

Estudio Delphi sobre el manejo del tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A grave en España

Álvarez-Román MT¹, Berrueto R², Haya S³, Moretó A⁴, López MR⁵, Mareque M⁶, Casado MA⁶, Grupo de Trabajo ConsensuHemos*

¹ Hospital Universitario La Paz, Madrid; ² Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona, Barcelona; ³ Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ⁴ Hospital Universitario Cruces, Bilbao; ⁵ Hospital Álvaro Cunqueiro, EOXI, Vigo; ⁶ Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid

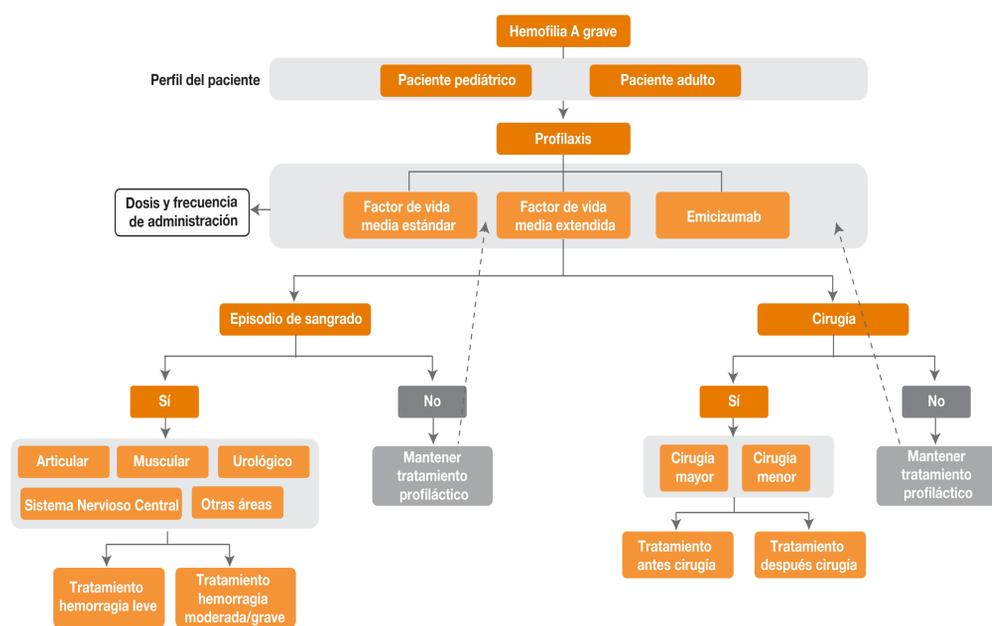
Objetivo

Conocer, a través de un método Delphi, el manejo del tratamiento profiláctico, control de hemorragias y abordaje de procedimientos quirúrgicos con FVIII de vida estándar (SHL), de vida media extendida (EHL) y emicizumab en la práctica clínica habitual de pacientes con hemofilia A grave en España.

Métodos

- A partir de un algoritmo sobre el manejo de pacientes con hemofilia A grave sin inhibidor en tratamiento profiláctico (Figura 1), se desarrolló un cuestionario (1ª oleada) validado y consensuado por un Comité Científico (n=5).
- El cuestionario incluyó 136 ítems agrupados en: pacientes pediátricos en tratamiento con FVIII recombinante (rFVIII) SHL, pacientes pediátricos en tratamiento con rFVIII EHL, pacientes adultos en tratamiento con rFVIII SHL, pacientes adultos en tratamiento con rFVIII EHL y pacientes adultos en tratamiento con emicizumab.
- El cuestionario de la 1ª oleada se envió a 85 hematólogos a nivel nacional.
- Tras la 1ª oleada, se determinó el porcentaje de consenso para cada ítem, estableciéndose "consenso" o "consenso intermedio" cuando el $\geq 80\%$ o el $\geq 70\%$ de los expertos seleccionaron una misma respuesta.
- Tras analizar los resultados de la 1ª oleada, se envió un 2º cuestionario (2ª oleada) a los expertos de la 1ª oleada, incluyendo las preguntas que no alcanzaron consenso.
- Posteriormente, se celebró un proceso deliberativo con el Comité Científico para consensuar y debatir las conclusiones alcanzadas.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A grave



Resultados

- En la 1ª y 2ª oleada participaron 27 y 24 expertos, respectivamente. Se alcanzó "consenso" en 107 (79%), "consenso intermedio" en 15 (11%) y "no consenso" en 14 (10%) de las preguntas.
- En tratamiento profiláctico, el 93% de los expertos usan rFVIII, tanto en pacientes pediátricos (<12 años) como en adultos (≥ 12 años). Se consensuó una pauta de 20-50 UI/kg y de 20-40 UI/kg, 3 veces/semana para pediátricos y adultos en tratamiento con rFVIII SHL, respectivamente; y de 25-65 UI/kg cada 3-5 días para pacientes con rFVIII EHL.
- Para controlar las hemorragias existe un alto grado de consenso en las pautas de administración. En los sangrados leves no se establecieron diferentes dosis por rango de edad, ni por tipo de FVIII utilizado. En sangrados moderados/graves, se realiza infusión en bolus y existe una tendencia generalizada a tratarlo de forma similar e intensiva con administraciones cada 12 horas independientemente del FVIII utilizado, a excepción de los sangrados urológicos en los que no se alcanzó consenso (Tabla 1).
- Respecto a las cirugías, existe consenso en las pautas de manejo en fase perioperatoria y tras cirugía mayor. Para cirugía menor no se alcanzó consenso en las pautas de tratamiento a partir del tercer día postoperatorio (Tabla 2).
- En los pacientes tratados en profilaxis con emicizumab, no se alcanzó consenso en la realización de monitorización. Respecto a las pautas de administración para controlar los sangrados se desprende el uso generalizado de FVIII. Ante una cirugía mayor, un 90% de los expertos administraría FVIII antes de la intervención.

*GRUPO DE TRABAJO CONSENSUHEMOS

Bastida José María (Hospital Universitario de Salamanca), Bernardo Ángel (Hospital Universitario Central de Asturias), Cid Ana Rosa (Hospital Universitario y Politécnico La Fe), Cuesta Jorge (Complejo Hospitalario Toledo), de Cos María Carmen (Hospital Universitario Puerta del Mar), Entrena Laura (Hospital Virgen de las Nieves), Falcón María Dolores (C.H.U Insular-Materno Infantil de Canarias), Fernández Nuria (Hospital Universitario Miguel Servet), García Covadonga (Hospital Universitario de Burgos), González-Mesones Belén (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla), Guinea José (Hospital Universitario Araba), Herrero Sonia (Hospital Universitario de Guadalajara), López Francisco (Hospital Regional Universitario de Málaga), Marco Ana (Hospital General Universitario de Alicante), Martínez María Paz (Complejo Asistencial de Ávila), Mesegué Montserrat (Hospital Sant Joan de Déu), Nieto María del Mar (Complejo Hospitalario de Jaén), Pérez María del Rocío (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla), Robayo Gustavo Iván (Hospital Universitari Vall d'Hebrón), Sierra Cristina (Hospital Universitario Cruces), Soto María Inmaculada (Hospital Universitario Central de Asturias), Vilalta Noelia (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)

Tabla 1. Resultados sobre el tratamiento ante episodios de sangrado articular y muscular

			Pediátrico rFVIII SHL	Pediátrico rFVIII EHL	
Sangrado articular	Leve	Pauta de administración	20-50 UI/kg, dosis única (100%)	20-50 UI/kg, dosis única (100%)	
		Artrocentesis evacuadora	SI (95,8%)	SI (95,8%)	
	Moderado/grave	Dosis de carga	40-50 UI/kg (81,5%)	40-50 UI/kg (85,2%)	
		Pauta de administración	Día 1 y 2 A partir del día 3	20-50 UI/kg, cada 8-12 h (85,2%) 20-50 UI/kg, cada 24 h, 3-5 días (100%)	20-50 UI/kg, cada 12-24 h (88,5%) 20-50 UI/kg, cada 24 h, 3-5 días (91,7%)
Sangrado muscular	Leve	Pauta de administración	20-40 UI/kg, 1-3 días (100%)	20-40 UI/kg, 1-3 días (100%)	
		Dosis de carga	40-50 UI/kg (85,2%)	40-50 UI/kg (85,2%)	
	Moderado/grave	Pauta de administración	Día 1-3 A partir del día 4	20-50 UI/kg, cada 8-12 h (92,6%) 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días (83,3%)	20-50 UI/kg, cada 12-24 h (88,5%) 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días (87,5%)
			Adulto rFVIII SHL	Adulto rFVIII EHL	
Sangrado articular	Leve	Pauta de administración	No consenso	20-50 UI/kg, dosis única (100%)	
		Artrocentesis evacuadora	SI (95,8%)	SI (95,8%)	
	Moderado/grave	Dosis de carga	40-50 UI/kg (88,9%)	40-50 UI/kg (88,9%)	
		Pauta de administración	Día 1 y 2 A partir del día 3	20-35 UI/kg, cada 8-12 h (87,5%) 20-35 UI/kg, cada 12-24 h, 5 días (87,5%)	20-35 UI/kg, cada 12-24 h (100%) 20-35 UI/kg, cada 24 h, 3-5 días (100%)
Sangrado muscular	Leve	Pauta de administración	20-40 UI/kg, 1-3 días (100%)	20-40 UI/kg, 1-3 días (100%)	
		Dosis de carga	40-50 UI/kg (92,6%)	40-50 UI/kg (100%)	
	Moderado/grave	Pauta de administración	Día 1-3 A partir del día 4	20-35 UI/kg, cada 8-12 h (100%) 20-35 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días (95,8%)	20-35 UI/kg, cada 12-24 h (84,6%) 20-35 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días (91,6%)

EHL: Extended Half-Life; rFVIII: FVIII recombinante; SHL: Standard Half-Life

Tabla 2. Resultados sobre el tratamiento ante procedimientos quirúrgicos

			Pediátrico rFVIII SHL	Pediátrico rFVIII EHL	Adulto rFVIII SHL	Adulto rFVIII EHL
Cirugía mayor	Dosis de carga		40-50 UI/kg (100%)	40-50 UI/kg (100%)	40-50 UI/kg (96,3%)	40-50 UI/kg (96,3%)
		Pauta de administración	Día 1-3 A partir del día 4	20-50 UI/kg, cada 8-12 h (100%) 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días (95,8%)	20-50 UI/kg, cada 8-12 h (91,7%) 20-50 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días (91,7%)	20-35 UI/kg, cada 8-12 h (100%) 20-35 UI/kg, cada 12-24 h, 7-10 días (95,8%)
	Cirugía menor	Dosis de carga	30-40 UI/kg (85,2%)	30-40 UI/kg (80%)	30-40 UI/kg (88,9%)	30-40 UI/kg (81,5%)
		Pauta de administración	Día 1 y 2 A partir del día 3	20-30 UI/kg, cada 12-24 h (88,5%) 20-30 UI/kg, cada 12-24 h, 3-5 días (75%)	20-30 UI/kg, cada 12-24 h (100%)	20-40 UI/kg, cada 12-24 h (100%)

EHL: Extended Half-Life; rFVIII: FVIII recombinante; SHL: Standard Half-Life

Conclusiones

- Este estudio muestra un gran consenso en el manejo con FVIII SHL o EHL en pacientes con hemofilia A grave en España.
- La administración de los EHLs como tratamiento profiláctico se espacia tanto en niños como en adultos. Respecto a los sangrados, existe consenso en que, con rFVIII EHL se controlan con una pauta de tratamiento más espaciada (12-24h) que con los SHL (8-12h).
- No se alcanzó consenso entre los participantes acerca de la necesidad de monitorización ni de las pautas de administración de tratamientos de rescate ante sangrados para pacientes adultos con HA grave sin inhibidor en tratamiento profiláctico con emicizumab. La ausencia de consenso podría deberse a la escasa experiencia de los clínicos en el manejo de emicizumab en práctica clínica habitual.

