



Associació Catalana de l'Hemofília

Legalitzada en el Ministeri de la Governació el 26/04/1976

Inscrita en el Registre d'Associacions de la Generalitat de Catalunya el 31/07/1985

Declarada d'Utilitat Pública el 7/10/1986

Nivell de factor òptim en % segons l'hemorràgia Durada del tractament

1- Modalitats de tractament i dosis El tractament substitutiu es pot fer de forma profilàctica o només quan hi hagi hemorràgia. En aquest últim cas, cal aplicar-lo el més ràpidament possible. Si s'administra abans de les primeres 4 hores, la resposta és més efectiva i ràpida.

2- Per aquesta raó, s'aconsella el tractament domiciliari. La dosi i durada del tractament dependrà de la gravetat de l'hemorràgia. En la taula s'exposen les guies generals per tractar les hemorràgies més freqüents. Aquestes dades han de ser considerades com a aproximades, ja que en cada cas cal valorar aspectes individuals de cada malalt.

Articular	30 - 50 %	1 - 3 dies
Hematoma muscular	30 - 50 "	1 - 3 "
Digestiva	30 - 50 "	2 - 3 "
Faringe	40 - 60 "	3 - 4 "
Retroperitoneal	30 - 50 "	3 - 4 "
Intracranial	60 - 80 "	7 - 10 "
Urinària	30 - 50 "	1 - 2 "
Menor	20 - 30 "	1 - 2 "

3- Els concentrats de factor es poden administrar en forma de bol (dosi única repetida segons les necessitats) o en infusió contínua. Aquesta última modalitat s'utilitza quan s'han de mantenir nivells plasmàtics alts de factor durant un període perllongat, tal com passa a les hemorràgies agudes greus o durant les intervencions quirúrgiques.

El tractament profilàctic s'aplica a malalts amb deficiència greu (factor VIII o IX inferior a l'1%) per tal d'evitar l'aparició d'artropatia secundària a les hemartrosis repetides. Es comença els primers anys de vida i consisteix en l'administració de tres dosis setmanals a l'hemofília A i dues dosis a l'hemofília B per tal de mantenir nivells mínims superiors a l'1-2% de forma permanent.

Les dosis oscil·len entre 30 i 50 UI per kg de pes. Moltes vegades, començar



Associació Catalana de l'Hemofília

Legalitzada en el Ministeri de la Governació el 26/04/1976

Inscrita en el Registre d'Associacions de la Generalitat de Catalunya el 31/07/1985

Declarada d'Utilitat Pública el 7/10/1986

aquest tractament tan aviat és difícil perquè no es disposa d'accessos venosos adequats i cal implantar-los, la qual cosa no està exempta de complicacions, especialment les infeccions.

4- **Altres tractaments:** A vegades, un anàleg de la vasopresina, l'acetat e desmopresina (DDAVP o MINurinâ), administrat per via nasal o intravenosa, pot ser útil per a la profilaxis o per al tractament de les hemorràgies lleus en malalts amb hemofília A moderada o lleu.

Aquest fàrmac provoca un augment immediat però transitori dels nivells de factor VIII i no té efectes secundaris notables, llevat de rubor facial i conjuntival transitoris.

5- **Els antifibrinolítics** (àcid tranexàmic o Amchafibrinâ i àcid èpsilo-amino-caproic o Caproaminâ) són una bona opció com a tractament coadjuvant de les hemorràgies de mucoses, llevat de les hematúries. S'administra per via oral o intravenosa i són molt ben tolerats.

Hi ha també hemostàtics per via tòpica com la trombina liofilitzada, colàgen i d'altres, que no han demostrat gaire eficàcia. En canvi, altres substàncies preparades comercialment (Tisucol®) són capaces de produir un coàgul de fibrina i són útils en aplicar-les com a hemostàtics sobre les ferides.

6- **Complicacions del tractament** amb factors de la coagulació: En l'actualitat el nivell de seguretat pel que fa a la transmissió de virus patògens coneguts és molt elevada com a conseqüència de totes les mesures que s'han establert en els darrers anys i que s'han descrit en l'apartat anterior. En aquest sentit cal destacar que l'objectiu principal del desenvolupament de nous productes és la minimització del risc de transmissió de malalties.

Malgrat que els darrers anys s'ha produït una certa alarma amb relació a la possible transmissió de la variant de la malaltia de Creutzfeldt-Jakob pels factors, en base als coneixements actuals es pot afirmar que aquest risc és molt baix o inexistent.

7- **La formació d'inhibidors**, continua sent avui en dia una de les complicacions més greus del tractament de l'hemofília. Malgrat que en un principi es va creure que la utilització de productes recombinants s'associava a una major incidència d'inhibidors, els estudis recents indiquen que la seva aparició és semblant amb els dos tipus de factor, plasmàtic i recombinant.



Associació Catalana de l'Hemofília

Legalitzada en el Ministeri de la Governació el 26/04/1976

Inscrita en el Registre d'Associacions de la Generalitat de Catalunya el 31/07/1985

Declarada d'Utilitat Pública el 7/10/1986

Altres complicacions del tractament amb factors de la coagulació, com poden ser les alteracions de la funció immune o les complicacions tromboembòliques, han estat molt minimitzades amb la utilització de productes d'elevada puresa.

8- Els inhibidors: Els inhibidors del factor VIII i IX són anticossos que apareixen en alguns malalts hemofílics després de rebre concentrats del factor corresponent. Aquests anticossos són capaços de neutralitzar el factor administrat i condicionen que el tractament sigui ineficaç.

En l'actualitat, és la complicació més greu dels malalts hemofílics, ja que dificulta molt la prevenció i el tractament de les hemorràgies. Apareixen en aproximadament el 25% dels malalts amb hemofília A i en el 5% dels afectats d'hemofília B. Generalment, es produeixen després de les primeres administracions de factor, i apareixen en malalts molt joves.

Actualment se sap que el tipus de mutació del pacient constitueix un factor de risc per a la formació d'inhibidors i s'ha detectat una major incidència d'inhibidors associada a determinades mutacions del gen del FVIII.

Cal sospitar la presència d'un inhibidor quan la resposta clínica al tractament no és l'esperada. Malgrat que l'eficàcia del tractament sigui correcte, és recomanable fer la determinació periòdica de la presència d'inhibidors mitjançant anàlisis de laboratori, basats en la capacitat que té el plasma del malalt de neutralitzar, en el laboratori, el factor VIII o el factor IX.

L'activitat dels inhibidors es mesura en Unitats Bethesda (UB). Una UB/ml és l'activitat d'un inhibidor capaç de neutralitzar 0.5 unitats de factor VIII o factor IX. Es consideren inhibidors de baixa resposta els que no superen les 10 UB, i d'alta resposta els que tenen una activitat superior a les 10 UB.

9- Alternatives terapèutiques en els malalts hemofílics amb inhibidor. Anul·lació de l'inhibidor

Quan el títol d'inhibidor és baix es poden utilitzar dosis més altes de factor VIII o factor IX per al tractament de les hemorràgies. El factor VIII porcí té les mateixes qualitats hemostàtiques que el factor VIII humà i en alguns malalts no és reconegut per l'inhibidor.



Associació Catalana de l'Hemofília

Legalitzada en el Ministeri de la Governació el 26/04/1976

Inscrita en el Registre d'Associacions de la Generalitat de Catalunya el 31/07/1985

Declarada d'Utilitat Pública el 7/10/1986

Pot produir efectes secundaris, com reaccions al·lèrgiques i trombocitopènia, tot i haver millorat amb els nous mètodes de purificació; actualment s'utilitza poc.

10-Els concentrats de complex de protrombina activada han demostrat la seva eficàcia terapèutica, encara que tampoc no estan exempts d'efectes secundaris en utilitzar-los en dosis elevades (per exemple, trombosi).

S'utilitzen en dosis de 50-100 UI per kg cada 8-12 hores. Des de fa uns anys, el factor VIIa recombinant és una altra alternativa terapèutica molt eficaç.

El seu inconvenient és la seva curta vida mitjana en el plasma, la qual cosa requereix administracions cada 2-3 hores per al control de les hemorràgies. Tal com passa en els malalts sense inhibidor, cal utilitzar mesures complementàries com el repòs, immobilització, aplicació de fred local, etc.

Com que les alternatives terapèutiques en els malalts amb inhibidor són més limitades, un cop diagnosticada la presència de l'inhibidor, cal plantejar-se la seva anul·lació; és l'anomenat tractament d'immunotolerància.

Consisteix a administrar injeccions repetides (generalment diàries) del factor de coagulació que manca (VIII o IX) amb la finalitat que el sistema immunitari del propi malalt es faci tolerant al factor deficitari, la qual cosa s'aconsegueix en un 75-85% dels malalts tractats.