

UNIVERSIDAD LAICA “ELOY ALFARO” DE  
MANABÍ  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

# HEMOFILIA

**Docente:** Dr. Carlos García Escovar

**Estudiante:** Antonella Salazar Murillo

**Curso:** IV “B”

ES3 Antonella Salazar Murillo 11 01 2017

Manta – Ecuador

## **RESUMEN**

La hemofilia se presenta como un trastorno hereditario grave del sistema de coagulación de la sangre la que se va a dar por la deficiencia de la actividad de coagulación del factor VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B). La enfermedad es causada por cambios en los genes que codifican estos factores ubicados en el brazo largo del cromosoma del sexo X. Ya que la hemofilia está ligada al cromosoma X con un patrón recesivo, solo se manifiesta en los varones, aunque las mujeres son las portadoras. La gravedad de la enfermedad puede variar en grave, moderada severa y leve después de la administración de los factores de coagulación VIII y IX. Uno de las mayores y más graves complicaciones de esta enfermedad es el desarrollo de inhibidores que son anticuerpos dirigidos contra los factores administrados. El diagnóstico de esta enfermedad se realiza mediante pruebas de laboratorio, principalmente la coagulación completa y la dosis de factores específicos, sobre la base de las manifestaciones clínicas del paciente. La hemofilia no tiene cura. Sin embargo, los pacientes pueden desarrollar inhibidores específicos de los factores de infusión. Esta enfermedad es un limitante en todos los aspectos de la vida del paciente que la padece, y a pesar de su prevalencia baja impacta duramente los sistemas de salud.

Palabras clave: hemofilia; diagnósticos; cromosoma x; factores de coagulación; tratamiento.

## **ABSTRACT**

Hemophilia occurs as a serious hereditary disorder of the blood coagulation system which is due to the deficiency of factor VIII (hemophilia A) or IX (hemophilia B) coagulation activity. The disease is caused by changes in the genes encoding these factors located on the long arm of the sex X chromosome. Since hemophilia is linked to the X-chromosome with a recessive pattern, it is manifested only in males, although females are the Carriers. The severity of the disease may vary in severely, moderately severe and mild following administration of coagulation factors VIII and IX. One of the biggest and most serious complications of this disease is the development of inhibitors that are antibodies directed against the administered factors. The diagnosis of this disease is made by laboratory tests, mainly the complete coagulation and the

dose of specific factors, based on the clinical manifestations of the patient. Hemophilia has no cure. However, patients may develop specific inhibitors of infusion factors. This disease is a limitation in all aspects of the life of the patient who suffers from it, and despite its low prevalence, it has a severe impact on health systems.

Keywords: hemophilia; Diagnostics; Chromosome x; Coagulation factors; Treatment

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X, en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX. Algunas alteraciones estructurales o moleculares de dichos genes condicionan una deficiencia cuantitativa o funcional del factor VIII (FVIII) en la Hemofilia A, llamada también hemofilia clásica, y del factor IX (FIX) en la Hemofilia B o enfermedad de Christmas. La enfermedad es heredada en el 70% de los casos; en el otro 30% es consecuencia de una mutación de novo cuyo propositus la heredará a su descendencia con el mismo patrón recesivo ligado a X. (Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003;361: 1801-9)

Vamos a encontrar que la hemofilia se manifiesta únicamente en varones, debido a que esta está ligada al cromosoma X con un patrón recesivo, por lo cual las mujeres no padecen esta enfermedad simplemente son solo portadoras de esta patología.

La prevalencia mundial aproximada es de 1 caso/10,000 varones para la HA y de 1/50,000 para la HB. De acuerdo con estas cifras, se calcula que en el mundo hay cerca de 400,000 personas con hemofilia. (Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003;361: 1801-9)

La hemofilia está marcada por anécdotas clásicas en la historia de la medicina. Por ejemplo, en los tiempos de la reina Victoria, se creía que se trataba de una enfermedad «real», prevalente solo en las monarquías, ya que el fenotipo se expresaba notoriamente entre las familias reales (razón que por sí misma le daba más resonancia). Hoy sabemos que la hemofilia tiene una distribución casi mundial con casos documentados en todas las razas y etnia. (Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Haemophilia. 2008;14:671-84.)

La hemofilia presenta una incidencia y una prevalencia bajas pero a pesar de esto es una enfermedad que debe ser tomado en serio por su impacto en la salud de quienes la padecen, pues como ya sabemos son los varones quienes

padecen de esta enfermedad mientras que las mujeres son las portadoras de esta patología.

El diagnóstico de la hemofilia además de su clasificación se realizan por medio de la medición del nivel funcional del FVIII o FIX para la HA o HB, respectivamente. La mayoría de los pacientes tiene < 30% de la función del factor en cuestión. Los pacientes que presenten la forma grave se diagnosticaran en el primer año de vida por su tendencia hemorrágica.

## DESARROLLO

La hemofilia es una enfermedad de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X, en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX. Algunas alteraciones estructurales o moleculares de dichos genes condicionan una deficiencia cuantitativa o funcional del factor VIII (FVIII) en la Hemofilia A, llamada también hemofilia clásica, y del factor IX (FIX) en la Hemofilia B o enfermedad de Christmas. (Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003;361: 1801-9)

Aunque los pacientes hemofílicos pueden sangrar en cualquier área, son las hemorragias en las articulaciones y los hematomas musculares los más específicos y los que producen, sin tratamiento adecuado, una mayor morbilidad. La edad de aparición y la gravedad de las manifestaciones clínicas dependen de los niveles del factor. Los casos graves, que son los más frecuentes en la hemofilia A, tienen sangrado profundo de forma espontánea o con mínimos traumatismos, presentando síntomas antes del primer año de vida, cuando inician la deambulación. Los segundos tienen menos hemorragias espontáneas pero pueden sangrar de forma importante tras traumatismos o cirugía y dan la cara más tarde. Los leves sangran sólo con traumatismos o tras una cirugía. La hemartrosis se manifiesta como dolor, tumefacción y aumento de la temperatura de la articulación con impotencia funcional con o sin traumatismo previo, y cuando aparece debe sospecharse y tratarse de forma inmediata para evitar un daño irreparable. (Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric Hematology. 3ª edición. Oxford: Blackwell Publishing; 2006) (Rodríguez NI, Hoots WK. Advances in haemophilia: experimental aspects and therapy. Pediatr Clin North Am. 2008; 55: 357-76) (Hoots WK, Shapiro AD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. Treatment of haemophilia. UpToDate version 19.3, septiembre 2011.)

Al ser esta una enfermedad de origen hereditario los aspectos más importantes para el diagnóstico son la historia clínica, con especial énfasis en los antecedentes familiares y el patrón de herencia, la semiología de la hemorragia, la exploración física y los exámenes de laboratorio.

Encontramos que la afectación de estas puede darse en dos diferentes factores de coagulación y que esto va a determinar qué tipo de hemofilia va a presentar el paciente ya sea A o B, lo cual también nos dice que tan grave pueden llegar a ser las afectaciones que sufra el individuo a causa de esta patología.

Además de las técnicas coagulométricas tradicionales, existen otras alternativas para medir los FVIII y FIX; nos referimos a los exámenes de dos tiempos con sustratos cromogénicos, los cuales tienen algunas ventajas sobre los de un tiempo; por ejemplo, su variabilidad es 50% menor y proporcionan una visión más integral del proceso de coagulación. (Mikaelsson M, Oswaldsson U, Sandberg H. Influence of phospholipids on the assessment of factor VIII activity. *Haemophilia*. 1998;4:646-50.) (Lee CA, Owens D, Bray G, et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Recombinant) using one-stage clotting and chromogenic factor VIII assay. *Thromb Haemost*. 1999;82:1644-7)

El diagnóstico de la hemofilia y su clasificación se realizan midiendo el nivel funcional del FVIII o FIX para la HA o HB, respectivamente.

El diagnóstico diferencial de la hemofilia se hace sobre todo con respecto a la Enfermedad de Von Willebrand, A diferencia de esta, la EvW es una alteración de la hemostasia primaria, mientras que la hemofilia es una alteración de la coagulación propiamente dicha. Además, la EvW se hereda con un patrón autosómico recesivo, en contraste con el patrón ligado a X de la HA y HB.

Dado que la mujer posee dos cromosomas X, es comprensible que en la gran mayoría de los hemofílicos la madre sea la portadora del genotipo anormal, no obstante, en 30% de los casos, la enfermedad proviene de mutaciones de novo. El estándar de oro diagnóstico para el estado de portadora es el estudio genético dirigido a buscar la mutación del gen respectivo. En la HA grave casi 50% de los casos tienen inversión del brazo largo del cromosoma X. (Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe haemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*. 1995;86:2206-12)

El mayor avance en los últimos años ha sido el empleo profiláctico de factor en los casos graves, con infusiones 2-3 veces/semana de FVIII o dos/semana de FIX a partir de 1-2 años, porque eso evita el desarrollo de la artropatía hemofílica.

(Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007; 357: 535-44)

Profilaxis es aplicar preventiva y regularmente el factor deficiente a un hemofílico; hoy se acepta como el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave y es la primera opción para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia. (Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. Thromb Haemost. 2009;101:674-81.) (Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. Bull World Health Organ. 1995;73:691-701.)

Protege contra la hemorragia y el deterioro articular al inducir un fenotipo moderado en un hemofílico grave, con lo cual el paciente logra una vida casi normal, actividad física aceptable, asistencia escolar regular y reintegración social. (Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med. 1992;232:25-32) (Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007;357:535-44.)

Factores que limitan el uso de profilaxis son la falta de educación de la familia, el costo del tratamiento y la necesidad de acceder frecuentemente al sistema venoso. (Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. Haemophilia. 2007;13 Suppl 2:16-22.)

Con los avances en la medicina moderna cabe mencionar que existe un medio profiláctico para el tratamiento de esta enfermedad que consiste en la aplicación de una manera preventiva y regular el factor que esta presente de manera deficiente, estas medidas van hacer que el paciente pueda manejar su hemorragia, además de estar protegido contra la destrucción de sus articulaciones, permitiendole llevar una vida más normal, si todos quienes padecen o podrían padecer esta patología llevaran a cabo este método profiláctico se podría disminuir su morbilidad, pero existen limitaciones para que esto ocurra sea esto la ignorancia sobre el tema o incluso al temor del tratamiento por ser este intravenoso.



## **CONCLUSIÓN**

La hemofilia, es una enfermedad de baja incidencia y prevalencia pero con una morbilidad suficiente como para convertirse en una enfermedad para ser tomada muy en serio, hace presencia en dos tipos según el agente o factor de coagulación el cual este de manera deficiente en el individuo afectado por la enfermedad, esta está clasificada en hemofilia A y hemofilia B, siendo la hemofilia A la más grave, debemos recordar que esta es una enfermedad que afecta únicamente a los varones y que las mujeres son solamente portadoras. Existen métodos para frenar un poco, pero a un elevado costo económico lo cual es un factor que influye para que gente quien la padece no pueda tratarla, por lo que el tratamiento profiláctico de esta se limita mayormente a los países desarrollados, la profilaxis es de gran ayuda ya que puede cambiar por completo todas las limitaciones que conlleva esta enfermedad para la persona que la padece aunque aún no se sabe cuál es el mejor esquema profiláctico ni los mecanismos que permitan más eficacia terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

Bolton-Maggs PH, Pasi KJ.

2003 Haemophilias A and B. Lancet. 2003. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781551>

Keeling D, Tait C, Makris M.

2008 Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Haemophilia. 2008. URL:

[https://www.researchgate.net/publication/5429300\\_Guideline\\_on\\_the\\_selection\\_and\\_use\\_of\\_therapeutic\\_products\\_to\\_treat\\_haemophilia\\_and\\_other\\_hereditary\\_bleeding\\_disorders\\_A\\_United\\_Kingdom\\_Haemophilia\\_Center\\_Doctors'\\_Organisation\\_UKHCDO\\_guideline\\_appro](https://www.researchgate.net/publication/5429300_Guideline_on_the_selection_and_use_of_therapeutic_products_to_treat_haemophilia_and_other_hereditary_bleeding_disorders_A_United_Kingdom_Haemophilia_Center_Doctors'_Organisation_UKHCDO_guideline_appro)

Rodríguez NI, Hoots WK.

2008 Advances in haemophilia: experimental aspects and therapy. Pediatr Clin North Am. 2008. URL:

[https://www.researchgate.net/publication/41188747\\_Advances\\_in\\_Hemophilia\\_Experimental\\_Aspects\\_and\\_Therapy](https://www.researchgate.net/publication/41188747_Advances_in_Hemophilia_Experimental_Aspects_and_Therapy)

Hoots WK, Shapiro AD.

2011 Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. Treatment of haemophilia, septiembre 2011. URL:

<http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?14/6/14433?source=HISTORY>

Mikaelsson M, Oswaldsson U, Sandberg H.

1998 Influence of phospholipids on the assessment of factor VIII activity. Haemophilia. 1998. URL:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.13652516.1998.440646.x/abstract>

Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M.

1995 Factor VIII gene inversions in severe haemophilia A: results of an international consortium study. Blood. 1995. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7662970>

Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD,

2007 Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007. URL:

<https://pedclerk.uchicago.edu/sites/pedclerk.uchicago.edu/files/uploads/nejmoa067659.pdf>

Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A.

2009 Prophylaxis in people with haemophilia. Thromb Haemost. 2009. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320771/>

Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D.

1995 Modern treatment of haemophilia. Bull World Health Organ. 1995. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2486807/?page=1>

Petrini P.

2007 Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. Haemophilia. 2007. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/17685919/>