den Berg reportó la comparación del tratamiento a demanda con la profilaxis en dosis intermedias o altas y demostró que los pacientes bajo profilaxis tuvieron un mejor estado articular, comparados con los que recibieron tratamiento a demanda. En este estudio, se analizaron dos regímenes de profilaxis, el holandés que emplea 15-25 UI/kg dos a tres veces a la semana en pacientes con hemofilia A y el sueco que emplea 25-40 UI/kg tres veces a la semana en pacientes con hemofilia A (23).

En profilaxis secundaria en niños se recomienda la dosis de 25 UI/kg 2-3 veces por semana. En profilaxis secundaria en adultos, se recomienda individualizar la dosis de acuerdo con el resultado de la evaluación clínica y farmacocinética, si está disponible. Se recomienda iniciar con dosis de 15-25 UI/kg, 2-3 veces por semana (24). Este esquema es el recomendado por el grupo GLAITH para profilaxis secundaria.

**Evaluación de la eficacia en profilaxis secundaria:** Los criterios de evaluación de la eficacia de la profilaxis secundaria, al igual que la primaria incluyen la frecuencia de presentación (ocurrencia) de hemartrosis y otros eventos

hemorrágicos; el desarrollo de inhibidores; el número de hospitalizaciones, consultas por urgencias y número de aplicaciones adicionales de tratamiento. Otros elementos de evaluación son la necesidad de apoyo con estudios por imágenes en el caso de articulaciones diana, control del dolor y mejoría de la función articular. El grupo GLAITH recomienda que la evaluación sea mensual, trimestral o semestral, de acuerdo con la conveniencia de cada país y las condiciones y evolución de las PCH evaluadas en forma individual. Es importante llevar un diario de infusiones, eventos y ausentismo escolar o laboral. Sólo los rastreos por resonancia magnética son capaces de demostrar una diferencia significativa en la evolución articular (25, 26).

**Dispositivos para acceso vascular en profilaxis:** Para el grupo GLAITH el acceso venoso periférico es el ideal. La vía central se recomienda únicamente en pacientes en quienes el acceso por vía venosa periférica no es posible. En caso de que sea necesaria la utilización de vía central, debe retirarse inmediatamente luego de que se haya garantizado un acceso periférico o en un plazo no mayor de 5 años. Es indispensable considerar en todo momento el riesgo de infecciones y trombosis asociadas con el catéter (27-29). El catéter venoso central implantable y de larga duración es el dispositivo de elección en caso de requerir un dispositivo para acceso venoso central (30).

#### 4. Tratamiento de la hemorragia aguda durante la profilaxis

La aparición de hemorragias en PCH que se encuentran bajo tratamiento profiláctico dependen de varios factores los cuales son: el cumplimiento del tratamiento y el horario de administración del mismo; el periodo acumulativo por semana que permanece el factor deficiente en el nivel mínimo (< 1%), la farmacocinética de cada paciente; la ocurrencia de hemorragias en pacientes en edades tempranas y que se asocian con un fenotipo grave, el desarrollo musculoesquelético, la actividad

física y la presencia de una articulación afectada (31-33).

El grupo GLAITH recomienda en caso de un episodio hemorrágico, en PCH en profilaxis, la infusión adecuada del factor deficiente, considerando el sitio y gravedad de la hemorragia, en dosis suficiente y por el tiempo necesario para lograr su resolución completa y reevaluar la profilaxis (21). Antes de iniciar el tratamiento debe tomarse una muestra de plasma para determinar la presencia de inhibidores.

Es importante actuar de inmediato ante el primer evento de hemorragia articular, puesto que la mayoría de los estudios publicados coinciden en un esquema que consiste en un tratamiento oportuno con el factor deficiente de 20-40 UI/kg en pacientes con hemofilia A y 30-40 UI/kg en pacientes con hemofilia B.

Si la hemartrosis es a tensión podría considerarse, de acuerdo a la experiencia del centro, realizar aspiración del contenido articular, idealmente por imagen ecográfica, previa administración de FVIII o FIX (según sea el tipo de hemofilia) en las dosis antes señaladas. Debe hacerse cada 12 a 24 horas, inmovilizando la articulación durante 24 horas, con aplicación local de hielo y fisioterapia a las 24 horas. La duración del tratamiento dependerá de la evaluación clínica, la meta es lograr la ausencia de contenido hemorrágico intraarticular. (31,32).

#### DISCUSIÓN

La profilaxis en niños con hemofilia grave puede prevenir las hemorragias que ponen en riesgo su vida, la enfermedad articular crónica, la discapacidad asociada a las anteriores y la necesidad de intervenciones quirúrgicas, contribuyendo a mejorar la salud y el bienestar de las PCH (14,16). Una ventaja adicional en los pacientes que reciben profilaxis primaria, a una edad temprana, es la asociación con una disminución en la probabilidad de desarrollar inhibidores (6, 34-37).

El esquema de profilaxis primaria debe ser iniciado por un médico hematólogo o un médico

que acredite el entrenamiento para esta finalidad, debe mantenerse por más de 46 semanas al año y debe hacerse seguimiento con la participación activa de un equipo multidisciplinario que garantice el abordaje integral del paciente para mejorar su calidad de vida. (18). El equipo multidisciplinario debe estar integrado por un médico hematólogo o un médico acreditado para el manejo de las PCH que, una vez realizado el diagnóstico inicial, realice el seguimiento del tratamiento y la coordinación del equipo que debe estar integrado por: cirujano ortopédico, médico fisiatra, técnico en fisioterapia, odontólogo, enfermera, trabajador social y un psicólogo (38-41).

La profilaxis secundaria es más costosa y puede realizarse a corto o a largo plazo. Los pacientes con artropatía de larga evolución y discapacidad pueden beneficiarse con el tratamiento profiláctico secundario si los episodios hemorrágicos recurrentes interfieren con el movimiento o el desempeño. Un periodo prolongado sin hemorragias puede mejorar la calidad de vida, el movimiento y la musculatura, lo que permite que estos pacientes se sometan a programas de fisioterapia más intensivos (21).

La profilaxis secundaria puede disminuir el número de episodios hemorrágicos en articulaciones y sistema nervioso central, aunque no puede revertir el daño existente. Además, permite la fisioterapia con la finalidad de mejorar la función de las articulaciones dañadas. Debe iniciarse profilaxis secundaria en toda PCH grave si se retrasó el inicio de la profilaxis primaria, es decir, aquellos que no cumplen los criterios para profilaxis primaria. Otro criterio para el inicio de la profilaxis secundaria es que debe indicarse en PCH moderada que presentan una frecuencia más alta de hemartrosis. La profilaxis secundaria puede ser eficaz para mejorar la artropatía y prevenir nuevas lesiones articulares, pero no en la prevención de la artropatía hemofílica (24, 42, 43). No existe consenso acerca de cuándo terminar la profilaxis secundaria a largo plazo.

En profilaxis secundaria, al igual que en la primaria, es recomendable incluir evaluaciones de

calidad de vida al comenzar la profilaxis y luego anualmente o cada período de tiempo establecido previamente por cada centro de tratamiento de hemofilia. Se utilizan las herramientas descritas anteriormente en evaluación de calidad de vida en profilaxis primaria (Haemo-QoL y CHO-KLAT en niños y Hemophilia-QoL y Hemolatin-QoL en adultos) (17).

Existe justificación sólida para la necesidad de implantar accesos venosos en pacientes bajo profilaxis. La disponibilidad de un acceso venoso adecuado es esencial para mantener un régimen de profilaxis con infusiones regulares y por tiempo prolongado. Aunque las venas periféricas son la mejor opción, este abordaje es poco común en niños muy pequeños y puede adoptarse el uso de dispositivos de acceso venoso central para garantizar la profilaxis. Debe tenerse en cuenta la opción más apropiada de acuerdo con varios factores como: la edad del niño, el cumplimiento del cuidador y el régimen de tratamiento prescrito, es decir, frecuencia de la infusión (27).

Estamos entrando en una era en la que cada vez es posible tratar a PCH individualmente, en lugar de tratar su condición. Para ser más eficaz, un protocolo de profilaxis debe adaptarse a la persona en función de su edad, patrón de sangrado, estado de las articulaciones, nivel y tiempo de la actividad física que realiza, título del factor de coagulación deficiente y, su capacidad de adherirse a un protocolo. Los regímenes profilácticos también deben ser lo suficientemente flexibles para cambiar con el tiempo a medida que cambian las circunstancias (44).

El manejo de la hemofilia se basa en una evaluación y tratamiento global que incluya no solo la corrección del factor deficiente sino también el manejo de todos los aspectos asociados en PCH (22,45). El grupo GLAITH considera, tal como está reportado en la literatura que el tratamiento profiláctico es el ideal en la actualidad para PCH debido a que se asocia con mejor pronóstico y menores complicaciones, como son las articulares agudas y crónicas (46). En el llamado a la acción para la región

latinoamericana, el grupo GLAITH recomienda los siguientes puntos: el establecimiento de un registro latinoamericano unificado; estudios prospectivos de costo efectividad y evaluación de criterios especialmente relacionados con profilaxis secundaria; realizar estudios comparativos de calidad de vida con y sin profilaxis en la región; promover la individualización del tratamiento; y buscar la implementación de profilaxis primaria y secundaria en forma global en Latinoamérica.

**El grupo GLAITH esta formado por los siguientes investigadores:**

*Mercedes Elena Mijares (Venezuela), Juan M. Acuña (Colombia), Mónica Martínez (Argentina), Mónica Hermida Cerqueira (Brasil), Verónica Soto (Chile), Sandra Garcés (Colombia), Carlos Carrera-Calero (Ecuador), Adolfina Bergés (México), Carlos Martínez-Murillo (México), Lidiane Andino (Paraguay), Gloria Chumpitaz (Perú), Ismael Rodríguez (Uruguay), Carlos Ramírez (Colombia), Mauro Ruben Davoli (Argentina), Apsara Boadas de Sánchez (Venezuela)*

#### AGRADECIMIENTOS

Este informe fue posible gracias al apoyo de Bayer HealthCare Pharmaceuticals. El contenido de este informe fue determinado por los autores, quienes garantizamos la independencia del informe y de las conclusiones del grupo. Las opiniones expresadas en esta publicación no reflejan necesariamente las del patrocinador. El grupo de trabajo no percibió honorarios.

#### REFERENCIAS

1. **Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL.** Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-544.
2. **Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, Bradley CS, Mc Limont M, Manco-Johnson M, Petrini P, van den Berg M, Feldman, BM.** Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia* 2006;12:518-525.
3. **Berntorp E, Shapiro AD.** Modern haemophilia care. *Lancet* 2012;379(9824):1447-1456.
4. **Evatt BL.** The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3):9-13.
5. **Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A.** Guidelines for the managing of hemophilia. *Haemophilia* 2012; 19:1-47.
6. **Feldman BM, Pai M, Rivard GE.** Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1228- 1236.
7. **De Podestá D, Ono F, De Oliveira GB, Almeida J, De Paula JC, Batista LV, Silva SB.** Orthopaedic evaluation in children with severe haemophilia A or B submitted to primary prophylaxis therapy in a coagulopathy treatment centre. *Haemophilia* 2011;17: 228-232.
8. **Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group.** A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (The ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011; 9(4):700-710
9. **Roosendaal G, Tekoppele JM, Vianen ME, Marijke H, Lafeber F, Bjlisma J.** Articular cartilage is more susceptible to blood induced damage at young than at old age. *J Rheumatol* 2000; 27:1740-1744.
10. **Witmer C, Presley R, Kuldarni R, Soucie MJ, Manno CS, Raffini L.** Associations between intracranial hemorrhage and prescribed

- prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol* 2011; 152:211–216.
11. **Shapiro AD, Donfield SM, Lynn HS, Cool VA, Stehbens JA, Hunsberger SL, Tonetta S, Gomperts ED:** Academic Achievement in Children with Hemophilia Study Group. Defining the impact of hemophilia: the Academic Achievement in Children with Hemophilia Study. *Pediatrics* 2001;108:e105.
  12. **Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R et al.** Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001; 7: 544–550.
  13. **Hay CR.** Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl. 2): 10–15.
  14. **Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A.** Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 129–135.
  15. **Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M.** Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derivate versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81(1):82-93.
  16. **Hoots WK, Nugent DJ.** Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A. *Thromb Haemost* 2006; 96: 433–440.
  17. **Remor E, Young NL, von Mackensen S, Lopatinas EG.** Disease-specific quality-of-life measurement tools for haemophilia patients. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl.4), 30-34.
  18. **Gringeri A, Von Mackensen S, Auerswald G, Mullinger M, Perez Garrido R, Kellerman E, Khair K, Lenk H, Vicariot M, Villar A, Wermes C; Haemo-QoL Study.** Health status and health-related quality of life of children with hemophilia from six West European countries. *Haemophilia* 2004;10 (Suppl 1):26-33.
  19. **Sarmiento S, Carruyo de Vizcaíno C, Carrizo E, Vizcaíno J, Arteaga-Vizcaíno M, Vizcaíno G.** Funcionamiento social en niños hemofílicos. Análisis de encuesta para determinar factores psicopatológicos de riesgo. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 53-59.
  20. **Carruyo-Vizcaíno C, Vizcaíno G, Carrizo E, Arteaga-Vizcaíno M, Sarmiento S, Vizcaíno-Carruyo J.** Actitud de los individuos hemofílicos hacia su enfermedad. *Invest Clin* 2004;45:257-264.
  21. **Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J.** A United Kingdom Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010;149:498-507.
  22. **Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S; International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group.** Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2011, 17, 2–10
  23. **Van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG.** Comparing outcomes of different treatment regimens for severe hemophilia. *Haemophilia* 2003; 9 (Suppl.1):27-31.
  24. **Blanchette VS.** Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010;16 (Suppl.5):181-188.
  25. **Fotiadis N, Ekonomou I, Haritanti A, Tsatra I, Athanassiou-Metaxa M, Dimitridis S.** The compatible MRI scoring system for staging of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008;14:866-867.
  26. **Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab IF.** Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging. *Am J Radiology* 1992;158:119-123.
  27. **Valentino LA, Ewenstein B, Navickid RJ, Wilkes MM.** Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:134-146.
  28. **Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM, Tarantino MD, Shapiro AD, Blanchette VS.** Consensus recommendations for use of central venous Access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 629-648.
  29. **Santagostino E, Mancuso ME.** Barriers to primary prophylaxis in haemophilic children: the issue of the venous access. *Blood Transfus* 2008;6(Suppl. 2):s12-s16.
  30. **Komvilaisak P, Connolly B, Naqvi A and Blanchette V.** Overview of the use of

- implantable venous access devices in the management of children with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12 (suppl. 6): 87-93
31. **Hang MX, Blanchette VS, Pullenayegum E, McLimont M, Feldman BM;** Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study Group. Age at first joint bleed and bleeding severity in boys with severe hemophilia A: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(5): 1067-9
  32. **Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Astermark J, Ewenstein B; rAHF-PFM Study Group.** Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 413-420.
  33. **Fischer K, Collins P, Björkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Ewenstein B.** Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia* 2011;17:433-438.
  34. **Morado MA, Villar Y, Jimenez V, Quintana M, Hernandez NF.** Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia* 2005; 11: 79–83.
  35. **Santagostino EM, Mancuso E, Rocino A.** Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol* 2005; 130: 422–8.
  36. **Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G.** Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109(11): 4693-4697
  37. **Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM.** Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109(11):4648-54.
  38. **International Forum Prophylactic treatment of patients with hemophilia A or haemophilia B.** *Vox Sanguinis* 2005; 88: 62-67.
  39. **Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A.** Prophylaxis in people with hemophilia. *Thromb Haemost* 2009;101:674-681.
  40. **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, Rodriguez-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.
  41. **Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, Lavigne-Lissalde G, Perez R, Richards M, Dolan G;** European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in hemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Hemophilia* 2011;17: 383-392.
  42. **Liou WS, Tu TC, Cheng SN, Chou TY, Lee CF, Lin TK, Chung MI, Cham TM.** Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia A: comparisons of cost and outcomes in Taiwan. *Haemophilia* 2011;17:45-54.
  43. **Valentino LA.** Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? *Haemophilia* 2004;10:147-157.
  44. **World federation of hemophilia** 2013 (<http://www.wfh.org/en/abd/prophylaxis/current-issues-in-prophylaxis>).
  45. **Ljung R, van der Berg M, Valentino LA, Manco-Johnson M.** The Fourth Annual Meeting of the International Network for Pediatric Hemophilia: current challenges and recommendations in the clinical care of children with hemophilia. *Transfus Med Hemother* 2010;37(4):209-212.
  46. **Lafeber FPGJ, Miossec P, Valentino LA.** Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 4): 3–9.