

Hemofilia y enfermedad de Von Willebrand



ARANTXA AGUIRRE
HEMATOLOGIA HUD

INDICE

1. ¿Qué es la hemofilia?

- Cascada de la coagulación

2. La herencia en la hemofilia: Ligada al cromosoma X

- Estudio de portadoras

3. Clínica de la enfermedad

- Manifestaciones clínicas: Hemorragias
- Localizaciones hemorrágicas más frecuentes
- Hemartrosis aguda

4. Diagnóstico de la hemofilia

5. Tratamiento:

- Concentrados de Factor
- Dosificación
- Administración
- Tratamiento del dolor

6. Complicaciones: inhibidores

7. Futuro de la Hemofilia

8. Enfermedad de Von Willebrand



1. ¿Qué es la hemofilia?

- Enfermedad hereditaria, caracterizada por la presencia de hemorragias, producida por la **deficiencia de un factor de la coagulación**
- Se han descrito los déficit congénitos de diferentes factores de la coagulación

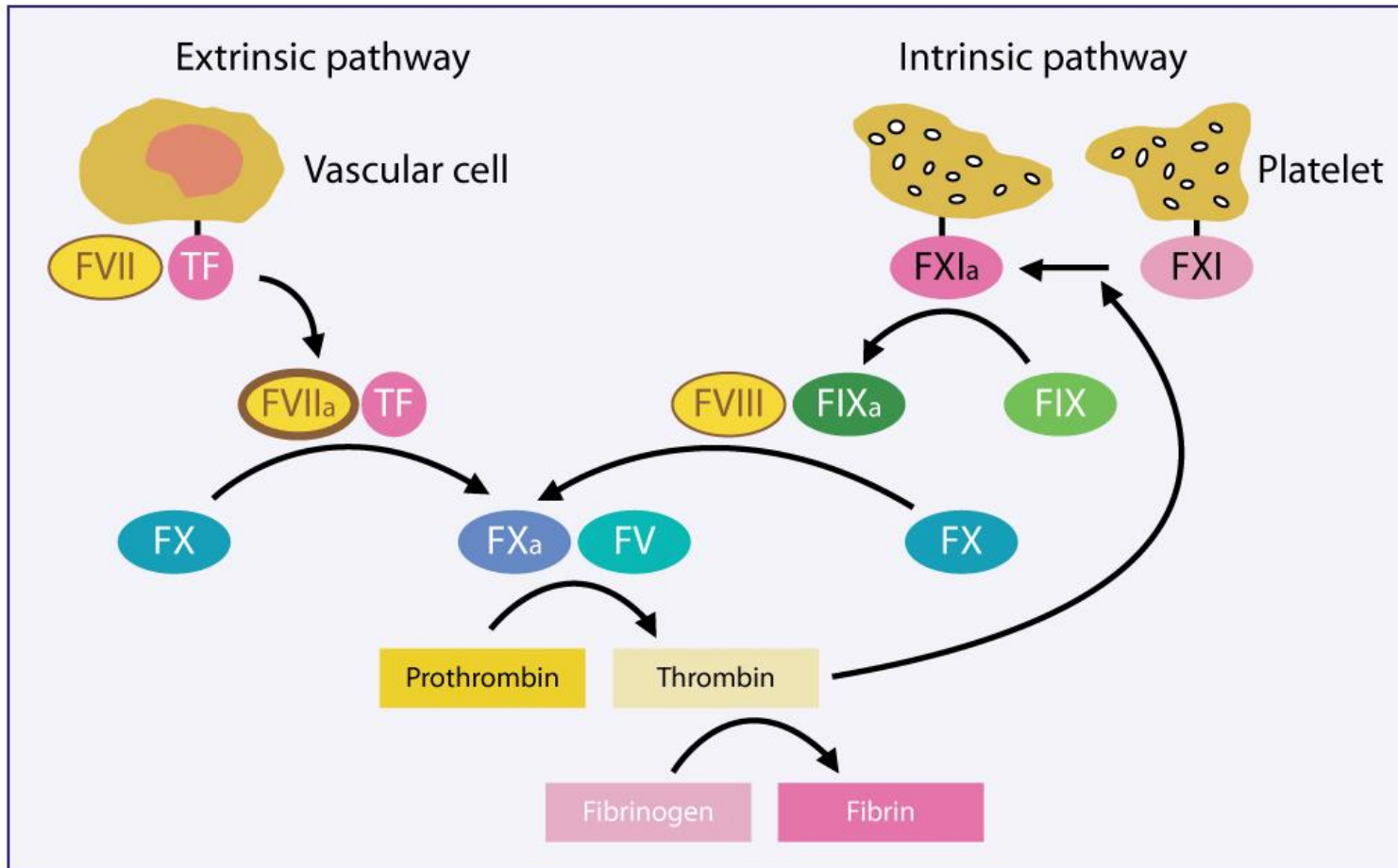
Hemofilia A: deficiencia del **FVIII**

Hemofilia B: deficiencia del **FIX**

- La hemofilia A (1/10.000) es entre 4 y 5 veces más frecuente que la B(1/30.000)



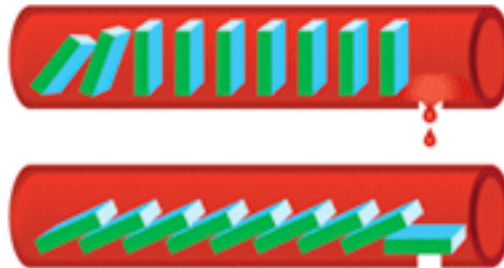
Cascada de la coagulación



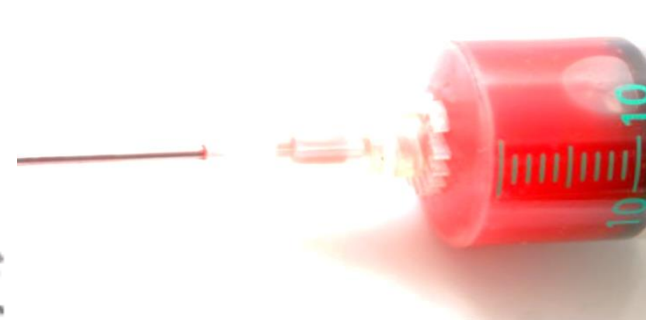
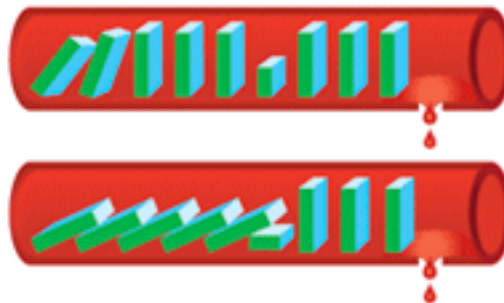
Cascada de la coagulación



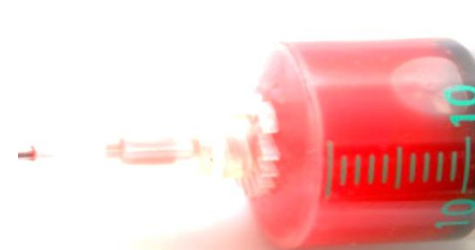
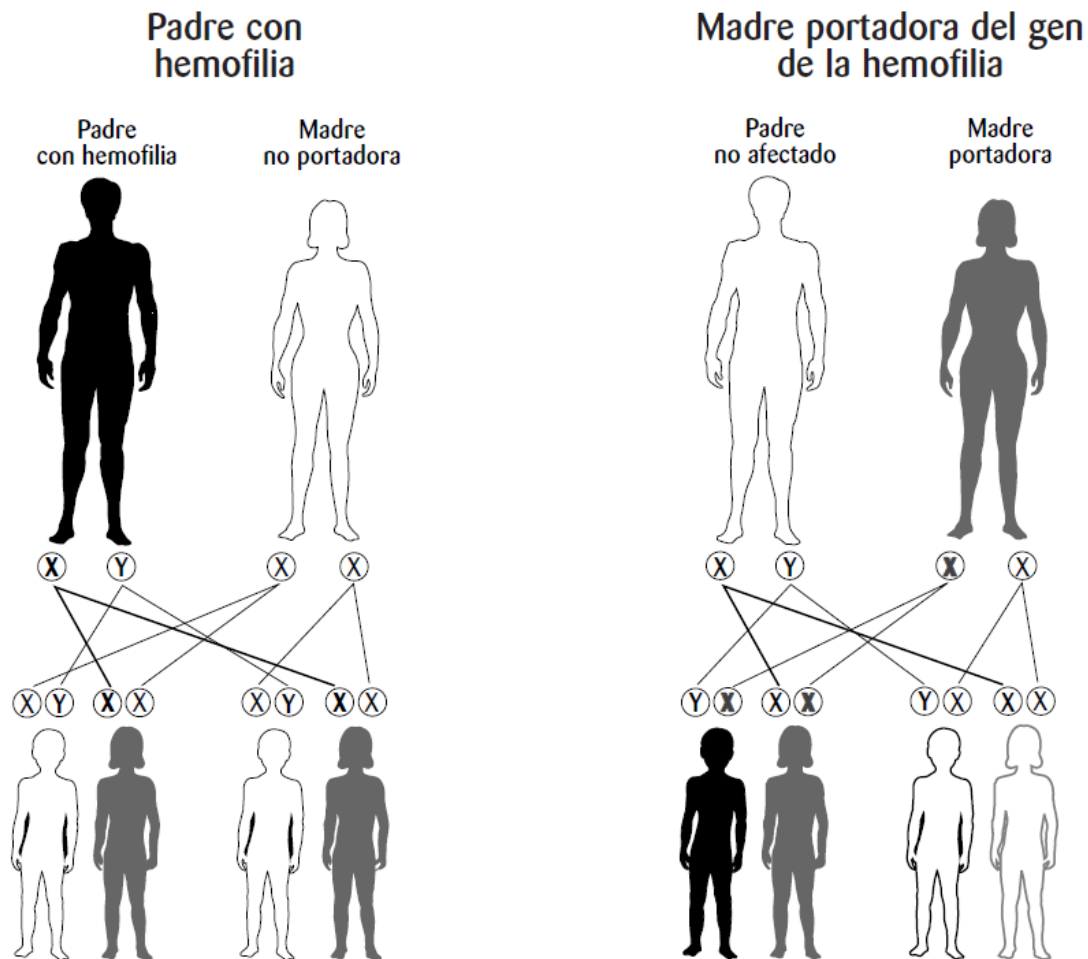
Proceso de coagulación normal



Proceso de coagulación en la hemofilia



2. La herencia en la hemofilia: Ligada al cromosoma X



Estudio de portadoras

- **Identificar dentro de los grupos familiares las posibles portadoras:**
 - Hijas de pacientes con hemofilia
 - Antecedentes por vía materna y un hijo afectado
- Realizar un **estudio genético que identifique la mutación** exacta que causa la enfermedad
- Verificar en los casos nuevos si la madre es **portadora o es una mutación *de novo***
- Medir los **niveles plasmáticos de FVIII o FIX en la portadora**

***En una familia, el tipo de hemofilia se hereda con la misma intensidad en los miembros afectos**



3. Clínica de la enfermedad

- Se han descrito **tres niveles de gravedad de la hemofilia** en relación a la actividad de factor presente en el plasma
- Generalmente el nivel de actividad del factor presente en el plasma determina la frecuencia y gravedad de las manifestaciones hemorrágicas, y como consecuencia define las necesidades de tratamiento

Generalmente <1% del nivel del factor

Son características las hemorragias espontáneas

Pueden tener hemorragias de 1 a 2 veces por semana

Caracterizada por hemorragias articulares (hemartrosis)

Generalmente de 1 a 5% del nivel del factor

Pueden presentar hemorragias por lesiones menores

Pueden tener hemorragias 1 vez al mes

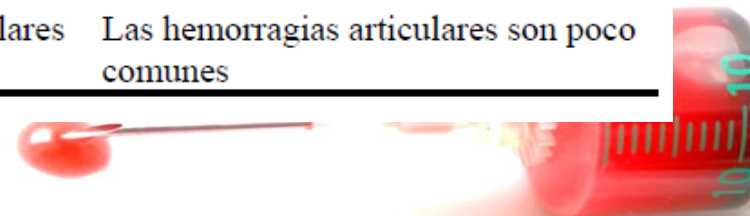
Pueden tener hemorragias articulares

6-40% del nivel del factor

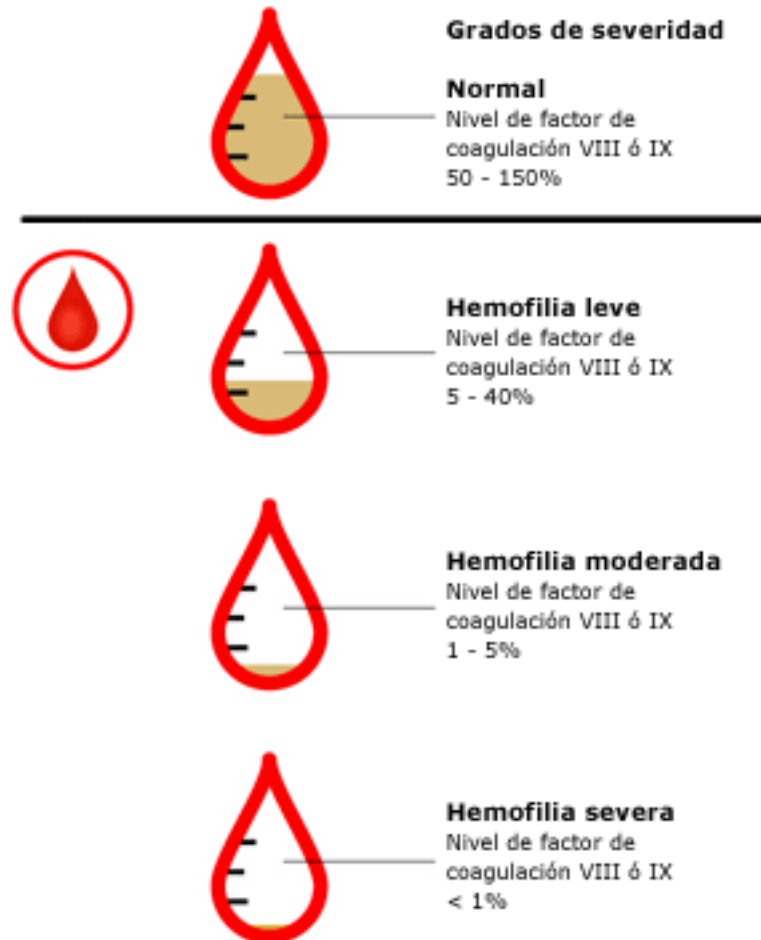
Generalmente sólo presentan hemorragias con lesiones graves, cirugía, intervenciones invasoras

Podrían no tener nunca un problema hemorrágico

Las hemorragias articulares son poco comunes

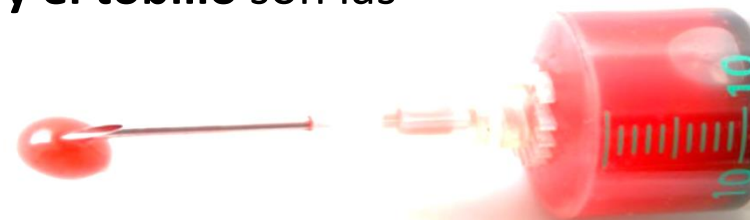


Clínica de la enfermedad

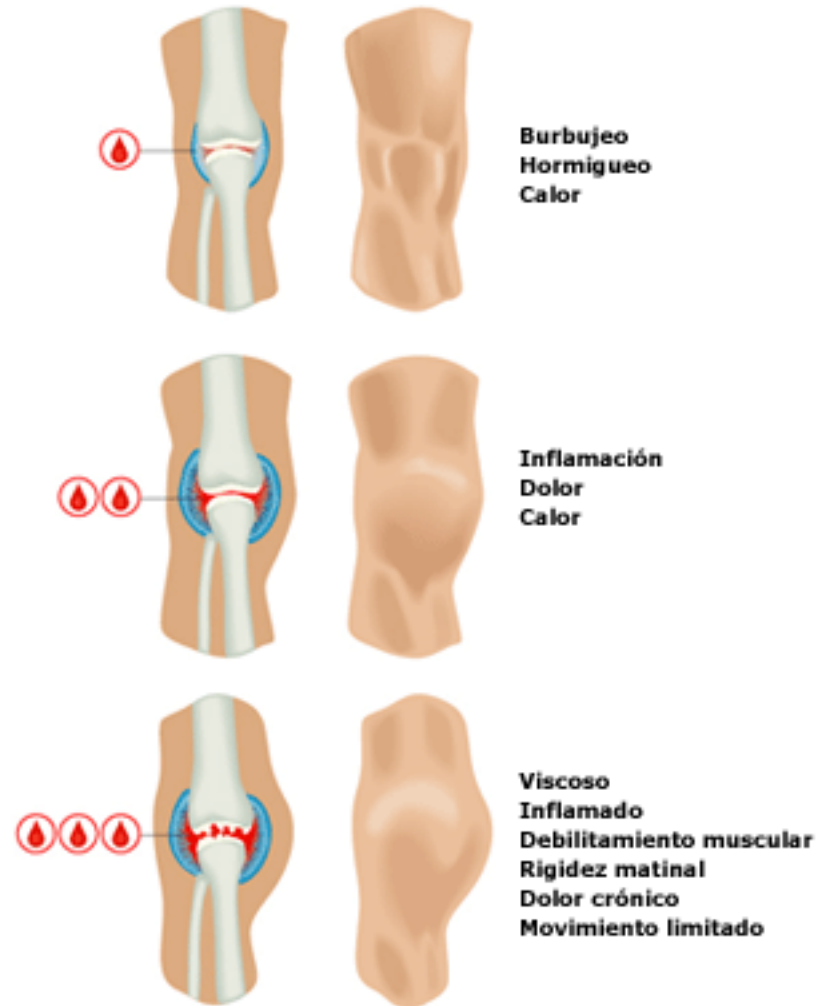
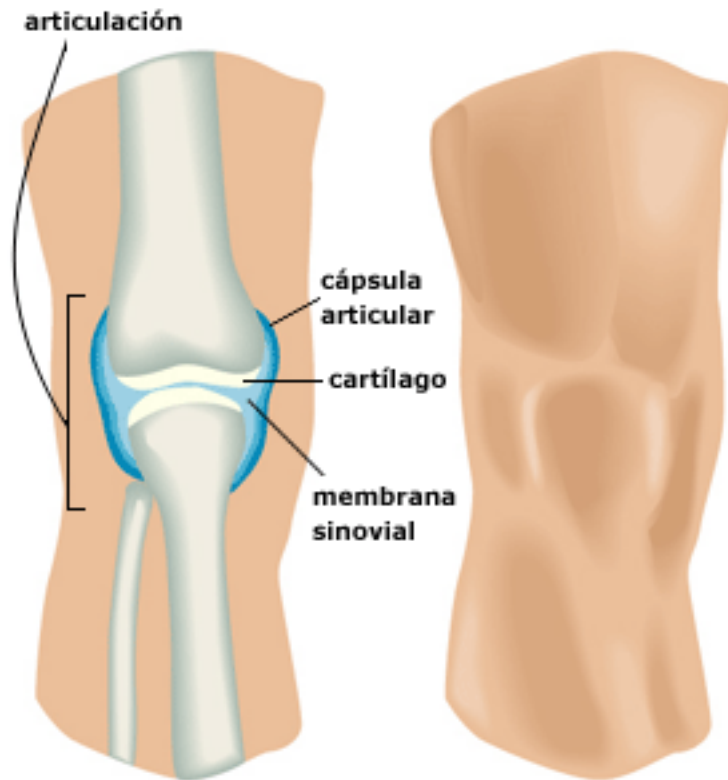


Hemartrosis aguda

- **Dolor, inflamación y limitación funcional**
- Las hemorragias articulares constituyen el 75-85% de todos los episodios hemorrágicos que se producen en el paciente con hemofilia grave o moderada
- Sin tratamiento cualquier paciente con hemofilia grave experimenta hemartrosis a partir de los 23 meses de edad
 - Desarrollará **artropatía** (por extravasación repetida de sangre en la articulación) a los **20- 30 años**
- Los pacientes graves pueden sufrir hasta 30-35 episodios al año
- Por orden de frecuencia la **rodilla, el codo y el tobillo** son las articulaciones más afectadas



Hemartrosis aguda



Localizaciones hemorrágicas más frecuentes

Localización	Características
Hemorragia articular (hemartrosis)	<u>Las más frecuentes.</u> Predominantemente en articulaciones con abundante tejido sinovial: codos, tobillos y rodillas.
Hemorragias mucosas	Revisten poca gravedad normalmente Hemorragia nasal, encías, dientes de leche..
Hemorragia cerebral	Graves, requieren tratamiento inmediato Generalmente aparece después de traumatismo pero también de manera espontánea
Hematomas musculares	Las lesiones musculares provocadas por la presencia de sangre crean una tendencia a provocar nuevas hemorragias en el musculo dañado.Hematoma del iliopsoas.Pseudotumor. Sd compartimental.
Hemorragia urinaria	No requieren tratamiento específico, pero si reposo e hidratación.
Hemorragia digestiva	Se ponen de manifiesto por la presencia de vómitos de sangre. Requiere tratamiento sustitutivo.



Figure 13. Suspected child abuse that turned out to be severe hemophilia.

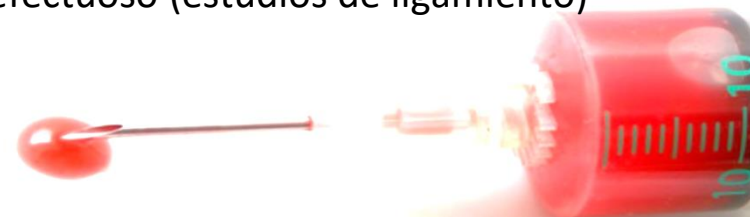


4. Diagnóstico de la hemofilia

- Análisis de sangre para realizar un **estudio de hemostasia**:

Test	Valores	Normal	Incrementado	Disminuido
<i>Tiempo de hemorragia</i>	<i>1-6 min</i>	<i>Hemofilia A y B</i>		
<i>TTPa</i>	<i>25-35 sg</i>		<i>Hemofilia A y B</i>	
<i>INR</i>	<i>11-15 sg</i>	<i>Hemofilia A y B</i>		
<i>FVIII</i>	<i>60-150%</i>			<i>Hemofilia A</i>
<i>FIX</i>	<i>60-100%</i>			<i>Hemofilia B</i>

- Confirmación del diagnóstico mediante **dosificación del FVIII o FIX**
- **Diagnóstico molecular**: consiste en la identificación del defecto o mutación en el gen o bien en la identificación del cromosoma que es portador del gen defectuoso (estudios de ligamiento)



Tratamiento: Productos

Reemplazo del factor VIII o FIX → Concentrados de factor

- **Plasmático:** Fraccionamiento a partir de plasma de donantes humanos sanos
- **FVIII /IX recombinante:** Inserción y expresión del gen del Factor en líneas celulares eucariotas para que produzcan el factor.
- 1^a ,2^a o 3^a generación
- Factores de vida media extendida: vida media más larga: 1.5 veces para FVIII, hasta 6 veces para FIX



Tratamiento de la Hemofilia

- **CONCENTRADOS DE FVIII**

Plasmático:Fandhi®

Recombinantes:

Advate®

Kogenate®

Refacto®

CONCENTRADOS DE FIX: Benefix®

DDAVP (Minurin®): hemofilia A/ enfermedad de VW

Acido tranexámico (Amchafibrin®):tópico/vo/iv



5.Tratamiento de la Hemofilia

Objetivo principal de la terapia:

- Prevenir la hemorragia
- Tratamiento de la hemorragia en sí, sus complicaciones y secuelas
- Mantener / restaurar la función articular
- Integrar a los pacientes en la vida social normal

Indicaciones :

- Se tratarán a demanda los **episodios hemorrágicos** espontáneos o traumáticos si la hemorragia es manifiesta **1C+**
- Se aplicará **terapia sustitutiva profiláctica** a niños y adolescentes con hemofilia grave con el fin de prevenir la artropatía hemofílica 1A
- Se aplicará terapia sustitutiva profiláctica en adultos con el fin de prevenir el desarrollo de artropatía y sus consecuencias **2C+**
- Se administrará tratamiento sustitutivo antes y después de la **intervenciones quirúrgicas 1C+**
- Se administrará terapéutica profiláctica temporal para períodos de mayor ejercicio físico o *stress* psíquico (rehabilitación, exámenes...)



Tratamiento: Profilaxis Primaria

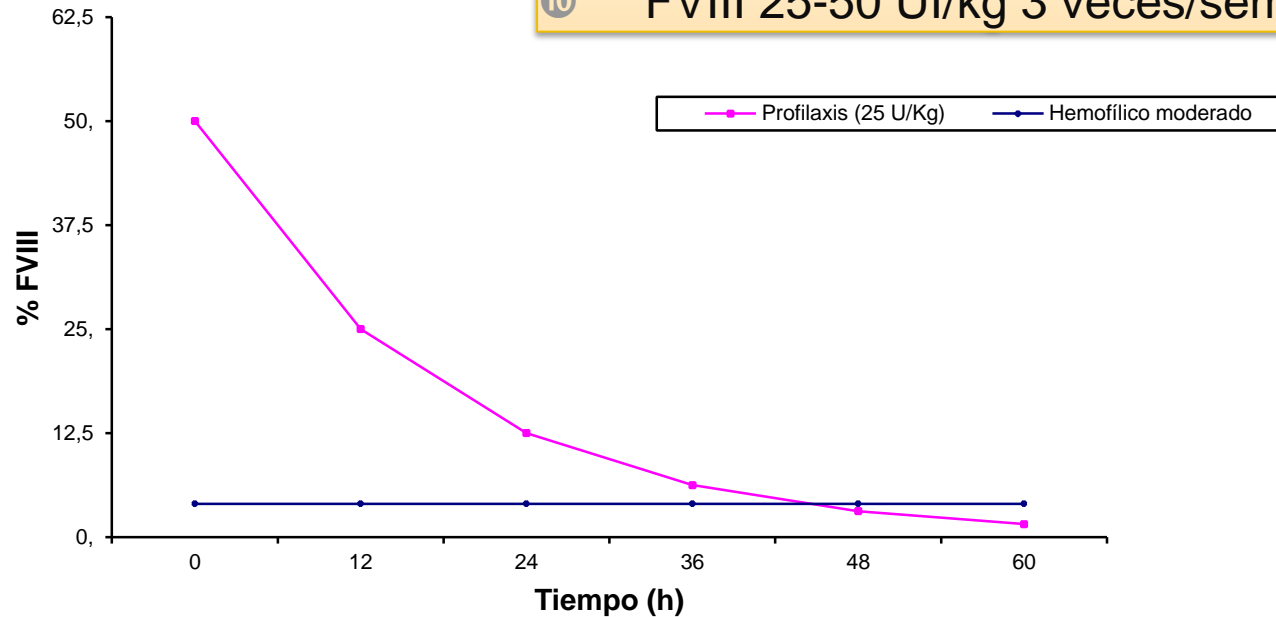
- La infusión continuada de FVIII 3 veces/semana en la HA o de FIX 2 veces/semana en la HB protege a los enfermos graves de las hemorragias espontáneas y el desarrollo de la artropatía hemofílica. Se busca mantener un nivel basal de FVIII que evite las hemorragias.(3%)
- Como el número de episodios hemorrágicos articulares que conducen al deterioro articular irreversible no es conocido es recomendable no demorar el inicio de la profilaxis tras la primera hemorragia intraarticular:
 - **Profilaxis primaria** : se inicia **antes de la aparición de la segunda hemorragia articular**
 - **Profilaxis secundaria** : comienza **tras 2 hemorragias articulares**
 - **Profilaxis terciaria**: **tras el inicio del daño articular**



Tratamiento Profiláctico

La administración periódica de FVIII o FIX puede mantener niveles superiores al 1%

⑩ FVIII 25-50 UI/kg 3 veces/semana



Tratamiento Profiláctico



10

Problemas:

Disponibilidad de productos

Coste del tratamiento

Accesos venosos

Infecciones y otras complicaciones de éstos

Inicialmente mala aceptación por parte del niño

Necesidad de colaboración de los padres



Posología del tratamiento con factor

1 UI = 100% de actividad del factor en 1 ml de plasma de donantes sanos

La administración de 1 UI/kg de peso:
↑ 2% actividad FVIII en plasma Vm 12h
↑ 1% actividad FIX en plasma Vm 24h



Dosis = Peso corporal (Kg) x Aumento de actividad F VIII (%) x 0,5
Peso corporal (Kg) x Aumento de actividad



Tratamiento a demanda

- **Duración:** hasta el cese de la hemorragia
- En los niños pequeños debe considerarse que la vida media es más corta, por lo que las dosis deben administrarse más frecuentemente; es necesaria la monitorización para el tratamiento de las hemorragias graves y en caso de intervención quirúrgica

Con la excepción de casos de hemorragia grave o cirugía mayor, los pacientes con hemofilia leve, se tratarán con DDAVP intravenoso a dosis de 0,3 µg/Kg o spray nasal	1C
---	----

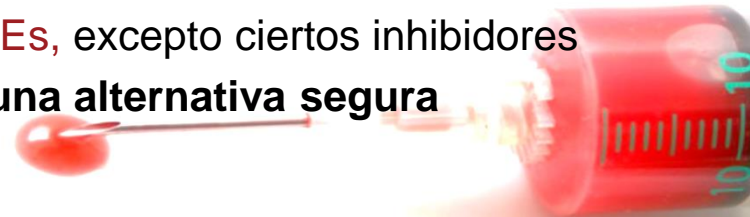
La dosis para tratamiento a demanda son:

<u>Indicación / Tipo Hemorragia</u>	<u>Dosis inicial media (UI/Kg)</u>	
Hemorragia en articulación y músculo	20-40	1C
Hemorragia grave	50-80	
Hemorragia en tejidos blandos	40-60	
• Grave o excesiva (cerebro, lengua, tunel carpiano, retro-peritoneal, femoral, parto, muscular)		
• Menor (piel o músculo)	15-30	
Hemorragia en mucosas y urogenital		
• Gastrointestinal y cavidad oral	30-60	
• Epistaxis	20-40	
• Hematuria	20-40	
Cirugía		
• Mayor o muy sangrante (ej: amigdalectomía)	50-80	
• Menor (ej: extracción dental, hernia)	25-40	



Principios del tratamiento de la Hemofilia

1. Las hemorragias agudas deben **tratarse cuanto antes**, preferentemente, dentro de las 2 horas de haberse producido. **Ante la duda, aplique el tratamiento**
2. Los pacientes suelen **reconocer los primeros síntomas de las hemorragias**, incluso antes de que se manifiesten los signos físicos; con frecuencia tienen una **sensación de cosquilleo o “aura”**
3. **Las venas deben tratarse con cuidado**, ya que constituyen las líneas vitales de una persona con hemofilia.
4. Los pacientes deben **evitar aquellas actividades en las que podrían producirse traumatismos**
5. Si la hemorragia no cesa a pesar del tratamiento adecuado, deberá medirse el nivel del factor de coagulación y realizarse una **prueba de inhibidores**.
6. Debe **evitarse el uso de medicamentos que afecten la función plaquetaria**, particularmente el ácido **acetilsalicílico (AAS)** y los **AINEs**, excepto ciertos inhibidores **COX-2**. El uso de analgésicos como **paracetamol es una alternativa segura**



Tratamiento del dolor

Es común que los pacientes de hemofilia sufran dolores agudos y crónicos. Para poder aplicar el tratamiento correspondiente, es fundamental hacer una evaluación correcta de la causa del dolor

Dolor provocado por el acceso venoso:

1. En algunos niños puede ayudar la aplicación de un spray o crema anestésica local en la zona del acceso venoso.

Dolor provocado por una hemorragia articular o muscular:

1. Administrar el factor tan pronto como sea posible para detener la hemorragia.
2. Recurrir a medicamentos para controlar el dolor. → Ver tabla
3. Colocar paquetes fríos o inmovilizar la zona, colocar entablillados y recurrir al uso de muletas.

Dolor provocado por artropatía hemofílica crónica:

1. El tratamiento incluye un entrenamiento funcional, adaptaciones y una correcta analgesia
2. Debe evitarse el uso de otros anti-inflamatorios no esteroides (AINE). Los inhibidores COX-2 cumplen una función importante en estos casos.
3. Si el dolor resulta inhabilitante, puede recurrirse a la cirugía ortopédica.
4. Los pacientes que presenten dolores persistentes deben derivarse a un equipo de tratamiento especializado en el dolor.

Tratamiento del dolor

Nunca administrar Acido Acetil Salicilico (Aspirina®) por su efecto antiagregante plaquetario. El Ibuprofeno tampoco se recomienda.

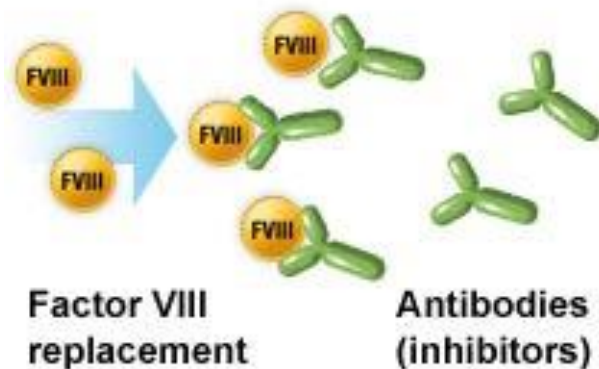
1	<i>Paracetamol/acetaminofén</i> <i>Si no resultan eficaces:</i> ↓
2	Inhibidor COX-2 (por ej., celecoxib, meloxicam, nimesulida, entre otros; ○ Paracetamol/acetaminofén + codeína (3 a 4 veces por día) ○ Paracetamol/acetaminofén + tramadol (3 a 4 veces por día)
3	Morfina: utilice un producto de liberación lenta con un rescate de liberación rápida. Aumente el producto de liberación lenta si el de liberación rápida se utiliza más de 4 veces por día

TABLA: Estrategias para el manejo del dolor en pacientes con hemofilia



6. Complicaciones: inhibidores

- El desarrollo de **un inhibidor es la complicación más importante** del tratamiento sustitutivo en el paciente con hemofilia
- Se trata de una inmunoglobulina (la más común es la de tipo Ig G4) que **se une a los dominios funcionales del FVIII e impide la interacción con los factores de la coagulación**
- Aparece tras las primeras exposiciones al factor (10-12 días de exposición)
- Frecuencia del 20-30% en los pacientes con hemofilia A grave



Inhibitors are antibodies that prevent factor VIII replacement therapy from controlling bleeding in people with hemophilia A.

Tratamiento de los Inhibidores

Controlar/ tratar los episodios hemorrágicos

- Bajo título de inhibidor o bajos respondedores (< 5 U.B.)
Concentrados factor VIII a altas dosis
- Alto título de inhibidor o altos respondedores (> 5 U.B.)

CCPA (Feiba®)

rFVIIa (Novoseven®)

Borrar el inhibidor: InmunoTolerancia (ITI)

La obtención de tolerancia inmune se aborda administrando de forma regular FVIII o FIX a lo largo de un periodo que abarca desde pocos meses hasta 2 años o más.



Futuro de la Hemofilia

Nuevas Moléculas / Nuevas Formulaciones

- **Perfil farmacocinético más favorable** → “*long-acting forms*”: Elocta[®], Adinovi[®]
- **Nuevas dianas terapéuticas en la coagulación:**

Emicizumab (Hemlibra[®]): Anticuerpo que mimetiza al FVIII; se une al FIX y al FX, activando al segundo. Via SC

Concizumab, fitusiran: inhiben factores anticoagulantes o la fibrinólisis. En ensayo clínico.

Terapia génica:

Transferencia del gen del Factor al sujeto, para su posterior expresión



ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Déficit de factor Von Willebrand:

- Es la coagulopatía más frecuente: 1/1000; hasta 1/100 tienen niveles bajos de FVW.
- El grupo (0) tiene valores más bajos que los grupos A o B
- Interviene en:
 - **hemostasia primaria:** adherencia de las plaquetas al endotelio
 - **hemostasia secundaria:** transporta el FVIII



ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Tipo I: déficit parcial de FVW

Tipo II : FVW disfuncionante

Tipo III: déficit total de FVW

Herencia:AD los tipos I y II. AR el tipo III

Clínica hemorrágica cutáneo-mucosa:sangrado tras extracciones dentarías, epistaxis, sangrados menstruales



ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

TRATAMIENTO:

- **DDAVP (Minurin®):** 0.3 mcg/kg cada 12h x 3 dosis
- **Concentrado de FVW-FVIII:**
 - Hemate-P®**
 - Fandhi®**
- **Acido tranexámico : Amchafibrin®, tópico/ vo/iv**

