

GENERALIDADES DE LA HEMOFILIA

¿Qué es la hemofilia?

La hemofilia es un desorden hemorrágico hereditario y congénito, originado por mutaciones en el cromosoma X. Se caracteriza por la disminución o ausencia de la actividad funcional de los factores VIII o IX, necesarios para la coagulación normal de la sangre.

La hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno y en un tercio de los casos surge como consecuencia de mutaciones espontáneas (sin antecedentes familiares).

La frecuencia de la **hemofilia A** (deficiencia del factor VIII) es de 1 cada 5000 a 10.000 nacimientos de varones y la de la **hemofilia B** (deficiencia del factor IX) es de 1 cada 30.000-50.000 nacimientos.

La hemofilia no es una enfermedad contagiosa.

¿Qué pasa cuando se tiene hemofilia?

La expresión clínica de la hemofilia es la **hemorragia** en distintas localizaciones del cuerpo, siendo las más características y frecuentes las de las articulaciones y los músculos.

Una persona con hemofilia no sangra más rápido que una sin hemofilia, pero el sangrado es más prolongado si no se realiza el tratamiento indicado. Heridas cortantes superficiales y/o rasguños no son un problema y solo requieren compresión sostenida y una tira adhesiva. Heridas cortantes más profundas, con sangrados prolongados requieren tratamiento específico.

Las articulaciones más afectadas son los tobillos, rodillas y codos. Dichas hemorragias en las articulaciones se llaman **hemartrosis**. Las hemartrosis repetidas originan una patología característica denominada *artropatía hemofílica* (que daña todos los tejidos de la articulación), que provoca una severa limitación de la función articular y dolor crónico. El objetivo primario del tratamiento es la prevención de su desarrollo.

Las hemorragias que se localizan en el sistema nervioso, el cuello, abdomen o tubo digestivo, son consideradas **hemorragias graves** y ponen en riesgo la vida del paciente. Por ello es fundamental el tratamiento urgente. Las hemorragias en el cerebro pueden ser secundarias a golpes en la cabeza

(a veces no muy importantes), a hipertensión arterial o incluso ser espontáneas. Es importante administrar el factor de inmediato y consultar en el hospital más cercano.

Niveles de severidad:

La severidad de la hemofilia depende del nivel plasmático del FVIII/FIX:

Hemofilia severa	Hemofilia moderada	Hemofilia leve
<1% de factor	Entre el 1% al 5%	>5% de factor
Las hemorragias pueden ser espontáneas.	Pueden sangrar por traumatismos insignificantes.	Pueden sangrar por traumatismos severos, cirugías, etc.
Los episodios hemorrágicos son muy frecuentes. Compromiso de varias articulaciones.	Hemorragias menos frecuentes y pueden presentar compromiso articular.	Hemorragias muy infrecuentes y es raro el compromiso articular.

¿Cómo se diagnostica la hemofilia?

En las siguientes situaciones clínicas se debe considerar el diagnóstico de hemofilia:

- **recién nacidos o lactantes:** con presencia de hematomas musculares en los sitios de administración de vitamina K o vacunas, hemorragia intracraneal, cefalohematoma, hematomas en sitios de venopunción, etc.
- **niños:** cuando empiezan a caminar (menos frecuentemente al gatear) puede aparecer hematomas en glúteos, en piernas, hemartrosis en tobillos o rodillas, sobre todo en pacientes con hemofilia severa. El corte del frenillo del labio superior (por golpe) suele ser otra localización habitual de hemorragia persistente en estos pacientes.

La hemofilia se sospecha por un laboratorio de hemostasia alterado: la prolongación del APTT (que corrige con el agregado de plasma normal). Es necesaria la determinación del nivel de factor VIII/IX para su diagnóstico.

En pacientes con antecedentes familiares se aconseja realizar un diagnóstico temprano a través de la obtención de sangre del cordón umbilical para determinar el nivel de factor VIII/IX, en el caso de neonatos masculinos

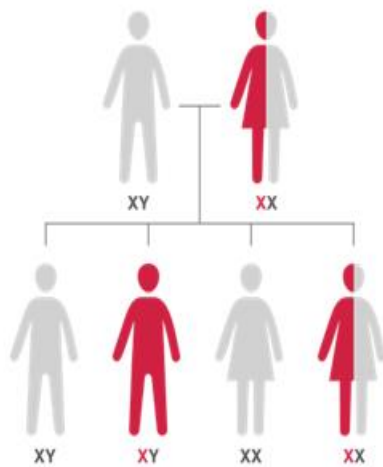
de madres portadoras o con posibilidad de serlo. El diagnóstico de hemofilia B leve puede ser dificultoso por los niveles normalmente disminuidos de factor IX en los neonatos (que se normalizan alrededor del sexto mes).

Herencia y hemofilia

La hemofilia es una enfermedad hereditaria, que se produce por una mutación (cambio en la información genética) del gen del FVIII/IX en el cromosoma X. Los hombres con hemofilia transmiten el gen mutado a sus hijas mujeres (portadoras obligadas), pero no a sus hijos varones. Las mujeres portadoras de hemofilia pueden transmitir el gen mutado en un 25% a sus hijos varones o a sus hijas mujeres.

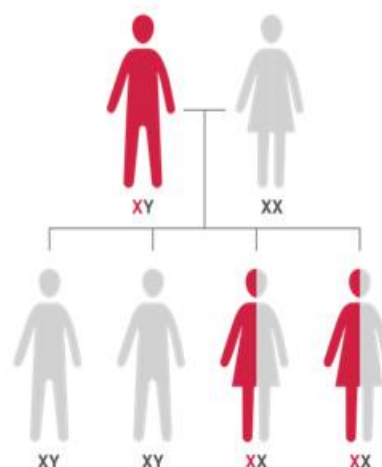
Alrededor de un tercio de los pacientes con hemofilia no tiene historia familiar. Esto sucede cuando hay una mutación en el cromosoma X en forma espontánea. Una vez que aparece la mutación en la familia, esta es transmitida a sus generaciones.

Madre portadora



- 50% de probabilidad de hijo con hemofilia, en cada embarazo de bebé varón.
- 50% de probabilidad de hija portadora, en cada embarazo de bebé mujer.

Padre con hemofilia



- Todas las hijas mujeres son portadoras.
- Todos los hijos varones son sanos.

Portadoras de hemofilia

La mayoría de las mujeres portadoras no presentan síntomas de sangrado, excepto en algunos casos en que presentan un dosaje de factor de la coagulación más bajo al normal. El sangrado abundante durante la menstruación (menorragia) suele ser el síntoma más común. Las mujeres familiares de un paciente con hemofilia (madre, hermana, hija) deben realizarse una determinación del nivel de factor VIII/IX para conocer el riesgo de hemorragia que presentan. El nivel de factor no define la condición de portadora. Solamente el estudio genético podrá hacerlo.

Las portadoras (o posibles portadoras) **embarazadas** de un feto masculino (sexo determinado por ecografía) deben solicitar al hematólogo recomendaciones escritas para el obstetra, en relación a los niveles de factor VIII/IX de la paciente (y el riesgo de sangrado) como las relacionadas al neonato (considerando que la hemorragia intracraneal y extracraneal son sitios de sangrado con mayor riesgo de secuelas y muerte en los neonatos con hemofilia).

Con respecto al **diagnóstico prenatal**, el mismo es posible realizarse por medio del estudio genético de una biopsia de vellosidades coriónicas entre las semanas 9 y 11 de gestación, o de amniocentesis (alrededor de la semana 20 de gestación). Es preciso conocer la mutación de la familia con anterioridad para poder realizar el estudio.

Cuidados generales en pacientes con hemofilia:

- *El mejor tratamiento para las personas con hemofilia es el que puede ofrecer un **centro de atención integral**. Las prioridades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de las pacientes incluyen: la prevención de hemorragias y daño articular, la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias y el manejo de las complicaciones.*
- *Las hemorragias deben ser tratadas lo más **precozmente** posible. El tratamiento consiste en la administración por vía endovenosa lenta (3 ml por minuto aproximadamente) del concentrado que contiene el factor plasmático deficiente (FVIII o FIX). La demora en la administración del concentrado determina mayor dificultad en la resolución del cuadro y mayores secuelas. Comprimir en forma sostenida durante 5 minutos luego de toda venopunción.*

- El **tratamiento domiciliario** es la forma ideal de manejo de los episodios leves (y algunos moderados), para lo cual es importante: aprender a reconocer las hemorragias, determinar su severidad, contar con la medicación en el domicilio, infundir con la técnica correcta y realizar un uso responsable de los concentrados. Los pacientes/familiares deben aprender qué pasos seguir en caso de una hemorragia grave y qué dosis de factor usar.
- Los concentrados pueden producir (con poca frecuencia) **reacciones alérgicas** (rinorrea, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vómitos, etc.) que se presentan, en general durante la infusión o dentro de las siguientes horas. En pacientes con Hemofilia B la administración de las primeras 20 dosis de factor IX deben realizarse en un ámbito hospitalario.
- Es imprescindible llevar un **registro** de la administración domiciliaria de los concentrados.
- Es importante que los pacientes asistan a los talleres **educativos** a fin de incorporar o afianzar conceptos necesarios para un manejo más adecuado del tratamiento.
- Los pacientes deben evitar aquellas **actividades** en las que podrían producirse traumatismos (juegos bruscos, fútbol, boxeo, rugby, etc.). Debe fomentarse la práctica regular de ejercicio y otras actividades que estimulen el desarrollo psicomotriz normal para promover el fortalecimiento de los músculos, el desarrollo del equilibrio y la coordinación.
- Debe evitarse el uso de **medicamentos** que afecten la función plaquetaria, particularmente la aspirina. El uso de analgésicos como paracetamol es una alternativa segura. Los antiinflamatorios (diclofenac, ibuprofeno, etc) se indican en dosis más bajas que las habitualmente recomendadas, y por períodos cortos de tiempo. Los pacientes con hemofilia tienen mayor riesgo de presentar hemorragia del tubo digestivo, por ello es recomendado la protección gástrica cuando se administran antiinflamatorios en forma prolongada.

- *Las **inyecciones intramusculares** deben evitarse. De ser necesarias, se deberá administrar una dosis de factor previa para evitar una hemorragia muscular.*
- *Los niños deben recibir el plan de **vacunación** habitual en forma completa. En caso de ser posible, las vacunas deberán ser aplicadas en forma subcutánea. En caso de administración intramuscular, se deberá administrar una dosis de factor previo a la vacunación. Todos los pacientes deben estar inmunizados para las hepatitis A y B.*
- *Los **controles de hemostasia** se realizan en forma periódica desde el inicio de la administración de los concentrados.*
- *Los pacientes deben tener una consulta con todos los **miembros del equipo** principal (hematólogo, traumatólogo, kinesiólogo, odontólogo, trabajador social, psicólogo, etc.) por lo menos una vez por año, para ajustar el plan individual de tratamiento. La derivación a otros servicios también podrá analizarse durante dichas consultas.*
- *Todos los pacientes deben tener un **pediatra o médico clínico de cabecera**.*
- *Se debe realizar una consulta inmediata ante un golpe en la cabeza.*
- *La aparición o recambio de los dientes puede producir sangrado en la encía. Realizar compresión y colocar hielo para controlar el sangrado. Si esto no resulta efectivo, se pueden utilizar antifibrinolíticos. En pocos casos, podría ser necesario administrar factor. Es importante cumplir con una dieta blanda y tibia/fría durante los días de sangrado.*
- *Los niños que empiezan a caminar pueden tener frecuentes caídas y presentar hematomas glúteos. Se aconseja colocar doble pañal para proteger dicha zona.*

Tratamiento

Concentrados de factor de coagulación

- **Concentrados de Factor VIII y IX fraccionados del plasma:** el procesamiento actual y las técnicas de inactivación viral han disminuido significativamente el riesgo de infecciones por lo que se consideran altamente seguros.
- **Concentrados recombinantes de FVIII y FIX.**

Desmopresina: es el tratamiento más recomendable para los pacientes con hemofilia A leve, cuando el factor VIII puede elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado.

Antifibrinolíticos: El ácido tranexámico y el ácido ϵ amino caproico son útiles como terapia coadyuvante, principalmente en sangrados mucosos (de la nariz, boca). En general se usa localmente y por vía oral. No puede utilizarse si hay sangrados de la vía urinaria (hematuria).

Modalidades de tratamiento

- **A demanda:** administración de los concentrados sólo ante la aparición de un evento hemorrágico.
- **Profilaxis:** administración de concentrados para disminuir o evitar la presencia de hemorragias.

La profilaxis continúa a partir de los 2 años de edad o luego de uno/dos sangrados articulares (profilaxis primaria) es el tratamiento ideal del paciente con hemofilia severa y es el único capaz de prevenir la artropatía hemofílica.

En forma ideal la profilaxis debe ser llevada a cabo en el domicilio. La administración del factor se realiza por vía endovenosa periférica a cargo de los padres (inicialmente) y/o del paciente, para lo cual es fundamental el adecuado entrenamiento.

Inhibidores

Los inhibidores son anticuerpos que bloquean la acción del FVIII o FIX que se infunde. Su aparición es una complicación importante del tratamiento que determina que el manejo de las hemorragias sea más dificultoso. Si bien pueden aparecer en cualquier paciente con hemofilia, se diagnostican en hasta el 30% de los pacientes con hemofilia A severa y en menos del 5% de los pacientes con hemofilia B. En general se desarrollan antes de las primeras 20 exposiciones (día) al FVIII/FIX. Por ello es fundamental el control estricto con estudios de coagulación durante este período.

Los pacientes que desarrollan un inhibidor utilizan para el tratamiento de las hemorragias, factores especiales llamados “agentes bypaseantes”. La inmunotolerancia es el tratamiento destinado a intentar erradicar el inhibidor (principalmente en pacientes con hemofilia A) y consiste en la administración de FVIII por un período prolongado de tiempo.

Vivir bien con una coagulopatía

El bienestar psicosocial es muy importante, para esto se debe mantener un estilo de vida saludable, buenas relaciones y participar en todo tipo de actividades, como el juego, los viajes, el deporte, etc. La hemofilia es parte de la vida, pero no tiene que dominarla.

El paciente con hemofilia no está solo. Debe mantenerse en contacto con el Centro de Hemofilia. El equipo de hemofilia está para ayudar y le puede dar consejos o hablar sobre algún problema o inquietud. Estar informado es la mejor forma de enfrentar y manejar las distintas situaciones.