

OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA ATENCIÓN DE LA HEMOFILIA EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

Mammen Chandy

Departamento de Hematología
Christian Medical College Hospital
Vellore, India

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia

© World Federation of Hemophilia, 2005

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Editor de la serie
Dr. Sam Schulman

Índice

Introducción	1
Educación.....	1
Educar a la familia.....	1
Educar a trabajadores de la salud y médicos.....	2
Diagnóstico de laboratorio	3
Detección de portadoras y diagnóstico prenatal.....	3
Tratamiento y atención	3
Cuidados preventivos.....	3
Tratamiento de hemorragias articulares y musculares	4
Tratamiento de hemorragias que ponen en peligro la vida.....	5
Tratamiento de hemorragias en membranas mucosas (hemorragias gingivales y nasales)	5
Extracciones e higiene dental.....	5
Opciones farmacológicas para el control de hemorragias	6
Ácido tranexámico	6
Sellador (goma) de fibrina.....	6
Alginato de calcio	6
Desmopresina (DDAVP)	6
Factor de coagulación	7
Crioprecipitado y plasma.....	7
Danazol	7
Prednisona.....	8
Aminoglucósidos.....	8
Conclusión.....	8
Referencias.....	9

Opciones de tratamiento para la atención de la hemofilia en países en vías de desarrollo

Mammen Chandy

Introducción

Hoy día, en el mundo occidental, un niño con hemofilia puede recibir tratamiento adecuado que le permita llevar una vida casi normal. Rápidamente se establece un diagnóstico preciso, la familia recibe instrucción respecto al tratamiento y al niño se le administra factor de reemplazo ya sea como profilaxis o como terapia a demanda, en el hogar. Con este tipo de tratamiento, la mayoría de los niños con hemofilia (excepto la minoría que desarrolla inhibidores) puede ir a la escuela, disfrutar de los deportes y esperar hemorragias mínimas o nulas [1]. Este nivel de tratamiento es costoso. En Suecia, por ejemplo, cuesta 100 mil dólares estadounidenses al año proporcionar factor de reemplazo como profilaxis a un niño con hemofilia. No obstante, el costo de proporcionar tratamiento profiláctico a todos los niños con hemofilia del país representa sólo el 0.2% del presupuesto nacional para la salud [2].

No ocurre así en la mayoría de los países en vías de desarrollo donde, ante prioridades de salud más urgentes, los gobiernos no cuentan con los recursos para adquirir las cantidades necesarias de factor de coagulación y casi ningún paciente puede permitirse pagar su propio tratamiento, aun en el caso de la terapia a demanda en el hogar.

En estos casos, para el tratamiento de la hemofilia se utiliza toda opción que se encuentre disponible y que no requiera costosos productos de tratamiento. Esta monografía subraya las diversas opciones disponibles cuando los productos de tratamiento son extremadamente escasos y complementa una anterior monografía de la FMH, titulada *Tratamiento de problemas hemorrágicos en la hemofilia con recursos limitados*, de la doctora Shelby Dietrich [3].

Los tres principales problemas relacionados con el tratamiento de la hemofilia en países en vías de desarrollo son:

- conocimiento inadecuado;
- falta de instalaciones para un diagnóstico de laboratorio adecuado; y
- abastecimiento inadecuado de factor seguro y asequible.

No obstante, aun con una cantidad limitada de factor de coagulación, es posible mejorar las vidas de las personas con hemofilia en países en vías de desarrollo, utilizando algunos aspectos del “cuidado complementario” que se abordan en esta monografía.

Educación

Cuando los recursos son escasos, la educación constituye la clave del cuidado de la hemofilia. Este debe ser el énfasis principal al organizar los servicios para la atención de la hemofilia en países en vías de desarrollo. Lo anterior incluye educación para la persona con hemofilia y sus familiares, así como para proveedores de atención médica y población en general. No es algo costoso y mucha de la morbilidad relacionada con la hemofilia en países en vías de desarrollo puede reducirse si la persona con hemofilia, su familia y su médico saben lo suficiente acerca del trastorno. La página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), en www.wfh.org, constituye un buen recurso de información, tanto para proveedores de atención médica como para personas con hemofilia y sus familiares.

Educar a la familia

Luego de que el niño ha sido diagnosticado con hemofilia, la familia debería recibir una explicación detallada de la naturaleza de la enfermedad y sus bases genéticas. La publicación de la FMH, *Hemofilia en imágenes* [4], es un buen recurso para este fin.

La noticia de que su bebé tiene un trastorno genético con un riesgo de por vida de hemorragias para el cual “no existe cura” es

devastadora para los padres, y la familia requiere considerable apoyo y asesoramiento.

Después de que el niño ha sido diagnosticado, los padres deberían observar su hogar con nuevos ojos a fin de determinar lo que podrían ser nuevos peligros para su hijo.

Cuando el niño tenga menos de tres años de edad, los padres deberían:

- dormir al niño sobre un colchón al ras del suelo, en lugar de una cama, cuando la persona que lo cuida se encuentra ocupada en otra parte de la casa;
- en una casa de dos pisos, asegurarse de que la parte alta de la escalera está bloqueada con una verja de seguridad, cuando el niño se encuentre en el segundo piso;
- verificar que los juguetes no tengan contornos filosos y asegurarse de que el niño no tenga acceso a instrumentos afilados, como tijeras; y
- usar casco, así como protectores para rodillas y codos, a fin de evitar hemorragias.

Un niño con hemofilia no debe recibir inyecciones intramusculares. Las vacunas por lo general se aplican de este modo, pero también pueden aplicarse bajo la piel (subcutáneas). Los niños con hemofilia deberían recibir todas las vacunas de manera subcutánea, con una aguja calibre 26 y, al terminar, aplicar presión firme durante 3 a 5 minutos en el lugar de la inyección.

Cuando el niño tenga más de tres años:

- hasta que pueda mantener el equilibrio en la bicicleta, use brazos de apoyo o estabilizadores con ruedas a ambos lados de la bici, de modo que el niño no se caiga, y haga que el niño utilice siempre un casco;
- evite deportes de contacto; en su lugar, anime al niño a practicar natación, badminton o tenis de mesa.

Cuando el niño vaya a la escuela, recuerde:

- siempre informar al director y a su maestro(a) que el niño tiene un trastorno de la coagulación; y
- haga arreglos para que realice actividades adecuadas durante el periodo de juegos.

Living with Haemophilia (Vivir con hemofilia), del doctor Peter Jones [5], constituye un excelente recurso informativo sobre la hemofilia y su tratamiento. Debería ser una lectura indispensable no sólo para personas con hemofilia y sus familiares, sino también para profesores, trabajadores de la salud y médicos.

Educación a trabajadores de la salud y médicos

La mayoría de los médicos de países en vías de desarrollo no tienen suficiente información para el tratamiento de un niño con un trastorno de la coagulación. Esto puede mejorarse de la siguiente manera:

- incluyendo un módulo sobre hemostasia y prevención y tratamiento de hemorragias en los cursos de licenciatura de todas las escuelas de medicina;
- contando con lineamientos para el tratamiento de la hemofilia, como las *Directrices para el tratamiento de la hemofilia*, de la FMH [6].

Los hematólogos de países en vías de desarrollo deberían aprovechar todas las oportunidades (seminarios, conferencias) para instruir a otros profesionales médicos sobre hemostasia y el diagnóstico y tratamiento de trastornos de la coagulación.

Los puntos clave que los trabajadores de la salud deben recordar son:

- Tratar las hemorragias rápidamente (en un lapso de dos horas, de ser posible) para una recuperación más rápida y para prevenir daños permanentes ulteriores.
- Evitar inyecciones intramusculares, flebotomías difíciles y punciones arteriales.
- Los pacientes deberían evitar medicamentos que afecten la función plaquetaria, en particular ácido acetilsalicílico (AAS o aspirina) y anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), excepto ciertos inhibidores COX-2.
- Los episodios hemorrágicos en cabeza, cuello, tórax y regiones gastrointestinal y abdominal ponen en peligro la vida y deberían recibir tratamiento inmediato con concentrados de factor de coagulación, si éstos se encuentran disponibles.

Diagnóstico de laboratorio

En países desarrollados, el diagnóstico correcto de un trastorno de la coagulación puede ofrecerse a un costo de 20 dólares estadounidenses, si se dispone de servicios de laboratorio básicos. Estos servicios pueden establecerse a escala regional con recursos limitados, pero la capacitación del personal técnico y el control de calidad son indispensables. La FMH ofrece talleres de capacitación de laboratorio y administra un esquema externo de seguridad de la calidad a fin de ayudar a mejorar las habilidades de laboratorio. El manual de laboratorio de la FMH, *Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación* [7], es un útil recurso que describe las técnicas y métodos básicos de varias pruebas y ensayos de coagulación.

El tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y el conteo plaquetario son las pruebas de detección básicas para cualquier persona que se sospeche padezca un trastorno de la coagulación. Si estos resultados son anormales, debería referirse al paciente a un centro de tratamiento de hemofilia que pueda realizar un diagnóstico completo con dosaje del factor, detección de inhibidores y, en caso necesario, estudios de la función plaquetaria.

Detección de portadoras y diagnóstico prenatal

En países desarrollados, donde la atención de la hemofilia ha avanzado hasta el punto en que un niño puede llevar una vida casi normal con terapia segura y eficaz, la detección de portadoras y el diagnóstico prenatal pueden ser menos importantes. Sin embargo, estos servicios son necesarios en países en vías de desarrollo a fin de que las personas y sus familias puedan ser evaluadas, informadas de su condición de portadoras, y para que se les permita tomar una decisión informada respecto a si se arriesgarán o no a tener un bebé con hemofilia.

Si hay un miembro de la familia afectado, entonces el defecto molecular puede confirmarse fácilmente mediante un estudio de ADN en la persona con hemofilia. Esta información se utiliza para determinar si la mujer miembro de la familia es portadora.

Si la portadora insiste en contar con diagnóstico prenatal porque está segura de que no quiere un bebé con hemofilia, se realiza entonces una biopsia de vellosidades coriónicas a las 8-10 semanas de gestación y los tejidos se someten a pruebas de ADN para confirmar si el bebé es normal, una portadora, o está afectado. Si el bebé está afectado, entonces se puede poner fin al embarazo. Es posible proporcionar un diagnóstico molecular del defecto genético en las hemofilias A y B mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP), de electroforesis en gel sensible a la conformación, y de secuenciamiento, a un costo de 50 dólares estadounidenses [8]. En los países en vías de desarrollo deben establecerse centros de referencia que puedan proporcionar servicios genéticos para la hemofilia y estos servicios deben ampliarse a otros trastornos de la coagulación poco comunes.

Tratamiento y atención

Dado que la terapia de reemplazo de factor es escasa en países en vías de desarrollo, se requieren otras opciones para el tratamiento y la prevención de hemorragias.

Cuidados preventivos

El objetivo debería ser la prevención de hemorragias. Mantenerse saludable también ayuda a evitar hemorragias. Esto comprende:

- hacer ejercicio cotidianamente a fin de mantener músculos fuertes, proteger las articulaciones y mejorar la condición física;
- usar equipo protector (cascos, rodilleras, coderas) adecuado para la actividad o deporte practicados;
- someterse a revisiones médicas periódicas que incluyan exámenes de articulaciones y músculos;
- es recomendable aplicarse todas las vacunas, incluyendo aquéllas contra hepatitis A y B;
- mantener un peso corporal saludable a fin de evitar una carga adicional para las articulaciones; y
- evitar deportes de contacto, pero fomentar la natación y el ciclismo con el equipo adecuado. Para deportes recomendables, consulte la publicación *¡Atrévete!*, de la FMH [9].

La fisioterapia, para desarrollar músculos fuertes y así prevenir hemorragias articulares, es

un componente importante de la atención de la hemofilia en países en vías de desarrollo.

Todos los pacientes y sus familias deberían tener un libro de ejercicios sencillos y, conforme crece, el niño debería aprender que el ejercicio cotidiano, aun si no hay hemorragias, es la mejor medida preventiva. La publicación *Physiotherapy in Hemophilia-Exercises to Do at Home*, de Genny Dwyer y Alicia Hosking [10], incluye información detallada al respecto. Estos ejercicios no requieren de ningún equipo costoso, son muy sencillos y, si se ejecutan cotidianamente, pueden marcar una gran diferencia.

Tratamiento de hemorragias articulares y musculares

Cuando la terapia de reemplazo de factor no constituye una opción factible, las hemorragias pueden recibir tratamiento mediante primeros auxilios (reposo, hielo y compresión) y analgésicos. Los primeros auxilios deberían iniciarse tan pronto como sea posible a fin de limitar la dimensión de la hemorragia y del daño.

Primeros auxilios

Reposo: Descanso en la postura de función (un cabestrillo para cualquier hemorragia en extremidades superiores y reposo en cama para hemorragias en extremidades inferiores. No debe moverse la articulación que presenta la hemorragia ni apoyarse (caminar) en ella.

Hielo: Datos del campo de la medicina del deporte y un estudio experimental con ratas demuestran que la terapia con hielo ayuda a disminuir la inflamación e hinchazón al reducir la interacción leucocito-endotelio [11]. El hielo debe aplicarse de manera intermitente, por encima de una toalla húmeda, durante periodos de 5 minutos, para lograr una reducción de 10 a 15° C en la temperatura de los tejidos más profundos. No debe aplicarse hielo directamente sobre la piel ya que esto puede “quemarla”.

Técnica de aplicación de hielo

- Coloque cubos de hielo en un lienzo y tritúrelos.
- Aplique sobre la zona usando una toalla húmeda gruesa para proteger la piel.
- Aplique durante 5 minutos.
- Retire durante 10 minutos y repita la aplicación.

Compresión: Las articulaciones pueden envolverse con un vendaje tensor o con una media elástica. Esta suave presión puede ayudar a limitar la hemorragia y brindar apoyo a la articulación. En caso de hemorragias musculares, use la compresión cuidadosamente si hay sospecha de lesión de un nervio.

Analgésicos

El acetaminofeno (paracetamol) puede usarse en el hogar para aliviar el dolor agudo. Si el dolor no cede usando sólo acetaminofeno, puede agregarse sólo uno de los siguientes medicamentos: propoxifeno, codeína, buprenorfina o tramadol. Consulte el cuadro 1 para las dosis.

Deben evitarse la aspirina y los AINE.

Cuadro 1

FÁRMACO	DOSIS ADULTOS	DOSIS PEDIÁTRICA
Acetaminofeno (Paracetamol)	500mg -1 g cada 4-6 horas	10-15 mg/kg cada 4-6 horas (disponible como jarabe)
Si el dolor no se alivia sólo con el acetaminofén, agregue <u>uno</u> de los siguientes:		
Propoxifeno	65 mg cada 4-6 horas	No recomendado para niños
Codeína	180-200 mg cada 4-6 horas	0.5 -1 mg/kg cada 4 horas
Buprenorfina	0.8 mg cada 6 horas sublingual	No recomendado para niños
Tramadol	50-100 mg cada 6 horas	No recomendado para niños

Concentrados de factor

Cuando haya factor disponible, una sola dosis de factor VIII o factor IX (10 UI/kg) puede ser adecuada para detener la hemorragia [12]. Si no hay concentrados disponibles, pueden administrarse dos bolsas de crioprecipitado para la deficiencia de factor VIII, o una unidad de plasma (250 ml) para la deficiencia de factor IX.

Rehabilitación

Una vez que el dolor y la inflamación hayan desaparecido, es muy importante iniciar la fisioterapia, primero con ejercicios estáticos. La atrofia muscular progresiva provoca inestabilidad articular y hemorragias articulares

recurrentes, lo que puede generar artropatía hemofílica crónica con engrosamiento de la sinovial y posterior destrucción de la superficie articular. En muchos pacientes, esto puede prevenirse mediante la fisioterapia.

El uso de apoyos para caminar (muletas, bastón) también puede ayudar a acelerar la recuperación.

El ejercicio diario para mejorar la fortaleza muscular y mantener la movilidad articular puede reducir considerablemente la frecuencia de las hemorragias y el daño que causan.

Hemorragias articulares crónicas

Una vez que un paciente desarrolla episodios hemorrágicos recurrentes en una articulación específica (articulación diana), el daño permanente se inicia y empeora con cada episodio hemorrágico. Durante las primeras etapas, la sinovial se inflama de manera crónica y termina por hipertrofiarse, ocasionando que la articulación se vea enormemente inflamada. Si las hemorragias recurrentes continúan y no se controlan por otros medios, debería considerarse la sinovectomía.

La sinovectomía radioisotópica es el procedimiento más eficaz y menos invasor. Es el método que presenta menos efectos secundarios y se realiza de manera ambulatoria. La fisioterapia de seguimiento requerida es mínima o nula. Se necesita una cantidad mínima de factor de coagulación.

Tratamiento de hemorragias que ponen en peligro la vida

Los episodios hemorrágicos en cabeza, cuello, tórax y regiones gastrointestinal y abdominal pueden poner en peligro la vida y deben recibir tratamiento inmediato con concentrados de factor.

Tratamiento de hemorragias en membranas mucosas (hemorragias gingivales y nasales)

Siempre que se forma un coágulo, el cuerpo trata de disolverlo dentro del vaso sanguíneo para que pueda restaurarse el flujo sanguíneo. Este proceso de disolución de coágulos llamado fibrinólisis es muy activo en las superficies de las membranas mucosas. En personas con

hemofilia, este proceso puede evitar que cese una hemorragia. La fibrinólisis puede inhibirse con medicamentos y, de éstos, el ácido tranexámico es el de uso más común.

Uso del ácido tranexámico para el control de hemorragias orales en la hemofilia

1. Triturar dos tabletas de 500 mg en 10 ml de agua.
2. Mantener la solución en la boca durante el mayor tiempo posible (aproximadamente 5 minutos).
3. Tragar la solución.

Para niños muy pequeños, la tableta puede transformarse en una pasta y aplicarse directamente en el lugar de la hemorragia.

La mayoría de las hemorragias en membranas mucosas pueden controlarse con el uso adecuado de este agente. Dado que el medicamento es absorbido por la membrana mucosa bucal y después secretado en la saliva, la hemostasia se logra mejor por medio de un enjuague bucal que si se traga la tableta. En donde no hay enjuague bucal disponible, se puede disolver las tabletas en 10 ml de agua, mantener la solución en la boca tanto tiempo como sea posible y luego tragarla. Para adultos se administra 1 gr cada 6 horas, y la dosis para niños es de 20 mg/kg.

Las hemorragias nasales pueden controlarse colocando suavemente en la ventana nasal una gasa remojada en una solución de ácido tranexámico preparada a partir de la tableta, como para el caso de la hemorragia gingival. Cuando la hemorragia nasal ha cesado, la gasa debe saturarse completamente con solución salina y retirarse suavemente. La hemorragia se reiniciará si la gasa se retira con fuerza, por lo que debe estar tan remojada con solución salina para que literalmente se caiga por sí sola.

Extracciones e higiene dental

Los pacientes con hemofilia en países en vías de desarrollo deben reconocer muy tempranamente que la higiene dental es extremadamente importante. El cepillado cotidiano de los dientes dos veces al día, aun si hubiera un leve sangrado, ayudará a prevenir caries dentales.

Las extracciones dentales pueden realizarse con una sola dosis de 15 unidades/kg de factor VIII

y ácido tranexámico (véase la dosis arriba), administrada antes de la extracción y durante 5 días después de la misma [13].

El sellador de fibrina puede evitar hemorragias luego de una extracción dental y reducir la necesidad de administración de factor de coagulación.

Opciones farmacológicas para el control de hemorragias

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que inhibe la activación del plasminógeno a plasmina. propicia la estabilidad de los coágulos y sirve como terapia auxiliar en la hemofilia. Es útil para el control de hemorragias en superficies mucosas (e.g., hemorragias orales, epistaxis, menorragia) en la hemofilia (para dosis, consulte la sección "Tratamiento de hemorragias en membranas mucosas").

En un estudio de Sindet-Pedersen et al, se dividió al azar a 29 pacientes que tomaban anticoagulantes orales después de una cirugía cardíaca: antes de una extracción dental, 19 recibieron tratamiento con una solución al 4.8% de ácido tranexámico como enjuague bucal, y 20 recibieron un placebo. Sólo hubo un episodio hemorrágico en el grupo que recibió tratamiento, en comparación con 10 episodios en el grupo que tomó el placebo [14, 15].

Sellador (goma) de fibrina

El sellador de fibrina tiene propiedades hemostáticas, selladoras y curativas. Se forma al mezclar fibrinógeno y trombina, lo que imita la última fase del proceso en cascada de coagulación de la sangre. Un coágulo de fibrina de semi-rígido a rígido se consolida y adhiere al lugar de la aplicación y funciona como agente sellador que impide el paso de fluidos, para detener la hemorragia [16].

El sellador de fibrina puede utilizarse para extracciones dentales [17], circuncisiones [18] y para detener hemorragias de membranas mucosas. Los selladores de fibrina disponibles en el mercado (Tisseel -Baxter, Beriplast - Aventis) son extremadamente caros, a razón de 130 dólares estadounidenses por un paquete de 1 ml.

No obstante, se puede diseñar un sencillo sistema de administración, utilizar crioprecipitado como fuente de fibrinógeno y "fabricar" sellador de fibrina a un costo mucho menor [19].

Método para la fabricación doméstica de sellador de fibrina

1. En una jeringa se toman 7 ml de crioprecipitado húmedo con 3 ml de una solución de 500 mg/10 ml de ácido tranexámico.
2. En la otra jeringa se toma trombina bovina en 10 ml de agua para inyección, en concentración de 50-1000 unidades/ml, con 6 ml de cloruro de calcio y 100 mg de gentamicina.
3. Las dos jeringas se fijan a un sistema de administración dual que inyecta simultáneamente el contenido de ambas jeringas al sitio quirúrgico o de la hemorragia.

Alginato de calcio

Existen varios agentes hemostáticos secos. Los marinos y los recolectores de algas conocen desde hace mucho tiempo las propiedades del alginato de calcio para detener hemorragias y sanar heridas. El alginato de calcio es un polisacárido que puede extraerse de algas pardas, cuyas fibras pueden transformarse en gasas. Cuando este material entra en contacto con los fluidos biológicos, el alginato de calcio intercambia sus iones de Ca^{++} con iones de Na^+ de sangre y geles. Varios estudios han demostrado el efecto hemostático de este material que puede utilizarse para curar epistaxis.

Desmopresina (DDAVP)

La desmopresina es un análogo sintético de la hormona natural arginina-vasopresina1-deamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP). Provoca la liberación de factor von Willebrand (FvW) de sitios de almacenamiento endógenos en las células endoteliales y es eficaz para casos de hemofilia leve/moderada y enfermedad von Willebrand (EvW) tipo 1, pero no es eficaz para los tipos 2 y 3 de la EvW, dado que no hay FvW funcional. Está contraindicado para la EvW tipo 2B y para la pseudo EvW.

Su principal ventaja es que es económica y no conlleva riesgo de infecciones virales transportadas por la sangre. El efecto dura de 6 a 8 horas y en un paciente determinado es consistente en ocasiones diversas. Está

disponible en presentaciones intranasal o intravenosa (IV). La potencia de la preparación IV es de 4 µg/ml y también puede administrarse de manera subcutánea, con el mismo efecto. Dentro de los 15 a 30 minutos posteriores a la administración se presenta un incremento de 2 a 6 veces en la actividad del FvW y en la concentración de factor VIII. La dosis usual es de 0.2-0.3 µg/kg por vía IV en un volumen de 50 a 100 ml, durante 30 minutos. La inyección subcutánea se administra con la misma dosis y un volumen de <1.5 ml/sitio.

Hay dos preparaciones intranasales disponibles: una de 100 µg/ml, para el tratamiento de la diabetes insipidus (no produce un incremento importante en la concentración de FvW); y otra de 1.5 mg/ml, para el tratamiento de la EvW (administrada como 2.5 ml que contienen 25 dosis de 150 µg). La dosis intranasal para pacientes de <50 kg es de 150 µg (una inhalación), y para pacientes de más de 50 kg, 300 µg (dos inhalaciones).

Treinta minutos después de la aplicación debe verificarse el tiempo de sangría a fin de documentar su eficacia. La dosis intranasal produce un efecto equivalente al de la preparación IV.

Los principales efectos secundarios de la desmopresina incluyen: rubefacción, retención de líquidos, hiponatremia, actividad epiléptica en niños, trombocitopenia en EvW tipo 2B y tipo plaquetario, palpitaciones, y retortijones abdominales. Con dosis repetidas puede presentarse taquifilaxia. No debe administrarse desmopresina a personas con enfermedad arterial coronaria, personas ancianas y mujeres embarazadas.

La desmopresina puede utilizarse para controlar hemorragias menores y menorragia en casos de EvW. Debería administrarse ácido tranexámico de manera concurrente, ya que la desmopresina también libera a los activadores de plasminógeno de las células endoteliales [20]. El tiempo de cierre plaquetario (TCP) puede ser una buena forma de vigilar la respuesta a la desmopresina en la EvW tipo 1 [21, 22].

Factor de coagulación

La administración de cierta cantidad de concentrados de factor de coagulación seguros y

asequibles es indispensable en casos de cirugía y hemorragias mayores. Las hemorragias que ponen en peligro la vida, en el sistema nervioso central (SNC), vías respiratorias superiores, etc. no pueden recibir tratamiento adecuado sin concentrados de factor de coagulación. En países en vías de desarrollo, las estrategias con bajas dosis para cirugías han demostrado ser eficaces, con tasas de hemorragia aceptables [23].

Cuando en países en vías de desarrollo la compra de grandes cantidades de factor se negocia a través de los gobiernos, es posible obtener concentrados de pureza intermedia a un precio de 10 a 20 centavos de dólar estadounidense por unidad.

Crioprecipitado y plasma

El crioprecipitado, el plasma fresco congelado (PFC) y el plasma desprovisto de crioprecipitado constituyen las únicas opciones de tratamiento disponibles en muchos países en vías de desarrollo. No obstante, por lo general no son tratados para eliminar virus transmitidos por la sangre. (Es posible aplicar ciertas formas de tratamiento virucida a los paquetes de PFC, y se recomienda el uso de paquetes tratados). Debido al riesgo de transmisión de enfermedades, el uso de plasma y crioprecipitado que no han sido inactivados viralmente debería considerarse una medida temporal hasta poder contar con cantidades adecuadas de concentrados de factor seguros.

Danazol

En un estudio de Gralnik et al, se administraron 200 mg de danazol 3 veces al día a 4 adultos: 2 con hemofilia A y 2 con hemofilia B. En los pacientes con hemofilia A, la concentración de factor VIII se incrementó de 1-3% a 3-8%, y en los pacientes con hemofilia B, la concentración de factor IX se incrementó de 5% a 14%. Las concentraciones se presentaron a los 5-7 días y alcanzaron su punto máximo a los 7-13 días [24]. La administración a corto plazo de este agente puede ser útil después de una hemorragia en el SNC, cuando el riesgo de recaída es elevado, y para una articulación diana con hemartrosis recurrente. También se usa para controlar hemorragias uterinas resistentes al tratamiento, en mujeres con EvW.

Prednisona

La hematuria macroscópica del tracto urinario superior; es decir, la que se origina en los riñones, puede curarse con corticosteroides. Esto se demostró en una serie de casos en 1965 [25], y también hay experiencias anecdóticas positivas de otros centros. No obstante, un estudio más reciente no pudo demostrar ningún beneficio al agregar corticosteroides al tratamiento con concentrado de factor [26]. El tratamiento puede administrarse como 0.5 mg de prednisona por kg de peso corporal, diariamente, durante cinco días; enseguida, 0.25 mg/kg durante otros cinco días. Las ventajas de la prednisona en comparación con los concentrados de factor son un costo mucho menor y ausencia de cólico renal causado por coágulos sanguíneos que se eliminan a través del uréter.

Aminoglucósidos

La gravedad clínica de la hemofilia depende de la naturaleza de las mutaciones subyacentes. Las mutaciones interruptoras representan cerca del 11.5% de todos los casos de hemofilia A y B, dando lugar a un codón finalizador prematuro. Además, 5% de las mutaciones son desplazamientos del marco de lectura que posiblemente dan lugar a un codón finalizador prematuro. Un ligero incremento en la concentración de factor (>1% de la actividad coagulante normal) puede generar una mejoría clínica notable.

Los aminoglucósidos, como la gentamicina, pueden incrementar las concentraciones de factor en pacientes con mutaciones puntuales, particularmente en aquéllos con mutaciones interruptoras/de marco de lectura, debidas a codones finalizadores prematuros. Los aminoglucósidos funcionan por incorporación de aminoácidos alternos en codones finalizadores y, por ende, producen cierta cantidad de proteína funcional normal. La eficacia de 'interpretación de la secuencia' depende del tipo de codón finalizador (TAA, TAG, TGA).

Se ha demostrado la eficacia de los aminoglucósidos en casos de fibrosis quística y distrofia muscular de Duchenne. Actualmente se realizan pruebas experimentales en pacientes con hemofilia en dosis de 7.5 mg/kg/día para niños y 5 mg/kg/día para adultos, durante 14 días.

Los efectos secundarios incluyen colonización con organismos resistentes y toxicidad renal y auditiva, los cuales deben vigilarse estrechamente. Estos medicamentos pueden elevar a corto plazo las concentraciones de factor a fin de cubrir periodos específicos, como la fisioterapia posterior a una cirugía. El uso de aminoglucósidos y pequeñas moléculas similares todavía se encuentra en fase experimental; sólo se ha probado en modelos de ratas [27] y en estudios clínicos limitados [28], por lo que no puede recomendarse su uso fuera de un estudio clínico.

Conclusión

Aun con una cantidad limitada de concentrados de factor de coagulación, es posible mejorar las vidas de las personas con hemofilia en países en vías de desarrollo, mediante educación, prevención y cuidados complementarios. Las organizaciones nacionales de hemofilia de países en vías de desarrollo tienen un importante papel que desempeñar para incrementar la conciencia, educación y apoyo familiar de pacientes con hemofilia. Médicos y otros proveedores de cuidados para la salud pueden maximizar la atención a través de la coordinación de un plan nacional de servicios para la hemofilia que ponga énfasis en educación, fisioterapia, diagnóstico de laboratorio y medidas sencillas para el tratamiento de hemorragias, junto con un abasto de concentrados seguros [29]. Lo anterior contribuirá de manera importante a mejorar las vidas de personas con hemofilia en países en vías de desarrollo [30, 31].

Referencias

1. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, & Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients – a long term follow-up. *J of Int Med* 1997; 241(5):395-400.
2. Berntorp E. Correspondencia. Malmö, Suecia, 1998.
3. Dietrich S. *Tratamiento de problemas hemorrágicos en la hemofilia con recursos limitados*, serie Tratamiento de la hemofilia, monografía No. 1, Montreal, Canadá: FMH, 1996, revisado 2004. Puede descargarse gratuitamente en www.wfh.org.
4. Federación Mundial de Hemofilia. *Hemofilia en imágenes*, Montreal, Canadá: FMH, 2005. versión electrónica disponible en www.wfh.org.
5. Jones P. *Living with Haemophilia*, 5th Edition, Oxford, RU: Oxford University Press, 2002.
6. Jayandharan G, Shaji RV, Chandy M, Srivastava A. Identification of factor IX gene defects using a multiplex PCR and CSGE strategy—a first report. *Thromb Haemost* 2003; 1(9):2051-4.
7. Kitchen S, y McCraw A, para el Comité de Ciencias de Laboratorio de la FMH. *Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación*. Montreal, Canadá: FMH, 2000. Puede descargarse gratuitamente en www.wfh.org.
8. Federación Mundial de Hemofilia. *Directrices para el tratamiento de la hemofilia*, Montreal, Canadá: FMH, 2005. Puede descargarse gratuitamente en www.wfh.org.
9. Jones P, Buzzard B, Heijnen L. *Go for It: Guidance on Physical Activity and Sports for People with Haemophilia and Related Disorders*, Montreal, Canadá: FMH, 1998.
10. Dwyer G, & Hosking A. *Physiotherapy in Haemophilia - Exercises to Do at Home*, Adelaide, Australia: Education Resource Centre of Adelaide Medical Centre for Women and Children.
11. Mac Auley DC. Ice therapy: how good is the evidence? *Int J Sports Med* 2001; 22(5):379-84.
12. Weiss AE. Doses of factor VIII for hemophilic bleeding. *N Engl J Med* 1977; 297(22):1237-8.
13. Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Zerbinati P, Girolami A. Proposal of a standard approach to dental extraction in haemophilia patients. A case-control study with good results. *Haemophilia* 2000; 6(5):533-6.
14. Sindet-Pedersen S. Distribution of tranexamic acid in plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing - a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1987; 27(12):1005-8.
15. Sindet-Pedersen S. et al. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989; 320(13):840-3.
16. Burnouf T, Radosevich M, Goubran HA. Hemoderivados hemostáticos locales: sellador de fibrina y gel de plaquetas, Montreal, Canadá: FMH, 2004. Puede descargarse gratuitamente en www.wfh.org.
17. Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U. Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75(3):280-2.
18. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995; 74(1):486-92.
19. Isarangkura P, Chiewsilp P, Chuansumrit A, Suwannuraks M, Keorochana S, Attanawanich S, Tardtong P, Martinowitz U, Horoszowski H. Low cost locally prepared fibrin glue for clinical applications: report of 145 cases. Committee of Bangkok International Hemophilia Training Centre. *J Med Assoc Thai* 1999; 82 (Suppl 1):S49-56.
20. Lethagen S. Desmopressin in mild hemophilia A: indications, limitations, efficacy, and safety. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(1):101-6.

21. Leissingner C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7(3):258-66.
22. Favaloro EJ, Kershaw G, Bukuya M, Hertzberg M, Koutts J. Laboratory diagnosis of von Willebrand disorder (vWD) and monitoring of DDAVP therapy: efficacy of the PFA-100 and vWF:CBA as combined diagnostic strategies. *Haemophilia* 2001; 7(2):180-9.
23. Srivastava A, Chandy M, Sunderaj GD, Lee V, Daniel AJ, Dennison D, Nair SC, Mathews V, Anderson G, Nair A, Moses BV, Sudarsanam A. Low-dose intermittent factor replacement for post-operative haemostasis in haemophilia. *Haemophilia* 1998; 4(6):799-801.
24. Gralnick HR & Rick ME. Danazol increases factor VIII and IX in classical hemophilia and Christmas disease. *N Engl J Med* 1983; 308(23):1393-5.
25. Abildgaard CF, Simone JV, Schulman I. Steroid treatment of hemophilic hematuria. *J Pediatr* 1965;66:117-119.
26. Rizza CR, Kernoff PB, Matthews JM, McLennan CR, Rainsford SG. A comparison of coagulation factor replacement with and without prednisolone in the treatment of haematuria in haemophilia and Christmas disease. *Thromb Haemost.* 1977 Feb 28;37:86-90.
27. Sommer SS, Hill KA, Ewing N, High K, Peltz S, and Zaia J. Translational Bypass Therapy 6th Gene Therapy Workshop. The Salk Institute for Biological Studies La Jolla, California. Saturday, April 26, 2003.
28. Lillicrap D, James P, Poon MC, and Rivard GE. Suppression of Nonsense Mutations in Severe Hemophilia A and B. 6th Gene Therapy Workshop. The Salk Institute for Biological Studies La Jolla, California. Saturday, April 26, 2003.
29. Jones P, Boulyjenkov V. *Guidelines for the Development of a National Programme for Haemophilia*, Geneva, Switzerland: World Health Organization and WFH, 1996.
30. Chandy M, Khanduri U, Dennison D. Developing hemophilia services in India. *Southeast Asian J Trop Med and Pub Health* 1993; 24 (Suppl 1):66-68.
31. Chandy M. Management of haemophilia in developing countries with available resources. *Haemophilia* 1995; 1 (Suppl 1):44-48.