



**La Hemofilia y Enfermedad de von Willebrand.
Avances en su Manejo**

Dra. Blanca Elena Benard
Universidad Central de Nicaragua



Superficie y densidad poblacional

Nicaragua es un país centroamericano ubicado entre el mar Caribe y el océano Pacífico. Es conocido por sus hermosos lagos, volcanes y playas y cubre una superficie de 130 370 kilómetros cuadrados (50 337 millas cuadradas), lo que lo ubica en el puesto 99 del mundo en términos de superficie.

Hemofilia

Introducción

La hemofilia es un trastorno de la coagulación poco común, ligado al cromosoma X, caracterizado por una deficiencia de factor de coagulación VIII (FVIII), conocido como hemofilia A, o de factor IX (FIX), conocido como hemofilia B.

Las deficiencias de factor son resultado de variantes patogénicas en los genes de factor de coagulación F8 y F9.

Hemofilia A y B

La hemofilia A es mucho más común que la hemofilia B. Se calcula que la hemofilia A corresponde al 80%-85% de todos los casos de hemofilia; se calcula que la hemofilia B corresponde al 15%-20% de todos los casos de hemofilia.

El cálculo de la prevalencia al nacer es de 24.6 casos por 100 000 varones, para todo tipo de gravedad de la hemofilia A (9.5 casos para la hemofilia A grave) y de 5.0 casos por 100 000 varones para todo tipo de gravedad de la hemofilia B (1.5 casos para la hemofilia B grave).

El cálculo de la prevalencia es de 17.1 casos por 100 000 varones, para todo tipo de gravedad de la hemofilia A (6.0 casos para la hemofilia A grave) y de 3.8 casos por 100 000 varones para todo tipo de gravedad de la hemofilia B (1.1 casos para la hemofilia B grave).

Hemofilia A y B

La hemofilia generalmente se hereda a través de un cromosoma X con una mutación en el gen *F8* o *F9*. No obstante, ambos genes *F8* y *F9* son proclives a nuevas mutaciones, y alrededor del 30% de todos los casos son resultado de variantes genéticas espontáneas.

Hay estudios prospectivos que reportan que más del 50% de personas recién diagnosticadas con hemofilia grave no tiene un historial familiar previo de hemofilia.

La hemofilia generalmente solo afecta a varones que heredan un cromosoma X materno afectado. Las mujeres con hemofilia (FVIII o FIX <40 IU/dL) son poco comunes; en tales casos, ambos cromosomas X están afectados, o uno está afectado y el otro está inactivo. A una mujer con un cromosoma X afectado se le denomina portadora de la hemofilia.

Los mejores cálculos de la prevalencia de la hemofilia, basados en datos de los registros nacionales de pacientes más confiables y en recientes sondeos mundiales anuales de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), señalan que el número esperado de varones con hemofilia a escala mundial es de 1,125,000, la mayoría de los cuales permanece sin recibir diagnóstico, entre ellos un estimado de 418,000 varones con hemofilia grave.

El Dr. Ernesto López López Director del Banco Nacional de Sangre en Managua, en 1984 organiza el programa de la Hemofilia y otras coagulopatías con 5 pacientes.

Población	Última estimación de la ONU (1 de julio de 2024) 6.916.140
Prevalencia esperada de la hemofilia	1 caso x 10.000 habitantes
Número de pacientes diagnosticados con hemofilia	407
Número de centros de tratamiento de hemofilia	Centro Especializado de Atención a niños, niñas, adolescentes y adultos con la condición de Hemofilia: 01.
	Hospitales que atienden pacientes con esta condición: 74
Número de médicos que tratan a los pacientes con hemofilia.	03 especialistas designados para la atención

TRASTORNO DE LA COAGULACION	Número de pacientes diagnosticados con una Coagulopatía
Hemofilia A	259
Hemofilia B	42
Von Willebrand Disease	91
Other Bleeding Disorders	15

DISTRIBUCIÓN DE EDAD	Hemofilia A	Hemofilia B
0-5 años de edad	25	04
6-12 años de edad	36	05
13 años y más	198	33

Diagnóstico de la Hemofilia

- El diagnóstico se realiza en el Centro de Atención a las Coagulopatías del Banco de Sangre principalmente. También en el Hospital Infantil La Mascota y en el Hospital de adultos Roberto calderón.
- Para el diagnóstico se toma en cuenta los antecedentes familiares de hemorragias y los síntomas de sangrado del paciente. Posteriormente se realizan las pruebas de coagulación.
- En el BDS se reciben muestras y referencia de pacientes de todo el país. El Laboratorio realiza pruebas de TT, TP, TTP, Mezcla de plasma, Niveles de Factores, Inhibidores, Nivel de factor de Von Willebrand.

Diagnóstico clínico

- Debería sospecharse hemofilia en personas que presentan un historial de los siguientes síntomas:
 - Propensión a hematomas (moretones);
 - hemorragias “espontáneas” (es decir, hemorragias sin razón aparente/conocida), particularmente en articulaciones, músculos y tejidos blandos;
 - hemorragias excesivas posteriores a traumatismos o cirugías.
- Los síntomas precoces de hemorragias articulares en niños muy pequeños constituyen un indicador clave de hemofilia grave. (Véase también Manifestaciones hemorrágicas, más abajo.)

Diagnóstico clínico

- Si se sospechara hemofilia, el médico debería obtener el historial de hemorragias del paciente, y el historial familiar de hemorragias anormales o inexplicables que pudieran haber presentado cualquiera de los hermanos o de los parientes maternos varones (es decir, primo, tío o abuelo maternos) a fin de evaluar patrones hereditarios y apoyar el diagnóstico.
- El diagnóstico exacto de la hemofilia es indispensable para documentar el tratamiento adecuado. Un diagnóstico definitivo de hemofilia se basa en un ensayo de factor para demostrar la deficiencia de FVIII o FIX.

Manifestaciones hemorrágicas

El fenotipo característico de la hemofilia es la tendencia hemorrágica. La gravedad de las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia generalmente se correlaciona con el grado de deficiencia de factor de coagulación.

Sitio de la hemorragia	Frecuencia aproximada
<p>Articulaciones</p> <p>Más comunes en articulaciones en bisagra o gínglimos: tobillos, rodillas, codos</p> <p>Menos comunes en articulaciones multiaxiales: hombros, muñecas, caderas</p>	70-80%
Músculos	10-20%
Otros sitios (hemorragias mayores)	5-10%
Sistema nervioso central	<5%

Diagnóstico de la Hemofilia

Banco de Sangre - Managua

	Hemofilia A	Hemofilia B	otros trastornos hemorrágicos
Carga ACTUAL de pacientes (¿cuántos pacientes está tratando?)	198	27	55
Pacientes RECIÉN DIAGNOSTICADOS (¿cuántos pacientes nuevos ha diagnosticado ESTE AÑO?)	07	02	18

Diagnóstico

Pacientes con inhibidores (¿cuántos pacientes han sido diagnosticados con inhibidores?)	07
Nuevos pacientes con inhibidores (¿cuántos pacientes con inhibidores fueron diagnosticados en 2022-23?)	02

Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos
Grave	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables.
Moderada	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos o cirugías menores.

Manejo de la Hemofilia

	Hemofilia A	Hemofilia B
Productos de vida media estándar	227	42
Productos de vida media prolongada	227	0

	Hemofilia A	Hemofilia B
Tratamiento a Demanda	227	42
Profilaxis	31	0
Inducción de tolerancia inmunitaria	0	0

Pacientes en profilaxis: 31

La profilaxis de estos pacientes se realiza con Emicizumab

DISTRIBUCIÓN DE EDAD	Hemofilia A
0-5 años de edad	0
6-12 años de edad	14
13 años y más	17

Profilaxis de la Hemofilia

Introducción

- Administración periódica de productos terapéuticos cuyo objetivo es mantener la hemostasia a fin de evitar hemorragias, articulares, que darían lugar a artropatía y discapacidad.
- La profilaxis con concentrados de factor de coagulación (CFC) se conoce como terapia de reemplazo periódica; contrasta con la terapia de reemplazo episódica (también conocida como terapia a demanda), la cual se define como la administración de CFC solo en caso de una hemorragia.

Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B
Profilaxis con dosis altas	25-40 UI FVIII/kg cada 2 días	40-60 UI FIX/kg dos veces por semana (>4000 UI/kg por año)
	(>4000 UI/kg por año)	
Profilaxis con dosis intermedias	15-25 UI FVIII/kg 3 días por semana	20-40 UI FIX/kg dos veces por semana (2000-4000 UI/kg por año)
	(1500-4000 UI/kg por año)	

Profilaxis de la Hemofilia

Introducción

En la hemofilia, los “inhibidores” son aloanticuerpos IgG exógenos del factor de coagulación VIII (FVIII) o del factor IX (FIX) que neutralizan la función del concentrado de factor de coagulación (CFC) infundido.

Los inhibidores se detectan y cuantifican mediante la modificación Nijmegen del ensayo Bethesda.

Debe sospecharse la presencia de un nuevo inhibidor en cualquier paciente con hemofilia que no responda clínicamente a la terapia de reemplazo con CFC, particularmente en pacientes que respondían a ella

Detección de inhibidores

Los inhibidores se miden mediante el ensayo Bethesda o el ensayo modificado Nijmegen-Bethesda.

La definición de un inhibidor positivo es un título Bethesda de >0.6 unidades Bethesda (UB) para el FVIII, y de ≥ 0.3 UB para el FIX.

Pruebas de laboratorio de coagulación

El diagnóstico de la hemofilia se basa en los siguientes tres principios:

1. La comprensión de las características clínicas de la hemofilia y la pertinencia del diagnóstico clínico.
 2. El uso de pruebas de detección tales como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) o pruebas de la función plaquetaria para identificar la posible causa de la hemorragia (tomando en cuenta que los resultados normales de las pruebas de detección no excluyen la posibilidad de que exista un trastorno de la coagulación clínicamente relevante)
 3. La confirmación del diagnóstico mediante ensayos de factor y otras investigaciones específicas adecuadas.
-

Interpretación de pruebas de detección

Diagnóstico posible	TP	TTPA	Recuento plaquetario
Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilia A o B	Normal	Prolongado	Normal
EVW	Normal	Normal o prolongado	Normal o reducido
Defecto plaquetario	Normal	Normal	Normal o reducido

VALORACIÓN GENÉTICA

Introducción

- La valoración genética de la hemofilia es importante para definir la biología de la enfermedad, para establecer diagnósticos en casos difíciles, para pronosticar el riesgo de aparición de inhibidores, para identificar mujeres portadoras y para proporcionar diagnóstico prenatal, si fuera deseado.
- Debería ofrecerse el análisis del genotipo a todas las personas con hemofilia y a sus familiares mujeres “en riesgo”.

VALORACIÓN GENÉTICA

Introducción

- Las estrategias para aplicar pruebas genéticas están encabezadas por los parámetros fenotípicos medidos por el laboratorio de coagulación, además del árbol genealógico familiar. Por ende, es indispensable que estos datos se pongan a disposición del laboratorio de análisis genético.
- La interpretación exacta de la(s) variante(s) subyacente(s) detectada(s) depende de los datos fenotípicos de apoyo y del historial familiar del paciente.

Valoración genética

Introducción

La asesoría genética para personas con hemofilia y sus familiares constituye un requisito esencial previo a las pruebas genéticas.

Esto incluye la obtención del consentimiento informado del paciente, o del padre o tutor, y requiere tanto el permiso para realizar las pruebas, como la instrucción de pacientes/familiares, a fin de garantizar que comprendan cabalmente el procedimiento de tales pruebas, los beneficios y las limitaciones de las mismas, así como las posibles consecuencias de los resultados.

Agentes hemostáticos

Introducción

- Existen diferentes tipos de agentes hemostáticos y terapias de coagulación disponibles para el tratamiento de la hemofilia.
- Los concentrados de factor de coagulación (CFC) son el tratamiento preferido para para personas con hemofilia.
- Hay dos tipos principales de CFC: Productos derivados de plasma inactivados viralmente, fabricados a partir de plasma donado por donadores de sangre humana; y productos recombinantes fabricados utilizando células diseñadas genéticamente y tecnología recombinante.

Agentes hemostáticos

Introducción

El desarrollo de terapias sin factor de reemplazo, tales como el emicizumab, recientemente ha empezado a ofrecer un método de tratamiento alternativo, conforme dichos productos se encuentran disponibles en la práctica clínica

La vida media del FVIII de VME es de aproximadamente 12 horas en adultos; su vida media es más corta en niños más pequeños y se incrementa con la edad.

Para calcular la dosis se multiplica el peso del paciente en kilos por el nivel deseado de FVIII en UI/dL, y después se multiplica por 0.5.

– Ejemplo: $50 \text{ kg} \times 40 \text{ (nivel deseado en UI/dL)} \times 0.5 = 1000 \text{ UI de FVIII}$.

Agentes hemostáticos

Introducción

Terapias sin factor de reemplazo

Durante las pasadas cinco décadas, el objetivo de las terapias para la hemofilia ha sido reemplazar la proteína de factor de coagulación faltante. Sin embargo, la tecnología recombinante, en combinación con una comprensión básica mejorada de la bioquímica de la coagulación, está modificando el paradigma del tratamiento en la actualidad.

Agentes hemostáticos

Introducción

Terapia sustitutiva

La terapia sustitutiva difiere de la terapia de reemplazo de factor en que se basa en el uso de un agente hemostático alternativo para sustituir al factor de coagulación. El mimético del factor, emicizumab, es la primera y la única terapia de sustitución aprobada al momento de la publicación de estas guías.

Agentes hemostáticos

Introducción

Terapia sustitutiva

El emicizumab es un anticuerpo quimérico biespecífico, dirigido contra la enzima FIXa y el zimógeno FX, que imita la función cofactor del FVIII en pacientes con hemofilia A, con o sin inhibidores. El emicizumab se une al FIX, FIXa, FX y FXa; no obstante, es su afinidad al FIXa y al FX la que promueve la activación del FX catalizada por el FIXa, y la formación de tenasa.

Las ventajas clave del emicizumab son vía de administración subcutánea, vida media larga, alta eficacia en la prevención de hemorragias y reducción de la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con o sin inhibidores del FVIII.

Factores de riesgo

Aspectos genéticos

La enfermedad es heredada en el 70 % de los casos, en el 30 % restante aparece un primer paciente en una familia sin antecedentes. Estos casos esporádicos pudieran deberse a que la mutación se originó recientemente en el individuo afectado, sin que la madre sea portadora (mutación de novo).

Factores de riesgo

Aspectos genéticos

También puede ocurrir que la afectación se generó en los gametos de la madre, de manera que uno o varios óvulos tengan la mutación (mosaicis- mo germinal).

Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la madre sí es portadora, ya que las mutaciones se generan con mayor frecuencia en los gametos masculinos.

Factores de riesgo

Aspectos genéticos

Esto implica que la mutación pudo haberse generado en los gametos del abuelo materno y la madre lo ha heredado, aunque él no sea hemofílico, ya que es portador de este cambio en sus gametos únicamente y por ello no lo manifiesta, pero ya su hija como portadora lo transmite a su hijo, quien lo manifiesta por primera vez en la familia.

Para la identificación de las portadoras es imprescindible realizar el árbol genealógico de la familia.

Las portadoras obligadas son:

- Todas las hijas de un padre con hemofilia.
- Madres que tengan un hijo con hemofilia y otro familiar materno con hemofilia (hermano, abuelo materno, tío, sobrino o primo).
- Madres que tengan dos o más hijos con hemofilia.

Las portadoras probables son:

- Todas las hijas de una portadora obligada.
- Madres de un hijo con hemofilia, pero que no tienen otros familiares con hemofilia.

Diagnóstico

Diagnóstico genético

El diagnóstico molecular de la hemofilia se realiza por medio de estudios directos, en los cuales se identifica la mutación causante de la enfermedad, o métodos indirectos que se fundamentan en el estudio de polimorfismos del gen, para tratar de identificar cuál es el cromosoma X portador de la mutación.

Diagnóstico

Diagnóstico genético

Métodos directos. En la mayoría de los laboratorios de biología molecular que realizan el diagnóstico de la hemofilia utilizan la secuenciación como un método directo y sensible para la identificación de las mutaciones. En la actualidad, la secuenciación de nueva generación (NGS) es la técnica más utilizada.

Diagnóstico

Métodos indirectos. Las técnicas de diagnóstico indirecto o análisis de ligamiento se fundamentan en la característica de que el ADN genómico contiene marcadores polimórficos que permiten el seguimiento del cromosoma X portador del gen defectuoso, sin conocer la mutación exacta.

Este diagnóstico se realiza mediante la conformación de haplotipos, por medio de la utilización de diversos marcadores moleculares polimórficos que pueden estar dentro o fuera del gen y que se heredan en conjunto.

Diagnóstico

Métodos indirectos.

Tiene el inconveniente que se necesita un varón enfermo vivo para identificar el haplotipo de riesgo con el conjunto de los marcadores, analizar varios miembros de la familia y varias generaciones para hacer estudios comparativos de haplotipos. La informatividad depende de la heterocigosidad de los marcadores, que varía entre las poblaciones.

PACIENTE K: ULCERA Y OSTEOMIELITIS POR TRAUMA EN PACIENTE SIN DIAGNÓSTICO PREVIO DE HEMOFILIA A.

Paciente del sexo masculino de 14 años, procedente de Waspan.

Antecedentes: sangrados anormales desde la infancia temprana. Sin estudios ni diagnóstico previos. Sufrió caída traumática a finales de agosto 2023. Afectado 1/3 superior de pierna derecha. Sangrado abundante, en las curaciones se extrae material purulento.

Tratado en su Hospital local con antibióticos y medidas generales. Debido al sangrado se traslada al HIMJR. Se realizan las pruebas de coagulación y se diagnostica con una Hemofilia A moderada.

Al examen físico: úlcera de 14 x 15 cms, con pérdida cutánea y tejidos subyacentes importante. TAC: edema y enfisema de los tejidos blandos de la pierna con Osteomielitis. Estudio vascular arterial y venoso en parámetros normales.

Antes del diagnóstico se trata con plasma y crioprecitados.

Con el diagnóstico de Hemofilia se inicia tratamiento con Factor VIII.

Complicación: Osteomielitis fémur derecho.

Se utiliza Factor de vida media prolongada (Eloctate) a 50 UI x Kg. Cada 12 horas.

Paciente sin inhibidores. Es tratado en conjunto por las Áreas de Hematología y Ortopedia:

Lavados quirúrgicos.

Ciprofloxacina y Vancomicina.

Manejo del dolor.

Biopsia de hueso y cultivo de secreciones.

Colgajo y posterior cierre quirúrgico de la úlcera

5 días del trauma



20 días del trauma



Día 30 del trauma.



Cirugía. Colgajo.



NEW LOGO!



**World
Hemophilia
Day** April 17

Recognizing all bleeding disorders

Referencias

1. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, et al. Pathogen reduction/ inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol.* 2017;96(8):1253-1270.
 2. Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*, 3rd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed September 25, 2019.
 3. World Federation of Hemophilia. Online Registry of Clotting Factor Concentrates.
 4. World Federation of Hemophilia website. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2020. <https://www1.wfh.org/custom/CFC/index.html>. Accessed September 25, 2019.
- factor VIII concentrates, factor VIII/von Willebrand factor

Referencias

5. *Población de Nicaragua 2024 (En Vivo)*. (2024-10-07). *Revisión de la población mundial*.
6. <https://worldpopulationreview.com/countries/nicaragua>
7. <https://www.inide.gob.ni/>
8. <https://worldpopulationreview.com/countries/nicaragua>
9. <https://wfh.org/>
10. <https://wfh.org/article/world-hemophilia-day-2025-theme-revealed/>