

Capítulo 5 AGENTES HEMOSTÁTICOS

Steven W. Pipe, Manuel Carcao, Kim Chew, Radoslaw Kaczmarek, Steve Kitchen, Johnny Mahlangu, Margareth C. Ozelo, Ekawat Suwantaraj, Jerzy Windyga, Glenn F. Pierce, Alok Srivastava

RECOMENDACIONES

5.1 | Introducción

Recomendación 5.1.1

Para pacientes con hemofilia, la FMH no expresa preferencia alguna por concentrados de factor de coagulación recombinantes por sobre CFC derivados de plasma.

• OBSERVACIÓN: La elección entre estas clases de productos debe realizarse con base en criterios locales que abarquen disponibilidad, costo y preferencias de los pacientes. ^{BC}

5.2 | Selección de productos

Recomendación 5.2.1

Para personas con hemofilia, la FMH recomienda el uso de productos que hayan sido aceptados por las agencias reguladoras oficiales responsables de la protección y la promoción de la salud pública, tomando en cuenta la calidad del plasma (es decir, pureza del producto) y el proceso de fabricación (es decir, inactivación/eliminación viral).

• OBSERVACIÓN: Un producto derivado de plasma fabricado mediante un proceso que incorpora dos etapas de reducción viral no debería considerarse automáticamente mejor que uno que solamente fue sometido a una etapa de inactivación viral. Si solamente se utiliza una etapa, esta debería, de preferencia, inactivar virus con y sin envoltura lipídica. Recientemente, los productos se fabrican usando dos procesos ortogonales de inactivación/eliminación viral.

• OBSERVACIÓN: Los concentrados de complejo protrombínico actuales deberían considerarse más seguros que productos anteriores debido a la inclusión de inhibidores de la coagulación, tales como heparina, antitrombina y proteínas C, S y Z. ^{BC}

5.3 | Concentrados de factor de coagulación (CFC)

Recomendación 5.3.1

Para personas con hemofilia A que reciben concentrados de FVIII que se beneficiarían con la optimización de la profilaxis, la FMH recomienda monitoreo farmacocinético individualizado.

• OBSERVACIÓN: Las concentraciones máximas de factor deberían medirse 15-30 minutos después de la infusión a fin de verificar la dosis calculada. La vida media plasmática puede determinarse a través de un análisis PK completo (de 10-11 muestras de sangre tomadas durante un periodo de 32-96 horas), o con muestras limitadas en combinación con modelos PK poblacionales. ^{BC}

Recomendación 5.3.2

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 FMH recomienda se considere el uso de la infusión continua.

• OBSERVACIÓN: La infusión continua podría generar una reducción en la cantidad total de concentrados de factor de coagulación usados y podría ser más rentable en pacientes con hemofilia grave. No obstante, esta comparación de rentabilidad puede depender de las dosis usadas para las infusiones en bolo continuas e intermitentes.

• OBSERVACIÓN: La infusión continua requiere el uso de bombas específicamente designadas y conocimientos sobre la estabilidad del CFC particular después de su reconstitución al usarse con el dispositivo de infusión, además de que debe monitorearse a los pacientes frecuentemente en caso de que fallara la bomba. ^{BC}

Recomendación 5.3.3

Para el tratamiento de la deficiencia de FIX en pacientes con hemofilia B, la FMH recomienda un producto que contenga solamente FIX, en vez de los concentrados de complejo protrombínico (CCP) que también tienen otros factores de coagulación, tales como los factores II, VII y X, algunos de los cuales podrían activarse durante la fabricación y podrían predisponer al paciente a tromboembolismos.

• OBSERVACIÓN: Los productos de FIX puros tienen un riesgo reducido de trombosis o coagulación intravascular diseminada, en comparación con lo observado con grandes dosis de CCP de antigua generación. ^{BC}

• OBSERVACIÓN: Los CCP actuales se consideran más seguros que productos anteriores debido a la inclusión de inhibidores de la coagulación, tales como heparina, antitrombina, y proteínas C, S y Z. No obstante, en casos de tratamiento intensivo (ej. manejo perioperatorio), factores de coagulación protrombóticos podrían acumularse en el plasma y podría incrementar el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Cuando se usan CCP en dosis elevadas para normalizar la concentración de FIX debería considerarse la tromboprofilaxis. ^{BC}

Capítulo 5 AGENTES HEMOSTÁTICOS

Recomendación 5.3.4

Para pacientes con hemofilia B que necesiten terapia prolongada con dosis elevadas se recomienda el uso de concentrados de FIX puros, en lugar de concentrados de complejo protrombínico. ^{BC}

Recomendación 5.3.5

Para pacientes con hemofilia B que se sometan a cirugía se recomienda el uso de concentrados de FIX puros, en lugar de concentrados de complejo protrombínico. ^{BC}

Recomendación 5.3.6:

Para pacientes con hemofilia B y enfermedad hepática se recomienda el uso de concentrados de FIX puros, en lugar de concentrados de complejo protrombínico. ^{BC}

Recomendación 5.3.7

Para pacientes con hemofilia B con trombosis previa o tendencia trombotica conocida se recomienda el uso de concentrados de FIX puros, en lugar de concentrados de complejo protrombínico. ^{BC}

Recomendación 5.3.8

Para pacientes con hemofilia B que utilizan de manera concomitante fármacos que se sabe tienen potencial trombogénico, entre ellos agentes antifibrinolíticos, se recomienda el uso de concentrados de FIX puros, en lugar de concentrados de complejo protrombínico. ^{BC}

Recomendación 5.3.9

Para personas con hemofilia B que reciben concentrados de FIX que se beneficiarían con la optimización de la profilaxis, la FMH recomienda monitoreo farmacocinético.

- OBSERVACIÓN: Las concentraciones máximas de factor deberían medirse 15-30 minutos después de la infusión a fin de verificar la dosis calculada. La vida media plasmática puede determinarse a través de un análisis PK completo (de 10-11 muestras de sangre tomadas durante un periodo de 1-2 semanas), o con muestras limitadas en combinación con modelos PK poblacionales. ^{BC}

Recomendación 5.3.10

Para pacientes con hemofilia A o B, no hay pruebas de ningún problema de seguridad clínica en personas con hemofilia para recomendar una preferencia entre los diferentes mecanismos de acción (ej. PEGilación, fusión-Fc, fusión-albúmina) usados para ampliar la vida media de los concentrados de factores de coagulación. ^{BC}

Recomendación 5.3.11

Los pacientes con hemofilia que cambian de concentrados de factor de coagulación de vida media estándar a concentrados de factor de coagulación de vida media prolongada generalmente requerirían una disminución en la frecuencia de las dosis, pero los productos de VMP también pueden usarse para mantener concentraciones mínimas más elevadas a fin de optimizar la profilaxis.

- OBSERVACIÓN: La dosificación basada en la farmacocinética, de acuerdo con las recomendaciones 5.3.1 y 5.3.9 permiten una profilaxis más individualizada. ^{BC}

5.4 | Agentes de desvío

Recomendación 5.4.1

Para personas con hemofilia A e inhibidores que requieren tratamiento para complicaciones de hemorragias agudas o cirugía, la FMH recomienda el uso de un agente de desvío.

- OBSERVACIÓN: Los agentes de desvío abarcan el factor VIIa recombinante activado y el concentrado de complejo protrombínico activado. ^{BC}

Recomendación 5.4.2

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores, con historial de reacción anafiláctica a concentrados de factor de coagulación de FIX, debe administrarse factor VIIa recombinante activado, ya que no puede usarse concentrado de complejo protrombínico activado. ^{BC}

Recomendación 5.4.3

La FMH recomienda considerar la profilaxis periódica para pacientes con hemofilia e inhibidores a fin de evitar episodios hemorrágicos. ^{BC}

Capítulo 5 AGENTES HEMOSTÁTICOS

5.5 | Otros productos de plasma

Recomendación 5.5.1

Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda enfáticamente que se dé preferencia al uso de concentrados de factores de la coagulación derivados de plasma o recombinantes viralmente inactivados, por sobre el crioprecipitado o el plasma fresco congelado.

- OBSERVACIÓN: La FMH apoya el uso de CFC por sobre el crioprecipitado o el PFC debido a preocupaciones sobre calidad, seguridad y eficacia. No obstante, la FMH reconoce la realidad de que estos últimos todavía se usan ampliamente en países de todo el mundo en los que constituyen las únicas opciones de tratamiento disponibles o asequibles. ^{BC}

Recomendación 5.5.2

Para pacientes con hemofilia no se recomienda el uso de plasma fresco congelado debido a preocupaciones sobre su seguridad y calidad.

- OBSERVACIÓN: No obstante, la FMH reconoce la todavía inevitable realidad de su uso continuo en algunas partes del mundo en las que constituye la única opción de tratamiento disponible o asequible. ^{BC}

Recomendación 5.5.3:

Para pacientes con hemofilia, no se recomienda el uso de crioprecipitado debido a preocupaciones sobre su seguridad y calidad.

- OBSERVACIÓN: El uso de crioprecipitado solamente puede justificarse en situaciones en las que no hay concentrados de factores de coagulación disponibles, ya que no existe una ventaja comprobada de su uso por sobre los CFC. Se recomienda enfáticamente el uso de procedimientos de inactivación viral, de estar disponibles. ^{BC}

5.6 | Otras opciones farmacológicas

Recomendación 5.6.1

Para pacientes con hemofilia A leve o moderada y para portadoras de la hemofilia A, la FMH recomienda considerar a la desmopresina (DDAVP) como una opción de tratamiento.

- OBSERVACIÓN: La FMH recomienda hacer una prueba con la DDAVP antes de su uso terapéutico, a fin de valorar la respuesta individual del FVIII. La decisión de utilizar DDAVP debe basarse en la actividad inicial del FVIII, el incremento logrado, y la duración del tratamiento requerido.

- OBSERVACIÓN: En general, los eventos adversos más comúnmente observados son taquicardia, enrojecimiento, temblor, molestia abdominal y dolor de cabeza, particularmente durante una infusión rápida, y la mayoría son leves y transitorios. No obstante, también podrían presentarse hipotensión y/o hiponatremia grave.

- OBSERVACIÓN: Para mujeres embarazadas durante el parto y el alumbramiento, la FMH recomienda precaución en el uso de la DDAVP, y esta debería evitarse en casos de preeclampsia y eclampsia.

- OBSERVACIÓN: Después de más de 3 días consecutivos de dosificación, la respuesta terapéutica podría disminuir (taquifilaxia) y el riesgo de complicaciones se incrementa; por ende, podrían necesitarse concentrados de factor de coagulación cuando se requieren concentraciones de factor elevadas durante un periodo prolongado. ^{BC}

Recomendación 5.6.2

Para adultos, la FMH recomienda que no se utilice DDAVP durante más de 3 días consecutivos y esto exclusivamente bajo estrecha supervisión. Si se administrara DDAVP dos veces en un solo día, las dosis subsecuentes deberían limitarse a una por día.

- OBSERVACIÓN: En general, los eventos adversos más comúnmente observados son taquicardia, enrojecimiento, temblor, molestia abdominal y dolor de cabeza, particularmente durante una infusión rápida. No obstante, también podrían presentarse hipotensión y/o hiponatremia grave.

- OBSERVACIÓN: Después de más de 3 días consecutivos de dosificación, la respuesta terapéutica podría disminuir (taquifilaxia) y el riesgo de complicaciones se incrementa; por ende, podrían necesitarse concentrados de factor de coagulación cuando se requieren concentraciones de factor elevadas durante un periodo prolongado. ^{BC}

Recomendación 5.6.3:

Para niños, la FMH recomienda no usar más de 1 dosis de DDAVP por día, durante no más de 3 días consecutivos.

- OBSERVACIÓN: En general, los eventos adversos más comúnmente observados son taquicardia, enrojecimiento, temblor, molestia abdominal y dolor de cabeza, particularmente durante una infusión rápida. No obstante, también podrían presentarse hipotensión y/o hiponatremia grave.

- OBSERVACIÓN: Después de más de 3 días consecutivos de dosificación, la respuesta terapéutica podría disminuir (taquifilaxia) y el riesgo de complicaciones se incrementa; por ende, podrían necesitarse concentrados de factor de coagulación cuando se requieren concentraciones de factor elevadas durante un periodo prolongado. ^{BC}

Capítulo 5 AGENTES HEMOSTÁTICOS

Recomendación 5.6.4

Para niños menores de 2 años, la FMH alerta que la DDAVP está contraindicada debido a un mayor riesgo de convulsiones, a consecuencia de la retención de agua e hiponatremia. ^{BC}

Recomendación 5.6.5

Para pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular o trombosis, la FMH recomienda que la DDAVP debería utilizarse con precaución debido al riesgo de tromboembolismo e infarto al miocardio. ^{BC}

Recomendación 5.6.6

Para pacientes con hemofilia, la FMH recomienda que los agentes antifibrinolíticos constituyen una valiosa alternativa para usarse solos o como terapia complementaria, particularmente para el control de hemorragias mucocutáneas (ej. epistaxis, hemorragias orales y gastrointestinales, y menorragia), y en casos de cirugía dental y erupción o pérdida de dientes.

• OBSERVACIÓN: Los antifibrinolíticos pueden utilizarse con dosis habituales de concentrados de factor de coagulación, incluso agentes de desvío. No obstante, no deberían usarse con concentrados de complejo protrombínico debido a un mayor riesgo de tromboembolismo. ^{BC}

Recomendación 5.6.7

Para pacientes con hematuria, la FMH no recomienda el uso de antifibrinolíticos, los cuales están contraindicados en estos pacientes debido a un mayor riesgo de uropatía obstructiva. ^{BC}

Recomendación 5.6.8

Para pacientes con insuficiencia renal, la FMH recomienda reducir la dosis de antifibrinolíticos y un monitoreo estrecho. ^{BC}

5.7 | Terapias sin factor de reemplazo

Recomendación 5.7.1

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores, la FMH recomienda el uso de emicizumab para la profilaxis periódica.

• OBSERVACIÓN: Para pacientes con hemofilia A sin inhibidores, la FMH recomienda que puede usarse emicizumab para la profilaxis periódica. ^{BC}