

PORTADORAS DE HEMOFILIA SINTOMÁTICAS

Eveline P. Mauser-Bunschoten

Van Creveldkliniek and Haematology
University Medical Centre, Utrecht
Utrecht, Holanda

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia, 2009

© World Federation of Hemophilia, 2009

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, www.wfh.org. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Serie monográfica Tratamiento de la hemofilia
Editor de la serie:
Dr. Sam Schulman

Agradecimiento

El autor desea agradecer la revisión crítica del Dr. Garrett Bergman y la Dra. Alison Street.

Índice

Introducción	1
Detección de portadoras	1
Concentraciones de factor de coagulación en portadoras de hemofilia	2
Síntomas hemorrágicos en portadoras de hemofilia	2
Hemorragia posterior a una intervención médica	4
Menorragia	5
Hemorragia posparto.....	5
Prevención de hemorragias en portadoras	6
Prevención de hemorragias durante el embarazo.....	6
Tratamiento de hemorragias en portadoras.....	7
Productos de tratamiento.....	7
Control de problemas hemorrágicos específicos.....	8
Conclusión.....	10
Recomendaciones	10
Referencias	11
Anexo 1	12

Portadoras de hemofilia sintomáticas

Eveline P. Mauser-Bunschoten

Introducción

La hemofilia ocurre en uno de cada 5,000 nacimientos de varones. La hemofilia A, una deficiencia de factor VIII (FVIII), y la hemofilia B, una deficiencia de factor IX (FIX), con frecuencia se heredan como trastornos recesivos ligados al cromosoma sexual (cromosoma X). No obstante, cerca del 30% de los casos leves y moderados de hemofilia, y 50% de los casos graves son llamados casos “esporádicos” o “aislados” [1]. La mutación anormal ocurre en el feto en desarrollo y estos pacientes constituyen los primeros casos conocidos de hemofilia en sus familias.

Los varones solo tienen un cromosoma X, que heredan de su madre. Si la madre tiene un gen anormal y lo transmite a su hijo, éste tendrá hemofilia (figura 1). Las mujeres, que tienen dos cromosomas X, solo pueden padecer hemofilia si heredan dos copias anormales del gen, lo cual es extremadamente raro. Con más frecuencia son portadoras heterocigotas de la enfermedad (es decir, tienen una copia anormal y una copia normal del gen) y por lo general resultan inafectadas o solo levemente afectadas por síntomas hemorrágicos. Las portadoras generalmente tienen concentraciones adecuadas (> 60%) de FVIII o FIX para controlar hemorragias. No obstante, las concentraciones de factor de coagulación varían de una portadora a otra debido a la lionización [2], en la que la expresión de uno de los dos cromosomas X es suprimida de manera aleatoria. La concentración promedio de factor de coagulación en portadoras de hemofilia es 50% de la normal, consistente con la supresión exacta del 50% de cada cromosoma X (uno afectado y el otro normal).

Detección de portadoras

Solo las mujeres pueden ser portadoras; los varones siempre tendrán hemofilia si tienen el cromosoma X afectado. Hay dos tipos de portadoras: (1) portadoras obligadas que necesariamente tienen el cromosoma X afectado; y (2) portadoras probables.

Son portadoras obligadas:

- Todas las hijas de un hombre con hemofilia.

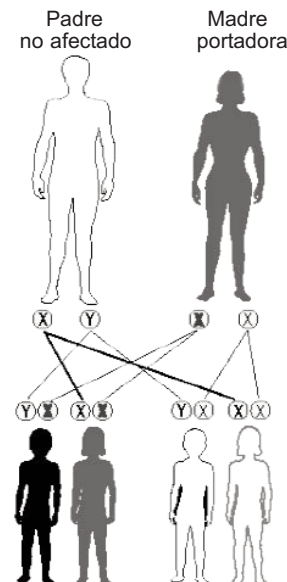
- Madres de un hijo con hemofilia y por lo menos otro familiar con hemofilia (hermano, abuelo materno, tío, sobrino o primo).
- Madres de un hijo con hemofilia y un familiar que sea portadora del gen de la hemofilia (madre, hermana, abuela materna, tía, sobrina o prima).
- Madres de dos o más hijos con hemofilia.

Son portadoras probables:

- Todas las hijas de una portadora.
- Madres de un hijo con hemofilia que no tienen otros familiares con hemofilia o portadoras de hemofilia.
- Hermanas, madres, abuelas maternas, tías, sobrinas y primas de portadoras.

El análisis del pedigrí es importante para detectar a las portadoras obligadas. El árbol genealógico de la Reina Victoria de Inglaterra, por ejemplo, ilustra la manera en la que la hemofilia se transmitió a través de las familias reales de Europa (figura 2).

Figura 1: Herencia de la hemofilia



Las portadoras tienen un gen normal y otro anormal. Tienen un 50% de probabilidades de transmitir el gen de la hemofilia a cada uno de sus hijos. Los niños que heredan el gen anormal tendrán hemofilia; las niñas que lo heredan serán portadoras. Una niña solo puede tener hemofilia si su padre tiene hemofilia y su madre es portadora, lo cual es muy poco común.

Antiguamente se medían las concentraciones de FVIII y FIX para detectar portadoras de hemofilia [3]. En los años 80 empezó a ser posible detectar a las portadoras mediante análisis del ADN. Primero realizado con haplotipos, para los que se utilizaban marcadores de ligamientos, en la actualidad el diagnóstico se realiza principalmente por análisis de mutación, que ofrece una certeza de 100% respecto a la condición de portadora [4, 5].

Concentraciones de factor de coagulación en portadoras de hemofilia

Las concentraciones promedio de factor de coagulación esperadas en portadoras de hemofilia son del 50% de la concentración encontrada en la población normal. No obstante, debido a la lionización, las portadoras de hemofilia A y B presentan un amplio rango en las concentraciones de factor de coagulación, desde <1 % hasta >150%. La lionización (o inactivación del cromosoma X) ocurre en una fase temprana del desarrollo embrionario [2]. Cuando un embrión femenino está formado por solo unas cuantas células, se inactiva uno de los dos cromosomas X al interior de cada célula. Este es un proceso totalmente aleatorio. Normalmente se inactivarán cerca de la mitad de los cromosomas X, pero en algunos casos se inactivan más cromosomas X que llevan la mutación de la hemofilia. En otras mujeres podrían inactivarse la mayoría de los cromosomas X "sanos". Por ende, las mujeres generalmente expresan un mosaico de cromosomas X afectados y no afectados.

Otros factores como grupo sanguíneo ABO, embarazo y estrés también pueden incidir en las concentraciones de FVIII [6, 7] y la función hepática podría afectar las concentraciones de FIX. Dado que algunas portadoras pueden tener bajas concentraciones de FVIII o FIX, es de esperarse que algunas de ellas presenten tendencias hemorrágicas [8, 9].

Síntomas hemorrágicos en portadoras de hemofilia

Las portadoras con concentraciones de factor de coagulación menores a 60% de lo normal podrían presentar un incremento en la tendencia hemorrágica. La ocurrencia de los síntomas está estrechamente relacionada con la concentración plasmática de

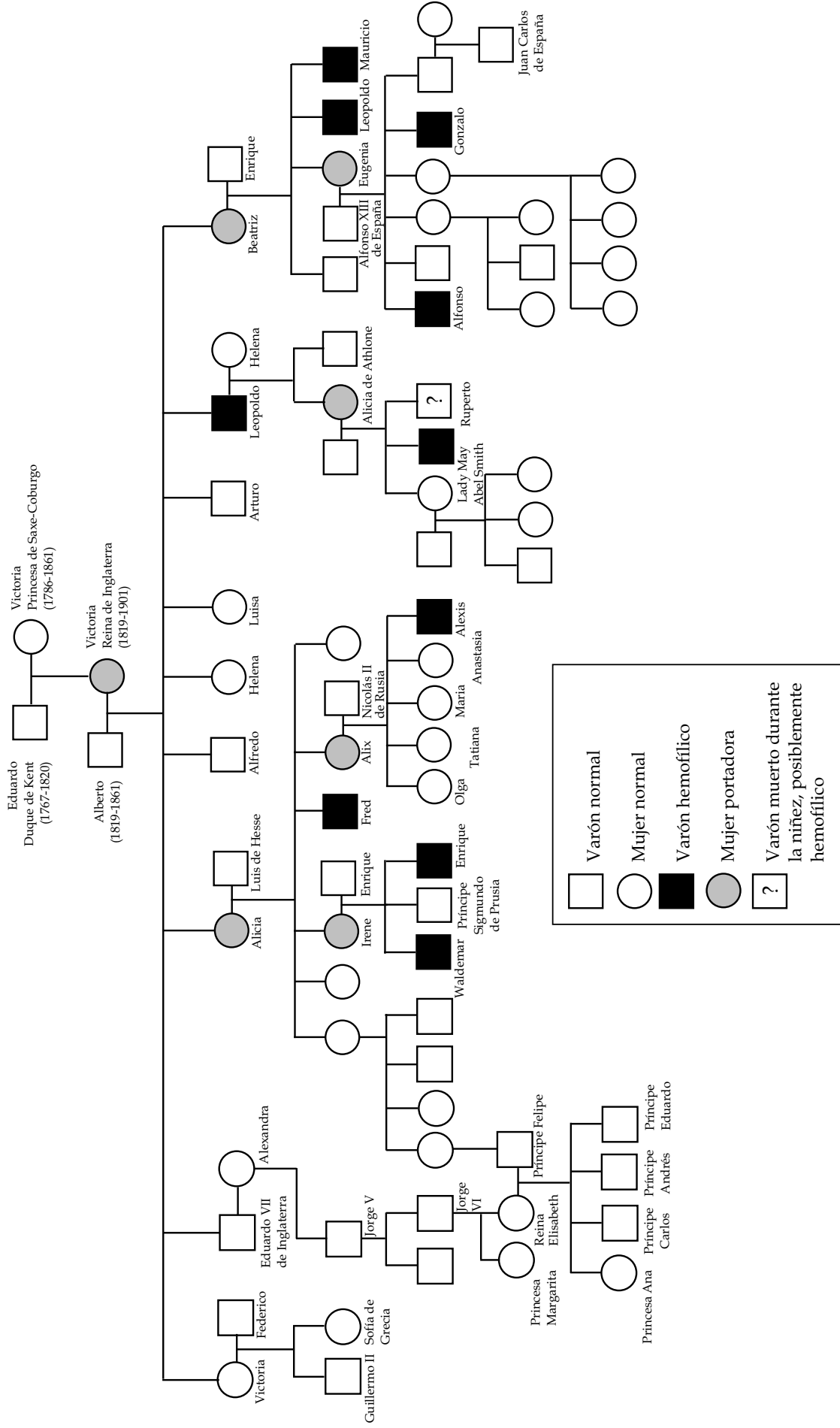
FVIII o FIX de la portadora; entre menor sea la concentración de factor de una paciente, mayor será la probabilidad de que padezca síntomas hemorrágicos. En la mayoría de los casos, los síntomas clínicos son comparables a los de la hemofilia leve, excepto que la portadora podría también presentar mayor sangrado durante la menstruación y después del parto. Las portadoras con concentraciones normales de factor de coagulación no presentan un incremento en la tendencia hemorrágica.

Además de estudios casuísticos se han publicado dos sondeos sobre tendencias hemorrágicas en portadoras de hemofilia [8, 9]. En estos estudios, un historial hemorrágico detallado de portadoras identificadas se comparó con el historial hemorrágico de no portadoras. Ambos estudios demostraron un incremento en el riesgo hemorrágico en portadoras, relacionado con sus concentraciones de factor de coagulación.

En el primer estudio se comparó la tendencia hemorrágica de 135 portadoras con la de 25 no portadoras, y en un grupo por edades de 60 mujeres (cuadro 1). En comparación con los otros dos grupos, el grupo de portadoras presentaba una tendencia considerablemente mayor a moretones, mostraba sangrado prolongado de heridas leves y una tendencia hemorrágica prolongada posterior a amigdalectomías, extracciones dentales, cirugías y parto. La tendencia hemorrágica estaba directamente correlacionada con las concentraciones plasmáticas preexistentes de FVIII y FIX. Cuando las concentraciones de FVIII o FIX eran menores al 20% de las normales, las portadoras mostraron un riesgo de 50% posterior a cirugías, extracciones dentales o amigdalectomías.

En el segundo estudio se evaluó la tendencia hemorrágica en 274 portadoras y 272 no portadoras comprobadas. Había concentraciones de factor de coagulación faltantes para 18% (49/274) de las portadoras y 43% (103/245) de las no portadoras. La edad promedio de portadoras y no portadoras era similar, con 39 (rango 18-77) y 40 (rango 20-90) años, respectivamente. La mediana de la concentración de factor de coagulación en portadoras fue de 60% (rango 5%-219%) y en no portadoras fue de 102% (rango 45-328%) (figura 3). En el rango de 5-60% de lo normal, las concentraciones de factor de coagulación más bajas se relacionaron cada vez más con hemorragias prolongadas de heridas leves.

Figura 2: Árbol genealógico de la Reina Victoria de Inglaterra, en el que se muestran claramente las portadoras obligadas y probables



Cuadro 1: Tendencia hemorrágica en portadoras, no portadoras y en un grupo por edades

	Portadoras	No portadoras	Referencia
Número analizado	135	25	60
Edad promedio en años	37.0	23.9	37.4
Rango de edad en años	7-76	12-65	11-66
Tendencia a los moretones	37%	24%	17%
Hemorragias prolongadas de heridas pequeñas	20%	0%	2%
Hemorragia nasal	8%	12%	5%
Hemorragia prolongada posterior a extracción dental	43%	45%	13%
Hemorragia prolongada posterior a amigdalectomía	45%	11%	11%
Hemorragia prolongada posterior a cirugía	30%	11%	6%
Hemorragia prolongada posterior al parto	22%	0%	6%
Menorragia	31%	10%	23%

Reproducido con autorización de: Mauser-Bunschoten EP et al. *Thromb Haemost* 1988, 59: 349-352.

Hemorragia posterior a una intervención médica

Plug et al. compararon el riesgo de hemorragia entre portadoras y no portadoras luego de varias intervenciones médicas que se sabe causan hemorragias entre la población con hemofilia (cuadro 2).

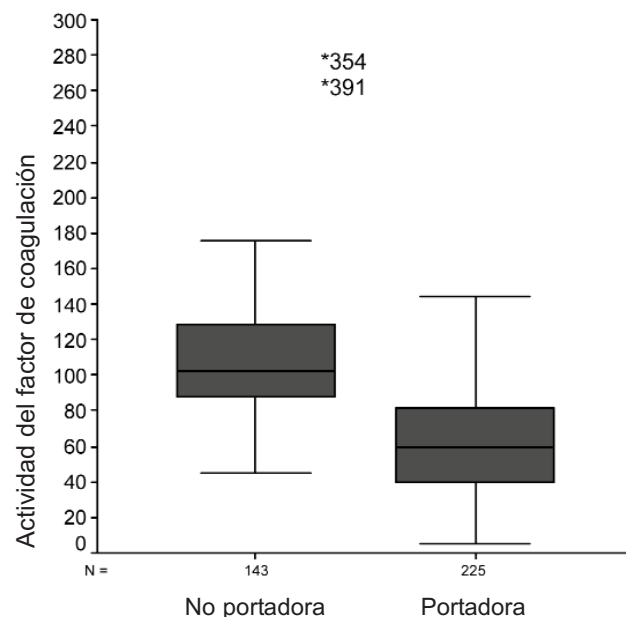
Se realizaron extracciones dentales en 228 portadoras y 219 no portadoras. El riesgo de hemorragia por más de tres horas después de la extracción fue dos veces mayor en las portadoras, en comparación con las no portadoras. En 24 de 228 portadoras fue necesario tratamiento adicional, en comparación con un caso entre 219 no portadoras. Algunos casos requirieron la corrección de la concentración de factor de coagulación con desmopresina (Minirin®, Octostim®, Stimate®). Concentraciones de factor de coagulación menores a 60% se relacionaron con hemorragia prolongada posterior a una extracción dental.

Menores concentraciones de factor de coagulación también se relacionaron con hemorragia prolongada posterior a adenoidectomías/amigdalectomías. Las mujeres con concentraciones de factor de coagulación de 40% o menores presentaron un incremento de 2.1 en el riesgo de hemorragia, en comparación con mujeres con concentraciones de factor de coagulación superiores a 60%. Se informó de sangrado por más de tres horas después de una amigdalectomía en 24% de las portadoras y 13% de las no portadoras. En ocho portadoras (3%) fue

necesaria una transfusión sanguínea después de una adenoidectomía/amigdalectomía, en comparación con ningún caso entre las no portadoras.

Figura 3: Concentración de factor de coagulación en relación con la condición de portadora

Esta gráfica de medias y dispersión muestra la mediana y el rango intercuartil de las concentraciones de la actividad del factor de coagulación en portadoras y no portadoras de quienes se conocen las concentraciones de factor de coagulación. El recuadro está marcado por el primer y tercer cuartiles; las líneas se extienden al rango.



Reproducido con autorización de Plug I et. al., *Blood* 2006; 108:52-56.

Cuadro 2: Riesgo de hemorragia posterior a intervenciones médicas

	Portadoras	No portadoras	Riesgo relativo (IC)*
Extracción dental			
Hemorragia prolongada (> 3 horas)	61/228 (27)	26/219 (12)	2.3 (1.5-3.4)
Tratamiento posterior a la intervención	24/228 (11)	1/219 (0.5)	23.1 (3.1-169)
Amigdalectomía o adenoidectomía †			
Hemorragia prolongada (> 3 horas)	29/123 (24)	16/122 (13)	1.8 (1.0-3.1)
Tratamiento posterior a la intervención	10/123 (8)	1/122 (0.8)	9.9 (1.3-76.3)
Cirugías †			
Hemorragia prolongada (> 3 horas)	52/170 (31)	19/146 (13)	2.4 (1.5-3.8)
Tratamiento (en cualquier momento)	16/174 (9)	6/149 (4)	2.3 (0.9-5.7)
Transfusión sanguínea	29/174 (17)	18/149 (12)	1.4 (0.8-2.4)

Los datos se presentan en frecuencias (porcentajes)

* IC = intervalo de confianza de 95%

† Las participantes que habían recibido tratamiento con preparaciones de factor de concentración, ácido tranexámico o desmopresina antes de la intervención médica fueron excluidas del análisis.

Reproducido con autorización de Plug I et al. Blood 2006, 108:52-56

Se informó de hemorragia prolongada después de una o más cirugías en 52 de 170 portadoras, y en 19 de 146 no portadoras. Las mujeres con concentraciones de factor de coagulación de 40% o menores tuvieron tres veces más probabilidades de presentar una hemorragia prolongada posterior a cirugías que las mujeres con concentraciones de factor de coagulación superiores a 40%. Fue necesario tratamiento adicional durante o después de la cirugía debido a problemas hemorrágicos en 12% de las portadoras y 5% de las no portadoras. En algunos casos, para controlar la hemorragia se requirió la infusión de concentrado de factor de coagulación o una segunda operación. Se administraron una o más transfusiones sanguíneas en el 11% de las cirugías a portadoras, en comparación con el 7% en no portadoras.

Menorragia

Plug et al. también analizaron el efecto de las concentraciones de factor de coagulación en la menstruación (cuadro 3). Fueron más frecuentes los informes sobre pérdida de sangre excesiva durante el periodo menstrual (menorragia) de mujeres con menores concentraciones de factor de coagulación. Las mujeres con concentraciones de factor de coagulación de 40% o menores requirieron complementos de hierro con una frecuencia 80%

mayor que las mujeres con concentraciones de factor de coagulación de 60% o mayores. Veintitrés por ciento de las portadoras visitaron a su médico general con quejas de menorragia, en comparación con 20% de no portadoras. Cincuenta y ocho mujeres [31 portadoras (11%) y 21 no portadoras (9%)] consultaron un ginecólogo, y en otras 18 mujeres se realizaron histerectomías debido a menorragia incontrolada. Dieciocho por ciento de las mujeres con bajas concentraciones de factor de coagulación informaron de restricciones de leves a moderadas en las actividades de la vida cotidiana debidas a la menorragia, en comparación con 9% de las mujeres con concentraciones de factor de coagulación superiores a 60%.

Hemorragia posparto

Las portadoras tuvieron un mayor riesgo de hemorragia posparto después de su primer alumbramiento, en comparación con no portadoras, independientemente de las concentraciones de factor de coagulación. Se observó lo mismo en el caso de necesidad de transfusiones sanguíneas durante o después del parto. Las portadoras necesitaron transfusiones sanguíneas con más frecuencia en casos de parto por cesárea que en casos de parto vaginal.

Cuadro 3: Características del periodo menstrual en relación con las concentraciones de factor de coagulación

	Concentración de factor de coagulación			
	>0.60 UI/mL	0.40-0.60 UI/mL	0-0.40 UI/mL	p. de la tend.
Pérdida de sangre excesiva				
Frecuencia (%)	93/195 (48)	31/54 (57)	31/51 (61)	
Riesgo relativo	1	1.2	1.3	0.07
Anemia				
Frecuencia (%)	16/195 (8)	9/54 (17)	8/51 (16)	
Riesgo relativo	1	2.0	1.9	0.07
Complemento de hierro				
Frecuencia (%)	15/195 (8)	11/54 (20)	7/51 (14)	
Riesgo relativo	1	2.6	1.8	0.07
Histerectomía*				
Frecuencia (%)	7/44 (16)	2/10 (20)	2/11 (18)	
Riesgo relativo	1	1.3	1.1	0.9
Restricciones en la vida cotidiana (%)[‡]				
Riesgo relativo	17/189 (9.0)	9/53 (17)	9/49 (18)	0.04

* En mujeres posmenopáusicas, debido a pérdida de sangre excesiva.

‡ Restricciones en la vida cotidiana de moderadas a graves debidas a pérdida de sangre excesiva durante el periodo menstrual.

Reproducido con autorización de Plug I et al. Blood 2006, 108:52-56

Prevención de hemorragias en portadoras

Dado que el 50% de las portadoras pudieran tener concentraciones de factor de coagulación menores a las normales y por lo tanto encontrarse en riesgo de padecer hemorragias, es importante medir las concentraciones de factor de coagulación en todas las portadoras, ya sean obligatorias, comprobadas o probables. Ya que las intervenciones médicas y los traumatismos pueden ocurrir a cualquier edad, las concentraciones de factor de coagulación deberían medirse a una edad temprana. Las portadoras o probables portadoras con concentraciones de factor de coagulación de 60% o menores deberían ser referidas a un centro de tratamiento de hemofilia para recibir asesoría e instrucción y, en caso necesario, terapia de reemplazo de factor.

Las portadoras con concentraciones de factor de coagulación de 30% o menores padecen, de hecho,

hemofilia leve y deben recibir el tratamiento correspondiente. La corrección de la concentración de factor de coagulación está indicada para el control de hemorragias antes de intervenciones médicas y después de traumatismos. Estas pacientes deberían visitar periódicamente a un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. En los poco comunes casos de mujeres con concentraciones de factor de coagulación extremadamente bajas, de $\leq 1\%$, podrían presentarse hemorragias articulares espontáneas, por lo que es indicada la profilaxis con reemplazo de factor de coagulación, al igual que en los casos de hemofilia severa.

Prevención de hemorragias durante el embarazo

Durante el tercer trimestre del embarazo, las concentraciones de FVIII se incrementan en más del 100% [7, 10]. La información sobre concentraciones de FIX es contradictoria; Briët et al. encontraron que las concentraciones de FIX permanecían iguales,

mientras que Chi encontró un incremento considerable en las concentraciones de FIX durante el tercer trimestre del embarazo [10, 11]. Por lo tanto, las mujeres con concentraciones preexistentes de FVIII o de FIX de 60% o menores deberían volver a someterse a pruebas durante el último trimestre del embarazo.

Al término de la gestación, las concentraciones de FVIII en una mujer embarazada normal se encuentran fisiológicamente muy elevadas. Por lo tanto, las concentraciones que anteriormente eran bajas en una portadora embarazada deberían ser normales. Chi encontró que 8% (2/24) de las portadoras de hemofilia A, y 50% (4/8) de las portadoras de hemofilia B presentaban concentraciones de FVIII o de FIX < 50% [10] al momento del parto. Si las concentraciones de FVIII o de FIX de una mujer embarazada son menores al 60% al término de la gestación, está indicada la corrección del factor de coagulación y el parto debería realizarse en un hospital especializado en el tratamiento de la hemofilia [10].

Después del parto las concentraciones de FVIII disminuyen hasta niveles a menudo inferiores a los niveles previos al embarazo. Esta caída fisiológica en la concentración de FVIII puede ser lo suficientemente grave como para provocar hemorragias en mujeres que presentaban concentraciones bajas de FVIII antes del embarazo, pero concentraciones normales de FVIII al término de la gestación.

Tratamiento de hemorragias en portadoras

La mayoría de las portadoras permanecerá asintomática durante las actividades de la vida cotidiana. No obstante, de estar sujetas a traumatismos o intervenciones médicas, podrían presentar hemorragias prolongadas. En estos casos, las portadoras deben recibir tratamiento de la misma manera que los pacientes con hemofilia. La dosis y duración del tratamiento dependerán de la concentración de factor de coagulación preexistente y de la causa y gravedad de la hemorragia (cuadro 4). En el anexo 1 se muestran las concentraciones plasmáticas deseables de FVIII y FIX [12].

Productos de tratamiento

Desmopresina

La desmopresina es un análogo sintético de la hormona antidiurética vasopresina, y se usa para el tratamiento

de la hemofilia A leve. Debido a las variables respuestas individuales, las portadoras de hemofilia A con concentraciones de factor de coagulación de 10% o mayores deberían probar su respuesta a la desmopresina antes de utilizarla. La desmopresina no es eficaz en portadoras de hemofilia B ya que no incrementa las concentraciones de FIX.

La dosis de desmopresina es de 0.3 microgramos (μg) por kilo de peso corporal, administrada por vía subcutánea o diluida en una solución de 50-100 mL de cloruro de sodio, administrada por vía intravenosa o subcutánea durante un periodo de 30 minutos. También está disponible la desmopresina intranasal en una concentración de 1.5 mg/mL. En el caso de pacientes con peso menor a 30 kg, la dosis es una descarga intranasal, y dos descargas intranasales para quienes pesan más de 30 kilos. La desmopresina está contraindicada en presencia de traumatismo en la cabeza, hematuria, disfunción cardíaca, hipertensión o convulsiones, así como en niños menores de cuatro años. Muchos médicos no recetan desmopresina durante el embarazo porque puede desencadenar un parto prematuro, hiponatremia, hipotensión y retraso del crecimiento intrauterino [14-15]. Los médicos que deseen considerar el uso de la desmopresina deberían familiarizarse con la escasa literatura existente antes de recetarla.

En casos de traumatismo o hemorragia graves y después de una cirugía mayor, las concentraciones de FVIII deberían vigilarse periódicamente. La desmopresina no debe administrarse más de una vez por día y durante no más de dos o tres días, ya que su eficacia disminuye con el uso continuo (taquifilaxia) y debido al riesgo de intoxicación hídrica.

Concentrados de factor de coagulación

En portadoras en quienes la desmopresina sea ineficaz o contraindicada, o cuando el riesgo de hemorragia grave sea elevado (por ejemplo antes o durante cirugía o parto), está indicado el tratamiento con concentrados de factor de coagulación (véase el cuadro 4 y el anexo 1 para dosis y concentraciones de factor ideales).

Agentes antifibrinolíticos

El ácido tranexámico y el ácido epsilon aminocaproico son agentes antifibrinolíticos que fomentan la estabilidad del coágulo de sangre.

Cuadro 4: Directrices para la corrección de factor de coagulación en portadoras de hemofilia A y B con concentraciones de factor de coagulación menores a 60%*

	FVIII < 5%	Hemofilia A		Hemofilia B	
		5-30%	>30%	FIX < 30%	> 30%
Menorragia	AT** AO† FVIII 20 U/kg	AT AO DDAVP‡	AT AO DDAVP	AT AO FIX 40 U/kg	AT AO FIX 20 U/kg
Parto	FVIII 50 U/kg	FVIII 40 U/kg	FVIII 30 U/kg	FIX 80 U/kg	FIX 50 U/kg
Hemorragia posparto	AT FVIII 25 U/kg	AT DDAVP	AT DDAVP	AT FIX 50 U/kg	AT FIX 15 U/kg
Cirugía	FVIII 50 U/kg	FVIII 40 U/kg	DDAVP	FIX 80 U/kg	FIX 50 U/kg
Extracción dental	AT más FVIII 20 U/kg	AT más DDAVP	AT DDAVP	AT más FIX 40 U/kg	AT
Intervención médica (Endoscopia, punción, biopsia)	FVIII 50 U/kg	FVIII 40 U/kg	DDAVP	FIX 80 U/kg	FIX 50 U/kg
Traumatismo grave	FVIII 50 U/kg	FVIII 40 U/kg	DDAVP	FIX 80 U/kg	FIX 50 U/kg
Hemorragia	FVIII 20 U/kg	DDAVP	DDAVP	FIX 40 U/kg	FIX 20 U/kg
Hemorragia grave	FVIII 25 U/kg	DDAVP	DDAVP	FIX 50 U/kg	FIX 15 U/kg

* La duración de tratamiento, dosis e intervalos dependen de la situación clínica, la eficacia y los resultados de pruebas de laboratorio.

** AT = ácido tranexámico

† AO = anticonceptivos orales

‡ DDAVP = desmopresina; dosis 0.3 µg/kg

Pueden utilizarse como terapia complementaria para cirugías y procedimientos dentales menores, así como para el tratamiento de la menorragia.

Control de problemas hemorrágicos específicos

Menorragia

En la mayoría de los casos puede administrarse ácido tranexámico durante los primeros días de la menstruación, para el tratamiento de la menorragia [16, 17]; éste reducirá la pérdida de sangre. Cuando la respuesta al ácido tranexámico sea insuficiente, o cuando el medicamento no se encuentre disponible, pueden utilizarse anticonceptivos orales (AO) con un componente de estrógeno. De hecho, los AO

pueden presentar la ventaja de disminuir la pérdida de sangre menstrual y posponer los periodos menstruales con su uso continuo. Otra opción es el tratamiento continuo con prostaglandinas o con un dispositivo intrauterino (DIU) que contenga prostaglandinas. Si todas estas terapias fracasaran, podría ser necesario el reemplazo del factor de coagulación o, en portadoras de hemofilia A, la desmopresina podría resultar eficaz. Cuando las concentraciones de factor son menores al 10%, está indicada su corrección con concentrados de FVIII (15 U/kg) o de FIX (30 U/kg). El objetivo inicial debería ser lograr concentraciones de factor de coagulación de 30-40% pero, en los casos en los que

el efecto clínico es pobre, podrían requerirse concentraciones mayores.

Embarazo y parto

La terapia durante el parto depende de la necesidad de prevenir hemorragias debidas a bajas concentraciones de FVIII o FIX. Las concentraciones de FVIII podrían incrementarse de dos a tres veces durante el embarazo. En portadoras de hemofilia A, con concentraciones de FVIII preexistentes menores a 50%, las concentraciones de FVIII deberían verificarse durante el tercer trimestre del embarazo [14]. Las concentraciones de FIX solo se incrementarán levemente durante el embarazo [10, 11]. Cuando las concentraciones de FVIII o FIX son mayores a 50%, no está indicada la corrección habitual del factor de coagulación durante el parto [10].

El reemplazo del factor de coagulación podría ser necesario para el tratamiento de complicaciones como ruptura uterina, episiotomía o retiro manual de la placenta, o en casos de cesárea. La desmopresina debería evitarse hasta que se haya ligado el cordón umbilical. También está contraindicada en casos de preeclampsia y eclampsia, dado el riesgo de provocar hiponatremia y convulsiones debidas a la retención de agua.

La corrección total del factor de coagulación está indicada en casos de cesárea, con dosis para alcanzar concentraciones de 100% durante varios días. Las concentraciones de FVIII o FIX deberían verificarse diariamente a fin de calcular la dosis y los intervalos exactos para administrar los concentrados de reemplazo de factor de coagulación.

La desmopresina no se excreta en la leche materna y no es necesario restringir su uso en el caso de madres que amamantan, aunque la información farmacéutica pudiera advertir que su uso está contraindicado durante la lactancia.

Periodo posparto

Conforme las concentraciones de FVIII disminuyen a los niveles previos al embarazo o inferiores durante los primeros días posteriores al parto, pudieran presentarse hemorragias. La mayoría de los episodios hemorrágicos ocurrirá en portadoras que tenían bajas concentraciones de factor de coagulación antes del embarazo. En estas pacientes, las concentraciones de factor de coagulación deberían medirse diariamente si se ha realizado una cesárea, si se presentara una

hemorragia prolongada y antes de retirar un catéter epidural. Cuando hay pérdida intermitente de sangre está indicado el ácido tranexámico.

Si lo anterior no fuera eficaz o no estuviera disponible, pueden utilizarse desmopresina o concentrados de factor de coagulación.

Otros tipos de hemorragias

Hemorragias articulares y musculares y todos los demás episodios hemorrágicos en portadoras con concentraciones bajas de FVIII o FIX reciben el mismo tratamiento que en el caso de pacientes con hemofilia. Los cronogramas de tratamiento dependen de la gravedad y el tipo de la hemorragia.

Cuando las concentraciones basales de FVIII son >10%, la desmopresina será suficiente en la mayoría de los casos. La desmopresina está relativamente contraindicada en presencia de hematuria; los pacientes con hematuria deben incrementar su consumo de líquidos y cuando se administra desmopresina el consumo de líquidos debe restringirse. Las portadoras con concentraciones de FVIII <10% y las portadoras de la hemofilia B deben recibir tratamiento con concentrados de factor de coagulación.

Traumatismos

Las portadoras (al igual que los médicos) deberían saber que las portadoras con concentraciones basales bajas de FVIII o FIX corren el riesgo de padecer hemorragias graves después de un traumatismo. Por lo tanto, en caso de traumatismo, accidente de tránsito, contusión cerebral, contusión articular o traumatismo abdominal debería llamarse a un especialista en hemofilia. Dependiendo de la gravedad y el tipo de traumatismo, podría requerirse la corrección total de factor de coagulación para evitar una hemorragia grave. En casos de traumatismos menores, a menudo una sola dosis puede ser suficiente; sin embargo, en casos de traumatismos graves o lesiones en la cabeza está indicada la corrección total de factor de coagulación durante una semana o más. En estos casos, las concentraciones de FVIII y FIX deberían verificarse periódicamente a fin de calcular la dosis óptima y los intervalos entre dosis.

Cirugías

Como preparativo para una cirugía se requiere la corrección total de factor de coagulación, y el objetivo debería ser mantener concentraciones

mínimas de FVIII o FIX (la concentración más baja antes de la siguiente infusión) de 60% o mayores cuando no haya restricciones en la disponibilidad de factor de coagulación. En la mayoría de los casos, las portadoras de hemofilia A con concentraciones de factor de coagulación de 10% o mayores pueden recibir tratamiento adecuado con desmopresina. Cuando se requiera la corrección de factor de coagulación durante más de tres o cuatro días están indicados los concentrados de FVIII. La desmopresina no debe administrarse más de una vez al día y no más de dos o tres días debido a los riesgos de taquifilaxia e intoxicación por agua. Las portadoras con concentraciones de FVIII menores a 10% y las portadoras de hemofilia B reciben tratamiento con concentrados de FVIII o FIX.

Extracciones dentales

En portadoras con concentraciones de factor de coagulación de 30% o mayores, el ácido tranexámico, administrado por un total de siete días y de preferencia iniciado el día anterior a la cirugía, será suficiente para prevenir hemorragias prolongadas después de una sencilla extracción dental (de uno o dos dientes, excluyendo molares). En portadoras de hemofilia A con concentraciones de factor de coagulación de 10% o mayores, el ácido tranexámico debería administrarse de manera concomitante con desmopresina. Cuando las concentraciones de FVIII son menores a 10% o en pacientes que no responden a la desmopresina, el ácido tranexámico debería combinarse con concentrados de FVIII, con el objetivo de lograr concentraciones de factor de coagulación de por lo menos 40%. En portadoras de hemofilia B, el ácido tranexámico debería combinarse con concentrados de FIX, también con el objetivo de lograr concentraciones de factor de coagulación de por lo menos 40%. En caso de extracciones dentales sin complicaciones, una dosis de desmopresina o de concentrado de factor de coagulación generalmente será suficiente para formar un coágulo inicial; debería combinarse con terapia antifibrinolítica (ácido tranexámico o ácido epsilon aminocaproico) durante un total de siete días. El cirujano dental debe aplicar medidas hemostáticas locales incluyendo el uso de celulosa oxidada o similar y suturas, conforme se requiera.

Intervenciones y diagnósticos médicos

La corrección total de factor de coagulación está indicada en casos de punción lumbar, punción de la arteria femoral y durante gastroscopías o colonoscopías.

En general, una sola dosis completa, con el objetivo de lograr concentraciones de FVIII o FIX de 100%, será suficiente para evitar hemorragias. La experiencia del autor también indica corrección total de factor de coagulación en caso de biopsias de piel.

Conclusión

Las portadoras de hemofilia A y B con concentraciones de factor de coagulación menores a 60% a menudo presentan un incremento en la tendencia hemorrágica. Por lo tanto, deberían medirse las concentraciones de FVIII o FIX de toda portadora conocida o probable. Cuando se descubre una concentración de FVIII o FIX menor a 60%, la portadora debería ser considerada como paciente con hemofilia (leve) y recibir el tratamiento correspondiente. Las portadoras con concentraciones de factor de coagulación menores a 30% deberían recibir seguimiento periódico en un centro de tratamiento de hemofilia.

El reemplazo de factor de coagulación está indicado en casos de hemorragia, traumatismo y cirugía. Las portadoras con menorragia deberían recibir tratamiento con ácido tranexámico. En los casos en los que lo anterior no sea suficiente pueden recetarse anticonceptivos orales y otra terapia hormonal. En casos de menorragia persistente está indicada la corrección del factor de coagulación.

Recomendaciones

1. Deberían medirse las concentraciones de FVIII y FIX de todas las portadoras conocidas y probables de hemofilia A y B.
2. En el caso de todas las portadoras con concentraciones preexistentes de FVIII menores a 50% debería medirse la concentración del factor durante el tercer trimestre del embarazo. Deberían recibir tratamiento para incrementar sus concentraciones de FVIII a 100% al momento del parto [10].
3. Las portadoras con concentraciones reducidas de FVIII o FIX deberían recibir el tratamiento correspondiente a casos de hemofilia (leve).
4. Cuando una portadora tiene concentraciones de FVIII o FIX menores a 60%, está indicada la corrección del factor de coagulación después de traumatismos, durante el parto, en presencia

de hemorragias y antes de cirugías y otras intervenciones médicas.

5. Las portadoras de hemofilia con concentraciones bajas de factor de coagulación deberían recibir seguimiento periódico en un centro de tratamiento de hemofilia. 🌐

Referencias

1. Kasper CK, Buzin CH. *Genetics of Hemophilia A and B: an Introduction for Clinicians*. 2007.
2. Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Hum Genet* 1962; 14: 135-48.
3. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol* 1975; 30: 447-56.
4. Bröcker-Vriends AH, Bakker E, Kanhai HH, van Ommen GJ, Reitsma PH, van de Kamp JJ, Briët E. The contribution of DNA analysis to carrier detection of and prenatal diagnosis of hemophilia A and B. *Ann hematol* 1992; 64: 2-11.
5. Tedgard U. Carrier testing and prenatal diagnosis of haemophilia: utilisation and psychological consequences. *Haemophilia* 1998; 4: 365-9.
6. Wahlberg T, Blomback M, Brodin U. Carriers and non carriers of haemophilia A: multivariate analysis of pedigree data, screening blood coagulation and factor VIII variables. *Thromb Res* 1982; 25: 410-14.
7. Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 803-10.
8. Mauser Bunschoten EP, van Houwelingen JC, Sjamsoedin Visser EJM, van Dijken PJ, Kok AJ, Sixma JJ. Bleeding symptoms in carriers of hemophilia A and B. *Thromb Haemost* 1988; 59: 349-52.
9. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AH, van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE, Willemsse J, Rosendaal FR. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006; 108: 52-6.
10. Chi C, Lee CA, Shiltagh, Khan A, Pollard D, Kadir A. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008 ; 14 :56-64.
11. Briët E, Reisner HM, Blatt PM. Factor IX levels during pregnancy in a women with hemophilia B. *Haemostasis* 1982; 11: 87-9.
12. World Federation of Hemophilia. *Guidelines for the Management of Hemophilia*, 2005.
13. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997; 90: 2515-21.
14. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005; 105: 3382.
15. Cohen AJ, Kessler CM, Ewenstein BM; Hemophilia Research Society of North America. Management of von Willebrand disease: a survey on current clinical practice from the haemophilia centres of North America. *Haemophilia* 2001; 7: 235-41.
16. Lee CA. Women and inherited bleeding disorders: menstrual issues. *Semin Hematol* 1999; 36(3 Suppl 4): 21-7.
17. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders: review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006; 12: 301-36.

Anexo 1

Concentraciones plasmáticas deseables y duraciones para infusiones rápidas.

Cuadro 1A: Concentración plasmática de factor recomendada y duración de la administración (en casos en los que no hay restricción importante de recursos)

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Concentración deseable	Duración (días)	Concentración deseable	Duración (días)
Articular	40%–60%	1–2, posiblemente más, si la respuesta fuera inadecuada	40%–60%	1–2, posiblemente más, si la respuesta fuera inadecuada
Muscular (excepto músculo iliopsoas)	40%–60%	2–3, algunas veces más, si la respuesta fuera inadecuada	40%–60%	2–3, algunas veces más, si la respuesta fuera inadecuada
Músculo iliopsoas				
• inicial	80%–100%	1–2	60%–80%	1–2
• mantenimiento	30%–60%	3–5, algunas veces más, como profilaxis secundaria durante fisioterapia	30%–60%	3–5, algunas veces más, como profilaxis secundaria durante fisioterapia
SNC/cabeza				
• inicial	80%–100 %	1–7	60%–80%	1–7
• mantenimiento	50%	8–21	30%	8–21
Cuello y garganta				
• inicial	80%–100%	1–7	60%–80%	1–7
• mantenimiento	50%	8–14	30%	8–14
Gastrointestinal				
• inicial	80%–100%	1–6	60%–80%	1–6
• mantenimiento	50%	7–14	30%	7–14
Renal	50%	3–5	40%	3–5
Laceración profunda	50%	5–7	40%	5–7
Cirugía (mayor)				
• Preoperatorio	80%–100%		60%–80%	
• Postoperatorio	60%–80%	1–3	40%–60%	1–3
	40%–60%	4–6	30%–50%	4–6
	30%–50%	7–14	20%–40%	7–14

Cuadro 1B: Concentración plasmática de factor recomendada y duración de la administración (en casos en los que hay restricción importante de recursos)

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Concentración deseable	Duración (días)	Concentración deseable	Duración (días)
Articular	10%–20%	1–2, posiblemente más, si la respuesta fuera inadecuada	10%–20%	1–2, posiblemente más, si la respuesta fuera inadecuada
Muscular (excepto músculo iliopsoas)	10%–20%	2–3, algunas veces más, si la respuesta fuera inadecuada	10%–20%	2–3, algunas veces más, si la respuesta fuera inadecuada
Músculo iliopsoas				
• inicial	20%–40%	1–2	15%–30%	1–2
• mantenimiento	10%–20%	3–5, algunas veces más, como profilaxis secundaria durante fisioterapia	10%–20%	3–5, algunas veces más, como profilaxis secundaria durante fisioterapia
SNC/cabeza				
• inicial	50%–80 %	1–3	50%–80%	1–3
• mantenimiento	30%–50%	4–7	30%–50%	4–7
	20%–40%	8–14	20%–40%	8–14 (o 21, si fuera indicado)
Cuello y garganta				
• inicial	30%–50%	1–3	30%–50%	1–3
• mantenimiento	10%–20%	4–7	10%–20%	4–7
Gastrointestinal				
• inicial	30%–50%	1–3	30%–50%	1–3
• mantenimiento	10%–20%	4–7	10%–20%	4–7
Renal	20%–40%	3–5	15%–30%	3–5
Laceración profunda	20%–40%	5–7	15%–30%	5–7
Cirugía (mayor)				
• Preoperatorio	60%–80%		50%–70%	
• Postoperatorio	30%–40%	1–3	30%–40%	1–3
	20%–30%	4–6	20%–30%	4–6
	10%–20%	7–14	10%–20%	7–14



1425 René Lévesque Blvd. W., Suite 1010 Montréal, Québec H3G 1T7 CANADA
Tel.: +1 (514) 875-7944 Fax: +1 (514) 875-8916
www.wfh.org