

TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN PLASMÁTICOS Y SU MANEJO

Quinta edición

Carol K. Kasper

University of Southern California
Hemophilia Center, Orthopaedic Hospital
Los Angeles, Estados Unidos

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), 1996; revisado 1999, 2000, 2004, 2008.

© World Federation of Hemophilia, 2008

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

Índice

Hemofilia A (hemofilia clásica)	1
Transmisión genética	1
Detección de portadoras por fenotipo	2
Detección de portadoras por genotipo	2
Hemofilia esporádica	3
Diagnóstico prenatal	3
Diagnóstico preimplantación.....	3
Hemofilia B (enfermedad de Christmas).....	3
Enfermedad von Willebrand (EvW)	4
Tipos de EvW	4
Deficiencia de factor XI (hemofilia C)	6
Deficiencias poco comunes de factores de coagulación	6
Atención integral de la hemofilia	7
Cuidados generales.....	7
Seguridad de productos terapéuticos	8
Infecciones en donantes.....	8
Selección de donantes	8
Separación e inactivación viral	9
Concentrados recombinantes.....	9
Productos terapéuticos específicos.....	9
Plasma entero.....	9
Crioprecipitado.....	9
Concentrados de factor VIII humano	10
Concentrado de complejo de protrombina (CCP, complejo de factor IX)	10
Concentrado de factor de coagulación IX	10
Concentrados de complejo de protrombina activados (CCPA)	10
Factor VII recombinante activado (FVIIra)	11
Otros concentrados	11
Desmopresina (DDAVP)	11
Fármacos antifibrinolíticos.....	11
Estrógeno-progesterona	12
Agentes antiinflamatorios	12
Analgésicos.....	12
Dosis y elección de la terapia	12
Hemofilia A sin inhibidores.....	12
Hemofilia A con inhibidores.....	13
Hemofilia B.....	14
Enfermedad von Willebrand	14
Otras deficiencias de factores de coagulación	15

Manejo de problemas hemorrágicos específicos	15
Sistema nervioso central (SNC)	15
Boca, nariz y garganta.....	15
Tracto gastrointestinal	16
Hematuria.....	16
Articulaciones	16
Músculos.....	17
Fracturas	17
Manejo odontológico.....	17
Intervenciones quirúrgicas	18
Problemas ortopédicos crónicos	18
Patogénesis	18
Sinovitis crónica.....	18
Contracturas en flexión.....	19
Artritis degenerativa	19
Complicaciones por infecciones virales.....	19
Orientaciones futuras	20
Referencia	20

Trastornos hereditarios de los factores de coagulación plasmáticos y su manejo

Carol K. Kasper

Hemofilia A (hemofilia clásica)

La hemofilia A es un trastorno genético ligado al sexo, que da por resultado una deficiencia en la actividad coagulante del factor VIII (FVIII) del plasma. La frecuencia es de uno en cerca de 5,000 nacimientos de varones. El nivel de FVIII es similar en todos los varones de una misma familia afectados por este tipo de hemofilia. La hemofilia se define como severa (<1% FVIII), moderada (1-5%) o leve (5-30%). El nivel plasmático promedio normal de FVIII (y de otros factores de coagulación plasmáticos) se define como 100% (una "unidad" [U] por mL, o 100 U/dL de plasma) y el rango normal es de aproximadamente 40 a 180%.

Los pacientes con hemofilia severa tienden a presentar hemorragias frecuentes ante un traumatismo mínimo o no reconocido, especialmente en las articulaciones mayores de extremidades (rodillas, tobillos y codos) y, en menor grado, en caderas y hombros y músculos grandes. Los traumatismos causan moretones o hemorragia de las mucosas. Los pacientes con hemofilia moderada presentan hemorragias en zonas similares, ante traumas moderados. Los pacientes con hemofilia leve presentan hemorragias ante un trauma severo. Todos los pacientes con hemofilia pueden presentar hemorragias importantes durante y después de intervenciones quirúrgicas, incluyendo extracciones dentales.

Los pacientes con hemofilia A presentan tiempos parciales de tromboplastina activados (TPTA) prolongados, aunque presentan tiempos de protrombina, tiempos de sangrado y funciones plaquetarias normales.

El FVIII participa en la activación del factor X (FX) para formar un coágulo de fibrina. En general, su función se mide mediante la prueba de actividad del FVIII que culmina con la formación de bandas de fibrina (en una prueba menos común usando reactivos cromogénicos,

la culminación es la formación de FX activado). En pruebas inmunológicas, anticuerpos específicos también pueden detectar la molécula de FVIII como antígeno de factor VIII (Ag:FVIII). Los niveles de Ag:FVIII pueden rebasar los niveles de actividad del FVIII en algunos pacientes con hemofilia leve o moderada que producen una molécula disfuncional.

No se ha determinado el lugar de síntesis del FVIII. El FVIII circula ligado al factor von Willebrand (FvW), el cual estabiliza al primero.

Después de la exposición a FVIII exógeno pueden desarrollarse anticuerpos inhibidores. La frecuencia en el caso de hemofilia A severa es de cerca del 20% y es mucho menor en casos de hemofilia moderada.

Transmisión genética

La hemofilia A se transmite por un gen del cromosoma X. El hijo de un varón con hemofilia y una mujer normal no puede heredar o transmitir la hemofilia porque recibe de su padre un cromosoma Y, no un X. La hija de esa unión es una portadora "obligada" porque recibe el cromosoma X paterno con el gen anormal del FVIII.

Una portadora tiene dos cromosomas X, uno con el gen normal del FVIII y el otro con un gen mutante. Si un óvulo con el cromosoma X que porta el gen mutante es fertilizado, dará por resultado un hijo con hemofilia o una hija portadora. Si un óvulo con el cromosoma X que porta un gen normal es fertilizado, dará por resultado un hijo o una hija normal. Con cada embarazo, una portadora tiene las mismas posibilidades de tener un hijo normal o uno con hemofilia, o una hija normal o una portadora.

El rango de niveles del FVIII en portadoras es muy amplio, desde el nivel más bajo observado en varones afectados, al más elevado observado en personas normales, en concordancia con la hipótesis de Lyon sobre la inactivación del

cromosoma X [1]. De acuerdo con esta hipótesis, en la fase temprana del desarrollo de la mórula de un embarazo femenino, uno de los dos cromosomas X en cada núcleo es elegido al azar para permanecer funcional, mientras que el otro se vuelve inactivo (se observa como el cuerpo denso de Barr en el borde del núcleo). A partir de ese momento, el mismo cromosoma X permanece funcional en todas las células hijas. Debido a que la inactivación del cromosoma X es aleatoria, en una mujer promedio, posiblemente el cromosoma X paterno será funcional en la mitad de las células somáticas y el cromosoma X materno en la otra mitad. En una portadora, un cromosoma X porta el gen mutante y si ese cromosoma X es funcional en la mitad de sus células somáticas, entonces esas células no pueden producir FVIII; es probable que el nivel plasmático de FVIII sea la mitad del de una mujer normal.

Sin embargo, pueden ocurrir desviaciones. En ocasiones, la inactivación del cromosoma X favorece a un cromosoma sobre el otro, probablemente por casualidad. Por otro lado, algunas células de la mórula pueden duplicarse mejor que otras, causando el predominio de sus cromosomas X. Si el cromosoma con el gen mutante del FVIII permanece funcional en la mayoría de las células, entonces la mujer tendrá un nivel de actividad bajo del FVIII; mientras que si el cromosoma con el gen normal del FVIII permanece funcional en la mayoría de las células, la mujer tendrá un nivel de actividad normal del FVIII.

La mayoría de las portadoras tienen niveles de FVIII entre 30 y 70%. Los niveles de FVIII deben medirse en todas las mujeres que son o podrían ser portadoras dado que quienes presentan los niveles más bajos corren el riesgo de padecer hemorragias graves por traumatismos o cirugía.

La inactivación del cromosoma X no afecta al óvulo. Independientemente del nivel de FVIII de la portadora, la mitad del óvulo de una portadora contiene el cromosoma X paterno y la otra mitad el cromosoma X materno. Las posibilidades de que una portadora dé a luz a un hijo con hemofilia no están relacionadas con su nivel plasmático de FVIII.

Detección de portadoras por fenotipo

Se han utilizado pruebas de actividad de FVIII y FvW para predecir si una mujer determinada, emparentada con un varón con hemofilia por la línea materna, por ejemplo su hermana, es portadora. Si dicha mujer tiene un nivel de FVIII definitivamente por debajo de lo normal, habrá una fuerte sospecha de que es portadora.

El nivel de FvW es controlado por genes autosómicos y por lo general es normal en portadoras. En mujeres normales, los niveles de FVIII y FvW son aproximadamente iguales. En portadoras, el nivel de FvW podría ser mayor. Si el nivel de FvW (por lo general medido mediante una prueba inmunológica como la Ag:FvW) es definitivamente mayor que el nivel de FVIII, habrá una fuerte sospecha respecto a la condición de portadora. Sin embargo, la exactitud de las predicciones de estas pruebas es tan dependiente de una excelente calibración del equipo de laboratorio, que las mismas han caído en desuso.

A través de las pruebas fenotípicas algunas veces es posible demostrar que muy posiblemente una mujer es portadora, pero es imposible probar que no es una portadora.

Detección de portadoras por genotipo

La mutación específica que causa la hemofilia puede identificarse en un gen del FVIII de un varón afectado (o, cuando el varón no está disponible, en una portadora conocida). Existen múltiples mutaciones diferentes que causan hemofilia, pero alrededor del 40% de la hemofilia A severa es causada por una inversión de la punta del cromosoma X, un cambio fácil de detectar. La hemofilia leve por lo general es causada por mutaciones sustitutivas; es decir, sustitución de un nucleótido por otro, codificando un aminoácido diferente en la molécula del FVIII. Algunas veces, la hemofilia severa es causada por mutaciones sustitutivas, pero más frecuentemente por mutaciones que truncan la molécula.

Si se identifica la mutación familiar, los genes del FVIII de los glóbulos blancos de una pariente mujer pueden someterse a pruebas de detección de la mutación a fin de determinar **si es o no** portadora. Casi todos los diagnósticos de portadora se realizan mediante el análisis de mutación.

Alternamente, el gen causante de la hemofilia A puede rastrearse en la familia identificando las variaciones normales en el gen o el cromosoma adyacente usando "polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción" (PLFR). Las enzimas de restricción segmentan al ADN en configuraciones nucleótidas específicas. Entonces se utilizan sondas de ADN para medir las longitudes de los fragmentos del ADN después de la segmentación. Si una configuración nucleótida particular está ausente en un sitio determinado, la enzima de restricción relevante no segmentará al ADN y ese fragmento de ADN permanecerá largo. Si la configuración nucleótida está presente en el sitio, la enzima segmentará al ADN en fragmentos más cortos. Si una configuración nucleótida está presente en cierto sitio en uno de los dos genes del FVIII de una mujer, pero no en el otro, ella es "polimórfica" en ese sitio. Los PLFR pueden usarse para rastrear la hemofilia a través de una familia y determinar la condición de portadora.

Hemofilia esporádica

Cuando la hemofilia aparece por primera vez en una familia se conoce como "esporádica". Con frecuencia ocurren nuevas mutaciones que causan hemofilia, particularmente en células que se dividen rápidamente, tales como las progenitoras de esperma y las células embrionarias. Las mutaciones también pueden ocurrir en los óvulos. Una gran mayoría de madres de casos esporádicos de hemofilia son mutantes somáticas; es decir, tienen la mutación en todas sus células. El origen más probable de una mutación en una mujer es un espermatozoide mutante de su padre. Alternamente, el origen pudo haber sido un óvulo mutante en su madre. O bien, pudo haber ocurrido una mutación en una célula en cualquiera de los padres, cuando eran embriones, y la célula mutante se convirtió en gónada o parte de una gónada. Algunas madres de casos esporádicos presentan la mutación en algunas de sus células, pero no en todas; es decir, la madre es claramente un mosaico, que sufrió una mutación como embrión en una célula que se transformó, en parte, en un ovario, así como en algunos de los glóbulos blancos (que se usan para la realización de pruebas). Algunas madres podrían no presentar la mutación en los glóbulos blancos, pero podrían tener más de un óvulo mutante. Todas las

madres de casos esporádicos de hemofilia deberían ser consideradas portadoras que podrían tener más óvulos mutantes; es decir, corren el riesgo de procrear otro hijo con hemofilia o hija portadora. No es posible demostrar lo contrario.

Un diagnóstico determinante de la condición de portadora puede efectuarse mediante pruebas de mutación a glóbulos blancos de otras parientes mujeres, tales como hermanas y tías maternas de la paciente. El análisis de PLFR podría no ser concluyente. En ocasiones, es posible determinar que una pariente mujer no tiene gen del FVIII con el mismo patrón de PLFR que la persona con hemofilia y, por ende, no es una portadora. No obstante, si uno de sus genes tiene el mismo patrón de PLFR, podría ser portadora o no serlo.

Diagnóstico prenatal

Las células fetales, obtenidas mediante una biopsia del vello coriónico (BVC) a las ocho semanas de gestación o del fluido amniótico obtenido posteriormente, pueden analizarse en busca del gene mutante o del patrón de PLFR relacionado. En portadoras con bajos niveles de FVIII (menores a 30%), a menudo se prefiere la aspiración del líquido amniótico a través de la línea media abdominal porque provoca menos sangrado.

Diagnóstico preimplantación

Si la concepción se lleva a cabo por fertilización *in vitro*, de cada embrión de 8 células puede extraerse, sin daño alguno, una célula para diagnosticar la mutación y determinar el sexo. Los embriones que no presentan mutación pueden implantarse en el útero. Durante las pasadas dos décadas este procedimiento ha adquirido popularidad entre portadoras de varios trastornos genéticos, incluyendo hemofilia.

Hemofilia B (enfermedad de Christmas)

La hemofilia B es un trastorno genético ligado al sexo, que da por resultado una deficiencia de la actividad coagulante del factor IX (FIX). Existen formas severas, moderadas y leves en distintas familias. Las características clínicas y genéticas son similares a las de la hemofilia A, pero su frecuencia es sólo una cuarta parte de la frecuencia de la hemofilia A.

Los pacientes con hemofilia B presentan TPTA prolongados, pero tienen tiempos de protrombina normales. El FIX participa en la activación del FX para formar un coágulo de fibrina. Su función se mide mediante la prueba de actividad del FX que culmina con la formación de bandas de fibrina. La molécula también puede detectarse en una prueba inmunológica como Ag:FIX. Los niveles de Ag:FIX rebasan los niveles de actividad de FIX en un tercio de los pacientes, incluyendo algunos con hemofilia B severa, que producen moléculas disfuncionales de FIX. El lugar de síntesis del FIX, que depende de la vitamina K, es el hígado.

Luego de la exposición a FIX exógeno se desarrollan anticuerpos inhibidores en cerca del 3% de los pacientes con hemofilia B severa, particularmente en los que tienen grandes supresiones de genes.

Los patrones de transmisión genética son los mismos que los de la hemofilia A. Las portadoras presentan un amplio espectro de niveles de FIX. La prueba óptima para portadoras se basa en el análisis de mutación, pero también podría basarse en los PLFR.

Enfermedad von Willebrand (EvW)

La EvW es un trastorno hereditario autosómico en el que hay deficiencia o disfunción del factor von Willebrand (FvW). El FvW se fabrica en las células endoteliales, es secretado al plasma, transformado en megacariocitos y se encuentra en las plaquetas. Mientras permanece en la célula, subunidades del FvW forman enormes multímeros. Las funciones del FvW son las siguientes: (1) ligarse al colágeno subendotelial y a las plaquetas en el receptor GPIIb para fomentar la formación de un tapón de plaquetas en el lugar de una pequeña lesión capilar; y (2) ligarse al FVIII y transportarlo. El nivel plasmático de FVIII se reduce si los niveles de FvW se reducen. La primera función, de adhesión a las plaquetas, es mejor realizada por los multímeros más grandes, mientras que la liga con el FVIII no requiere de grandes multímeros. En el plasma, una enzima, la ADAMTS13, descompone los multímeros grandes.

Los pacientes con EvW tienden a presentar hemorragias en las superficies mucosas de nariz y boca, en heridas pequeñas y en el tracto gastrointestinal. Con frecuencia, las mujeres presentan menorragia y abortos con hemorragias. Los niveles de FvW pueden incrementarse con el embarazo, aunque algunas veces se presentan hemorragias durante el parto. La frecuencia de pacientes sintomáticos, que ocasionalmente requieren terapia de transfusión, es de cerca de una en 5,000-10,000 personas. Algunas personas son portadoras de un gen mutante, pero son asintomáticas. La frecuencia de EvW severa entre europeos es de cerca de una en dos millones de personas.

Los análisis de laboratorio para el FvW incluyen una prueba inmunológica para detectar niveles generales, Ag:FvW, y pruebas funcionales que reflejan su habilidad de aglutinación de plaquetas normales en presencia de ristocetina, (cofactor de ristocetina FvW:CoR); de ligarse al colágeno (FvW:IC); y de ligarse al FVIII (FvW:IFVIII), en plasma diluido. La aglutinación de plaquetas inducida por ristocetina (APIR) es una prueba de la habilidad del FvW para apoyar la aglutinación por ristocetina en el plasma fresco, sin diluir y rico en plaquetas del paciente. La distribución del tamaño de los multímeros puede demostrarse mediante electroforesis del Ag:FvW. El tiempo de sangrado (TS) o el tiempo de cerrado (TC) con un analizador de la función plaquetaria, como el AFP-100®, puede ser prolongado. La prueba FvW:IFVIII y el análisis de multímeros por lo general se realizan en laboratorios especializados. La única prueba que posiblemente resulte anormal en la EvW es la FvW:CoR, que es baja en todos los tipos de EvW menos en el tipo 2N.

Tipos de EvW

La EvW es muy heterogénea. Los tipos 1 y 3 presentan deficiencias cuantitativas de FvW leves y severas, respectivamente. Las variantes del tipo 2 presentan deficiencias cualitativas; es decir, la molécula de FvW es anormal. Las variantes de tipo 2 son causadas por mutaciones en el gen del FvW que corresponden a la función perdida.

El tipo 1 es una deficiencia cuantitativa de FvW de leve a moderada. Los niveles de FVIII, Ag:FvW, FvW:CoR y FvW:IC tienden a ser similares. Se producen multímeros de todos los

tamaños, pero la cantidad total es baja. La prueba APIR generalmente es normal. El FvW:IFVIII es normal. El TS podría ser normal o prolongado. La herencia es dominante con una expresión altamente variable. Las mutaciones están esparcidas en todo el gen. Unas cuantas son mutaciones completas que codifican para la no producción de FvW por ese alelo; otras cuantas son mutaciones dominantes negativas en las que se impide la producción de FvW por el alelo normal. Algunas personas con una mutación determinada pueden tener EvW obvia y otras pueden presentar un fenotipo normal.

Algunas variantes de la EvW tipo 1 leve no están relacionadas con una mutación del gen del FvW. Diversas determinantes hereditarias, además de las mutaciones, pueden deprimir el nivel de FvW. Éstas incluyen variaciones normales (polimorfismos nucleótidos únicos) de la molécula de FvW y el nivel de glicosilación de la molécula. Éste último se refleja en la gran variación entre los niveles de FvW (y FVIII), según el grupo sanguíneo ABO, con niveles más bajos en el grupo O, en el que la glicosilación es menor que en los demás grupos sanguíneos. Las personas caucásicas tienen niveles más bajos de FvW (y FVIII) que las personas africanas negras. Las hormonas tiroideas, epinefrina, estrógeno y progesterona son todas sustancias que incrementan los niveles de FvW. Las personas con niveles limítrofes o levemente deficientes de FvW sin una mutación del gen del FvW no pueden distinguirse de personas con niveles similares debidos a una mutación del gen de tipo 1. Frecuentemente, el diagnóstico de EvW tipo 1 leve es ambiguo.

En **el tipo 3**, los niveles de FvW y FVIII son muy bajos. Unos cuantos pacientes padecen hemorragias articulares, como en el caso de la hemofilia A. Los pacientes afectados son homocigotas o heterocigotas para mutaciones “completas” que codifican para la no producción de FvW. Tales mutaciones están esparcidas en todo el gen. Los pacientes homocigóticos para grandes supresiones de genes son susceptibles de desarrollar inhibidores del FvW. La mayoría de los heterocigotas para mutaciones completas son asintomáticos, aunque unos cuantos tienen el fenotipo de la EvW tipo 1.

El tipo 2 tiene todavía más subdivisiones. En el **tipo 2A** no se encuentran grandes multímeros en el plasma. Con algunas mutaciones no se forman grandes multímeros en absoluto. Con otras mutaciones son vulnerables a una rápida proteólisis. Los niveles de FvW:CoR y FvW:IC son bajos, pero los niveles de Ag:FvW y FVIII podrían ser normales bajos o normales. El APIR por lo general se encuentra por debajo de lo normal. El TS por lo general es prolongado. El FvW:IFVIII no se ve afectado. La herencia es dominante con cierta variabilidad de expresión. La mayoría de las mutaciones causantes del trastorno ocurren en los dominios A1 y A2 del gen.

En el **tipo 2B**, una mutación de ganancia de función (en el dominio A1) incrementa la afinidad de los multímeros grandes al receptor plaquetario GPIb. En el análisis de multímeros no hay multímeros grandes; éstos son constantemente retirados de la circulación y las plaquetas podrían también ser retiradas. Los niveles de FvW:CoR y FvW:IC son bajos, pero los niveles de Ag:FvW y de FVIII por lo general son más altos. En el APIR, el plasma rico en plaquetas del paciente se aglutina ante concentraciones de ristocetina menores a lo normal. El TS por lo general es prolongado. El FvW:IFVIII no se ve afectado. La herencia es dominante con cierta variabilidad de expresión.

En el **tipo 2M**, hay multímeros de todos tamaños presentes en el plasma, pero la afinidad con el receptor plaquetario GPIb es menor. El nivel de FvW:CoR disminuye, pero el nivel de FvW:IC se ve menos afectado. Los niveles de Ag:FvW y de FVIII generalmente son más elevados. La herencia es dominante con expresión variable. La mutación se encuentra en el dominio A1 o, en el caso de algunos pacientes con multímeros extremadamente grandes, en el dominio D3.

En el **tipo 2N**, el principal defecto se encuentra en la liga con el FVIII. El nivel de FVIII es bajo y el nivel de FvW:IFVIII es muy bajo. Otras pruebas para la función del FvW pueden resultar normales o ligeramente deficientes. Pueden presentarse hemorragias mucosas leves. La herencia es recesiva con mutaciones en los dominios D' a D3. Los heterocigotas tienen niveles intermedios de FvW:IFVIII, pero niveles normales de FVIII.

En la **pseudo-EvW** hay una mutación de ganancia de función en el gen que gobierna al receptor de la plaqueta GPIb, el cual tiene mayor afinidad a multímeros grandes del FvW. Multímeros grandes y plaquetas son retirados de la circulación constantemente. La pseudo-EvW se hereda de manera dominante. Las hemorragias se tratan con infusión de plaquetas.

Deficiencia de factor XI (hemofilia C)

El factor XI (FXI) es controlado por genes autosómicos. La deficiencia severa tiene su origen en mutaciones genéticas homocigóticas o doblemente heterocigóticas. En los casos de deficiencia de FXI, el APTT es prolongado y el tiempo de protrombina es normal. Las personas con deficiencias severas o moderadamente severas padecen hemorragias causadas por trauma o intervenciones quirúrgicas, al igual que los pacientes con hemofilia A ó B, leve o moderada. Algunos pacientes con deficiencia no presentan hemorragias excesivas. La decisión de tratar a un paciente con productos plasmáticos antes de una cirugía depende de su propia historia de hemorragias anteriores y de la de los miembros de su familia. Los heterocigotas tienen deficiencias leves, por ejemplo niveles de FXI del 25 al 50% y por lo general son asintomáticos. El gen predomina particularmente entre personas de ascendencia judío-europea y la frecuencia varía dependiendo de los diferentes países. Los concentrados de FXI son fabricados en Inglaterra por BPL y en Francia por LFB.

Deficiencias poco comunes de factores de coagulación

Otras deficiencias de factores de coagulación, todas autosómicas, son principalmente sintomáticas en homocigotas o heterocigotas compuestos. Generalmente, todas son más comunes en países con alto porcentaje de matrimonios consanguíneos, como el Medio Oriente, más que en países con costumbres de apareamiento más aleatorias.

La deficiencia de **factor 1 (fibrinógeno)**, que provoca afibrinogenemia o hipofibrinogenemia, ocurre como un rasgo recesivo raro que podría ser moderadamente sintomático en heterocigotas. Una prueba específica de fibrinógeno expresa

niveles en mg/dL, siendo el único factor de coagulación plasmático que rutinariamente se mide por peso. En mujeres con deficiencia severa, la implantación del embrión en la pared uterina podría resultar difícil o podrían presentarse abortos frecuentes. Existen varios concentrados de fibrinógeno disponibles. La disfibrinogenemia o producción de una molécula anormal de fibrinógeno ocurre como condición dominante que afecta a heterocigotas. En los casos de disfibrinogenemia, la hemorragia es el síntoma principal, aunque también podría presentarse trombosis excesiva.

La deficiencia de **factor II (protrombina)**, tiene lugar como un rasgo recesivo muy raro (el más raro de la lista) que puede ser levemente sintomático en heterocigotas. El tiempo de protrombina y el TPTA son prolongados. Para su tratamiento pueden utilizarse plasma o concentrado de complejo de protrombina (CCP; véase la página 10).

La deficiencia de **factor V (FV)** ocurre como un rasgo recesivo raro que puede ser levemente sintomático en heterocigotas. El tiempo de protrombina y el TPTA son prolongados. No hay concentrado de FV. El plasma entero es la única opción para el reemplazo del factor de coagulación.

Una deficiencia leve combinada de **FV y FVIII** ocurre como resultado de una mutación del ERGIC-53, que gobierna la producción de una proteína que acompaña el transporte intercelular de estos dos factores. Tanto el tiempo de protrombina como el TPTA podrían ser prolongados. El trastorno combinado ocurre en la cuenca del Mediterráneo y en el Medio Oriente, como un rasgo recesivo muy raro expresado principalmente en homocigotas. Los pacientes pueden recibir tratamiento con plasma o concentrados de FVIII.

La deficiencia de **factor VII (FVII)** es dos veces más común que cualquier otra de las deficiencias poco comunes de esta lista. Se hereda como rasgo recesivo con expresión intermedia en heterocigotas. El tiempo de protrombina es prolongado, pero el TPTA es normal. Se han reportado casos de trombosis, particularmente después de intervenciones quirúrgicas. Los concentrados de FVII son fabricados por Baxter en Austria, BPL en

Inglaterra y LFB en Francia. En Estados Unidos, el factor VII recombinante activado (NovoSeven®) está autorizado para el tratamiento de la deficiencia congénita de factor VII.

La deficiencia de **factor X (FX)** constituye un rasgo recesivo raro que podría ser levemente sintomático en heterocigotas. Tanto el tiempo de protrombina como el TPTA son prolongados. No existe un concentrado específico disponible. Los pacientes reciben tratamiento con plasma o CCP.

La deficiencia de **factor XIII (FXIII)** es un rasgo recesivo raro expresado en homocigotas. El tiempo de protrombina y el TPTA son normales. La deficiencia de FXIII debe demostrarse mediante una prueba de detección específica, por ejemplo, inestabilidad del coágulo de fibrina en la 5 molar urea. Gran parte de los pacientes padece hemorragias del cordón umbilical y una importante minoría presenta hemorragias del sistema nervioso central. La semivida de la infusión de FXIII es larga, aproximadamente 6 días. CSL Behring fabrica un concentrado de FXIII en Alemania y NovoNordisk tiene un concentrado de FXIII recombinante en fase de pruebas clínicas. La mayoría de los pacientes reciben tratamiento profiláctico con plasma o concentrado suministrado aproximadamente una vez al mes.

Atención integral de la hemofilia

En muchas grandes ciudades existen centros de tratamiento especializado para personas con trastornos congénitos de la coagulación. Las complicaciones de los trastornos de la coagulación (tales como daños articulares, anemia, problemas sociales y emocionales) y de su tratamiento (por ejemplo inhibidores, infección por VIH o hepatitis debida a los antiguos productos no inactivados viralmente) requieren la atención coordinada de un grupo interdisciplinario. El personal puede incluir hematólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, cirujanos ortopédicos, enfermeras(os), fisioterapeutas, dentistas, trabajadores sociales, psicólogos, asesores genéticos, etc.

Las instalaciones necesarias incluyen áreas de tratamiento de consulta interna y externa y un

laboratorio de coagulación especializado. Los centros de tratamiento integrales a menudo brindan atención médica completa a las personas con hemofilia que viven a una distancia razonable y proporcionan consultas a pacientes de un área más extensa. Para obtener información acerca del cuidado de la hemofilia y listas de los centros de tratamiento de hemofilia en Estados Unidos hay que dirigirse a la Fundación Nacional de Hemofilia, 116 West 32nd Street, 11th floor, New York, NY 10001, www.hemophilia.org. Para obtener información sobre tratamiento y listas de centros de tratamiento de hemofilia alrededor del mundo hay que dirigirse a la Federación Mundial de Hemofilia, 1425 René Lévesque Blvd. West, Suite 1010, Montréal, Québec, Canada, H3G 1T7, www.wfh.org.

Cuidados generales

El parto vaginal de un niño con hemofilia rara vez provoca una hemorragia; sin embargo, si ésta ocurre, podría localizarse en el sistema nervioso central o en la región subgaleal. La extracción por succión (con ventosas) está contraindicada. La cesárea se considerará en caso de un feto muy grande o si el parto fuera difícil, con indicaciones más liberales que si se tratara de partos de bebés normales. Debe estarse alerta en caso de una hemorragia del cordón umbilical, particularmente en bebés con deficiencia de FXIII.

Los recién nacidos con probabilidad de tener hemofilia no deberán ser circuncidados hasta que se descarte el diagnóstico. Si se realiza la circuncisión en un bebé con hemofilia, deberá suministrársele terapia de reemplazo de factor de coagulación o tratamiento con agentes hemostáticos locales, como goma de fibrina. La punción en el talón a fin de obtener sangre para los análisis de rutina deberá ser pequeña y enseguida aplicarse presión por varios minutos. No debe efectuarse punción yugular o femoral. La punción venosa en las venas superficiales de las extremidades es segura, si enseguida se aplica presión durante varios minutos. Deben aplicarse las vacunas intramusculares de rutina contra hepatitis A y B, ejerciendo enseguida presión en la zona durante varios minutos.

Los padres de un bebé con trastornos de la coagulación generalmente requieren amplia asesoría para enfrentar sus reacciones emotivas

ante el diagnóstico, para aprender más acerca del trastorno y para planear el cuidado de su hijo. En su hogar, pueden tomar algunas precauciones para mejorar la seguridad del medio ambiente; por ejemplo, alfombras para ayudar a amortiguar golpes en el piso. Pantalones y camisas de manga larga pueden acolcharse internamente a la altura de rodillas y codos para proteger dichas articulaciones de inevitables caídas. La sobreprotección debe evitarse a fin de permitir un crecimiento emocional y social normal. Los niños con trastornos de la coagulación necesitan jugar con otros niños. También necesitan la aprobación y la atención de ambos padres para desarrollar una autoestima normal.

El ejercicio físico sensato es aconsejable porque los músculos fuertes ayudan a dar soporte a las articulaciones. Desde la niñez temprana debe seguirse un programa diario de ejercicios y fomentarse con tanto entusiasmo como otros cuidados médicos. Los ejercicios ideales fortalecen los músculos y preservan la motilidad de las articulaciones, sin ejercer demasiada presión sobre las mismas. La natación es ideal, pero no así los deportes de contacto y el *jogging*. Cuando un niño se empeña en practicar un deporte que conlleva cierto riesgo de lesiones, tendrá menos probabilidades de lesionarse si se encuentra en buenas condiciones físicas, está entrenado para efectuar los movimientos del deporte correctamente y usa un equipo de seguridad adecuado. Los muchachos que reciben concentrados de factor de manera profiláctica participan en actividades deportivas con mayor seguridad.

Las personas con trastornos de la coagulación requieren atención odontológica preventiva periódica. El sangrado leve de las encías después de un cepillado vigoroso o de una limpieza profesional es fácil de controlar.

Seguridad de productos terapéuticos

Infecciones en donantes

Las personas que requieren tratamiento frecuente con infusiones de hemoderivados algunas veces han estado expuestas a un alto riesgo de contraer infecciones virales transmitidas por la sangre. Por lo general, el plasma fresco congelado y el crioprecipitado no

son inactivados viralmente. (Ciertos lotes de plasma liofilizado disponibles en Europa están inactivados viralmente, al igual que ciertos lotes de crioprecipitado liofilizado son inactivados viralmente en algunas partes del mundo). Pueden realizarse pruebas serológicas a donantes a fin de detectar hepatitis B y C (VHB, VHC), así como VIH y otros tipos de virus, pero pudiera ser que éstas se realizaran durante el periodo de ventana, entre el contagio de la infección y la aparición de anticuerpos. Las pruebas directas de ácido nucleico (NAT por sus siglas en inglés) a donantes individuales para la detección del VHC actualmente constituyen la norma esperada. En países desarrollados podrían realizarse otras pruebas NAT individuales. Cuando se utilizan donantes de plasma de manera repetida, una donación determinada podría ser congelada u almacenada hasta que el donante vuelva a realizarse pruebas que muestren resultados negativos.

A mediados de los años 70, casi el 100% de las personas con hemofilia severa presentaba evidencia serológica de infecciones por VHB, previas o en curso. La infección por VHC fue casi universal hasta finales de los 80 o principios de los 90. La seroconversión al VIH comenzó alrededor de 1979, se aceleró a principios de los 80 y cesó en 1987 con el uso de concentrados inactivados viralmente y provenientes de donantes seleccionados. Desde 1987, el VIH no se ha transmitido a través de concentrados en Estados Unidos. La transmisión del VHC cesó en los 90 con el uso de pruebas serológicas y la adopción extendida de técnicas eficaces de inactivación viral. La supervisión de los Centros para el Control de Enfermedades en Estados Unidos ha confirmado la no transmisión de la hepatitis A (VHA), del VHB y del VHC a través de concentrados.

Selección de donantes

En Estados Unidos, las pruebas de detección del antígeno del VHB se iniciaron en 1972; la exclusión de donantes de alto riesgo para el VIH en 1983; las pruebas de detección de anticuerpos del VIH en 1985; los análisis de transaminasas en 1987; las pruebas al plasma para la detección de anticuerpos del VHC en 1992; y las pruebas de detección del antígeno p-24 (un antígeno del VIH) en 1996. Las pruebas NAT a lotes de plasma destinados a la fabricación de concentrados — para la detección de VIH,

parvovirus B-19 y los VHA, VHB, VHC— son ahora rutinarias en países desarrollados, al igual que las pruebas NAT individuales para la detección del VHC.

Separación e inactivación viral

Desde mediados de los años 80, todos los concentrados fabricados en Estados Unidos y otros países desarrollados han sido inactivados viralmente. El primer método que se desarrolló fue el tratamiento con calor. Los concentrados pueden someterse a temperaturas de 60 a 100° C después de su liofilización y embotellamiento (“en seco”); o a vapor de 60 a 80° C después de su liofilización, pero antes de su embotellamiento; o en una solución a 60° C antes de su liofilización y pasteurización. Se agregan estabilizadores para permitir que los factores de coagulación resistan el calor.

El plasma también puede tratarse con solventes y detergentes para disolver las envolturas lipídicas de los VIH, VHB y VHC. Los virus no envueltos, como el VHA y el parvovirus B-19, no son eliminados. Algunos pacientes han contraído hepatitis A a partir de concentrados tratados con solventes-detergentes.

Actualmente, muchos concentrados de FVIII son tratados con combinaciones de calor y solventes-detergentes. La nanofiltración es un segundo paso muy usado para los concentrados de FIX. El FIX es una molécula muy pequeña que puede separarse físicamente de los virus.

Por último, la carga viral puede reducirse mediante una mayor purificación (separación) de los factores de coagulación de otros componentes del plasma.

Concentrados recombinantes

Los factores de coagulación también se producen en cultivos de células para evitar el problema de la contaminación viral por donantes. Mediante tecnología de ADN recombinante, células de hámsters pueden ser transfectadas con genes de factores de coagulación humanos. La primera generación de concentrados de FVIII recombinantes contenía estabilizadores de albúmina humana en la ampolla final. Los productos actuales son estabilizados con azúcares.

Productos terapéuticos específicos

Plasma entero

Normalmente, el plasma congelado de una donación de sangre entera consiste en 175 a 250 mL que contienen entre 70 a 90 U/dL de FVIII, FIX, FvW y otros factores de coagulación plasmáticos. Aunque por definición el plasma fresco normal promedio contiene 100 U/dL de cada factor, se espera un ligero deterioro durante su procesamiento y almacenaje. El uso de plasma entero está limitado por la cantidad de expansión de volumen intravascular que el paciente puede tolerar. Los pacientes jóvenes y delgados, con función pulmonar y cardíaca normal pueden tolerar hasta 18 mL/kg administrados en una hora, pero pacientes de mediana edad o con sobrepeso, o aquéllos con cualquier grado de compromiso cardiorrespiratorio, pueden tolerar muy poca expansión de volumen. En la dosis máxima sugerida, los niveles plasmáticos de los factores de coagulación típicamente se elevan menos de 20 U/dL. Las reacciones alérgicas son comunes en pacientes que han recibido plasma frecuentemente.

El plasma se usa para el tratamiento de deficiencias de factores de coagulación para las cuales no se encuentran concentrados disponibles. Si se requiere una transfusión intensiva para un paciente de grupo sanguíneo A, B ó AB, se usa plasma compatible y no cruzado. Si se requiere un nivel elevado de algún factor de coagulación, se puede administrar plasma por intercambio-plasmaféresis a fin de evitar una sobrecarga de volumen.

Para minimizar el riesgo de infección viral, pueden efectuarse múltiples plasmaféresis a un donante designado y bien seleccionado a fin de satisfacer las necesidades de un solo paciente. El plasma en lotes tratado con solvente-detergente está disponible en Europa. Otros métodos de inactivación viral han sido utilizados de vez en cuando.

Crioprecipitado

Una bolsa de crioprecipitado contiene los pocos mililitros de material insoluble al frío que permanecen después de descongelar lentamente el plasma congelado. Una bolsa típica está formada por el plasma recuperado de una donación de sangre entera y contiene en

promedio cerca de 80 U de FVIII y FvW y 200-300 mg de fibrinógeno, en un volumen de 10-20 mL. El crioprecipitado también puede elaborarse a partir de plasma obtenido mediante plasmaféresis. Un solo donante designado puede ser sometido a plasmaféresis repetidas a fin de suministrar plasma a un solo receptor. El donante podría haber recibido tratamiento previo con desmopresina (DDAVP) para elevar su nivel de FVIII y FvW.

El crioprecipitado se transporta y almacena congelado. Las personas sensibles pueden presentar reacciones alérgicas. Algunas, cuyo grupo sanguíneo no es el O y que son susceptibles a hemólisis, podrían necesitar crioprecipitado compatible ABO. Las bolsas individuales de crioprecipitado congelado no son inactivadas viralmente. En algunos países, el crioprecipitado se elabora en lotes, se seca por congelamiento y se inactiva viralmente.

Concentrados de factor VIII humano

Los concentrados de FVIII derivados de plasma se elaboran a partir de lotes de plasma provenientes de muchos donantes (máximo 60,000 donantes). Inicialmente, el FVIII puede separarse por crioprecipitación y posteriormente purificarse mediante la precipitación de agentes o cromatografía. Los niveles de purificación se describen de acuerdo con la "actividad específica", la cantidad de FVIII por miligramo de proteína. El estabilizador de albúmina que se agrega por lo general no se cuenta. Los concentrados de FVIII fabricados actualmente no se estabilizan con albúmina.

El FvW no está presente en concentrados de FVIII recombinantes o purificados por inmunoafinidad ("monoclonales"). Los grandes multímeros del FvW se conservan bien en ciertos concentrados, por ejemplo en el Humate-P®, fabricado en Alemania por CSL Behring y en el Biostate®, fabricado en Australia por CSL. El FvW podría estar presente en otras marcas.

Los concentrados de FVIII son el pilar de la terapia para la hemofilia A moderada y severa, y son adecuados para los programas de infusión en el hogar. Las reacciones alérgicas son raras. La mayoría de los concentrados liofilizados son estables a temperatura ambiente. El concentrado reconstituido es estable por 12 horas o más y puede usarse para infusión continua.

Concentrado de complejo de protrombina (CCP/ complejo de FIX)

Los concentrados de protrombina y FIX con varios niveles de factores VII y X se fabrican a partir de lotes de plasma humano. Se utilizan principalmente en el tratamiento de la hemofilia B. Las formas activadas de estos factores podrían estar presentes. El CCP se trata ya sea con calor o con solventes-detergentes. Es estable almacenado a temperatura ambiente y se inyecta inmediatamente después de su reconstitución. Las reacciones alérgicas son poco comunes.

El uso del CCP está relacionado con un incremento en el riesgo de episodios trombóticos, tales como coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis en venas profundas y embolismo pulmonar. Los pacientes particularmente vulnerables a estos episodios incluyen aquéllos sometidos a intervenciones quirúrgicas, con heridas múltiples, con disfunción hepática grave y niños con inmadurez hepática. Las trombosis también pueden ocurrir en otros pacientes.

El CCP ha sido utilizado para el tratamiento de la hemofilia B, así como para el tratamiento de deficiencias de protrombina, de FVII y de FX. Para el tratamiento de la hemofilia B, su uso está siendo reemplazado por el del concentrado de FIX; y para la deficiencia de FVII, su uso está siendo reemplazado por el del concentrado de FVII (en los lugares donde se encuentra disponible) o por factor VII recombinante activado (FVIIra).

Concentrado de factor de coagulación IX

En la actualidad, los concentrados altamente purificados de FIX se usan ampliamente y preferiblemente para el tratamiento de la hemofilia B. Estos concentrados no provocan trombosis. Los concentrados de FIX recombinantes, estabilizados con azúcares, también se encuentran disponibles.

Concentrados de complejo de protrombina activado (CCPA)

El concentrado de complejo de protrombina se activa deliberadamente para el tratamiento de pacientes con inhibidores. El FVII y el FX activados tienden a desviar a los factores VIII ó IX y podrían desencadenar la coagulación. La única marca actualmente disponible es FEIBA®,

fabricada en Austria y distribuida por Baxter. Tiene un sistema unitario único, basado en la capacidad neutralizadora del inhibidor *in vitro*. Las dosis individuales son de aproximadamente 75-125 U/kg y no dependen del nivel del inhibidor.

La eficacia de una dosis individual suministrada para una hemorragia articular es de cerca del 50%. En algunas ocasiones se ha informado de complicaciones trombóticas.

Factor VII recombinante activado (FVIIra)

Un concentrado de FVII recombinante activado (NovoSeven® ó Niasase®, fabricado en Dinamarca por NovoNordisk) se utiliza como agente de desvío para el tratamiento de pacientes con inhibidores. La dosis actualmente aceptada es de 90 µg/kg, repetida cada 2-3 horas, conforme sea necesario. Para pacientes con inhibidores del FIX, se prefiere NovoSeven® en lugar de CCPA porque la interacción del FIX contenido en el CCPA con el inhibidor podría provocar una reacción alérgica grave.

Otros concentrados

Los concentrados de fibrinógeno derivados de plasma humano están disponibles de CSL Behring en Alemania, de LFB en Francia y de otras compañías en Japón.

Los concentrados de FVII derivados de plasma humano son fabricados por LFB en Francia y por Baxter en Austria, y están disponibles en Europa y otras regiones (pero no en Estados Unidos) para el tratamiento de la deficiencia congénita de FVII.

Los concentrados de FXI derivados de plasma humano son fabricados por BPL en Inglaterra y por LFB en Francia y están disponibles en Europa y otras regiones (pero no en Estados Unidos) para el tratamiento de la deficiencia congénita de FXI. La semivida del FXI es de 2-3 días, por lo que la dosis necesaria para intervenciones quirúrgicas es baja. El FXI, cuando está activado, puede ser trombogénico, por lo que se recomienda moderación en la dosis.

CSL Behring fabrica en Alemania el Fibrogrammin P®, un concentrado de FXIII derivado de plasma humano.

Desmopresina (DDAVP)

Un análogo sintético de la vasopresina natural, 1-diamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP), media la liberación inmediata de FVIII, FvW y del activador del plasminógeno de sus lugares de almacenamiento. Se usa para la hemofilia A leve y para la EvW. Se suministra por inyección intravenosa o subcutánea en una dosis estándar de 0.3 µg/kg o como aerosol nasal en una dosis estándar de 300 µg para adultos (la mitad en cada orificio nasal). Algunos especialistas clínicos suministran un agente antifibrinolítico al mismo tiempo para inhibir el activador del plasminógeno. Los niveles máximos típicos de FVIII y FvW son 2-3 veces mayores que los niveles basales. Una segunda dosis, administrada menos de 48 horas después de la primera dosis podría no provocar una respuesta máxima porque las reservas podrían haberse agotado. La respuesta a una dosis individual es muy consistente de una ocasión a la otra en un paciente determinado, y de paciente a paciente en una estirpe determinada, pero varía de estirpe a estirpe.

Los efectos secundarios son leves y pasajeros y podrían incluir enrojecimiento facial, cefaleas leves y náusea. Ocasionalmente puede haber retención de agua por lo que deberá restringirse la ingestión de líquidos.

La desmopresina es el tratamiento preferido para la hemofilia A leve o para el tipo 1 de la EvW, si el incremento en el FVIII y el FvW es suficiente para detener una hemorragia o evitar hemorragias excesivas durante una intervención quirúrgica. La desmopresina es bastante eficaz para el tipo 2A de la EvW y puede utilizarse para hemorragias agudas. El uso de la desmopresina para la EvW tipo 2B es controvertido porque libera grandes multímeros nuevos que aglutinan las plaquetas y reducen el conteo plaquetario. No obstante, las desaglutinación parece ocurrir y las plaquetas no se dañan.

Fármacos antifibrinolíticos

El ácido epsilon aminocaproico (AEAC, Amicar®) y el ácido tranexámico (Cyclokapron®) son inhibidores del activador del plasminógeno. Ayudan a preservar coágulos en boca y nariz y a controlar la menorragia. Están contraindicados en presencia de hemorragia de los túbulos renales (porque los coágulos en los túbulos

podrían no reabsorberse y éstos podrían no recanalizarse). La dosis de AEAC es de 10 g diarios en dosis divididas y la de ácido tranexámico es de cerca de 3 g diarios en dosis divididas. Hay fórmulas intravenosas disponibles.

Estrógeno-progesterona

Las píldoras anticonceptivas de estrógeno-progesterona, o las hormonas secretadas por anillos vaginales y otros dispositivos intrauterinos, reducen la proliferación endometrial y se usan en mujeres con menorragia. Pueden usarse altas dosis de estrógeno intravenoso para casos extremos de menorragia.

Agentes antiinflamatorios

Los corticosteroides orales o intravenosos se usan ocasionalmente por períodos cortos para reducir inflamaciones edematosas alrededor del área de hemorragias agudas. Inyecciones de corticosteroides en articulaciones con sinovitis pueden ayudar a mitigar esta última. Para ayudar a aliviar la artritis hemofílica se usan agentes antiinflamatorios no esteroides.

Analgésicos

Para el dolor crónico ocasionado por la artritis avanzada por lo general se usa el acetaminofén (paracetamol) con o sin codeína. La meperidina (Demerol®) o la hidromorfona (Dilaudid®) pueden usarse para aliviar el dolor severo causado por hemorragias articulares agudas, particularmente en adultos que requieren analgésicos frecuentemente. La Aspirina® está contraindicada porque inhibe irreversiblemente la ciclo-oxigenasa de las plaquetas y la disfunción plaquetaria resultante se suma a la tendencia hemorrágica. El ibuprofén también puede incrementar la hemorragia ligeramente.

Dosis y elección de la terapia

Hemofilia A sin inhibidores

La semivida inicial de la infusión de FVIII, durante la fase de equilibrio, es de cerca de cuatro horas y la vida biológica es de cerca de doce horas. Para la profilaxis primaria, es decir, la prevención de hemorragias en niños pequeños que no presentan daños articulares, se utiliza una dosis de cerca de 20 U/kg cada tercer día, suficiente para mantener un nivel

plasmático de FVIII consistente, por arriba de 1%. Esencialmente, dicho tratamiento convierte a una persona con hemofilia severa en una con hemofilia leve o moderada. Si la profilaxis se inicia después que ha ocurrido daño articular, podrían requerirse dosis más altas o más frecuentes para evitar hemorragias.

La dosis administrada para detener una hemorragia aguda depende del tamaño de la misma y su ubicación. Por lo general, mientras más alto sea el nivel de FVIII obtenido, mayores serán las posibilidades de detener una hemorragia inmediatamente. Las dosis usadas comúnmente en países desarrollados garantizan una hemostasis rápida en casi todos los casos. Si la hemorragia no se controla se administran dosis repetidas. En Estados Unidos, la mayoría de los especialistas clínicos elevan el nivel del FVIII a aproximadamente 50% para hemorragias definidas, especialmente aquellas en las articulaciones "blanco" (articulaciones con inflamación crónica que presentan hemorragias frecuentes). Las hemorragias a menudo se detienen precozmente con dosis más bajas. Las hemorragias en áreas peligrosas, por ejemplo el sistema nervioso central o el área retrofaríngea, pueden ser tratadas con dosis iniciales más altas para lograr un nivel plasmático de FVIII de 100%. Las hemorragias deben atenderse cuando el paciente siente los primeros síntomas de sangrado (cosquilleo en la articulación, menor rango de movimiento); no debe esperarse hasta que se sienta inflamación o calor.

Si la hemorragia es en un área peligrosa, el FVIII puede administrarse intermitentemente (por ejemplo, la mitad de la dosis de carga cada 8-12 horas) o por infusión continua para mantener un nivel plasmático mínimo de FVIII cercano al 50%.

Para intervenciones quirúrgicas en Estados Unidos, el nivel de FVIII se mantiene cercano al 100% durante el procedimiento y a un nivel mínimo cercano al 50% durante el periodo de recuperación (de aproximadamente 10 días en intervenciones importantes). El nivel de FVIII por lo general se incrementa a cerca del 50% para intervenciones odontológicas (véase la pág. 17). La fisioterapia en personas con sinovitis o marcada debilidad muscular algunas veces provoca hemorragias. Puede administrarse FVIII antes de la fisioterapia a fin de incrementar los

niveles plasmáticos a 20-40%. Conforme se adquiere fortaleza, se reduce la dosis profiláctica.

En algunos países desarrollados, la profilaxis desde una edad temprana (alrededor de un año de edad) constituye la norma de atención para evitar daño articular en casos de hemofilia severa. En casos de hemofilia A el concentrado se administra cada tercer día, y dos veces a la semana en casos de hemofilia B. El objetivo es mantener la concentración plasmática del factor deficiente por arriba del 1%; es decir, convertir la hemofilia severa en hemofilia moderada.

En casos de hemofilia A se inyecta 1 U/Kg de FVIII por cada incremento de 2 U/dL de plasma (2%) deseadas. La dosis de crioprecipitado o concentrado se redondea al número más cercano de unidades que contengan la bolsa o las ampollas enteras. Una sobredosis menor no es peligrosa.

En casos de hemofilia A leve, la desmopresina es el tratamiento preferido si pueden lograrse niveles adecuados de FVIII, para evitar la exposición a productos biológicos. Para la hemofilia A severa, se usan concentrados de FVIII.

Hemofilia A con inhibidores

En algunos pacientes con bajos niveles de inhibidores [menos de 5 unidades Bethesda (UB)], la infusión de FVIII no provoca un incremento en el anticuerpo. Las hemorragias en estos pacientes de "baja respuesta", pueden tratarse con concentrado de FVIII en una dosis suficiente para neutralizar el inhibidor circulante y lograr el nivel plasmático de FVIII terapéutico deseado. Inicialmente puede probarse con una dosis de 2-3 veces que la que se usaría en un paciente sin inhibidores.

En otros pacientes con mayores niveles de inhibidores (de "alta respuesta"), las infusiones de FVIII estimulan una mayor producción de anticuerpos inhibidores (anamnesis). Las hemorragias menores generalmente reciben tratamiento con un agente de desvío, por ejemplo CCP ó FEIBA®, en dosis de 75-100 U/Kg, repetidas una o dos veces a intervalos de 8-12 horas. De ser posible, deben evitarse dosis más frecuentes por temor a complicaciones tromboticas. Estos productos contienen muy

poco antígeno de FVIII y solamente provocan anamnesis ocasionalmente. De manera alterna, puede suministrarse FVIIra (NovoSeven®) en una dosis de 90 µg/Kg, repetida cada 2-3 horas.

En caso de hemorragias muy serias que ponen en peligro la vida se administra FVIII, de ser posible. La probabilidad de controlar una hemorragia con el tratamiento inicial es mucho mayor si puede lograrse un nivel terapéutico de FVIII, que cuando se usa un agente de desvío. A un paciente de alta respuesta que actualmente tiene un nivel de inhibidor bastante bajo pueden administrársele grandes dosis bolus de FVIII, suficientes para neutralizar su inhibidor y proporcionar FVIII adicional para ayudar a formar un coágulo. Algunos especialistas clínicos usan una dosis bolus grande estándar, por ejemplo, 10,000 U de FVIII en un adulto, para tratar de lograr la hemostasis en el corto periodo de tiempo antes de que el FVIII sea inactivado. (La interacción entre el FVIII y su inhibidor depende del tiempo). Si la infusión directa de concentrado de FVIII es inadecuada, como es probable con niveles de inhibidor mayores a 10 UB, puede efectuarse un intercambio por plasmaféresis, si el tiempo lo permite, para agotar el inhibidor del plasma, después de lo cual se administra una infusión considerable de FVIII. Si la plasmaféresis no está disponible o pudiera causar demasiada demora, una hemorragia seria puede entonces recibir tratamiento con un agente de desvío.

Muchos especialistas clínicos practican cirugías en un paciente de alta respuesta sólo como una medida para salvarle la vida. Algunos pacientes de alta respuesta se han sometido a cirugías no prioritarias bajo la protección de NovoSeven®.

En personas con hemofilia, los fármacos inmunosupresores por sí solos tienen poco o nulo efecto sobre los inhibidores (en contraste con su eficacia en pacientes sin hemofilia con inhibidores autoinmunes). La tolerancia inmune al FVIII puede inducirse en aproximadamente 75% de los pacientes con inhibidores, con infusiones diarias de FVIII durante varios meses. Las dosis usadas en Estados Unidos varían de 50 a 100 U/kg/día. En Europa se ha usado un rango de dosis más amplio. Los niveles de inhibidor tienden a llegar a su punto máximo durante el primer mes de tratamiento y luego decaen. El proceso podría acelerarse un

poco con el uso concomitante de fármacos inmunosupresores. Generalmente, la tolerancia inmune debe mantenerse con bajas dosis de FVIII administrado cada pocos días. Algunos pacientes de alta respuesta a quienes se ha sometido a una inducción de la tolerancia inmune, conservan niveles bajos de inhibidores que después se comportan como inhibidores de baja respuesta.

Hemofilia B

La semivida inicial de la infusión de FIX, durante la fase de equilibrio, es de cerca de 4 horas y la semivida biológica es de cerca de 26 horas. Para profilaxis primaria pueden administrarse dosis de alrededor de 40 U/kg, dos veces por semana a fin de mantener un nivel mínimo consistente de 1% o mayor. En pacientes con daño articular preexistente podrían requerirse dosis mayores.

Los niveles plasmáticos de FIX necesarios para detener hemorragias son similares a los que se requieren para la deficiencia de FVIII. Se inyecta 1 U/Kg de FIX para cada incremento de 1 U/dL de plasma (1%) deseado (las dosis de FIX son dos veces más altas que las del FVIII. El FIX es el único factor de coagulación plasmático que requiere dosis “dobles”. Nadie sabe a dónde va el FIX “adicional”).

El concentrado de coagulación de FIX (concentrado de FIX purificado, a diferencia del CCP) es el tratamiento preferido en pacientes que requieren cirugía o terapia intensiva por heridas múltiples, o en pacientes con inmadurez o daño hepático o con historial de trombosis. Para la terapia o profilaxis intermitente, algunos pacientes que toleran el CCP prefieren utilizarlo porque es más económico que el FIX de coagulación.

Los inhibidores del FIX se desarrollan con mucha menor frecuencia que los inhibidores del FVIII. Algunos inhibidores del FIX se precipitan con FIX de concentrado exógeno, causando severas reacciones alérgicas que incluyen anafilaxis. La primera de tales reacciones puede ocurrir con la primera dosis de concentrados que contenga FIX administrada después del desarrollo de un inhibidor, pero antes de que el inhibidor haya sido diagnosticado. Por lo general, los niños pequeños con hemofilia B severa reciben tratamiento en la clínica — donde

hay medicamentos de resucitación a mano —, en lugar de en el hogar, hasta que hayan pasado la etapa del posible desarrollo de un inhibidor (es decir, después de 20-30 tratamientos).

NovoSeven[®], que no contiene nada de FIX, es el tratamiento preferido para pacientes con hemofilia B e inhibidores. La introducción de la tolerancia inmune ha tenido éxito sólo en una pequeña minoría de casos; en muchas instancias, el intento ha ocasionado un síndrome nefrítico.

Enfermedad von Willebrand

En la EvW tipo 1 hay una disminución del nivel circulante de FvW normal. La desmopresina es el fármaco preferido porque media la liberación adicional de FvW normal de sus lugares de almacenamiento en las células endoteliales. Algunos pacientes tienen una habilidad inherente mayor para responder a la desmopresina que otros. Se recomienda una dosis de prueba después del diagnóstico inicial de EvW, con medición de los niveles de FVIII y FvW:CoR, 30 minutos después de la infusión, a fin de determinar la respuesta del paciente.

Las hemorragias leves a moderadas en pacientes con EvW tipo 2A pueden responder al tratamiento con desmopresina. Su uso en la EvW tipo 2B es controvertido. La desmopresina no se usa en el tipo 3 de la EvW.

En caso de hemorragias serias en pacientes que no responden a la desmopresina o a quienes sería inadecuado suministrarla, se utilizan concentrados que contienen FvW. Actualmente se etiquetan en unidades internacionales FvW:CoR, así como en unidades internacionales de FVIII. Se prefieren aquéllos con buena retención de multímeros grandes, pero cualquier producto que contenga FvW puede ser eficaz. En Francia, LFB fabrica un concentrado (Wiloctin[®]) que contiene diez veces más FvW que FVIII para uso específico en casos de EvW. Las hemorragias agudas pueden tratarse con cerca de 20 U/kg de FvW:CoR a fin de lograr un nivel plasmático normal de FvW, de aproximadamente 50%.

El concentrado se suministra durante intervenciones quirúrgicas a pacientes que no pueden manejarse adecuadamente con desmopresina. En países desarrollados se administran suficientes unidades de FvW:CoR

para elevar los niveles plasmáticos de FvW:CoR a cerca del 100% durante la intervención y para mantenerlos alrededor del 50% durante el periodo de recuperación (esta dosis podría ser muy generosa). Una unidad de FvW:CoR por kg eleva el nivel plasmático de FvW:CoR 2 U/dL (2%). La semivida del cofactor de ristocetina es de cerca de 10 horas. Los pacientes con EvW tipo 2 tienen moléculas anormales de FvW y, en caso de operaciones o hemorragias mayores, sus niveles basales de FvW podrían considerarse como nulos, igual que en los pacientes con EvW tipo 3. Por lo general se administran concentrados durante el parto a mujeres con EvW tipo 2 o 3.

Los fármacos antifibrinolíticos son particularmente útiles para hemorragias mucosas y menstruales. Deben administrarse, además del concentrado, para cirugías en la zona de boca y nariz y para extracciones dentales.

Otras deficiencias de factores de coagulación

Se prefieren los concentrados inactivados viralmente en lugar del crioprecipitado no tratado o del plasma, si es que tales concentrados existen para la deficiencia de factor en cuestión.

Manejo de problemas hemorrágicos específicos

Las hemorragias en personas con hemofilia son lentas pero persistentes. Las cortadas pequeñas suelen dejar de sangrar si se les aplica presión firme durante algunos minutos. Grandes laceraciones o hemorragias internas requieren infusiones de concentrados o, de ser adecuado, de desmopresina. Las hemorragias leves en articulaciones o tejidos blandos podrían responder a una infusión que eleve el nivel plasmático de factor de coagulación a 15-30%. En caso de hemorragias serias, el nivel deberá elevarse a 50%. Si la hemorragia se encuentra en un área peligrosa o el paciente no ha respondido al tratamiento en consulta externa, está indicada la hospitalización y el mantenimiento de niveles de factor mínimos de al menos 50%. Debe minimizarse la demora para administrar el tratamiento. Si se presenta una hemorragia seria, los pacientes en programas supervisados de

autoinfusión pueden inyectarse el concentrado a sí mismos inmediatamente y luego reportarse a la clínica o sala de emergencia. El personal de ambulancias debe recibir instrucciones para llevar a una persona con hemofilia lesionada a la sala de emergencia más cercana que tenga un abastecimiento de concentrados.

Sistema nervioso central (SNC)

Las hemorragias en SNC constituyen la causa de muerte más común por hemorragias en personas con hemofilia. Una lesión que puede ser trivial en una persona normal, como un golpe en la cabeza contra un armario al tratar de incorporarse, o caerse sobre el trasero y golpearse la columna vertebral, podría causar una hemorragia prolongada en un pequeño vaso del SNC de una persona con hemofilia. La lenta acumulación de la sangre eventualmente causa síntomas después de unas cuantas horas o días. Muchas personas con hemorragias en el SNC no recuerdan haber sufrido alguna lesión. Cualquier paciente con síntomas relacionados con la columna vertebral o el cerebro, incluyendo un dolor de cabeza insólito o letargo, deberá ser hospitalizado y tratado con la terapia de reemplazo de factor de coagulación adecuada y deberá estar bajo observación. Las pruebas de tomografía computarizada y resonancia magnética son útiles para determinar si hubo una hemorragia.

Boca, nariz y garganta

Las hemorragias en la boca por laceraciones o mordeduras de la lengua a menudo son persistentes. La pérdida de sangre en un niño pequeño puede ser tanta que se haga necesario reemplazar los glóbulos rojos. Un coágulo grande y friable, parecido a una frambuesa, puede sobresalir de la herida manteniendo sus bordes separados. Al momento de administrar el concentrado, dichos coágulos sueltos deben limpiarse completamente para que los bordes de la herida puedan juntarse con un coágulo sólido. Los fármacos antifibrinolíticos se administran para ayudar a preservar los coágulos en la boca.

Una hemorragia bajo la lengua, detrás de la pared faríngea o en el cuello es peligrosa porque puede ahogar al paciente. Las hemorragias en estas áreas pueden ser causadas por amigdalitis, accesos de tos o anestesia regional por bloqueo para trabajos dentales. Debe administrarse concentrado y mantenerse al paciente bajo

observación en el hospital. Si el paciente ya tiene estridor, los corticosteroides intravenosos pueden reducir la inflamación lo suficiente para evitar una traqueotomía, mientras que los concentrados permiten la hemostasis.

Las hemorragias de nariz son particularmente comunes en la EvW. La desmopresina y los concentrados pueden complementarse con fármacos antifibrinolíticos. Deberá evitarse la cauterización ya que posteriormente las áreas cauterizadas se desprenden y sangran repetidamente. Si los conductos nasales están congestionados, se usa un material graso para remover el tapón sin causar traumatismo.

Tracto gastrointestinal

La primera vez que ocurre una hemorragia gastrointestinal, la búsqueda de una lesión causante, como una úlcera, está justificada. Si no se descubre lesión alguna, la búsqueda no se repite cuando el paciente vuelve a presentar otra hemorragia. Una persona con un trastorno de la coagulación tiene más probabilidades de padecer hemorragias debidas a lesiones muy pequeñas que una persona normal. La angiodisplasia de las vísceras puede ser un padecimiento causado por el envejecimiento. Conforme los pacientes envejecen, se tornan más propensos a hemorragias gastrointestinales, fenómeno particularmente obvio en la EvW. La hemostasis podría ser difícil de lograr y podría requerir el uso de múltiples agentes, incluyendo fármacos antifibrinolíticos, el reemplazo del factor de coagulación y, en casos muy resistentes, la infusión de plaquetas normales.

Hematuria

La hematuria es bastante común en personas con hemofilia A ó B severa. Los coágulos pueden obstruir los túbulos renales o el uréter, causando hidronefrosis temporal. Por lo general, el tratamiento consiste en reposo en cama y terapia diaria de reemplazo de factor de coagulación. Los fármacos antifibrinolíticos están contraindicados porque los túbulos renales podrían no volver a recanalizarse en presencia de éstos.

Articulaciones

Las hemorragias articulares son comunes en personas con hemofilia A ó B severa y ocasionales en personas con deficiencias severas de otros factores de coagulación. Las

articulaciones afectadas son rodillas, codos, tobillos, hombros y caderas, en orden de frecuencia decreciente. Un paciente con hemofilia leve que se lesione una articulación, posteriormente podría presentar hemorragias frecuentes en dicha articulación. Los primeros síntomas de las hemorragias articulares son rigidez y cosquilleo. Si el paciente recibe concentrados de reemplazo de factor de coagulación en ese momento, por lo general la hemorragia cesa y la morbilidad es mínima. Las hemorragias deben tratarse lo más rápidamente posible. No debe esperarse a ver si la hemorragia progresa. Si el paciente se presenta con una articulación caliente e inflamada, requerirá tratamiento vigoroso. Si la articulación está fluctuante, la aspiración de la sangre bajo condiciones de esterilidad reducirá el dolor y acortará el periodo de incapacidad. La terapia de reemplazo de factor de coagulación se administra una o dos veces al día en caso de hemorragias articulares graves hasta que la articulación recupere su circunferencia y rango de motilidad basales. Con frecuencia son necesarios analgésicos narcóticos para mitigar el dolor de hemartrosis agudas en adultos y en algunos niños.

Para hemorragias en rodillas o codos se usa una férula posterior a fin de inmovilizar la articulación hasta que la inflamación haya menguado. En niños pequeños, las hemorragias en los tobillos a menudo son recurrentes; por ende, 2-3 días después de que la inflamación haya disminuido puede aplicarse un yeso corto para caminar, el cual deberá conservarse durante 2-3 semanas a fin de permitir una actividad general máxima, al tiempo que se protege la articulación afectada.

Una hemorragia en la articulación de la cadera es peligrosa porque el aumento de la presión intrarticular sobre el tenue soporte arterial puede ocasionar la necrosis aséptica de la cabeza femoral. La sospecha de una hemorragia en la cadera debe distinguirse de una hemorragia en el músculo iliopsoas. En la hemorragia en el iliopsoas, la extensión de la cadera es limitada y dolorosa, pero no así la rotación suave. En una hemorragia intrarticular de cadera, todos los movimientos de la articulación, incluyendo rotación interna y externa, son sumamente dolorosos. Un paciente con hemorragia intra-articular de cadera debe guardar reposo en

cama, con tracción de Buck (para mitigar la presión intrarticular) y debe recibir suficientes concentrados de reemplazo de factor de coagulación para mantener los niveles de factor en 50% o más. La aspiración de la articulación es deseable a fin de aliviar la presión.

Las hemorragias en el hombro suelen ser muy dolorosas. La inmovilización con una venda que fije el brazo flexionado al pecho podría ayudar.

Después de la recuperación de una hemartrosis aguda deben evaluarse la motilidad de la articulación y la fuerza muscular del paciente y debe iniciarse una terapia física a fin de restaurar cualquier pérdida. Los músculos fuertes dan soporte a las articulaciones y disminuyen la frecuencia de las hemorragias.

Las infecciones bacterianas articulares son raras en pacientes seronegativos al VIH, pero son muy comunes en personas seropositivas cuya infección viral no está controlada con fármacos antirretrovirales. Si una articulación inflamada y dolorosa, en la que se piensa que hubo una hemorragia, no mejora rápidamente después de la terapia de reemplazo de factor de coagulación, deberá realizarse una aspiración a fin de efectuar una tinción y cultivo de Gram.

Músculos

Las hemorragias en músculos o tejidos blandos son particularmente peligrosas cuando ocurren en compartimentos cerrados tales como el aspecto volar de la muñeca y antebrazo, los compartimentos profundos de las palmas de las manos o los compartimentos tibiales anteriores o posteriores. El tratamiento incluye la infusión de grandes dosis de concentrados y la elevación de la extremidad afectada. Los esteroides pueden ayudar a reducir la inflamación y aliviar la presión. En casos severos, especialmente cuando el tratamiento con concentrados se ha demorado, puede considerarse realizar una descompresión quirúrgica. La aspiración NO es recomendable. Las hemorragias subcutáneas o intramusculares que no están confinadas a los límites fasciales pueden propagarse ampliamente, particularmente en cuádriceps o gemelos, produciendo un notable descenso de los hematocritos.

Las hemorragias en el músculo iliopsoas pueden ser mal diagnosticadas por un médico con poca

experiencia. El paciente se presenta con la cadera en flexión y manifiesta dolor a la extensión, pero no durante la rotación suave de la cadera. La sensibilidad máxima generalmente se localiza a nivel del anillo femoral. En hemorragias grandes, puede sentirse cierto dolor e inflamación en el cuadrante inferior del abdomen. El nervio femoral es comprimido por el músculo inflamado, ya que ambos pasan por debajo del ligamento inguinal, ocasionando disminución de la sensibilidad en la parte anterior del muslo, pérdida del reflejo de la rodilla y, eventualmente, pérdida de fuerza del cuádriceps. Si el cuadro clínico es confuso, una hemorragia en el iliopsoas puede confirmarse con una tomografía computarizada o ultrasonido.

Las hemorragias en iliopsoas, gemelos, cuádriceps o gastrocnemios deben tratarse de manera intensiva con terapia de reemplazo de factor de coagulación y reposo en cama hasta que la inflamación haya desaparecido y el rango de motilidad sea casi normal. La movilización debe hacerse con precaución, ya que las recurrencias son frecuentes. La fisioterapia se inicia gradualmente y se continúa durante un periodo largo para recuperar la fortaleza muscular.

Fracturas

Las fracturas que se manejan con reducción cerrada y yeso requieren terapia de reemplazo de factor de coagulación durante 3-4 días, hasta que la inflamación ceda. Si se requiere una reducción abierta, el tratamiento es el mismo que para otras intervenciones quirúrgicas.

Manejo odontológico

Debe estimularse el cuidado odontológico profesional periódico. La limpieza dental y la eliminación del sarro pueden causar una leve supuración, pero pocas veces se necesita terapia de reemplazo de factor de coagulación. La ortodoncia puede efectuarse en la misma forma en la que se realiza en pacientes sin hemofilia. El problema principal en la restauración de dientes cariados es la selección del analgésico. Puede administrarse anestesia local por infiltración sin una infusión previa de concentrados; pero el nivel de factor deberá elevarse a 30-50% antes de una anestesia regional por bloqueo, debido al riesgo de punción de un vaso sanguíneo. Tal accidente ocasionaría un hematoma de rápida

expansión en el ángulo de la quijada, con disección hacia el cuello y compresión de la tráquea.

En caso de extracciones dentales se administran fármacos antifibrinolíticos el día de la extracción y aproximadamente durante los diez días subsecuentes. Esta dosis deberá ser suficiente para la hemostasis de extracciones sencillas. En la mayoría de los pacientes, el nivel de factor se eleva a 20-50%, dependiendo de la dificultad de la extracción. Los pacientes con EvW reciben alguna terapia de reemplazo (desmopresina o concentrado de FVIII-FvW), aún cuando el nivel basal de FvW se encuentre ya en dicho rango. Para evitar el desalojo de los coágulos se sigue una dieta estricta a base de líquidos fríos por varios días. La mayoría de las extracciones se realizan como procedimientos de consulta externa. Rara vez se requieren concentrados después de la intervención. Las extracciones múltiples o en pacientes con inhibidores se manejan más adecuadamente en el hospital.

Intervenciones quirúrgicas

Las intervenciones quirúrgicas en personas con trastornos de la coagulación requieren planeación. Deben llevarse a cabo en hospitales que cuenten con laboratorios especializados en pruebas de factores de coagulación. Un hematólogo bien versado en el manejo de la hemofilia debe atender al paciente, y el cirujano y el anestesiólogo deben estar al tanto de las necesidades especiales de un paciente con historial de hemorragias. Debe tenerse a mano un suministro abundante del concentrado adecuado. Debe someterse al paciente a una prueba de sensibilidad para descartar la presencia de un inhibidor.

Aproximadamente una hora antes de la operación, deben administrarse al paciente concentrados suficientes para elevar el nivel del factor deficiente a 100%. En la mayoría de los centros de hemofilia, dicho nivel se verifica con una prueba de factor antes de la incisión. El nivel de factor de coagulación se mantiene alrededor del 100% durante la operación y alrededor de 50% durante los diez días posteriores a la misma. (La probabilidad de una hemorragia postoperatoria tardía es menor después de diez días). Los niveles de factor de

coagulación deben verificarse diariamente con pruebas específicas. Para los pacientes que requieren fisioterapia intensiva, por ejemplo después de un reemplazo total de rodilla, se planifican estancias hospitalarias más largas. En algunos casos, las estancias pueden ser más cortas; por ejemplo, después de la fusión con yeso de un tobillo, siempre que el paciente o sus familiares puedan continuar con la infusión de concentrados en el hogar.

Problemas ortopédicos crónicos

Patogénesis

Las hemorragias articulares y el depósito de hierro producen inflamación de la membrana sinovial (sinovitis). Con hemorragias repetidas, la membrana sinovial prolifera y forma pliegues de vellosidades vasculares que pueden pellizcarse fácilmente con el movimiento articular, lo que ocasiona nuevas hemorragias — un círculo vicioso. Gradualmente, el cartílago se destruye y el hueso se resorbe. Se desarrolla artritis degenerativa, acompañada de dolor, pérdida de motilidad y atrofia de los músculos adyacentes por falta de uso. La inflamación articular durante los años de crecimiento estimula el crecimiento excesivo de los extremos de los huesos largos, lo que causa discrepancias en la longitud de las extremidades y un agrandamiento nudoso en las porciones terminales de los mismos. Las hemorragias musculares ocasionan atrofia y contractura.

Sinovitis crónica

La sinovitis crónica con efusión puede observarse en niños y adolescentes, particularmente en la rodilla, la cual aparece inflamada, blanda y caliente, pero no muy dolorosa y no en flexión fija, características de una hemorragia aguda.

Durante unas cuantas semanas puede suministrarse un tratamiento conservador consistente en profilaxis con concentrados, junto con un programa de corticosteroides orales en bajas dosis, al tiempo que los músculos adyacentes se fortalecen con una fisioterapia suave. Por la noche podrían utilizarse férulas posteriores a fin de evitar mayores lesiones.

Las medidas de tratamiento conservador a menudo fracasan en el control de la sinovitis. La

posibilidad de una intervención mayor debe considerarse más temprano que tarde a fin de minimizar el daño articular. El tratamiento definitivo más eficaz se logra con la sinovectomía radionucleótida; es decir, la inyección en el espacio intrarticular de un radioisótopo de vida corta que emite radiación beta de baja penetración, contenida en grandes partículas coloidales que permanecen dentro de la cápsula articular. El isótopo encoge la membrana sinovial hipertrofiada. En algunos países, cuando la sinovectomía radionucleótida no está disponible, otros agentes, como la rifampicina, se inyectan en la articulación para encoger la membrana sinovial. Si la membrana sinovial es muy gruesa, algunas veces se realiza una sinovectomía artroscópica o abierta.

Contracturas en flexión

Las contracturas en flexión se presentan comúnmente en el codo y la rodilla. En el codo, la cabeza agrandada del radio suele impedir la rotación del antebrazo. La extirpación de la cabeza del radio mejora la rotación, movimiento de gran importancia funcional, aunque la flexión y la extensión podrían no mejorar. Las contracturas de la rodilla en flexión pueden observarse en pacientes que no han tenido acceso al tratamiento moderno. Las contracturas moderadas pueden tratarse con una serie de yesos en cuña y fisioterapia. Las contracturas más serias requieren el uso de yesos cilíndricos alrededor del muslo y la pantorrilla, con bisagras de extensión-desubluxación a ambos lados de la rodilla. El ajuste diario de las bisagras reduce la subluxación de la tibia sobre el fémur y aumenta la extensión. Algunas contracturas existentes desde hace mucho tiempo podrían requerir procedimientos quirúrgicos para estirar o liberar tejidos en la parte posterior de la rodilla y alargar tendones.

Artritis degenerativa

La artritis degenerativa severa se observa en adultos con hemofilia severa que no recibieron tratamiento moderno cuando eran niños. A menudo, los pacientes se benefician con el uso de agentes antiinflamatorios no esteroides. Los analgésicos suelen usarse excesivamente.

Las articulaciones deben protegerse del estrés. Debe exhortarse a los pacientes a permanecer delgados a fin de reducir la carga sobre las articulaciones que soportan el peso. El calzado

con suelas resistentes absorbe el impacto del golpe al caminar sobre superficies duras. Los zapatos altos de atletismo, con cordones, son adecuados y brindan un ligero soporte a los tobillos. Los músculos adyacentes a las articulaciones que soportan el peso (y los músculos de los brazos necesarios para transferir el peso hacia bastones o muletas) deben fortalecerse para prestar apoyo. Con frecuencia se usan soportes rígidos externos para tobillos artríticos, pero los soportes rígidos no se usan en otras partes durante períodos prolongados debido a que los músculos adyacentes tienden a atrofiarse.

Si las hemorragias recurrentes o el deterioro de la motilidad de una articulación se deben a la presencia de osteofitos en el hueso (por ejemplo en la porción distal de la tibia) con pocas manifestaciones más de deterioración artrítica, la articulación podría estar desbridada. Si un dolor crónico discapacitante persiste en hombro, tobillo o articulación subtalar con artritis avanzada, la fusión articular podría producir alivio. Cuando la degeneración está muy avanzada y es dolorosa, pueden implantarse prótesis de rodillas, cadera, hombro o tobillos, con excelentes resultados. Dichos implantes son vulnerables a infecciones tardías, por lo que sólo se utilizan en pacientes que pueden tomar las debidas precauciones.

Los pseudotumores son quistes hemorrágicos en los huesos o adyacentes a ellos. Las lesiones de agrandamiento en mandíbula, huesos largos o cintura pélvica requieren curetaje quirúrgico y, en algunas ocasiones, injertos de hueso. Los riesgos de aplazar esta cirugía incluyen rupturas, fracturas patológicas o infecciones. Los pseudotumores en manos o pies tienden a ser numerosos y algunas veces pueden cesar luego de su radiación con rayos externos.

Complicaciones por infecciones virales

Muchas personas que antes de 1986 recibieron tratamiento con lotes de productos derivados de plasma, fueron infectadas con el VIH. La transmisión de la hepatitis B y C continuó durante un poco más de tiempo, dependiendo del monitoreo del plasma y de los métodos de inactivación viral utilizados. Muchos pacientes

adultos presentan algún grado de hepatitis C crónica activa, y algunos desarrollan falla hepática o cáncer del hígado. El consumo abundante de bebidas alcohólicas puede acelerar la insuficiencia hepática. El tratamiento de la infección por VIH y de la hepatitis C es el mismo para pacientes con hemofilia que para otras personas. Las terapias antirretrovirales deben fomentarse vigorosamente. Algunos pacientes con hemofilia y enfermedad hepática avanzada han sido sometidos a trasplantes de hígado exitosos. El hígado transplantado produce factores de coagulación normalmente, por lo que el trastorno de la coagulación también mejora.

Orientaciones futuras

En el siglo XXI, los concentrados son cada vez más abundantes, particularmente con la ampliación de la producción de FVIII recombinante. El número y la disponibilidad de concentrados para deficiencias de factor de coagulación poco comunes todavía no han mejorado. Los experimentos para la producción de factores de coagulación en la leche de animales transgénicos son esperanzadores.

La profilaxis iniciada a temprana edad en niños con hemofilia severa se está convirtiendo en la norma y evita la mayoría de los daños articulares descritos en este documento. La instalación de diversos dispositivos de acceso venoso para facilitar la profilaxis en niños pequeños conlleva complicaciones propias, tales como infección y trombosis retrógrada. Los programas de desarrollo muscular constituyen una forma de profilaxis, aunque no se fomentan ampliamente.

Las perspectivas de la terapia génica para la hemofilia son cautelosamente optimistas. Hace algunos años se logró el tratamiento exitoso con terapia génica de perros con hemofilia severa, lo cual es motivo de optimismo. El mismo formato de terapia génica todavía no ha podido adaptarse con éxito a seres humanos, pero las pruebas continúan. Cualquier terapia genética parecerá onerosa, excepto si se compara con el costo de tratar la hemofilia con concentrados.

Una buena atención de la hemofilia depende de la existencia de una red adecuada de profesionales expertos en el cuidado de la salud, laboratorios de diagnóstico y centros de tratamiento de hemofilia organizados, de un abastecimiento abundante de concentrados asequibles y de la continua educación de pacientes y público en general.

Referencia

1. Lyon MF. X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr Suppl* (Noruega), 2002, 91(439) p107-12.