

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA

Algunos aspectos del tratamiento de la hemofilia

Por la Dra.:

DELFINA ALMAGRO VAZQUEZ*

Almagro Vázquez, D. *Algunos aspectos del tratamiento de la hemofilia*. Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Se describen los aspectos más sobresalientes en el conocimiento actual de la hemofilia y se destacan los avances obtenidos en los últimos años en nuestro medio desde el punto de vista clínico, terapéutico, psicosocial, bioquímico e inmunológico. Se considera que como consecuencia del extraordinario desarrollo alcanzado en el campo de la salud pública en nuestro país, es posible la aplicación del tratamiento integral de la hemofilia a todos los enfermos.

* Candidata a Doctora en Ciencias. Especialista de I grado en hematología.

La hemofilia es una enfermedad que, aunque conocida desde épocas remotas, constituye hoy un trastorno de extraordinario interés para un numeroso grupo de investigadores. Es muy probable que ésta sea una de las pocas enfermedades en las cuales necesariamente deben participar un mayor número de especialistas para lograr un tratamiento adecuado. Por otra parte, sus características y en particular, las secuelas provocadas por los sangramientos intrarticulares e intramusculares que pueden llevar a profundos cambios musculoesqueléticos y llegar a la invalidez, determinan que el tratamiento integral de estos enfermos no puede alcanzarse plenamente si no se toman en consideración los aspectos psicosociales de esta enfermedad y se logra ofrecer a estos pacientes las posibilidades de una integración óptima a la vida social. De manera que es necesario abordar el tratamiento en los múltiples factores de que está compuesto y así dar solución real no sólo a los aspectos clínicos de la enfermedad, sino también crear las condiciones necesarias para el desarrollo de una personalidad sana y equilibrada.

En los últimos años se han producido notables avances en relación con la terapéutica de esta enfermedad, pues hace apenas 30 años la mayoría de los hemofílicos moría de hemorragia después de una intervención quirúrgica. En la actualidad, estos pacientes pueden ser sometidos a cualquier proceder quirúrgico sin más riesgos que un individuo sano. Hoy podemos asegurar que con un tratamiento adecuado, los sujetos que nacen con hemofilia pueden llegar a la vida adulta con una adecuada integración a la actividad social.

Desde que *Lane*,¹ en 1840, utilizó la transfusión de sangre para tratar un episodio hemorrágico en un paciente hemofílico hasta nuestros días, se han producido extraordinarios avances en el tratamiento sustitutivo de estos enfermos. Al uso inicial de sangre fresca, le siguió el plasma. Sin embargo, los grandes volúmenes que son necesarios transfundir para lograr la detención del sangramiento en algunos casos, limitan la utilidad de este producto.

Un acontecimiento de gran importancia fue la obtención por *Pool et al*² de una fracción del plasma rica en factor VIII, el crioprecipitado.

La utilización de concentrados de factor VIII cada vez más potentes ha contribuido de manera importante a la prolongación de la vida de estos enfermos. Por otra parte, el uso del complejo protrombínico en el control de algunos episodios hemorrágicos en pacientes con inhibidores del factor VIII,³ mejoró notablemente el pronóstico de estos casos. Sin embargo, si bien los concentrados han sido y son de gran utilidad, en la medida que su utilización se ha hecho más frecuente y sistemática, la hepatitis posttransfusional se ha convertido en una complicación común.

*Hildegartner et al*⁴ encontraron que el 42.5% de sus casos tenía alterada la función hepática, mientras que *Yannitsiotis et al*.⁵ hallaron evidencias bioquímicas de disfunción hepática en el 47% de los hemofílicos estudiados.

Otros medicamentos se han incorporado al arsenal terapéutico de esta enfermedad. El uso de los corticoesteroides ha sido de valor particularmente como terapéutica complementaria del tratamiento sustitutivo en las hemartrosis.⁶ La utilización de agentes antifibrinolíticos comenzó en 1964 y sus resultados han sido satisfactorios, sobre todo, en el control de la hemorragia de la mucosa oral y la provocada por extracciones dentarias.⁷

Más recientemente se ha empleado el DDAVP (1-deamino-8-D-arginina vasopresina) en el tratamiento de hemofílicos ligeros y moderados el cual es capaz de elevar hasta el doble el nivel de factor VIII en el plasma.⁸

El conocimiento de la hemofilia no sólo se ha desarrollado en los elementos terapéuticos de la enfermedad, sino que en los últimos años se ha profundizado en el estudio de sus aspectos bioquímicos.

Desde los estudios de *Denson et al.*,^{9,10} donde se sugiere que la hemofilia es una enfermedad molecular hasta hoy, se ha obtenido un volumen de información importante acerca de la molécula de factor VIII. La purificación y caracterización de esta proteína del plasma normal ha contribuido al mejor conocimiento de las alteraciones que ocurren en la hemofilia y la enfermedad de von-Willebrand.

Hoy se conoce que el factor VIII/factor von Willebrand es una glicoproteína de alto PM compuesta de dos subunidades funcionales: una de alto PM, detectada por antisueros precipitantes (antígeno relacionado con el factor VIII, F VIII: ag), cuya actividad biológica está relacionada con la interacción plaqueta-subendotelio y con la agregación plaquetaria con ristocetina. Se encuentra disminuida o alterada en la enfermedad de von Willebrand y es genéticamente controlada de forma autosómica. La otra subunidad unida a ésta es un componente molecular de menor PM que posee actividad coagulante (factor VIII: c), el cual está alterado en la hemofilia A y se encuentra bajo el control del cromosoma X.¹¹

Sobre la base de estos estudios bioquímicos se llegó a algunos resultados prácticos de notable importancia, por una parte el diagnóstico de un alto por ciento de portadoras,¹²⁻¹⁴ aspecto de particular trascendencia, que permite ofrecer un consejo genético adecuado y por otra, su aplicación en el diagnóstico prenatal de la hemofilia, lo que es sin duda un elemento decisivo en el control y erradicación de esta enfermedad.¹⁵

En la última década en nuestro centro se han logrado notables avances en el tratamiento integral del paciente hemofílico, con la participación de un grupo de trabajo formado por varios especialistas.

El elemento fundamental y más frecuente en el cuadro clínico de la hemofilia es el sangramiento intrarticular y sus secuelas que provocan deformidades y en ocasiones invalidez permanente; de manera que el desarrollo del tratamiento ortopédico-rehabilitador ha sido de trascendental importancia y su sistematización y control en nuestros casos han determinado una mejoría evidente en la evolución de este tipo de sangramiento y una disminución de las secuelas invalidantes. Se ha demostrado que la terapéutica de reemplazo puede demorar pero no evitar completamente el

desarrollo de artropatía progresiva en estos enfermos y que ésta se debe probablemente al hecho de que a pesar de la detención rápida del sangramiento, alguna cantidad de sangre permanece en la articulación y provoca cambios de importancia en la misma.¹⁶ Es posible que el tratamiento profiláctico pueda prevenir los cambios articulares permanentes.

*Storti et al.*¹⁷ han realizado con éxito la sinovectomía en pacientes hemofílicos con artropatía crónica, sin embargo, otros autores no obtuvieron una respuesta satisfactoria.¹⁸ En nuestro centro se ha realizado la sinovectomía en 7 pacientes, en 6 casos se obtuvo una buena respuesta al desaparecer las hemartrosis recidivantes y en un caso, se logró disminuir el número de sangramientos intrarticulares.¹⁹

La atención psicológica del paciente hemofílico constituye uno de los pilares del cuidado integral de estos enfermos, pues esta enfermedad ejerce una marcada influencia en el desarrollo de la personalidad del paciente y en su proyección social. *Loy et al.*²⁰ estudiaron en un grupo de niños hemofílicos atendidos en nuestro centro, tanto las características psicológicas del paciente, como sus relaciones con la familia y la escuela. Los resultados de este estudio apoyan el establecimiento de un psicósíndrome de esta enfermedad sugerido en un estudio anterior con adultos hemofílicos²¹ y ofrecen los elementos necesarios para propiciar y desarrollar la atención psicológica de estos enfermos y lograr su plena realización social. El cuidado estomatológico constituye un elemento importante del tratamiento del paciente hemofílico, éste necesariamente debe ser realizado por un estomatólogo competente y con conocimientos de la enfermedad. El resultado obtenido en nuestros casos nos permite asegurar que, cuando esto se logra, el tratamiento resulta exitoso. Por otra parte, con la introducción desde hace varios años del uso sistemático de agentes antifibrinolíticos, hemos obtenido un control adecuado del sangramiento después de extracciones dentarias con una marcada disminución en el tratamiento sustitutivo.

La presencia de inhibidores del factor VIII es sin lugar a duda, una de las situaciones de más difícil manejo en el paciente hemofílico. En los últimos años, se ha tratado de hacer desaparecer los inhibidores del factor VIII en etapas asintomáticas de la enfermedad, lo que permitiría la realización de intervenciones quirúrgicas electivas y en muchas ocasiones, indispensables.

*Brackmann y Egih*²² lograron eliminar el inhibidor en un grupo de hemofílicos con el uso de altas dosis de concentrado de factor VIII (100 Uds/Kg/12 horas), cuyo objetivo es agotar el clon celular específico de la producción del anticuerpo. Conjuntamente, administraron complejo protrombínico activado para la profilaxis de los episodios hemorrágicos durante la etapa en que los anticuerpos se encontraban en títulos altos. Otros autores han utilizado una dosis menor en un escaso número de pacientes con buenos resultados.²³ Sin embargo, *Sultan*,²⁴ en un estudio realizado con este tipo de tratamiento, considera que aún existen dudas en cuanto al modo de acción de las altas dosis de factor VIII y que

no existen suficientes datos para utilizar este protocolo en todos los pacientes con inhibidores.

Por otra parte, el manejo de los episodios hemorrágicos en los hemofílicos con inhibidores sigue siendo una situación particularmente grave, sobre todo, en aquéllos con más de 5 U Bethesda (altos respondedores). Alrededor del 10% de nuestros casos presentan inhibidores del factor VIII. En nuestro centro se ha sistematizado el tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con inhibidores del factor VIII mediante el uso de la terapéutica sustitutiva con el factor VIII en grandes dosis, plasmaféresis, ciclofosfamida y esteroides en altas dosis. También hemos añadido en algunos casos las drogas antifibrinolíticas. La incorporación al tratamiento del complejo protrombínico activado, ha sido de gran utilidad.

En la actualidad, la hemofilia es objeto de investigación profunda, innumerables éxitos se han obtenido desde el punto de vista clínico, terapéutico, psicosocial, bioquímico, inmunológico y genético. Sin embargo, aún sólo un número reducido de enfermos se benefician de estos avances científicos. Para lograr que éstos alcancen realmente a todos los pacientes es necesario que existan determinadas condiciones económico-sociales que permitan la implantación del tratamiento integral de esta enfermedad.

En nuestro país se ha alcanzado un gran desarrollo en el campo de la salud pública, de manera que a través de su sistema nacional de salud es posible la aplicación del tratamiento integral de la hemofilia y que éste llegue a todos los enfermos.

SUMMARY

Almagro Vázquez, D. *Some aspects of hemophilia treatment.* Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

The most remarkable hemophilia present knowledges are described, and advances obtained in our environment from clinical, therapeutical, psychosocial, biochemical and immunological point of view during last years, are detached. It is considered that as a consequence of the extraordinarily development reached at Public Health field in our country, the application of integral hemophilia treatment to all patients is possible.

RÉSUMÉ

Almagro Vázquez, D. *Certains aspects du traitement de l'hémophilie.* Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

L'auteur décrit les aspects les plus remarquables des connaissances actuelles sur l'hémophilie, et il souligne les progrès faits au cours des dernières années dans notre milieu des points de vue clinique, thérapeutique, psychosocial, biochimique et immunologique. Il considère qu'en conséquence de l'extraordinaire développement atteint dans le domaine de la santé publique dans notre pays, il est possible d'appliquer le traitement intégral de l'hémophilie à tous les malades.

BIBLIOGRAFIA

1. Lane, S.: Haemorrhagic diathesis. Successful transfusion of blood. Lancet 1:185, 1840.

2. *Pool, J. G. et al.*: High-potency antihemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. *Nature* 203:312, 1964.
3. *Korczynski, E. M.; J. A. Penner*: Activated prothrombin concentrate for patients with factor VIII inhibitors. *New Engl J Med* 291:164, 1974.
4. *Hildegartner, M. W.; P. Giardina*: Liver dysfunction in patients with hemophilia. *Scand J Haematol (Suppl.)* 30: 6, 1977.
5. *Yannitsiotis, A. et al.*: Jaundice and hepatitis B surface antigen and antibody in Greek haemophiliacs. *Scand J Haematol (Suppl.)* 30: 11, 1977.
6. *Kisker, C. T.; C. Buike*: Double blind studies on the use of steroids in the treatment of acute hemarthrosis in patients with hemophilia. *N Engl J Med* 282: 639, 1970.
7. *Tavener, R. W. H.*: Use of tranexamic acid in control of haemorrhagic after extraction of teeth in haemophilic and Christmas disease. *Br Med J* 2: 314, 1972.
8. *Clavarella, N. et al.*: Clinical and laboratory study on the use of DDAVP in hemophilia and VWD. XIV Congress of the World Federation of Hemophilia. San José, Costa Rica, 1981.
9. *Denson, K. W. E. et al.*: An investigation of three patients with Christmas disease due to an abnormal type of factor IX. *J Clin Pathol* 21:160, 1968.
10. *Denson, K. W. E. et al.*: Two types of haemophilic (A⁺ and A⁻): a study of 48 cases. *Br J Haematol* 17:163, 1969.
11. *Ratnoff, O. D.*: Antihemophilic factor (Factor VIII). *Ann Intern Med* 88:403, 1978.
12. *Bennett, E.; E. R. Huenns*: Immunological differentiation of three types of hemophilia and identification of some female carriers. *Lancet* 2: 956, 1970.
13. *Zimmerman, T. S. et al.*: Detection of carriers of classic hemophilia using immunologic assay for antihemophilic factor (factor VIII). *J Clin Invest* 50:255, 1975.
14. *Ratnoff, O. D.; P. Jones*: The laboratory diagnosis of the carrier state for classic hemophilia. *Ann Intern Med* 86:521, 1977.
15. *Mibashan, R. S.*: Prenatal diagnosis of hemophilia A and B. XVI Congress of the World Federation of Hemophilia. San José, Costa Rica, 1981.
16. *Helske, T. et al.*: Joint involvement in patients with severe hemophilia A in 1957-1959 and 1978-1979. *Br J Haematol* 51:643, 1982.
17. *Storti, E. et al.*: Sinovectomy new approach to hemophilic arthropathy. *Acta Haematol* 41: 193, 1969.
18. *Pietrogrande, V.; N. M. Dioguardi*: Short term evaluation of sinovectomy in hemophilics. *Br Med J* 2:378, 1972.
19. *Sagarra, M.*: Comunicación personal.
20. *Loy, A. et al.*: Estudio psicosocial del niño hemofílico. *Acta Haematol* 5: 4, 1981.
21. *Loy, A. et al.*: Aspectos psicológicos del adulto hemofílico. *Sangre* 25: 416, 1980.
22. *Brackman, E.; D. Egih*: Treatment of haemophiliacs with inhibitors. XIIth Congress of the World Federation of Hemophilia. Tel-Aviv, Israel, 1979.
23. *Aznar, J. A. et al.*: Supresión de inhibidores en hemofilia A con tratamiento continuado de factor VIII. *Sangre* 27: 572, 1982.

24. *Sultan, Y.:* Assessment of high doses factor VIII to abolish inhibitors. XIV Congress of the World Federation of Hemophilia. San José, Costa Rica, 1981.

Recibido: 29 de marzo de 1983.

Aprobado: 30 de abril de 1983.

Dra. Delfina Almagro
Instituto de Hematología e Inmunología
Calzada de Aldabó y Calle E,
Altahabana, Ciudad de La Habana 8.
Apartado Postal 8070.