

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**



103  
24.

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

*Hospital Infantil del Estado de Sonora*

**Hemofilias y Enfermedad de Von  
willebrand**

**Experiencias en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.  
1989 - 1996**

**T E S I S**

**Que para obtener el Titulo en Pediatría Médica  
Presenta**

*Dr. Rubén Mosqueira Molina*

**Hermosillo. Sonora Febrero 1997**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Hospital Infantil del Estado de Sonora

## "HEMOFILIAS Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EXPERIENCIAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA (1989-1996)

TESIS

Que para obtener el título de especialidad en Pediatría presenta:

*Dr. Rubén Mosqueira Molina*

*R. García*  
**DR. RAMIRO GARCÍA ALVAREZ**

Prof. Titular del Curso y Director de Enseñanza e Investigación del H.I.E.S.



**DR. VLADIMIRO ALCARAZ ORTEGA**

Director General del Hospital Infantil del Estado de Sonora

*[Signature]*  
**DR. ROBERTO HOTELO CRUZ**  
Jefe del Servicio de Medicina Interna.  
Asesor de Tesis

## *Dedicatorias*

*Al Dr. Norberto Sotelo Cruz :*

*por su apoyo en la realización de esta tesis.*

*A mi compañero :*

*Dr. Jorge Alvarez Lozoya, por contribuir conmigo para la terminacion  
de esta tesis.*

*A los niños de nuestro Hospital y de todo el mundo:*

*para que en un futuro el avance de la Medicina los ayude a  
sufrir menos en la enfermedad.*

*Al Dr. Guillermo López Corvantes:*

*por su apoyo y sobre todo por su comprensión.*

## *Agradecimientos*

*A Dios :*

*Por la fuerza de voluntad que me ha dado para poder  
vencer obstáculos y a pesar de caer, darme fuerza para  
volverme a levantar.*

*A mis padres : quienes me dieron su apoyo  
incondicional para seguir.*

# INDICE

|                                       | No. Pag. |
|---------------------------------------|----------|
| Introducción.....                     | 1        |
| Epidemiología y Definición.....       | 3        |
| Fisiopatología y Clasificación.....   | 4        |
| Cuadro Clínico.....                   | 6        |
| Diagnóstico.....                      | 10       |
| Complicaciones.....                   | 12       |
| Tratamiento.....                      | 26       |
| Tratamiento en Sala de Urgencias..... | 44       |
| Enfermedad de Von Willebrand.....     | 49       |
| Objetivos.....                        | 52       |
| Material y Métodos.....               | 53       |
| Resultados.....                       | 54       |
| Discusión.....                        | 58       |
| Conclusiones.....                     | 61       |
| Figuras.....                          | 63       |
| Bibliografía.....                     | 68       |

## **INTRODUCCION**

### **Historia.-**

**El término Hemofilia, que significa amor a la sangre, fué utilizado por primera vez en 1824. Su dramático fenotipo hizo que la Hemofilia, fuera conocida como entidad mórbida ya hacia el Siglo II de nuestra Era.**

**Se sabe que en aquella época, los recién nacidos judíos, quedaban exentos de la circuncisión si habían tenido algún hermano que hubiese muerto después de habersele realizado la misma.**

**Durante el Siglo pasado esta enfermedad se difundió entre los miembros de las Familias Reales, el caso de acumulación familiar de hemofilia mas famoso de la historia, es sin duda el de la Familia de la Reina Victoria de Inglaterra debido a la mutación de novo que sufrió la Reina ; Victoria fué el origen del Gen de la Hemofilia, que con el paso del tiempo acabo introduciéndose en todas las familias de la realeza Europea.**

**De entre todos estos hemofílicos reales, es posible que el caso históricamente mas destacable fuera el del gran Duque Alejandro, el hijo del Zar Nicolás II y la Zarina Alejandra de Rusia.**

**En 1803, John Otto en un reporte extenso del New England del Medical Repository, definió la hemofilia como una enfermedad ligada al sexo, antes de que fueran introducidos los principios genéticos de la teoría Mendeliana.**

**En 1828, un Médico Alemán le dió el nombre a la enfermedad.**

**En 1872, Leeg habló acerca de la hemofilia, diferenció la hemofilia de otras enfermedades sangrantes en base a la sintomatología clínica, ya que ésta tendía a hacer congénita y se manifestaba principalmente en músculos y articulaciones.(1)**

**En 1893, Sir Almroth Wright demostró que la hemofilia era en realidad la expresión clínica de un defecto de la coagulación de la sangre.**

**En 1937, se identificó que el trastorno era secundario a la deficiencia de una globulina plasmática y no a anomalía plaquetaria o vascular.**

**Entre 1940 y 1950, los factores de la coagulación fueron identificados y se desarrollaron los primeros bioensayos en plasma para identificar y diferenciar la Hemofilia A (deficiencia de Factor VIII) de la Hemofilia B (deficiencia del Factor IX).**

**La Hemofilia B, fué inicialmente llamada Enfermedad de Christmas, después de que un joven canadiense del mismo nombre fué identificado con esta enfermedad en 1952 y, fué reportado en forma apropiada en diciembre en el British Medical Journal (2).**

**Finalmente en los años 70's, una proteína del plasma fué aislada del Factor VIII, llamándose factor de Von Willebrand. Este adicional descubrimiento hizo posible la distinción entre estas dos confusas enfermedades sangrantes la Hemofilia A y la Enfermedad de Von Willebrand.**

## **EPIDEMIOLOGIA Y DEFINICION**

**La Hemofilia es una enfermedad hereditaria en la que la actividad biológica del Factor VIII o IX está reducida debido a que la molécula de este factor, aunque presente es funcionalmente imperfecta. Esta definición puede ser aplicada también para el Factor XI (Hemofilia C) y para el déficit del Factor II (déficit del Factor de Hageman). (3,4,5).**

### **DATOS EPIDEMIOLOGICOS**

**En seguida se presenta la tasa por 100,000 habitantes de diferentes países : Holanda, Suecia, Finlandia, Reino Unido y Estados Unidos : 1 a 12 ; Argentina 4.4 ; Costa Rica : 3,2 y México : 6.1. (6)**

**En los humanos la hemofilia es la tercera enfermedad ligada al sexo más común (Cromosoma X) y ocurre con una incidencia de aproximadamente 1 por 5000 masculinos nacidos vivos. (1)**

**En cuanto a la incidencia en un estudio realizado en el Hospital Infantil de México en las décadas de los 80's, se encontraron los siguientes resultados : El 81.1% de todas las enfermedades hereditarias de la coagulación correspondieron a los defectos VIII y IX ; el 5.4% correspondió a la Enfermedad de Von Willebrand ; el 9.2% a defectos múltiples, alteraciones cíclicas y trastornos funcionales plaquetarios ; el 3.6% restante a otros factores.**

**La relación en frecuencia de los Factores VIII y IX es de 5.3 casos de deficiencia del Factor VIII por un caso de deficiencia de Factor IX. (4,5).**

## **FISIOPATOLOGIA Y CLASIFICACION**

Los trastornos hereditarios de la coagulación sanguínea tienen como característica la ausencia de una enfermedad primaria que los determine y el hecho de que la deficiencia afecta a un solo factor de la coagulación.

Como sabemos las hemofilias son los trastornos congénitos de la coagulación más frecuentes y mas graves, y son consecuencia de las alteraciones de la primera fase de la coagulación sanguínea.

La primera fase de la coagulación sanguínea se refiere al mecanismo elaborador de tromboplastina plasmática en ausencia de sustancia hística. El contacto con una superficie externa y el trastorno de un vaso sanguíneo, inicia el proceso de la coagulación al desintegrarse las plaquetas y liberarse un factor tromboplástico lipoideo.

Muchos co-factores reaccionan con las plaquetas, entre los factores que se consideran de gran importancia en el proceso de la coagulación tenemos: Globulina antihemofílica (Factor VIII AHG) Factor IX, Antecesor tromboplastínico, Factor V y Factor X, siendo el calcio esencial.

Por tanto estos factores plasmáticos de la vía intrínseca de la coagulación son necesarios para la formación del coagulo insoluble de fibrina en sitios de lesión vascular (7).

En general, existe correlación entre la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas y el grado de deficiencia de los factores de la coagulación. De

**acuerdo a este concepto las hemofilias A y B se clasifican de la siguiente manera :**

**Grave : Hay niveles de actividad menores del 1%.**

**Moderada : Hay niveles de actividad del 1 al 5%**

**Leve : Hay niveles de actividad del 6 hasta el 30%. (1,5).**

## CUADRO CLINICO

Herencia : Tanto la Hemofilia A, como la Hemofilia B son ejemplos clásicos de padecimientos hereditarios con transmisión recesiva ligada al cromosoma X. En estas condiciones la mitad de los hijos de una portadora serán hemofílicos y la mitad de sus hijas serán portadoras. Todos los hijos de un hemofílico serán normales y todas sus hijas portadoras. La hemofilia en mujeres es excepcional ; en los casos informados se ha demostrado que estas pacientes o son hijas de un hemofílico y una portadora o se trata de una persona XY con caracteres sexuales femeninos por testículo feminizante.

La forma grave de la hemofilia la presentan aproximadamente el 60 al 70% de los pacientes con hemofilia A y el 50% de los que padecen hemofilia B. El cuadro clínico se caracteriza por hemorragias espontáneas o después de traumatismo menores. (1,4).

La forma grave se manifiesta en recién nacidos ocasionalmente con hemorragia intracraneana (HIC) o después de la extracción de una muestra de sangre de cuero cabelludo o por sangrado umbilical, aunque se diagnostica mas a menudo cuando se presenta sangrado prolongado después de la circuncisión.

Si los pacientes no presentan síntomas en el período neonatal, pueden cursar asintomáticos hasta los 3 ó 4 meses en que empiezan a observarse equimosis que aumentan en número y se hacen mas aparentes al inicio del gateo, la bipedestación y la deambulaci3n.

En los dos primeros años de vida, presentan frecuentemente desgarros en la cavidad oral.

De los 2 a 4 años presentan hemorragias periarticulares y de tejidos blandos y posteriormente de músculos y articulaciones.

En la edad escolar y adolescencia las causas principales de morbilidad son las hemorragias en tejido músculo-esquelético, principalmente la hemartrosis de rodillas, tobillos, codos ; así como hombros, las cuales frecuentemene se repiten en la misma articulación hasta la sinovitis crónica y la destrucción de la articulación. Se observa además sangrado gastrointestinal y hematuria.

En la forma Moderada las hemorragias espontáneas son ocasionales y casi siempre el sangrado se presenta después de un traumatismo.

La mayor parte de los signos y síntomas son semejantes de los de Hemofilia grave.

La forma Leve, se presenta después de traumatismos de intensidad moderada o grave, en general evolucionan asintomáticos y frecuentemente se diagnostican en la pubertad o en la edad adulta ; en edades mas tempranas solo si tienen antecedentes familiares o por hemorragia en el postoperatorio inmediato o mediato. (Tabla 1)

**Tabla 1.- Manifestaciones Clínicas de la Hemofilia A y B, según severidad.**

| Hemofilia A y B              | Severa                | Moderada         | Leve             |
|------------------------------|-----------------------|------------------|------------------|
| Edad de inicio               | menor de 1 año        | 1 a 2 años       | arriba de 2 años |
| Síntoma neonatal             | SPC : frecuente       | SPC : Usualmente | SPC : No         |
|                              | HIC : ocasional       | HIC : No usual   | HIC : raro       |
| Hemorragia músculo articular | Espontánea sin trauma | Trauma mínimo    | Trauma mayor     |
| Hemorragia SNC               | Alto riesgo           | Moderado         | Raro             |
| Hemorragia post-quirúrgica   |                       |                  |                  |
| sin profilaxis               | Sangrado severo       | sangrado común   | Muy raro.        |
| Sangrado post-extracción     |                       |                  |                  |
| dental o trauma oral         | Usual                 | Ocasional        | Nunca            |

SPC : Sangrado postcircuncisión

HIC : Hemorragia intracraneana.

## **CUADRO CLINICO**

**En lo referente al diagnóstico, es la historia clínica la que nos ofrecerá datos de mayor valor, ya que los antecedentes familiares son positivos en 60 a 70% de los casos (81,5) y la descripción del sitio y tipo de sangrado pueden a menudo identificar si la alteración es a nivel de plaquetas o de las proteínas de la coagulación.**

**Por ejemplo: Los hemofílicos nunca presentan petequias ni hemorragias espontáneas de las mucosas, ya que su función plaquetaria es normal.**

## **DIAGNOSTICO**

**Diagnóstico Prenatal**: El análisis prenatal puede ser desarrollado en la mayor parte de los Centros Obstétricos en EE.UU., ya sea mediante muestras de las vellosidades coriónicas entre la 10ma y 12va. Semanas de gestación o mediante la amniocentesis a las 15 semanas de gestación. Si los marcadores de DNA no son disponibles, las muestras de sangre fetal pueden ser evaluadas a las 20 semanas mediante la medición de los niveles de actividad plasmática del Factor VIII.

Debido a que los niveles de Factor IX en el feto y el recién nacido son fisiológicamente bajos, esta técnica no es aplicable para la detección de la Hemofilia B.

Las complicaciones materno-fetales secundarias a la amniocentesis y a la toma de muestra de las vellosidades coriónicas van de .5 al 2% y deben ser discutidas durante el consejo genético prenatal en los Centros de Tratamiento de Hemofilia (1).

El laboratorio juega un rol indiscutible. En las pruebas generales de tendencia hemorrágica, se encuentra anormal únicamente el tiempo de tromboplastina parcial, el cual mide la vía intrínseca de la coagulación. El tiempo de protombina (que mide la vía extrínseca), y el resto de las pruebas son normales. El tiempo de sangrado en algunas ocasiones se encuentra prolongado, hasta la fecha no se tiene una explicación definitiva para esta anomalía (4,8)

El TTP usualmente se encuentra al doble o al triple del normal en la Hemofilia grave, el alargamiento puede no ser muy importante cuando la concentración del Factor VIII o IX excede del 5% de lo normal y puede no detectarse anomalía alguna cuando el grado de actividad es de 20 a 25% ; el diagnóstico de precisión se logra con las pruebas que requieren de laboratorio y personal especializado como la generación de tromboplastina, la dosificación del factor deficiente por separado, la búsqueda de inhibidores y la identificación de portadores en la familia.

En cuanto a la identificación de portadores, se ha reportado una efectividad de hasta el 91% en portadores de Hemofilia A y hasta en un 70% de pacientes portadores de Hemofilia B.

## **COMPLICACIONES**

En lo que respecta a las complicaciones de las hemofilias en si y de su tratamiento podemos decir que las complicaciones mas importantes son la artropatía progresiva secundaria a episodios mal tratados de hemartrosis, así como la hemorragia intracraneana espontánea.

Como consecuencia de las transfusiones repetidas y de los productos que se obtienen de múltiples donadores (concentrados) los hemofílicos pueden presentar anomalías inmunológicas con o sin relación con la presencia de anticuerpos para virus se ha demostrado la transmisión del HIV con ocurrencia mas frecuente con la transfusión de concentrados.

En relación a la hemorragia intracraneal 10% de los pacientes con Hemofilia A, desarrollarán hemorragia intracraneal siendo un porcentaje menor par ala Hemofilia B. Se refiere que en el 56% de los casos hay cefalea, náuseas y vómito hasta un 87.5%, así mismo se refiere somnolencia y pérdida de la conciencia en 37.5% de los casos, fiebre en 18%, irritabilidad en 15%, crisis convulsivas en el 31%, hiperreflexia, paresia y papiledema en el 9%.

En cuanto a localización, se refiere es subdural en 31%, subaracnoidea en 18%, parenquimatosa en el 21%, extradural en el 9% y mixta en el 3%.

Se refiere que el diagnóstico se establece hasta en un 56% en las primeras 17 hrs. La mortalidad se refiere desde un 13% hasta 30% y se ha encontrado antecedentes de iatrogenia importante hasta en un 9% de los pacientes, se refieren secuelas psiconeurológicas en el 50% de los sobrevivientes. (9, 10).

En cuanto a la asociación de HIV en pacientes hemofílicos, esta presenta una incidencia que se reporta del 20 hasta el 53%. (11, 12, 13, 14 y 15). Así mismo, se encuentra incidencia de Hepatitis D, hasta en el 65% de pacientes con hemofilia. Así mismo se encuentra Hepatitis B y C asociada del 24 al 66% de los casos. (16, 17, 18).

### **DESARROLLO DE INHIBIDORES Y SU TRATAMIENTO.**

Una de las principales complicaciones de la hemofilia y de su tratamiento es el desarrollo de anticuerpos policlonales contra el Factor VIII, o que se desarrolle una actividad inhibitoria del Factor coagulante que conlleva a una pérdida de la efectividad del tratamiento. Ellos son llamados inhibidores. Un inhibidor detectado usualmente de una o dos formas :

1a.- Puede ser detectada en un individuo asintomático durante los estudios desarrollados por rutina una o dos veces al año.

2a.- Puede ser detectado por el inicio súbito de una falta de respuesta clínica a las dosis usuales o altas del factor.

La presencia del inhibidor es confirmada mediante un ensayo que titula las concentraciones de anticuerpo neutralizante presente en el plasma en base a su habilidad para inhibir la actividad del factor coagulante in vitro (ensayo inhibidor de Bethesda) (1).

Estas mediciones son reportadas en unidades Bethesda.

Con títulos altos de Bethesda reflejan altas concentraciones de anticuerpos inhibidores.

Los pacientes con hemofilia que tienen anticuerpos son clasificados como altamente respondedores o bajamente respondedores.

Los altamente respondedores, tienen una respuesta anamnésica a las repetidas dosis de la terapia con factor específico. Estos pacientes consecuentemente desarrollan títulos altos de anticuerpos que quizá no sean detectables en ausencia de la exposición del factor después de meses o años.

Por otro lado, los bajamente respondedores tienen anamnesis mínima o ausencia de ésta a la exposición repetida del Factor VIII o IX y sus títulos Bethesda generalmente son bajos ; estas características de los inhibidores pueden cambiar con el tiempo.

Basados sobre los datos acumulados en el mundo, la incidencia de desarrollo de inhibidores en pacientes con Hemofilia A Severa o Moderada se encuentra entre el 20 y el 33% ; sin embargo los inhibidores aparecerán únicamente del 1 al 4% de los pacientes con Hemofilia B. (1)

Un estudio en E.U.A. identificó 11 de 29 pacientes con inhibidores del Factor IX (38%) que tenían un título de 5U Bethesda ó menos (1).

La fisiopatología de estos anticuerpos no es muy clara.

Existen observaciones de que el desarrollo de inhibidores es mas común en las formas mas severas de Hemofilia A, miembros de la misma familia y en los pacientes de raza negra. Por lo tanto, es posible que tengan una influencia genética o que factores inmunológicos estén relacionados con el desarrollo de inhibidores.

El tratamiento para el sangrado en presencia de un inhibidor resulta novedoso. En un individuo con inhibidor bajamente respondedor y con un título Bethesda bajo y con sangrado controlado es posible utilizar la terapia de reemplazamiento con Factor VIII y IX a altas dosis mas frecuentes o mediante infusión continua del factor que quizá sea necesario para tener niveles del factor eficaces. Este régimen terapéutico también puede ser aplicado para el tratamiento de sangrado en una persona cuyo inhibidor es altamente respondedor y sus títulos Bethesda son bajos ; sin embargo una titulación Bethesda de 10U por lo general recluye aún cuando la terapia del factor se realiza a dosis altas. Ocasionalmente el retiro temporal de anticuerpos mediante plasmaferesis puede llevar a corto plazo al uso de terapia de reemplazamiento del factor específico para el tratamiento de la hemorragia para las personas con Hemofilia A. El uso del Factor VIII porcino es una opción terapéutica dada la homología significativa con el Factor VIII humano ; este producto porcino actúa en forma ideal en la fisiología de la coagulación humana permaneciendo indetectable a los anticuerpos antifactor VIII en muchos pacientes con Hemofilia A con inhibidores. El Factor VIII porcino (HyateC) es eficaz en los enfermos de Hemofilia A, que tiene inhibidores. Este Factor VIII de origen animal alcanza una actividad de Factor VIII suficiente cuando los enfermos tienen menos de 50U de Bethesda de inhibidor. La dosis inicial esde 100 a 150U porcinas/kg. Como efectos secundarios se han descrito : fiebre ligera, náuseas, cefalea, rubefacción y en ocasiones vómito.

En Hemofilia B, y frecuentemente en Hemofilia A el tratamiento de la hemorragia menor o mayor consiste en el uso de concentrados complejos de protombina (PCCs) o concentrados complejos de protombina activada (APCCs).

PCCs y APCCs son conocidos como la terapia By Pass. APCCs difiere del PCCs en que el proceso de manufacturación se incrementa el contenido de Factores activados II, VII, IX, y X. Consecuentemente el costo de APCCs es mayor 4 veces que el PCCs. La incrementada eficacia del APCCs en comparación con el PCCs no ha sido bien documentada ni argumentada. El tratamiento para el sangrado desde 1970 con APCCs y PCCs generalmente han sido efectivos, pero no tanto como la terapia con factor específico.

Aunque este tratamiento es de acción muy corta es frecuente que en su uso ocurran remisiones significativas como se discute en el tratamiento de la Hemofilia. Además, debido a que ellos contienen menores concentraciones de Factor VIII y significativas cantidades de Factor IX estos productos también pueden causar una respuesta anamnésica en los pacientes con Hemofilia A altamente respondedores y Hemofilia B inhibidores. El Factor VIIA recombinante, obtenido mediante técnicas de Ingeniería Genética apenas se comienza a usar.

En los estudios clínicos preliminares han mostrado su efectividad en el tratamiento del sangrado a nivel de SNC y en otros sitios.

Las opciones terapéuticas y las dosis requeridas para el tratamiento de la hemorragia en pacientes con Hemofilia A y B con títulos de inhibidores altamente respondedores se encuentra enlistados en la Tabla 2. Ninguno de estos tratamientos alternativos para el sangrado hemofílico en la ausencia de un

inhibidor muestra el mismo resultado satisfactorio, que la terapia de reemplazamiento específico con factores en pacientes sin inhibidores.

Por lo tanto, estos pacientes tienden a sufrir más complicaciones de la enfermedad y tienen mayor incapacidad a corto y largo plazo. La terapia genética puede ser potencialmente benéfica, en un futuro para la cura de la hemofilia aún es incierta ; además la erradicación de inhibidores es una mejor opción a largo plazo.

Esto, puede ser solamente integrado a través de un proceso llamado tolerancia inmunológica que constituye una de las metas para la producción deficiente de este factor. Esta terapia requiere de infusiones regulares (diaria o semanalmente) de Factor VIII o IX, ya sea mediante bolo o infusión continua por un período de semanas a meses, ya sea con o sin el uso concomitante de terapia inmunomoduladora con dosis bajas de ciclofosfamida, dosis altas de gammaglobulina y prednisona. Aunque este proceso tiene una cifra que sólo el 60% terminan su manejo, es debido al alto tiempo requerido, las complicaciones por un acceso venoso central y el alto costo.

La tolerancia inmunológica quizá sea más aplicable después de que los pacientes hallan desarrollado inhibidores. Además como esta terapia a ganado aceptación en la comunidad hemofílica, se requiere determinar la eficacia y su ventaja en costos. El comprendimiento adicional de la causa del desarrollo de factores inhibidores y los mecanismos mediante los cuales actúan, pueden ser la guía para el tratamiento futuro con productos terapéuticos y regimenes para la producción de inhibidores.

**Tabla 2.- OPCIONES TERAPEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE  
HEMORRAGIA EN PACIENTES CON HEMOFILIA A Y B, CON TITULOS ALTOS  
DE INHIBIDORES O ALTAMENTE RESPONDEDORES.**

**PCCs**

Dosis : 100 U/kg

Bebulin VH (Inmuno)

Konyne 80 (Bayer)

Profinine SD (Alpha)

Proplex T (Baxter/Hyland)

**APCCs**

Dosis : 50 a 70U/kg.

Autoplex (Baxter/Hyland)

FEIBA (Inmuno)

**Factor VIII Porcino**

Dosis : 100 a 150U/kg (inicial)

Hyrate C (Porton/Speywood)

**Factor VIIA Recombinantes**

Novo Seven (Novo Nordosk) Limitado a estudios clínicos (droga en investigación)

**Plasmaferesis**

## **HEPATITIS C Y ENFERMEDAD CRONICA DEL HIGADO**

Entre el 60 y 95% de los pacientes con hemofilia mayores de 7 años, se encuentran infectados con virus de la Hepatitis C(1)

En un estudio, el 98% de las personas con hemofilia infectadas con el HIV, fueron positivas al virus de la Hepatitis C, mientras que el 80% de los pacientes HIV negativos fueron similarmente positivos para el virus de la Hepatitis C. Aunque el 70 al 80% de la infección por Hepatitis C sea aguda, puede presentarse de manera sintomática las secuelas, a largo plazo pueden ser notadas en un 85% de los pacientes expuestos (1)

La Hepatitis C Crónica, es considerada como una infección indolente con períodos asintomáticos con un rango de 14 a 23 años.

De acuerdo a un estudio de Cohorte, quizá no haya un incremento significativo en la cifra de mortalidad, sin embargo en otro estudio de 155 pacientes hemofílicos biopsiados, 70% de ellos tenían evidencia de Hepatitis Crónica Activa y 15% de ellos manifestaban un grado de Cirrosis. Además se ha reportado un significativo aumento en la tasa de mortalidad en pacientes con Hepatitis C, reportándose además Insuficiencia Hepática en el 8% de las personas con Hemofilia que se encuentran infectados con virus HIV.

Finalmente, basados en un estudio de 1200 pacientes hemofílicos el Carcinoma Hepático ocurre 30 veces más que en pacientes con Cirrosis.

Desafortunadamente los estudios en el tratamiento de pacientes no hemofílicos con Interferon Alfa 2B (IFN) han mostrado sólo un 25% de remisión.

Estudios combinados con Interferon Alfa 2B con un total de 57 pacientes hemofílicos han demostrado una baja respuesta con una cifra de el 12% y en los pacientes con presencia de infección por HIV los resultados son menos alentadores (1).

El tratamiento por un período de más de 6 meses con mejoramiento en los resultados se encuentra en estudio. La toxicidad limita el uso de dosis significativamente altas de Interferon.

Estudios piloto que usan la combinación de Rivadirina con Interferon han sido realizados y se encuentran incluidos en los estudios multicéntricos. Además un título bajo de RNA del virus de la Hepatitis C sérico, que llega a ser indetectable después del tratamiento, puede ser el mejor factor predictor de la respuesta al tratamiento.

El dilema terapéutico actual es que los mejores respondedores a esta terapia son individuos infectados con el virus de la Hepatitis C, cuyas manifestaciones clínicas y bioquímicas son mínimas al igual que la valoración histológica y que quizá no requieran necesariamente de manejo.

El mejoramiento de los métodos de detección de Hepatitis C y el incremento de uso de biopsia pueden ser de ayuda para la detección, aunque las cifras de complicación de este último procedimiento son mayores en los pacientes con hemofilia.

El incremento en su detección puede ayudar a definir la población que puede ser manejada en forma temprana, mejorando el pronóstico.

La variabilidad genotípica de las cepas del virus de la Hepatitis C y la falta de inmunidad cruzada protectora entre las diferentes especies de virus de la Hepatitis C, constituyen uno de los principales problemas para el desarrollo de la vacuna de hepatitis.

### **COMPLICACIONES ORTOPEDICAS DE LA HEMOFILIA**

Las hemorragias en articulación y músculo son las manifestaciones mas comunes de la Hemofilia Moderada y Severa. Este tipo de sangrado ocurre raramente en los niños que inician la terapia ambulatoria.

Los niños de edad preescolar pueden reconocer una hemorragia de la articulación, mediante la sensación de hinchazón con el desarrollo de signos clínicos de hemartrosis aguda, tales como el dolor, el edema, el calor local y la disminución de la movilidad. Cuando el sangrado ocurre, las siguientes intervenciones son imperativas si se quieren prevenir secuelas :

- 1) La infusión rápida del factor.
- 2) En niños mayores, el descanso o la inmovilización de la articulación afectada resuelven los síntomas.
- 3) Un programa progresivo de rehabilitación

A pesar de las mejores intensiones y buenas prácticas puede ocurrir un ciclo en el tratamiento de la hemorragia que daña la articulación afectada, como pueden ser los tobillos, la rodilla, los hombros y la pantorrilla.

La inflamación de la sinovia expuesta directamente a la sangre, viene a desencadenar hiperemia e hiperplasia y conlleva a mayor sangrado. La

inflamación persistente puede resultar en una efusión crónica de la articulación que es conocida como Sinovitis Crónica.

El sangrado persistente interarticular también puede originar degeneración progresiva del cartílago y hueso y se conoce como artropatía hemofílica. El primer signo de una articulación dañada requiere de un régimen terapéutico agresivo ; desde un inicio esto incluye :

La infusión profiláctica del Factor dos a cuatro veces por semana para mantener al Factor VIII o IX al 1 ó al 2% por un período de varias semanas o meses. Tratamiento de 5 a 7 días con prednisona de 1 a 2 mg/kg/día ; quizá esté indicado para los pacientes con sinovitis severa. Un programa de rehabilitación supervisado por un Terapeuta Médico y un Ortopedista familiar.

Si la sinovitis o la hemorragia persiste a pesar de estas medidas conservadoras, la artroscopía o la sinovectomía isotópica puede estar indicada para disminuir la inflamación o el sangrado.

La sinovectomía artroscópica puede estar indicada y es un procedimiento en el cual se abre la articulación y se inició a principios de 1980 ; ha sido de utilidad en los ensayos clínicos, mediante la debridación de la sinovial inflamada ; sin embargo, los resultados requieren que el paciente se someta a cuidados médicos intensivas, así como una preparación psicológica y de soporte del período preoperatorio y postoperatorio. Posterior al quirúrgico, deben ser administradas dosis altas de Factor como un mínimo de 7U, ésto después de 6 a 8 semanas de

la terapia médica intensiva. El Factor profiláctico es necesario después de la rehabilitación a lo largo de un año.

Recientemente la sinovectomía isotrópica ha sido eficaz como una alternativa costoterapéutica y se realiza mediante anestesia local. Este procedimiento puede ser realizado aplicando fosfato crómico para disminuir la inflamación sinovial. En general de uno a dos días de manejo solamente con el factor y un subsecuente período de inmovilización de las extremidades es requerida.

Los datos acerca de la experiencia en la sinovectomía isotópica sugieren que la artroscopía y la sinovectomía no son efectivos en la prevención de hemartrosis ; pero que la movilidad de la articulación puede ser preservada. Si se prueba la eficacia y seguridad de la sinovectomía isotópica ésta será la opción terapéutica de muchos individuos con artropatía hemofílica los cuales no responden a manejo conservador.

#### **REEMPLAZO PROFILACTICO DE FACTOR.**

Como se describió en la sección previa, el sangrado de las articulaciones seguidas por lesiones en éstas, (sinovitis crónica y artropatía crónica), puede llevar a incapacidad física severa.

Además la profilaxis contra la hemartrosis para evitar la lesión articular irreversible, es el objetivo de esta terapia para los pacientes con hemofilia, basado en las observaciones iniciales de los pacientes con Hemofilia Moderada, que rara vez desarrollan artropatía crónica.

Se ha desarrollado la teoría de que la prevención adecuada puede ser acompañada mediante mantenimiento de niveles mínimos del Factor VIII y IX del 1 al 5%.

En cuanto a esto último, algunos grados de profilaxis del sangrado, han sido practicados en Europa durante los últimos 10 a 20 años. La experiencia de Swedich ha sido la más comprensible e incluye el uso extenso de la terapia profiláctica primaria.

La institución de la prevención del sangrado del primero a los 3 años de edad, antes de que se inicie el sangrado significativo es buena en esta experiencia, 21 niños jóvenes tratados con 25U/kg a 40U/kg de Factor VIII tres veces por semana o de dosis parecidas de Factor IX dos veces por semana ; este manejo ha demostrado menos hemartrosis por año y se han mantenido con articulaciones normales durante un período de 10 años, siendo supervisados con revisiones periódicas a ortopedia y neurología. Estos niños llevaron una vida normal, tanto física como socialmente ; sin embargo, el promedio total por año del uso del Factor VIII o IX fué de 6000 U por kilo, incrementado más de 4 veces el promedio de la demanda del Factor para pacientes con Hemofilia Severa.

La experiencia europea también sugiere que la profilaxis secundaria instituída en edad tardía previene de manera significativa el sangrado de las articulaciones y la artropatía inicial disminuyendo dramáticamente, pero no aboliendo la incidencia de sangrado articular.

Aunque la calidad de vida y los exámenes ortopédicos mejoraron con estos regímenes el grado de daño radiográfico progresó en muchos casos. Además a pesar de incrementar tres veces el uso de Factor la incapacidad ortopédica a largo plazo no fué disminuída cuando la profilaxis fué iniciada después de que el sangrado articular ya se había presentado.

Una revisión de las prácticas terapéuticas actuales y de los resultados ortopédicos en E.U.A., reveló que los pacientes sometidos a profilaxis habían mejorado los resultados terapéuticos y la progresión de la enfermedad radiográfica, persistía a pesar del mejoramiento clínico. Sin embargo, aunque la Asociación Nacional de la Hemofilia a recomendado la profilaxis primaria en niños de 1 a 2 años, no ha sido aún ampliamente aceptada debido a la necesidad de colocar un catéter venoso central temporal en pacientes tratados y lo concerniente a las complicaciones encontradas con este procedimiento.

## **TRATAMIENTO**

### **Perspectiva histórica.**

**1840 : Primera transfusión administrada.**

**1940 : Se establece la primera terapia transfusional.**

**1950 : Plasma fresco congelado y factores concentrados iniciales.**

**1960 : Crioprecipitados.**

**1970 : Concentrados de factor purificados.**

**1980 : Anticuerpos monoclonales purificados y con el Factor VIII altamente purificados.**

**1990 : Tratamiento con Factor IX altamente purificado y tratamiento con Factor VIII recombinado.**

**2000 : Tx. Con Factor IX recombinado y ¿Terapia adicional de genes ?**

### **TRATAMIENTO DEL PACIENTE HEMOFILICO**

**El manejo integral del niño con hemofilia puede dividirse en dos fases :**

- 1) La identificación y tratamiento de los problemas hemorrágicos agudos y,**
- 2) La asistencia continua, en la cual se dirige la atención a los métodos profilácticos, a la orientación genética y el control a largo plazo de las complicaciones articulares y musculares.**

**Es importante además la orientación sobre problemas educativos, psicológicos y vocacionales que se presentan a menudo durante las edades preescolar, escolar y adolescentes. Para cumplir este programa es necesario un enfoque multidisciplinario del problema en un tercer nivel de atención con la participación**

activa de hematólogos, ortopedistas fisiátras, odontólogos, psicólogos, psiquiatras, enfermeras, educadoras, trabajadoras sociales y rehabilitadores.

Este grupo de especialistas forman las llamadas Clínicas de la Hemofilia ; las cuales tienen como objetivo mantener a los pacientes en condiciones de salud física y mental.

Los accidentes hemorrágicos agudos deben de ser controlados en el menor tiempo posible tomando en cuenta que pueden poner en peligro la vida del paciente ; además los cambios fisiopatológicos de la anemia aguda o del choque hipovolémico agravan el pronóstico de la crisis hemorrágica. En estas condiciones es de suma importancia iniciar de inmediato la terapia con factor faltante a una concentración suficiente repitiendo la transfusión de acuerdo a la vida media del factor de que se trate asociado al manejo ortopédico y fisiátrico oportuno para prevenir las secuelas de los hematomas y de las hemartrosis.

La participación de otros especialistas dependerá del sitio de hemorragia.

El paciente se tratará como externo, cuando el sangrado sea leve a moderado, tenga pocas horas de evolución y las siguientes localizaciones : articulaciones (rodilla, tobillo, hombro, muñecas, manos o pies) y hematomas musculares.

Se hospitalizará cuando tenga : a) Lesiones en la boca, lengua, cara, ojos o cuello. B) Traumatismo craneonencefálico o cefalea persistente. C) Aumento rápido de volúmen en cualquier sitio. D) Dolor importante en tórax y abdomen. E) Hematemesis, hemoptisis, melena, hematuria, herida abierta que requiera sutura.

**El tratamiento substitutivo en orden de eficacia y disponibilidad puede llevarse a cabo con sangre total fresca, plasma fresco, plasma fresco total congelado, crioprecipitados y concentrados.**

**Una unidad de Factor VIII es la cantidad del factor que existe en 1ml. de plasma normal fresco. La cantidad de Factor VIII que contiene la sangre y los siguientes derivados son las siguientes : 1 Unidad de sangre total fresca, de 200 a 300 U de Factor VIII ; 1 Unidad de plasma fresco, de 100 a 150 Unidades de Factor VIII : 1 Unidad de plasma fresco congelado, de 70 a 100 U. ; Un crioprecipitado , de 50 a 100 y un concentrado de 200 a 300 U.**

**La sangre total fresca : (De menos de 6 hrs. de extraída) es la más fácil de obtener, pero es también la menos efectiva. Su empleo está especialmente indicado en los casos en que la hemoglobina esté en niveles muy bajos. Es útil también para la reposición del Factor IX y del resto de los factores en tanto se consigue el derivado más adecuado.**

**Plasma : En los principales bancos de sangre de nuestro país se preparan plasma fresco congelado o plasma desprovisto del Factor VIII, es aquél que se congela después de extraer los crioprecipitados ; está indicado para la terapia de reposición en los pacientes con Hemofilia B (Defecto de Factor IX), hipoprotobinemias, coagulopatías de consumo, deficiencia de factores estables, etc. La dosis en Hemofilia B, es de 10 a 15 ml. por kg. Cada 12 a 24 hrs.**

**El plasma fresco total congelado : Contiene todos los factores, está indicado en problemas de sangrado activo, cuando no se conoce el Factor faltante o bien en**

aquéllos para los que no se dispone de un concentrado específico. La dosis es la misma que para el plasma fresco congelado. Se repetirá de acuerdo a la evolución clínica del paciente. En Hemofilia A, se utiliza cada 8 hrs., el riesgo para ambos derivados es la sobrecarga circulatoria. El uso de plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma fresco total es limitado ; en la mayoría de los Hospitales en donde se atienden hemofílicos el tratamiento substitutivo de elección es a base de crioprecipitados o concentrados (4).

**Crioprecipitados :** Son concentrados de Factor VIII, obtenidos mediante congelación de plasma fresco total. Por su fácil preparación y menor costo en México se prefiere el empleo de crioprecipitados. Por otro lado, la transmisión del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), se ha informado en contadas ocasiones con el uso de crioprecipitados y frecuentemente con los concentrados.

Los crioprecipitados se presentan en bolsas con 25 ml. del producto que contienen como promedio 100 U del Factor VIII, 250 mg. De fibrinógeno y Factor XIII (el 30% del contenido del plasma original) ; contiene además cantidades mínimas de otros factores que no son útiles para el manejo clínico.

Está indicado también en la Enfermedad de Von Willebrand y en hipofibrinogenemia.

**Crioprecipitados :** La dosis en sangrados leves es de 10 U/kg. Una sola dosis, ocasionalmente se necesita repetirla en sangrados moderados de 20 a 30 U/kg cada 12 o cada 24 hrs. por dos o tres días, y en sangrados severos de 40 a 50 U/kg. Cada 8 a 12 hrs. por el tiempo necesario.

**Concentrados :** Desde los últimos 16 años se dispone prácticamente en todos los países de preparados comerciales, tanto de Factor VIII como de Factor IX (Complejo de protombina). Se preparan a partir de grandes cantidades de plasma, el producto final se liofiliza y se presenta en frascos ampulas individuales que contienen una cantidad conocida de Factor VIII o IX, entre 250 y 400 unidades los del Factor VIII, y de 500 unidades los del Factor IX. Los preparados son fáciles de almacenar, reconstituir y administrar. Se usan mucho en E.U.A. a pesar de su gran costo.

### **REGIMENES DE TRATAMIENTOS ACTUALES**

**Terapia de reemplazo :** La base de la terapia para el tratamiento de la hemofilia ya sea en el tratamiento o en la prevención de la hemorragia aguda es el reemplazo rápido y suficiente del Factor, ya sea VIII o IX para mantener la hemostasia. El tratamiento con productos de reemplazamiento es realizado ya sea con proteínas recombinantes o derivados del plasma. Todos estos productos derivados del plasma tienen una singular eficacia hemostática y son sometidos a la atenuación viral durante el proceso de purificación ; sin embargo, hay una amplia variabilidad con respecto a los productos finales purificados, por lo que son definidos como unidades de actividad específica (SA) /mg. De proteína.

Las opciones terapéuticas nuevas para la Hemofilia A y B, están resumidas en las Tablas 3 y 4 respectivamente :

**Tabla 3.- PRODUCTOS DE FACTOR VIII PARA TRATAMIENTO DISPONIBLE  
EN HEMOFILIA A EN E.U.A.**

| <b>Producto</b>                            | <b>Procedimiento de Inactivación viral</b> |
|--|--|
| <b>Baja purificación</b>                   |  |
| <b>(SA menor de 50 U/mg. De proteína)</b>  |  |
| <b>Crioprecipitado (donado)</b>            | <b>Nulo</b>                                |
| <b>Purificación intermedia</b>             |  |
| <b>(SA de la 10 U/mg. De proteína)</b>     |  |
| <b>Humate P. (Behringwerke/armour)</b>     | <b>Pasteurización</b>                      |
| <b>Profilate-OSD (Alpha)</b>               | <b>Detergente solvente</b>                 |
| <b>Altamente purificado</b>                |  |
| <b>(SA de 50 a 1000 U/mg. De proteína)</b> |  |
| <b>Alphanate (Alpha)</b>                   | <b>Detergente solvente</b>                 |
| <b>Koate Hp (Bayer)</b>                    | <b>Detergente solvente</b>                 |
| <b>Ultramente purificado</b>               |  |
| <b>(SA de 3000 U/mg de proteína)</b>       |  |
| <b>Anticuerpos monoclonales</b>            |  |
| <b>purificados derivados del plasma</b>    |  |
| <b>antihemofílico factor M</b>             |  |
| <b>(American Red Cross)</b>                | <b>Detergente solvente</b>                 |
| <b>Hemofil M (Baxter Hyland)</b>           | <b>Detergente solvente</b>                 |

**Monoclato P (Centeon)**

**Pasteurización**

**Recombinante**

**Bioclato (Centeon)**

**Ninguno**

**Helixate (Centeon)**

**Ninguno**

**Kogenate (Bayer)**

**Ninguno**

**Recombinante (Baxter/hyland)**

**Ninguno**

**En los productos ultrapurificados debe de haber administración de albumina humana para estabilizar el producto.**

**Tabla 4.- PRODUCTOS DEL FACTOR IX UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO  
DE LA HEMOFILIA B, DISPONIBLES EN E.U.A.**

| <b>Producto</b>                      | <b>Procedimiento de inactivación viral</b> |
|--------------------------------------|--|
| <b>Baja purificación</b>             |  |
| (SA : menor de 50 U/mg. De proteína) |  |
| <b>Bebulin VH (Inmuno)</b>           | vapor caliente 60-80c-10 hr/1 hr.          |
| <b>Konyne 80 (Bayer)</b>             | calor seco, 80c, 72 hrs.                   |
| <b>Profiline SD (Alpha)</b>          | detergente solvente                        |
| <b>Proplex T (Bayer/Hyland)</b>      | calor seco, 60c-144 hrs.                   |

**Altamente purificado**

(SA : mayor de 160 U/mg de proteína)

**Inmunoafinidad-purificado**

**Mononime (Armour)**

**Ultrafiltración de Tiocinato de Sodio**

**Cromatografía-purificada**

**alphanine SD (Alpha)**

**Detergente solvente.**

Los concentrados que contienen Factor IX de baja purificación pueden contener niveles bajos de Factor VII, X y protombina ; además cuando estos productos se usan en forma frecuente o prolongada puede llegar a ocasionar (CID o Trombosis) en forma paradójica, ambas complicaciones pueden ser mortales.

Los concentrados altamente purificados de Factor IX carecen de potencial trombogénico, además debido a la ausencia de estudios prospectivos controlados en pacientes sin tratamiento, previo los procedimientos para la detección viral han

sido rigurosamente establecidos con el fin de prevenir la transmisión del a Hepatitis C. Por consecuencia a pesar del costo, el tratamiento de cambio de la Hemofilia es el uso de concentrados altamente purificados ; en este caso de Factor VIII para Hemofilia A y de Factor IX para la Hemofilia B.

el régimen de dosis para el tratamiento de reemplazo en la Hemofilia está basado en tres principios farmacológicos y terapéuticos :

- 1) La distribución en los compartimientos intravasculares o extravasculares afecta la infusión de los factores dentro del plasma.
- 2) La vida media de los factores del plasma.
- 3) Los niveles mínimos del factor homeostático requerido para el control de la hemorragia.

Una unidad de Factor, representa aproximadamente a 1 ml. de plasma normal.

Una unidad de Factor aumenta los niveles plasmáticos aproximadamente el 2% U/ml. La vida media en la circulación es bifásica teniendo un rango de 12 hrs. Una unidad de factor, el cual tiene un gran volúmen de distribución aumenta los niveles plasmáticos en un 1%.

El Factor IX tiene una vida media de aproximadamente 24 hrs. debido a la considerable variación entre los pacientes, los estudios farmacocinéticos individuales y el monitoreo extenso en laboratorio, garantizará el tratamiento con mejor control de la hemorragia, cuando se requieran ciertos niveles de Factor para la hemostasia.

En general, del 30 al 50% de los niveles de Factores normales son requeridos para episodios de sangrado de poca severidad, en tales circunstancias de 1 a 3 dosis del Factor deficiente son actualmente suficientes para controlar el sangrado, previniendo la hemorragia secundaria y el daño a los tejidos.

Sin embargo, del 50 al 70% de los niveles normales del Factor deficiente son necesarios para tratar o prevenir una hemorragia extensa. En tales casos el reemplazamiento de factores puede ser realizado por administración en bolo intermitente o infusión continua.

Se ha documentado por diversos centros que se dedican al manejo del tratamiento de la Hemofilia Severa, que cuando se realiza la administración del Factor deficiente por infusión continua es más fácil mantener estables los niveles del Factor y, esto se ha comprobado mediante monitoreo laboratorial continuo durante el manejo (1). Se ha obtenido mayor experiencia en la administración continua del Factor VIII desde el advenimiento de los concentrados altamente purificados a principios de los 90's. (Tabla 5)

**Tabla 5.- GUIAS PARA LA TERAPIA DE REEMPLAZAMIENTO DE FACTOR PARA LA  
HEMORRAGIA POR HEMOFILIA A Y B, CON USO EXCLUSIVO DE FACTOR**

| Sito de sangrado | Nivel de factor homeostático   | Producto altamente purificado       |              | Comentario  |
|------------------|--|-------------------------------------|--------------|---|
|                  |  | Dosificación del Factor Hemofilia A | Hemofilia B  |   |
| Articulación     | 30 a 15% mínimo  | 20 a 40 u/kg                        | 30-40 u/kg.  | Reposo, inmovilización, terapia de rehabilitación física después del sangrado. Es necesario varia dosis para prevenir o tratar el daño de articulación. |
| Músculo          | 40 a 150% mínimo   | 20 a 40 u/kg                        | 40 a 60 u/kg | Necesario en sangrados de antebrazo, pantorrilla y sangrado importante en femoral y retroperitoneo.   |
| Mucosa oral      | Inicialmente el 50% cuando la cobertura Cobertura antifibrinolítica es suficiente. | 25 U/kg                             | 50 U/g       | La terapia antifibrinolítica es necesaria No debe Usarse PCCs o APCCs   |

Tabla 5.- Continuación

| Sito de sangrado         | Nivel de factor homeostático   | Producto altamente purificado                                     |  | Comentario   |
|--------------------------|--|---|--|--|
|                          |  | Dosificación del Factor Hemofilia A                               | Hemofilia B  |  |
| Epistaxis                | 80 al 100% cuando el sangrado cede el 30% del nivel  | 40 a 50 u/kg y una vez que se detiene el sangrado de 30 a 40 U    | 80 a 100 u/kg y cuando el sangrado cede de 70 a 80 U/kg  | Tx.local presión empacamiento<br>Cauterización<br>Cuando el sangrado es severo o recurrente.                         |
| Gastrointestinal         | Se requiere el 100% inicialmente el 30% del nivel terapéutico de el factor cuando el sangrado cede | 40 a 50 u/kg. y después de 30 a 40 U/Kg                           | 80 a 100 u/kg. y después de 70 a 80 U/Kg   | La endoscopia es altamente recomendado<br>La terapia antifibrinolitica quizá sea necesaria.                          |
| Sistema nervioso central | 100% posteriormente 50 al 100 % durante 10 - 14 días   | 50 u/kg y después de 25 U/kg. Cada 12 o bien en infusión continua | 100 u/kg . posteriormente de 50 u/kg c/24 hrs. o bien la la infusión continua de producto altamente purificado | Los anticonvulsivantes deben ser en forma preventiva para Realizar punción lumbar se requiere profilaxis con factor. |

Tabla 5.- Continuación

| Sito de sangrado | Nivel de factor homeostático   | Producto altamente purificado                                      |   | Comentario   |
|------------------|--|--|---|--|
|                  |  | Dosificación del Factor Hemofilia A                                | Hemofilia B                               |  |
| Genitourinario   | 100% y despues del 30% cuando el sangrado cede   | 40 a 50 /kg después de 30 a 40 u/kg                                | 80 a 100 u/kg y después de 70 a 80 U.     | Evaluar la presencia de cálculos o de IVU la lesión por lo general no es encontrada. Se recomiendan dosis de Prednisona a razón de 2 mg. Por kg. Por día por 5 a 7 días. |
| Traumatismo      | Inicialmente 100% posteriormente 50%. Cuando la curación de la herida y después el 30% cuando la herida haya curado. | 50 u/kg y luego 100 u/kg Cada 12 hrs. o mediante infusión continua | 100 u/kg c/24 hrs. o en infusión continua | El manejo debe ser transoperatorio y en el postoperatorio  |

## **TERAPIA FARMACOLOGICA.**

**Acetato de Desmopresina (1 Desamino-8D Arginina Vasopresina)  
(DDAVP).**

**Es un análogo sintético de la vasopresina de acción prolongada. En la actualidad se ha aprobado a la desmopresina para tratar las coagulopatías de la Hemofilia A y la Enfermedad de Von Willebrand. (1, 19)**

**Este fármaco aumenta la actividad de el Factor VII en pacientes con Hemofilia A Leve o con Enfermedad de Von Willebrand. Puede usarse para cirugía menor por ejemplo : extracción dental, sin necesidad de agregar factores de la coagulación (19)**

**Su mecanismo de acción actualmente no ha sido bien establecido, en pacientes con Hemofilia A se puede administrar IV a una dosis de 0.3 mcgs. Por peso en 30 a 50 ml. de solución salina por 15 a 20 minutos esperándose su efecto en 30 a 60 min. Esto eleva el Factor VIII. Un concentrado de DDAVP en spray intranasal está disponible desde 1994, teniendo un efecto similar a los de los preparados IV con la diferencia que en spray intranasal tiene una eficacia más tardía en un promedio de 60 a 90 min. después de su utilización.**

**Utilizando la vía intranasal la dosis es de 50 mcgs. Para individuos que pesan menos de 50 kg. Y de 300 mcgs. Para personas que pasan más de 50 kg.**

**Solo debe darse una vez cada 1 ó 2 días, utilizándose unicamente en episodios hemorrágicos de poca importancia, como los antes mencionados. Es ineficaz en las hemartrosis, hemorragias del SNC y para mantener los niveles de Factor VIII**

después de las intervenciones de cirugía mayor. Se refiere que una dosis de 0.3 mcgs. Por kilo de peso se eleva el Factor VIII de un 25 a 50% del valor basal. La trombosis es una complicación rara en pacientes que recibieron dosis repetitivas de DDAVP o grandes volúmenes de líquidos IV, o ambas situaciones a la vez. Así mismo, también se puede presentar hiponatremia lo cual es un problema particular en niños menores de 2 años, manifestándose ésta como cefalea en este tipo de pacientes. Por lo que es importante la restricción de líquidos, así mismo monitorizar los electrolitos séricos y urinarios durante la administración de DDAVP. El Danazol un adrógeno atenuado que también aumenta la actividad del Factor VIII, se ha usado con eficacia en el tratamiento experimental de la Hemofilia Leve.

#### INHIBIDORES DE LA FIBRINOLISIS

Acido Aminocaproico (AMICAR-EACA). Químicamente semejante al aminoácido lisina, es un inhibidor sintético de la fibrinólisis, Inhibe la activación del plasminógeno en forma competitiva. Se absorbe con rapidez por vía bucal y se elimina del organismo por el riñón. Es bueno en la prevención o tratamiento de las hemorragias orales por las que la saliva es un medio rico de enzimas fibrinolíticas.

El ácido aminocaproico se usa en clínica como coadyuvante en la Hemofilia, como tratamiento de la hemorragia ocasionada por agentes fibrinolíticos, y en la prevención de la hemorragia recurrente de aneurismas intracraneales. También ha tenido eficacia en pacientes con hemorragia gastrointestinal postoperatoria o

después de prostatectomía. El Amicar es administrado oral y IV a dosis iniciales de 200 mg. Por kg. Posteriormente a 100 mg. Por kg. Cada 6 hrs. con un máximo de 5 grs. por dosis. Está disponible en jarabe de sabor, por lo que es práctico su uso en pacientes pediátricos.

Los efectos colaterales del ácido aminocaproico incluyen trombosis intravascular por inhibición del activador del plasminógeno, hipotensión, miopatía, malestar abdominal, diarrea y congestión nasal.

#### **Acido Tranexámico (AMSTAT)**

Es un análogo del ácido aminocaproico que inhibe el activador del plasminógeno. Se administra a una dosis de 25 mg. Por kg. A una dosis máxima de 1.5 gr. por vía oral o a 10 mg. Por kg. Máximo 1 gr. por kg. IV cada 8 hrs. La presentación oral está disponible solo con tabletas de 500 mgs.

Estas drogas son útiles en el manejo de sangrados orales espontáneos o para prevenir los sangrados en procesos dentales de pacientes con Hemofilia. Por lo que esta droga se maneja en forma conjunta con la DDAVP, en forma inicial y se puede continuar por 2 a 5 días como dosis de mantenimiento. Estos agentes generalmente no son administrados en forma conjunta con concentrados complejos de protombina debido a que éstos le confieren una estimulación trombótica.

#### **TERAPIA GENETICA DE LA HEMOFILIA**

Tanto la Hemofilia A como la Hemofilia B han sido curadas mediante el trasplante hepático, desarrollado en las décadas de los 80's. Desde que los

genes del Factor VIII y IX fueron clonados, la Hemofilia fué considerada como una enfermedad genética poco susceptible a la terapia genética, debido a :

- 1) La falta de requerimientos para la expresión en tejidos específicos.
- 2) La ausencia de una regulación precisa de estas proteínas.
- 3) El beneficio clínico derivado de la expresión menos de lo normal. Con falta de conocimiento de efectos adversos por la sobreproducción de estas proteínas.

El objetivo de este tratamiento es determinar la seguridad en administración de las concentraciones suficientes del Factor VIII o IX para prevenir los síntomas hemorrágicos. Esta estrategia ha sido in vivo o fuera de in vivo midiendo las concentraciones de Factor VIII y IX en las células blanco mediante el uso de vectores virales para la transferencia de genes. Los retrovirus, los adenovirus y los virus asociados a ADENO, estos han sido los más populares. Por su habilidad para integrar el material genético en las células que no se están dividiendo y su aplicabilidad para la transacción in vivo, aunque el concepto es simple La tecnología experimental se encuentra apenas en modelos animales. El gen del Factor IX también ha sido transferido, pero el menor tamaño de su DNA y su gran volumen de distribución fisiológica comparado con la del Factor VIII ha hecho que este factor se hallan hecho estudios más prometedores.

Estudios prometedores han incluido la transferencia genética intrahepatocito mediada por adenovirus in vivo. en un modelo canino de Hemofilia B, la transferencia genética mediada por retrovirus in vivo en mieloblastos en un modelo de ratón, y el desarrollo de una terapia de inmunoaislamiento implantable

de manera secundaria. Además se ha demostrado buena vascularización en los injertos in vivo y buena tolerancia aunque se haya requerido la inmunosupresión en experimentos animales y humanos.

El Gen del Factor VIII ha sido mas problemático debido a su gran peso molecular por Ingeniería Genética ; se ha disminuido su tamaño para poder ser usado en la transferencia genética mediada por retrovirus (llevándose a cabo mediante delección de un dominio grande, el cual no necesariamente es requerido para la expresión activa del Factor).

A pesar de la trasducción en vivo de diversas líneas celulares en ratón y en mamíferos, la reimplantación de fibroblastos modificados en modelos de roedores no ha resultado en la detección del Factor VIII expresado.

A la fecha, el enunciado mas probable resulta en el trasplante intraesplénico de fibroblastos de ratón y neoblastos.

A pesar de las dificultades mencionadas, la comunidad científica continúa realizando estudios en la terapia de adición de Genes, como una terapia posible y curativa en pacientes con Hemofilia A y B.

## **TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON HEMOFILIA EN SALA DE URGENCIAS.**

### **Sangrado de boca.**

Cualquier manifestación de sangrado en un hemofílico debe manejarse como una urgencia, heridas leves de labios, encías o mucosas, sección del frenillo, herida de lengua, traumatismo de piezas dentales, etc.

### **Sangrado leve.**

Deficiencia de Factor VIII. De 10 a 15 U/kg. De peso de crioprecipitados cada 8 hrs. (20, 21, 22).

Acido epsilon aminocaproico : (AMICAR) 50 mg/kg una dosis cada 6 hrs. en nebulizaciones (20,23).

Deficiencia de Factor IX. Plasma fresco libre de globulina antihemofílica (PFLGAH) (complejo protombínico) 10 ml. por kg. De peso c/ 12 a 24 hrs. (20, 23)

Acido epsilon aminocaproico (AMICAR) 50 mg./kg. Dosis cada 6 hrs. en nebulizaciones (20, 23)

### **Sangrado mayor**

Deficiencia de Factor VIII. Treinta unidades de crioprecipitados por kg. De peso, cada 8 hrs. (20, 21, 22).

Acido Epsilo aminocaproico (AMICAR) 50 mg./kg. Dosis cada 6 hrs. en nebulizaciones (20,23), dieta líquida licuada. En las dos situaciones (sangrado leve o mayor)

Deficiencia de Factor IX.

**Plasma libre de globulina antihemofílica (PFLGAH) (Complejo protombínico) 15 a 29 ml./kg cada 12 hrs. (20, 21, 22).**

**AMICAR 50 mg/kg.dosis cada 6 hrs. en nebulizaciones (20, 23). Dieta líquida y licuada. Es importante informar del caso al Personal del Departamento de Hematología Clínica de la Clínica de la Hemofilia de la localidad.**

**Sangrado de partes blandas.-**

**Hematomas de pared abdominal, brazo, antebrazo, pierna, muslo, dorso, etc**

**Deficiencia de Factor VIII.**

**De 15 a 20 u/kg de peso de crioprecipitados, cada 8 hrs. (20, 21, 22).**

**Inmovilización con férulas, vendajes y aplicación local de hielo de manera intermitente.**

**Deficiencia de Factor IX.**

**Plasma fresco libre de globulina antihemofílica (PFLGAH) (complejo protombínico) 15 ml/kg/ cada 24 hrs. (20, 21, 22)**

**Inmovilización con férulas , vendajes y aplicación de hielo local de manera intermitente.**

**Sangrado de vías urinarias.-**

**Cuando hay hematuria, siempre hay que descartar un proceso infeccioso o traumatismo. Se aplican 20 u de crioprecipitados cada 8 . ó 12 hrs. (18, 19, 22).**

**Además están indicados hiperhidratación, reposo y cultivos de orina.**

**Deficiencia de Factor IX.-**

Plasma fresco libre de globulina antihemofílica (PFLGAH) (complejo protombínico) 15 ml./kg cada 24 hrs. (20, 21, 22). Hiperhidratación, reposo y cultivos de orina. Si la hematuria es persistente con períodos febriles, se solicita una evaluación del urólogo para descartar litiasis vesical. En el sangrado de vías urinarias queda prohibido el uso de (AMICAR) Acido epsilon aminocaproico.

**Hemorragias en zonas críticas.-**

Estas son las que ponen en riesgo la vida del paciente o la función de alguna región del cuerpo.

**Hematoma del músculo psoas.-**

Produce dolor abdominal, con reacción peritoneal, simula del lado derecho un cuadro de apendicitis aguda. El dolor abdominal en un hemofílico, primero se trata como problema hemorrágico antes de pensar en abdomen agudo o intervención quirúrgica.

**Deficiencia de Factor VIII.-**

De 20 a 30 U/kg de peso de crioprecipitados. Una dosis cada 8 hrs. (20, 21, 22) y hielo local.

**Deficiencia de Factor IX.-**

(PFLGAH) (complejo protombínico) 15 ml/kg cada 12 a 24 hrs., hielo local y reposo (20, 21, 22)

Hematoma de cuello, pliegue del codo, región inguinal, perianal y testicular.-

**Deficiencia de Factor VIII.-** 30 U de crioprecipitados por kg. Cada 8 hrs. (20, 21, 22)

**Deficiencia de Factor IX.-** Plasma fresco libre de globulina antihemofílica (PFLGAH) (complejo protombínico) 15 a 20 ml/kg cada 12 a 24 hrs. (20, 21, 22).

**Hemorragia en Articulaciones (Hemartrosis agudas)**

**Rodillas, codo, tobillos, muñecas, hombros, cadera y mano.**

**Sangrado leve**

**Deficiencia de Factor VIII.-** 10 a 15 U/kg. Dosis cada 8 hrs. que puede ser dosis única o se continúa el internamiento. Inmovilización con aparatos de yeso, férulas y vendajes. Aplicación de hielo local intermitente y reposo.

**Deficiencia de Factor IX.-**

Plasma fresco libre de globulina antihemofílica (PFLGAH) (complejo de protombina) : 10 ml. /kg. Cada 12 a 24 hrs. o dosis única.

Inmovilización con férulas, aparatos de yeso y vendajes. Reposo y rehabilitación temprana y adecuada (ambas Factor VIII y IX).

**Sangrado Mayor.-**

**Deficiencia de Factor VIII.-**

De 20 a 30 U /kg. De peso de crioprecipitados cada 8 hrs. ; si hay mucho dolor se solicita evaluación del ortopedista para punción. No se proporcione analgésico alguno que tenga acción antiagregante de plaquetas. Inmovilización con aparatos de yeso, férulas y vendajes. Aplicación de hielo local intermitente. Reposo.

**Deficiencia de Factor IX.-**

**De 15 a 20 ml. de plasma fresco libre de globulina antihemofílica (PFLGAH) (complejo de protombina) cada 24 hrs. Las recomendaciones son las mismas que para la deficiencia de Factor VIII**

**Traumatismo Craneoencefálicos.**

**Estos representan una urgencia de atención inmediata. Trátense como sangrado intracraneal hasta que se demuestre si hay o no hay hemorragia. Se requiere evaluación de un Neurólogo y un Hematólogo. Tomografía axial computarizada y estudios de imagen por resonancia magnética.**

**Deficiencia de Factor VIII.**

**40 unidades de crioprecipitados cada 8 hrs. Si hay hemorragia se continúa con tratamiento sustitutivo ordenado por el Hematólogo y con las indicaciones del Neurólogo.**

**Deficiencia de Factor IX.**

**Plasma fresco libre de globulina antihemofílica (PFLGAH) (complejo protombínico) 20 ml. cada 12 hrs. Las mismas indicaciones que para la deficiencia de Factor VIII.**

**Los medicamentos que no deben administrarse al hemofílico incluyen analgésicos, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios.**

## **ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND. (HEMOFILIA VASCULAR)**

**Esta enfermedad no es tan frecuente como la Hemofilia Á, pero probablemente es mas frecuente que la Hemofilia B. Se observa en ambos sexos y se hereda con carácter autosómico dominante.**

**Se han descrito algunas familias con formas graves de la enfermedad, donde la transmisión era autosómica recesiva.**

**La enfermedad se debe a una síntesis disminuída de la proteína de Von Willebrand o en algunas familias a la elaboración de una proteína que funciona mal. La proteína de Von Willebrand contiene una sustancia que favorece la adhesividad de las plaquetas (el Factor Von Willebrand) y, además la proteína sirve para transportar el Factor VIII en el plasma.**

**Hay al menos, tres variedades principales de Enfermedad de Von Willebrand, según los estudios genéticos y de laboratorio.**

**Los tipos I y II son autosómicos dominantes y el tipo III es autosómico recesivo. En el tipo I (Enfermedad de Von Willebrand Clásica) y en el tipo III hay reducción en la actividad del Factor VIII, disminución de la proteína de Von Willebrand y de su función, y con la electroforesis en gel se comprueba casi siempre una estructura multimérica normal de la proteína de Von Willebrand.**

**En el tipo II la actividad del Factor VIII puede ser normal o baja, la proteína de Von Willebrand puede ser normal o baja. La actividad del factor de Von Willebrand está disminuída y en la electroforesis se observa una pérdida de los multímeros de tamaño mediano y grande.**

### **Manifestaciones Clínicas.**

Consisten en hemorragias nasales, sangrado de las encías, menorragias, sufusión prolongada de sangre en las heridas y hemorragias excesivas después de traumatismos o intervenciones quirúrgicas. Las hemartrosis espontáneas son raras.

### **Diagnóstico Laboratorial.-**

el tiempo de hemorragia está prolongado en todos los Síndromes de Von Willebrand. El recuento de plaquetas y el tiempo de protombina son normales. El tiempo de tromboplastina parcial puede ser normal, pero puede estar ligera o moderadamente prolongado. Los enfermos de el tipo I (Enf. De Von Willebrand Clásica) tienen niveles bajos en plasma de la proteína de Von Willebrand, de la actividad del Factor de Von Willebrand y de la actividad del factor VIII

en la Enfermedad de Von Willebrand, las plaquetas muestran menor adhesividad y no se agregan cuando se añade ristocetina, un antibiótico a un plasma enriquecido en plaquetas (pues falta el Factor Von Willebrand), cosa que no sucede con las plaquetas de un individuo normal. En casos raros puede haber un aumento de la reactividad a la ristocetina (tipo II b)

### **Tratamiento**

el tratamiento consiste en reponer el Factor Von Willebrand utilizando plasma congelado en fresco o un crioprecipitado. Es mejor el crioprecipitado para combatir las hemorragias graves y como preparación para una intervención. Se aconseja una dosis de dos a cuatro bolsas de crioprecipitado /10 kg. De peso,

que pueden repetirse cada 12 a 24 hrs. dependiendo del episodio hemorrágico que se pretende tratar o evitar. A los enfermos con el tipo I de Enfermedad de Von Willebrand, leve o moderada, cuyas manifestaciones hemorrágicas son menores (ejem: epistaxis) o que van a someterse a técnicas quirúrgicas, puede administrárseles DDAVP.

## **OBJETIVOS**

- 1.- Analizar cual de las patologías estudiadas en esta revisión se presenta con mayor frecuencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.**
- 2.- Dar a conocer los criterios de internamiento en este tipo de pacientes y determinar si los motivos de internamiento de nuestros pacientes fueron los adecuados.**
- 3.- Dar a conocer los nuevos conceptos y avances terapéuticos sobre este tema, hasta el momento actual. Así mismo, determinar las limitaciones existentes en nuestro hospital, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de estos pacientes.**
- 4.- conocer cuales son las complicaciones mas frecuentes encontradas en nuestros pacientes y compararlo con lo descrito en la Literatura.**

## **MATERIAL Y METODOS**

**Se realizó una revisión retrospectiva y descriptiva de los expedientes clínicos de pacientes atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, con diagnóstico de Hemofilia o Enfermedad de Von willebrand en el período comprendido de enero de 1989 a diciembre de 1996.**

**De cada uno de los expedientes se tomaron los datos correspondientes a edad, sexo, cuadro clínico inicial, motivo de ingreso, complicaciones presentadas, hallazgos de laboratorio, tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de sangrado de Ivy, así como la deficiencia de Factor involucrado, antecedentes familiares y tratamiento utilizado.**

## **RESULTADOS**

**Se revisaron los expedientes clínicos de 9 niños ; 6 de ellos con Hemofilia A, 2 con Hemofilia B y uno con Enfermedad de Von Willebrand.**

**Cuatro niños con Hemofilia A, un niño con Hemofilia B y, un niño con Enfermedad de Von Willebrand pertenecían al área rural , mientras que los restantes pertenecían al área urbana.**

**el diagnóstico de Hemofilia A se realizó en seis niños; cinco de los cuales el diagnóstico se fundamentó en cuadro clínico, deficiencia del Factor VIII y tiempo de tromboplastina parcial prolongado.**

**En el niño restante el diagnóstico se fundamentó en antecedentes familiares, cuadro clínico y tiempo de tromboplastina prolongado, quedando pendiente el resultado de laboratorio del Factor VIII.**

**En los dos niños con Hemofilia B, el diagnóstico se fundamentó con la presencia de tiempos de protombina parcial prolongados, el cuadro clínico y la deficiencia de Factor IX. En el niño con Enfermedad de VonWillebrand el diagnóstico se sustentó en antecedentes familiares, cuadro clínico, disminución de la actividad del Factor VIII y tiempo de tromboplastina parcial prolongado.**

**De los 9 expedientes revisados en este período de estudio se encontró que la Hemofilia A se presenta con mayor frecuencia en nuestra Institución, encontrando seis pacientes con este diagnóstico, así mismo encontramos en segundo lugar a la Hemofilia B con dos pacientes y solo encontramos un caso con diagnóstico de Enfermedad de Von Willebrand.**

Sin embargo en los últimos 18 años de esta Institución la Hemofilia A, es la que tiene mayor incidencia con 17 casos en total 74%; seguido de la Enfermedad de Von Willebrand con 4 pacientes 18; y encontrando unicamente dos pacientes con Hemofilia B, lo que nos dá un 8.6% del total.

En todos los pacientes se encontró el tiempo de tromboplastina parcial prolongado, excepto en un paciente con Hemofilia A, el cual ingresó a extracción dental por caries no encontrando este laboratorio en el expediente clínico (Fig.1). En cuanto al tiempo de sangrado Ivy se encontró normal en el paciente con diagnóstico de Enfermedad de Von Willebrand, y en el resto no se encontró este tipo de exámen.

De las características clínicas iniciales de los 8 niños con Hemofilia Clásica y Enfermedad de Christmas, las más frecuentes fueron: los hematomas espontáneos y las equimosis encontrando este dato en siete pacientes; así mismo se encontró gingivorragia, epixtasis y sangrado profuso en un paciente respectivamente. En el paciente de Enfermedad de Von Willebrand se presentó sangrado de mucosa oral y hematomas espontáneos (Fig.2).

La complicaión mas frecuentemente encontrada en nuestros pacientes fué la hemartrosis. Encontrándose en tres pacientes con Hemofilia A y en uno con Hemofilia B. Otra complicación que tuvimos fué hemorragia intracraneal en un paciente de 12 años de edad con Hemofilia B, proveniente de Agua Prieta HIV positivo, el cual falleció en las primeras horas de su ingreso (Fig. 3)

**El manejo de las complicaciones fué el siguiente: En el primer caso, paciente de 7 años con Hemofilia A, con antecedente traumático en tobillo, el cual presenta hemartrosis de tobillo derecho; es manejado con medidas generales inmovilización y crioprecipitados. El segundo caso, paciente de 3 años 6 meses con diagnóstico de Hemofilia A con antecedente traumático, el cual presenta hemartrosis de rodilla derecha, el cual es manejado con medidas generales; liofilizado de Factor VIII, crioprecipitados y prednisona; así como inmovilización. El tercer caso fué un paciente de 1 año 5 meses con diagnóstico de Hemofilia A con antecedente traumático, el cual presentó hemartrosis de cadera derecha, el cual requirió manejo con ácido epsilon amino caproico, crioprecipitado, plasma y manejo quirúrgico; cabe decir que este paciente tenía ya antecedentes de un hematoma abdominal y un glaucoma postraumático. El cuarto caso se trató de paciente de un año de edad, con diagnóstico de Hemofilia B, con antecedentes de trauma en tobillo derecho, el cual desarrolló hemartrosis; el cual se manejó con medidas generales, vendaje compresivo y crioprecipitados. El quinto caso fué un paciente de 12 años de edad, con diagnóstico de Hemofilia B, siendo además HIV positivo con antecedente de trauma craneal tres días antes de su ingreso, el cual presentó hemorragia intracraneal, siendo manejado con crioprecipitados requiriendo además de ventilación mecánica asistida. El paciente falleció dentro de las primeras horas de ingreso (Fig. No.4)**

**La causa de ingreso en nuestros pacientes fueron como sigue: Para los pacientes con Hemofilia A, tres de ellos se internaron por hemartrosis; el cuarto paciente**

con Hemofilia A por presencia de sangrado en mucosa oral, y hubo un quinto paciente con Hemofilia A, el cual requirió internamiento para extracción dentaria por caries múltiples. De los dos pacientes con hçHemofilia B uno fué internado por hemartrosis en tobillo derecho y el otro por presencia de tauma craneoencefálico y deterioro neurológico.(Fig.5). En cuanto al paciente con diagnóstico de Enfermedad de Von Willebrand, fué por sangrado de mucosa oral (paladar) postraumático.

En cuanto al tratamiento, éste fué a base de crioprecipitados y plasma; utilizándose concentrados en dos pacientes y ácido aminocaproico en un paciente con Hemofilia A con hemartrosis y en otro que se le realizó extracción dental, mientras que tambien se utilizó prednisona en tres pacientes con hemartrosis.

Sólo tres niños han sido atendidos en forma regular; dos de ellos con Hemofilia A y el otro con Hemofilia B; ésto quiza debido a que la mayoría de estos pacientes son foráneos o porque se hallan afiliado a otra Institución.

## DISCUSION

**La Hemofilia es un desorden hemorrágico, hereditario de carácter recesivo ligado al sexo, lo transmite la mujer y lo padece el hombre; aunque es muy raro se puede encontrar Hemofilia en la mujer, lo cual se ha atribuido a mutaciones espontáneas (20).**

**La Hemofilia A, fué mas frecuente de las revisadas en este estudio, encontrando 6 pacientes con dicho diagnóstico, seguida de dos pacientes con Hemofilia B y uno con Enfermedad de VonWillebrand. Lo que nos dá en este período estudiado una relación de 3:1, por cada tres pacientes con Hemofilia A, hay uno con Hemofilia B y de 6:1 en Enfermedad de Von Willebrand; siendo una cifra similar a la referida en la Literatura (4,5).**

**En nuestra revisión, los 8 casos con diagnóstico de Hemofilia, fueron varones; así mismo, el caso del paciente con Enfermedad de Von Willebrand. De los 9 pacientes estudiados, 3 tuvieron antecedentes familiares positivos, lo que nos dá un 33% de los niños estudiados, cifra menor a la reportada en la Literatura que es del 60 al 70% (1,4); ésto quizá sea debido al disminuído número de pacientes estudiados.**

**La Enfermedad de Von Willebrand es también una alteración hemorrágica por deficiencia del Factor VIII y anomalías plaquetarias determinadas por deficiencia del Factor de Von Willebrand y se transmite con carácter autosómico dominante (7,20).**

En cuanto al diagnóstico, éste se sospechó en todos los niños que ingresaron sin diagnóstico, que fueron 6 de los del grupo estudiado; 4 pacientes con Hemofilia A, uno con Hemofilia B y el último con Enfermedad de Von Willebrand. El diagnóstico inicial se basó en la historia familiar, cuadro clínico, tiempo de tromboplastina parcial prolongado y respuesta al manejo con Factor VIII. el diagnóstico fundamentado con los exámenes de laboratorio, del déficit del Factor específico se realizaron fuera de nuestro Hospital, ya que en nuestra Institución hay limitaciones técnicas para la realización de este tipo de estudios.

El cuadro clínico de estas tres entidades fué el descrito en la Literatura, encontrándose hematomas espontáneos y equimosis en 7 de los pacientes hemofílicos, así como también se refirió sangrado profuso, epistaxis y gingivorragia en menor número. En el paciente con Enfermedad de Von Willebrand la sintomatología inicial fueron hematomas espontáneos y sangrado de mucosa oral (5)

En cuanto a las complicaciones, se encontró que la hemartrosis fué la mas frecuente en cuatro de nuestros pacientes; 3 de Hemofilia A y uno con Hemofilia B. Así mismo también tuvimos un paciente de Hemofilia B con hemorragia intracraneana y HIV positivo, el cual falleció durante su estancia en el Hospital. En cuanto a estas complicaciones están de acorde a lo presentado en la Literatura a pesar del pequeño número de pacientes estudiados (1, 9, 10, 14, 15).

En lo que corresponde al manejo de estos pacientes, éste fué a base de ácido epsilon aminocaproico, sangre fresca, plasma rico en plaquetas, crioprecipitado y

**Sabemos que la efectividad de estos productos es inversamente proporcional a su disponibilidad. Lo anterior se refiere, ya que en nuestra Institución aún es difícil conseguir conseguir los liofilizados de Factor VIII, así como los nuevos productos de concentrados recombinados de Factor VIII o concentrados de Factor IX, altamente purificados. Esto es debido a que la adquisición de esta terapéutica es muy costosa, además que la mayoría de nuestros pacientes provienen de un nivel socioeconómico bajo, además de ser en su mayoría foráneos.**

## **CONCLUSIONES**

- 1.- La Hemofilia A, es la patología más frecuente de las estudiadas en esta revisión, coincidiendo con lo descrito en otras revisiones.**
- 2.- Los criterios de internamiento de nuestros pacientes, fueron los adecuados y estuvieron de acuerdo a los establecidos en la Literatura.**
- 3.- Se cumplió el objetivo de dar a conocer nuevos conceptos y avances terapéuticos sobre este tema, dando a conocer los nuevos productos utilizados para esta enfermedad, así como la forma de administración de cada uno, dando a conocer también el nombre comercial de cada producto. Se dieron a conocer estudios avanzados sobre la preparación de Factor IX recombinado y su posible uso a corto tiempo, así como el uso de la terapia adicional de genes que quizá en un futuro no muy lejano sea la cura para los pacientes hemofílicos.**
- 4.- Ciertamente encontramos limitaciones en el diagnóstico de estas enfermedades, pero fueron de tipo técnico, ya que no contamos en nuestra Institución que pueda desarrollar los exámenes específicos para esta enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico se realiza en forma adecuada con apoyo de otras Instituciones donde sí cuenta con los exámenes específicos.**
- 5.- En cuanto al tratamiento de nuestros pacientes, éste fué realizado en forma adecuada. Aunque hay que reconocer que aún es difícil conseguir los liofilizados de Factor VIII o IX o Factor VIII recombinado. Esto es comprensible, ya que la accesibilidad a estos productos es difícil; su costo es muy alto y tomando en**

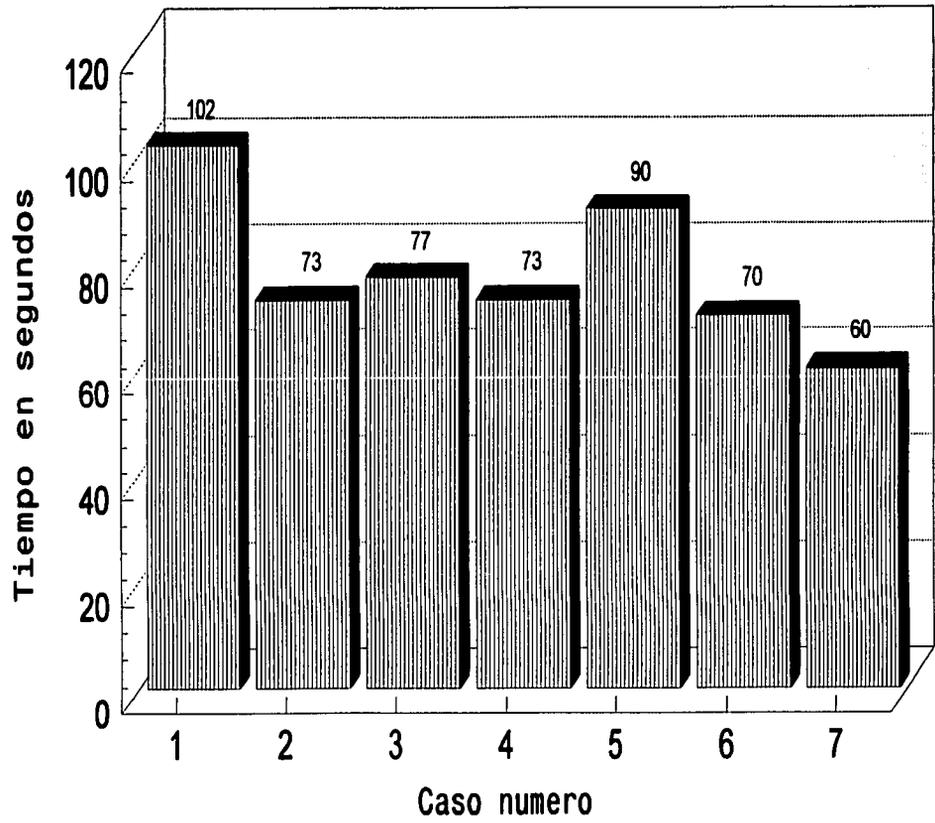
cuenta que nuestra Institución es de Gobierno, la mayoría de los pacientes son de escasos recursos, además de ser foráneos.

6.- La complicación mas frecuentemente encontrada en nuestra Institución fué la hemartrosis, coincidiendo con lo descrito en la Literatura.

7.- La infección por VIH, fué detectada inicialmente en hemofílicos y continúa siendo una amenaza, tal como ocurrió en uno de nuestros pacientes contagiado por transfusión, al ser tratado en U.S.A.

**Figura No. 1.- Tiempo de Tromboplastina parcial en siete niños con Hemofilia al momento de su ingreso**

63



Fuente: Archivo Clinico y Bioestadística H.I.E.S.

Figura No. 2

**CARACTERISTICAS CLINICAS INICIALES DE 8 NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE HEMOFILIA**

|                       | Número de casos |
|-----------------------|-----------------|
| Equimosis             | 7               |
| Hematomas espontáneos | 8*              |
| Gingivorragia         | 2*              |
| Sangrado profuso      | 1               |
| Epixtasis             | 1               |

\* Un paciente en Enfermedad de Von Willebrand.

Figura No.3

COMPLICACIONES ENCONTADAS EN LOS 8 NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE HEMOFILIA

|                          | Número de casos |
|--------------------------|-----------------|
| Hemartrosis              | 4*              |
| Hemorragia intracraneana | 1 +             |
| Glaucoma postraumático   | 1               |
| Hematoma abdominal       | 1               |
| Seroconversion a HIV 1 + |                 |

\* 3 pacientes con Hemofilia A, y uno con Hemofilia B

+ Un paciente con Hemofilia B, el cual falleció.

Figura No. 4

**MANEJO DE LAS COMPLICACIONES PRESENTADAS EN 5 PACIENTES HEMOFILICOS**

| Num. casos | Edad   | Diagnóstico | Complicación                                       | Manejo   |
|------------|--------|-------------|--|--|
| 1          | 7a.    | Hemofilia A | Hemartrosis tobillo derecho                        | Crioprecipitados, medidas generales. inmovilización.   |
| 2 3        | 6/12   | Hemofilia A | Hemartrosis rodilla derecha                        | Liofilizado de Factor VIII crioprecipitados. prednisona e inmovilización. medidas generales. |
| 3          | 1 5/12 | Hemofilia A | Hemartrosis cadera derecha                         | AMICAR, crioprecipitados, plasma y manejo quirúrgico.  |
| 4          | 1 a.   | Hemofilia B | Hemartrosis tobillo derecho                        | Vendaje compresivo, crioprecipitados.  |
| 5          | 12 a   | Hemofilia B | Hemorragia intracraneal<br>+ HIV positivo<br>+ HIV | Crioprecipitados + DFH ventilación mecánica asistida.  |

+ Paciente de 12 años de edad, el cual falleció horas después a su internamiento.

Figura No. 5

**CAUSA DE MOTIVO DE INGRESO DE LOS 7 PACIENTES HEMOFILICOS Y DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND**

| Casos | Edad     | Diagnóstico                  | Motivo ingreso                                      |
|-------|----------|------------------------------|---|
| 1     | 3 6/12   | Hemofilia A                  | Hemartrosis rodilla derecha                         |
| 2     | 2 a.     | Hemofilia A                  | Traumatismo pié izquierdo                           |
| 3     | 1 a 5/12 | Hemofilia A                  | Gingivorragia - epistaxis.                          |
| 4     | 1 a.     | Hemofilia A                  | Sangrado de mucosas orales.                         |
| 5     | 1 a.     | Hemofilia B                  | Hemartrosis tobillo derecho                         |
| 6     | 4 a.     | Hemofilia A                  | Extracción dental por caries.                       |
| 7     | 7 a.     | Hemofilia A.                 | Hemartrosis tobillo postraumático.                  |
| 8     | 12 a.    | Hemofilia B                  | Traumatismo craneoencefálico. Deterioro neurológico |
| 9     | 1 a.     | Enfermedad de Von Willebrand | Postraumatismo sangrado de mucosa oral paladar.     |

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Di Michele D: Hemophilia 1996 New Approach to an old disease. Pediatrics Clinics of North America. Vol. 43 Num. 3. Jun. 1996: 709-730.
- 2.- Biggs R, Douglas AS, MacFarlane RG, Et Al: Christmas Disease: A Condition Previously Mistaken for Haemophilia. Br. Med. J 2: 1378-1382. 1952.
- 3.- Bello, A: Hematología Básica. 1a. ed. México Ediciones Médicas Hosp. Infant. de México. 1983: 214-220.
- 4.- Alvarez CA: Alteraciones de la Coagulación Sanguínea. Introducción a la Pediatría. 4ta. ed. Méndez Otero Editorial. México 1990: 581-597.
- 5.- Nelson EW: Enfermedades Hemorrágicas y Trombóticas. Tratado de Pediatría. 14ava.ed. Editorial Interamericana Mc. Graw Hill. 1992: 1540-1547.
- 6.- Márquez JL, Guerrero EV: Tratamiento Oportuno de la Hemofilia. Urgencias en Pediatría. 4ta. ed. Editorial Interamericana. Mc. Graw Hill. 1996: 419-421.
- 7.- Smith CH: Trastornos debidos a un Déficit de Factores Necesarios para la Formación de Tromboplastina Fase de la Coagulación. Hematología Pediátrica. 4ta. de. España, Salvat Editores, S.A. 1981: 729-745.
- 8.- Stuart, ET AL: Bleeding time in Hemophilia a: Potencial Mechanismo for Prolongation. J. of. Ped. 11: 333-335. 1988.
- 9.- Farfan CJM, Sosa LH, Benitez AH, Alvarez AC Bernaldezrr, Juan SA: Hemorragia Intracraneana en Niños Hemofílicos. Revisión de 32 casos. Bol. Med. Hosp. Inf. México. 1991.

- 10.- Doughty HA, Coles-J, Parmar K, Bullock P, Sabçvidge GF: The Successful Removal of a Bleeding Intracranial Tumour in a Severe Haemophiliac using an Adjusted dose Continuous Infusion of Monoclonal Factor VIII: Blood Coagulation Fibrinolysis. 1995 Feb. 6 (1): 31-4
- 11.- Sabin CA, Phillips AN; Lee CA; Elford J; Timms A; Bofil M; Janossy G; Beta - 2 Microglobulin as a Predictor of Prognosis in HIV Infected Men with Haemophilia: A Proposed Strategy for use in Clinical care. Br. J. Haematol. 1994 Feb. 86 (2): 366-371.
- 12.- Miller R: Guidelines for Counselling Adolescents with Haemophilia and HIV Infection and their Families. AIDS Care 1995; 7 (3): 381-389.
- 13.- Ekert H, Ekert NL, Street AM, Rickard KA, Mc Pherson VJ, Toogood IR, Lloyd JV: Haemophilia a Management in Victorian, New South Wales and South Australian Haemophilia Centres: Med J. Aust. 1995 Jun. 5; 162: 569-571.
- 14.- Aronstam A; Congard B; Evans DL; Gazengel CF; Herbeg U; Hill FG; Jones PM; L Jung R; Mauser Bunschoten EP; Scheibel ET: HIV Infection in Haemophilia a European Cohort. Arch. dis Child. 1993 Apr. 68 (4): 521-524.
- 15.- Sengupta B; De M; Lahiri P; Bhattachayra DK: Sero Surveillance of Transmissible Hepatitis B & C Viruses in Asymptomatic HIV Infection in Haemophiliacs. Indian Journal Med. Res., 1992 Nov. 95: 256-258.
- 16.- Lim SG; Lee CA; Charman H; Tilsed G; Griffiths PD; Kernnof PB: Hepatitis C Antibody Assay in a Longitudinal Study of Haemophiliacs. Br J. Haematol 1991 Jul; 78 (3): 398-402

- 17.- Leslie DE; Rann S; Nicholson S; Fairley CD; Gust ID: Prevalence of Hepatitis C Antibodies in Patients with Clotting Disorders in Victoria. Relation with Clotting Disorders in Victoria. Relationship with other Blood borne Viruses and Liver Disease. Med. J Aust. 1992 Jun 1; 156 (11): 789-792.
- 18.- Pistello M; Ceccherini Nelli L; Ceconi N; Bendinelli M; Panicucci F; Hepatitis C virus Seroprevalence in Italian Haemophiliacs Injected up and Correlation with Antibodies to other Viruses J Med Virol 1991 Jan; 33 (1) : 43-6
- 19.- Robert A: Fármacos para Alteraciones de la Coagulación Farmacológica Básica y Clínica 3era. ed. Editorial Manuel Moderno, S.A. México 1987: 386-397.
- 20.- Buchanan GR: Hemophilia Pediatr Clin North Am 1980; 27: 309.
- 21.- Alerdort LM: Current Concepts in Diagnosis and Management of Hemophilia. Hosp Pract 1987; 17: 77.
- 22.- Kasper CK, Manucci PM, Bulyzenkov V; Brettler DB; Chuansumrit A; Heijen L et. Al.: Haemophilia in the 1990: Principles of Management and Improved Access to Care. Semin Tromb Haemost 1992; 18: 1
- 23.- Dorantes Alvarez S; Dorantes Mesa S; Marquez Vázquez. Aplicación Local de Ácido Epsilon Aminocaproico en la Posexodoncia en Niños Hemofílicos. Bol. Med. Hsp. Inf. de Mex. 1987, 44: 143.
- 24.- Bloom AL. Progress in the Clinical Management of Haemophilia Tromb Haemost 1991; 56: 166