

HEMOFILIA LEVE

Edición revisada

Sam Schulman

Departamento de Medicina
McMaster University
Hamilton, Ontario, Canadá



FMH

50

AÑOS MEJORANDO EL
TRATAMIENTO PARA TODOS

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
Fédération mondiale de l'hémophilie
World Federation of Hemophilia

Índice

Introducción	1
Clasificación.....	1
Epidemiología	1
Esperanza de vida	2
Diagnóstico	2
Diagnóstico de laboratorio	2
Diagnóstico diferencial.....	3
Base molecular de la hemofilia leve	4
Hemofilia A	4
Hemofilia B.....	5
Tratamiento	6
Hemofilia A	6
Hemofilia B.....	7
Seguimiento.....	7
Inhibidores	7
Calidad de vida	8
Conclusión	8
Referencias	9

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), 2006; revisado 2012.

© World Federation of Hemophilia, 2012

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

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

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

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

Editor de la serie *Tratamiento de la hemofilia*
Dr. Johnny Mahlangu

HEMOFILIA LEVE

Edición revisada

Introducción

Esta monografía aborda las formas leves de la hemofilia A y la hemofilia B, desde la base epidemiológica y molecular, pasando por el diagnóstico y las opciones de tratamiento disponibles. Se enfatizan las características particulares de la forma leve. Por lo tanto, el tratamiento con concentrados de factor, por ejemplo, sólo se mencionará brevemente.

Clasificación

Una clasificación tradicional define la gravedad de la hemofilia en tres formas:

- Forma grave – concentración de factor <0.01 UI/ml (<1% de lo normal).
- Forma moderada – concentración de factor de 0.01 a 0.05 UI/ml (1 a 5% de lo normal).
- Forma leve – concentración de factor de >0.05 a 0.40 UI/ml (más de 5 a 40% de lo normal).

Esta definición fue publicada por el subcomité sobre factor VIII y factor IX del Comité Científico y de Normalización de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia [1].

No obstante, el límite superior para la hemofilia leve es particularmente vago y, en diversas publicaciones, podría variar de 0.25 UI/ml (25%) hasta 0.50 UI/ml (50%), el cual es el límite inferior del rango normal. Entre más amplio sea el rango de la definición de hemofilia leve, mayor será la proporción de mujeres que se incluya dentro del mismo. Por ejemplo, en un estudio en el que se usó la definición de 5 a 50 por ciento de las concentraciones normales de factor para determinar la hemofilia leve, la proporción de mujeres fue 10 por ciento [2]. Las mujeres, que generalmente son portadoras de la hemofilia, tienen el mismo riesgo de padecer hemorragias que un varón con hemofilia leve con la misma concentración de factor. Las portadoras

informan sobre mucho más episodios hemorrágicos que las no portadoras, desde heridas leves hasta hemorragias posteriores a procedimientos invasores, y su tendencia hemorrágica está inversamente correlacionada con sus concentraciones de factor [3].

Epidemiología

La prevalencia de la hemofilia en países donde hay herramientas de diagnóstico disponibles es de cerca de una en 10,000 personas. La proporción de quienes presentan hemofilia leve varía entre países, al paso del tiempo dentro del mismo país, y entre los dos tipos de hemofilia (A y B). En gran medida, esta variación depende de los recursos disponibles y de la conciencia que los médicos tengan sobre la hemofilia. En el *Sondeo Anual 2004* de la Federación Mundial de Hemofilia, la proporción de pacientes diagnosticados con hemofilia leve (34 por ciento) fue cercana a la proporción de pacientes diagnosticados con hemofilia grave (43 por ciento) en países con un producto interno bruto (PIB) per cápita de más de 10,000 dólares estadounidenses. En países con un PIB per cápita menor a 2,000 dólares estadounidenses, la proporción de pacientes con hemofilia leve (18 por ciento) fue claramente menor que la de pacientes con hemofilia grave (50 por ciento).

En un sondeo sueco de todos los pacientes con hemofilia, la proporción de casos confirmados de hemofilia leve se incrementó de 35 por ciento en 1960 a 54 por ciento en 1980 [4]. En este caso, el cambio se debió al incremento en la conciencia sobre la enfermedad y a investigaciones familiares, más que a un cambio en el PIB. En un sondeo de 147 centros de tratamiento de hemofilia a escala mundial, la prevalencia de la forma leve entre pacientes con hemofilia A fue del 32 por ciento [5]. En países pequeños, cuyo mejor ejemplo probablemente sea Islandia, la distribución puede desviarse considerablemente [6].

Esperanza de vida

La evolución del trastorno es obviamente menos grave en casos de hemofilia leve, en comparación con casos de hemofilia grave y, por lo tanto, la esperanza de vida es muy cercana a la de la población normal. Si bien se describió una impresionante mejoría en la esperanza de vida de pacientes suecos con hemofilia grave del periodo comprendido entre 1831 y 1920 (11 años), hasta el periodo entre 1960 y 1980 (57 años), dicha comparación no puede efectuarse en el caso de la hemofilia leve debido a la falta de información sobre el periodo más temprano. Sin embargo, durante el periodo 1960-1980, la esperanza de vida fue de 72 años para pacientes con hemofilia leve, en comparación con 75.5 años para la población normal [7].

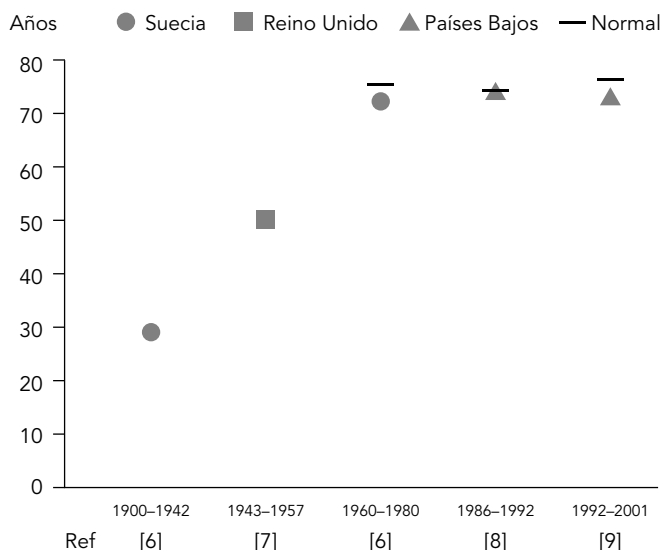
Este positivo panorama cambió drásticamente con el surgimiento de las infecciones virales transmitidas por transfusiones, que afectaron a pacientes con todas las formas de hemofilia. En el Reino Unido, la tasa de fallecimientos de personas con hemofilia leve o moderada, que era de cuatro por cada 1,000 durante el periodo de 1977 a 1984, se incrementó a 85 por cada 1,000 en pacientes con hemofilia y seropositivos al VIH durante 1991-1992 [8]. La figura 1 muestra la mejoría general en la esperanza de vida durante el siglo pasado para pacientes con hemofilia leve, derivada de estudios en Suecia [7], el Reino Unido [8] y los Países Bajos [9, 10].

Durante las pasadas dos décadas, las principales causas de muerte en pacientes con hemofilia leve han sido infecciones por hepatitis C y por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), similares a las causas de muerte de pacientes con hemofilia grave [10-13]. Por otro lado, la hemofilia ofrece una protección parcial contra la muerte por causas cardiovasculares [10], aunque en un estudio la prevalencia de cardiopatía isquémica fue mayor en casos de hemofilia leve (3.4 por ciento) que en casos de hemofilia moderada (0.7 por ciento) o hemofilia grave (0.4 por ciento) [14].

Diagnóstico

El diagnóstico de la hemofilia leve con frecuencia se realiza como parte de una investigación familiar, como ocurrió en el caso del 64 por ciento de los pacientes diagnosticados en dos centros de Estados Unidos, por ejemplo

FIGURA 1. Mejoría en la esperanza de vida de personas con hemofilia (1900-2001)



[2]. En los otros casos de este estudio, el diagnóstico se realizó después de uno o varios episodios hemorrágicos a una mediana de edad de 5.5 años. Entre éstos últimos, los episodios hemorrágicos que se presentaban eran hematemesis, hemorragias articulares o en tejidos blandos, o hemorragia prolongada posterior a una cirugía en boca o nariz.

En un estudio francés reciente, el diagnóstico de hemofilia leve ya se había efectuado a una edad de 2.4 años [15]. Sin embargo, de vez en cuando se diagnosticará hemofilia leve a personas de edad avanzada, como resultado de una investigación originada por complicaciones hemorrágicas posteriores a una cirugía o extracción dental.

En pacientes con hemofilia leve las hemorragias rara vez son espontáneas. De hecho, en la investigación estadounidense antes mencionada, 92 por ciento de las hemorragias se desencadenaron por traumatismos [2]. El tipo de hemorragia fue menos frecuente en la articulación (30 por ciento) que en tejidos blandos (53 por ciento).

Diagnóstico de laboratorio

A los pacientes que son estudiados por una diátesis hemorrágica generalmente se les realizan estudios de conteo plaquetario, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de protrombina, tiempo de sangrado y/o la prueba del analizador de la función plaquetaria (PFA-100). Sólo el TTPA podría ser anormalmente prolongado

en pacientes con hemofilia leve, aunque esto depende de la sensibilidad del reactivo y de la concentración del factor deficiente [16]. La estandarización del método es crucial para obtener resultados confiables y replicables [17]. Muchos laboratorios de centros de tratamiento de hemofilia fallaron en el diagnóstico de la hemofilia leve usando el TTPA [18].

Por lo tanto, en caso de sospecha clínica, debe realizarse una prueba de factor, aun si no hubiera un TTPA prolongado. Desafortunadamente, aún con una prueba de factor VIII (FVIII) de rutina, los resultados del diagnóstico clínico pueden variar. En un estudio en el Reino Unido, en el que se distribuyeron a un gran número de centros tres muestras de plasma de pacientes con hemofilia A que no habían recibido tratamiento, una muestra con una concentración media de 5.8 por ciento generó un rango de 1.5 a 36 por ciento [19]. Los resultados más precisos se obtuvieron de centros de atención integrales. Por ende, es importante que todo centro participe en un programa de aseguramiento de la calidad para las pruebas de factor VIII y IX, y que también actúe y mejore su desempeño en caso de que el resultado no se apegue a lo esperado. La FMH desempeña un papel activo a este respecto, apoyando la participación en dicho esquema de aseguramiento de la calidad de centros que forman parte de un proyecto auspiciado por la FMH, el Esquema Internacional de Valoración Externa de la Calidad (IEQAS por sus siglas en inglés).

Hay otros problemas en el diagnóstico de la hemofilia leve usando una prueba de factor en el caso de ciertos defectos moleculares, como se describe a continuación (véase 'Base molecular de la hemofilia leve' en la página 4). Asimismo,

la reacción de fase aguda posterior a una cirugía o la enfermedad inflamatoria incrementarán temporalmente la concentración de FVIII, la cual también aumenta con la edad, pero es menor en personas cuyo grupo sanguíneo es O [20, 21].

Diagnóstico diferencial

La hemofilia A leve tiene que diferenciarse de la enfermedad de von Willebrand (EVW) leve. Esta última con frecuencia se caracteriza también por concentraciones reducidas de FVIII, pero además puede haber un tiempo de sangrado prolongado, un tiempo de cierre prolongado en el instrumento PFA100 y –por supuesto– una reducción en la concentración plasmática de factor von Willebrand (FVW), la cual puede medirse como antígeno, cofactor de ristocetina, actividad de fijación del colágeno, capacidad de fijación del FVIII, formación de multímeros, etc. El diagnóstico diferencial más difícil es el de la variante von Willebrand Normandy (EVW tipo 2N) [22]. Como en la hemofilia A leve, la concentración de FVIII generalmente se encuentra entre 5 y 30 por ciento, sin un tiempo de sangrado prolongado o concentración plasmática de FVW reducida, y el cuadro clínico podría ser similar. Las diferencias entre los dos trastornos se muestran en el cuadro 1.

Obviamente, un problema similar puede ocurrir si el defecto se encuentra al otro extremo de la unión; por ejemplo, en la molécula de FVIII en su sitio de fijación al FVW en el dominio C1. En el cuadro 2 se presentan tales variantes, según la mutación y el efecto resultante en la fijación al FVW. Estos pacientes también presentan una reducción en la secreción de FVIII funcional, y por definición también padecen hemofilia A.

CUADRO 1. Características de la hemofilia leve en comparación con la EVW tipo 2N

	Hemofilia A leve	Enfermedad de von Willebrand tipo 2N
Herencia	Vinculada al cromosoma X	Autosómica recesiva
Mutación	Gene del F8	Gene del FVW*
Capacidad de fijación del FVW al FVIII	Normal	Reducida
Respuesta a la desmopresina	Buena	Efecto más corto
Respuesta al concentrado de FVIII	Buena	Buena sólo si el concentrado tiene FVW

* El resultado de la mutación en el gene del FVW responsable de la EVW tipo 2N es la sustitución de un aminoácido en la parte N-terminal de la molécula de FVW, donde se ubica el sitio de fijación del FVIII.

CUADRO 2. Mutaciones del gene del F8 y efectos en la afinidad por el FVW

Mutación en el gene del FVIII	Reducción de la afinidad por el FVW
Ile2098Ser	8 veces
Ser2119Tyr	80 veces
Arg2150His	3 veces

Otro diagnóstico diferencial es la deficiencia combinada de factor V (FV) y FVIII. Nuevamente, las concentraciones de FVIII son como las de la hemofilia A leve, pero la herencia de la deficiencia combinada es autosómica. El defecto no se encuentra ni en el gene del F5 ni en el del F8, sino en una de las proteínas “chaperonas” necesarias para el procesamiento postranslacional y la secreción celular de estos dos factores de coagulación estructuralmente similares. El diagnóstico evidentemente se verifica midiendo también la concentración de FV. Generalmente, las concentraciones tanto de FV como de FVIII se encuentran en el rango del 5 al 50 por ciento.

La hemofilia B leve debe diferenciarse de trastornos caracterizados por la deficiencia combinada de factores dependientes de la vitamina K (además del FIX, también factores VII, X y protrombina [FII]). Esta puede adquirirse debido a una deficiencia de vitamina K, a enfermedad hepática o al uso de medicamentos antagonistas de la vitamina K como la warfarina; también podría ser congénita debida una mutación en el gene de la γ -glutamyl-carboxilasa o de la epóxido-reductasa de la vitamina K. La hemofilia grave a veces se relaciona con un fenotipo leve, más comúnmente observado en la hemofilia B que en la hemofilia A, y la base genética son mutaciones no amorfas o nulas [23].

Base molecular de la hemofilia leve

Hemofilia A

En un estudio de 101 pacientes con hemofilia A leve o moderada, la mayoría de los cuales no tenían parentesco, Schwaab et al describieron mutaciones de aminoácido subyacentes en 86 por ciento de los pacientes [24]. Estas mutaciones pueden generar una disminución en la síntesis, procesamiento, secreción o estabilidad del FVIII;

deficiencias en la activación de la trombina; alteraciones en la interacción con el FVW o con el FIX; o menor fijación a los fosfolípidos.

Una minoría de los pacientes presentaba un defecto mucho más pronunciado en la actividad del FVIII que la cantidad de antígeno del FVIII circulante, lo que se conoce como proteína interreactiva (*Cross Reacting Material* o CRM en inglés) positiva. Una explicación de este fenómeno se encontró en pacientes con mutaciones que producían un cambio en la carga eléctrica del dominio A2 de la molécula de FVIII. Esto generaba una degradación más rápida del FVIII activo [25], de modo que aunque se producen y secretan cantidades normales de FVIII, su actividad disminuye más rápidamente durante la prueba. Esta mutación también parece estar relacionada con discrepancias en las pruebas de factor de una y dos fases, usadas para medir el FVIII.

En la mutación Tyr346Cys se ha observado el fenómeno inverso, con mayores concentraciones en las pruebas de factor de dos fases, lo cual probablemente se relacione con una activación más eficiente del FVIII con el mayor tiempo de incubación con la trombina en la prueba de dos fases. En el cuadro 3 se enumeran algunas de las mutaciones identificadas y su efecto en las pruebas. Generalmente, las mutaciones con más altas concentraciones medidas en la prueba de dos fases que en la prueba de una fase parecen tener un fenotipo extremadamente leve, hasta casi definir los bajos resultados de la prueba de una fase como errores de laboratorio.

En el caso de algunos pacientes en los que no se detecta mutación alguna mediante secuenciación del ADN se han identificado variaciones intrónicas serias [36]. Estas variaciones podrían causar la hemofilia mediante la generación de nuevos sitios de empalme con codones de terminación prematuros. En raras ocasiones se han identificado mutaciones causantes de hemofilia A leve en la región promotora del FVIII [37].

En ciertas regiones geográficas puede prevalecer una mutación entre pacientes con hemofilia leve, debido a un efecto fundador común. Dicho efecto se ha descrito en Islandia [6]. Otro ejemplo es el norte de Italia, donde 32 por ciento de los pacientes tienen una duplicación del exón 13 en el gene del F8, lo que produce una molécula inactiva y debería causar hemofilia grave. Sin embargo,

CUADRO 3. Mutaciones del F8 y su efecto en las pruebas de factor de coagulación

Mutación	Dominio del FVIII	Prueba de una fase	Prueba de dos fases	Función
<i>Índice elevado una fase/dos fases</i>				
Pro264Leu [26]	A1	14–30%	5–16%	↑Disociación de A2
His281Asn [26]	A1	38%	25%	No descrita
Ala284Glu [27,28]	A1	38%	10%	↑Disociación de A2
Ser289Leu [27,28]	A1	33%	9%	↑Disociación de A2
Arg527Trp [29]	A2	27%	13%	No descrita
Arg531His [25,30]	A2	36%	19%	↑Disociación de A2
Arg531Cys [31]	A2	8–20%	3–8%	↑Disociación de A2
Asn694Ile [30,32]	A2	5–30%	2–10%	↑Disociación de A2
Arg698Leu/Trp [27,30]	A2	28–35%	6–15%	↑Disociación de A2
Arg1749His [26,33]	A3	71%	32%	No descrita
Phe1785Leu [26]	A3	21%	13%	No descrita
Ser1791Pro [29]	A3	19–32%	5–9%	No descrita
Leu1932Phe [27]	A3	19%	7%	No descrita
His1954Leu [34]	A3	106%	18%	↑Disociación de A2
Leu1978Phe [29]	A3	10%	2–4%	No descrita
<i>Índice bajo una fase/dos fases</i>				
Tyr346Cys [35]	a1	34%	110%	Efectos complejos
Ile369Thr [26]	a1	9–20%	74–105%	Activación retrasada
Glu720Lys [26]	a2	30–39%	99–115%	No descrita
Arg1689His [29]	A3	25%	99–111%	No descrita *
Phe2127Ser [26]	C1	3–25%	18–124%	No descrita

* 4 pacientes casi no presentaron hemorragias

debido a un fenómeno llamado “salto de exón”, uno de los exones 13 gemelos algunas veces no es leído (empalme alterno) lo cual genera unas cuantas moléculas normales de FVIII y, por ende, un fenotipo de hemofilia leve [38].

Hemofilia B

Se calcula que en el 97 por ciento de los pacientes con hemofilia B leve, el defecto subyacente es una mutación de aminoácido [39]. Estas mutaciones pueden causar una interacción reducida con el factor tisular del FVII y por lo tanto una activación reducida del FIX [40], decremento en la actividad debido a una afinidad reducida por el FVIII [41], o actividad reducida si la sustitución

del aminoácido se encuentra en el dominio catalítico [42], la cual es una mutación común entre la población Amish. Las mutaciones en la porción carboxiterminal del FIX (residuos 403-415) generan una secreción deficiente de factor desde el hepatocito [43], aunque las moléculas secretadas funcionan normalmente.

El tipo de mutación más espectacular en el gene del F9 produce bajas concentraciones de FIX hasta la pubertad y, a partir de entonces, un incremento del 5 por ciento por año, hasta un máximo cercano al 60 por ciento. A esto se le conoce como hemofilia B Leyden y fue descrito por primera vez en 1982 por un grupo holandés [44].

Debe señalarse que aun en un niño normal hay un incremento de la actividad del FIX paralelo a la maduración del hígado, aunque en este caso el valor de referencia es cercano al 50 por ciento, y un incremento considerable tiene lugar durante los primeros cinco años de vida, con un segundo incremento durante la pubertad (Fig. 2).

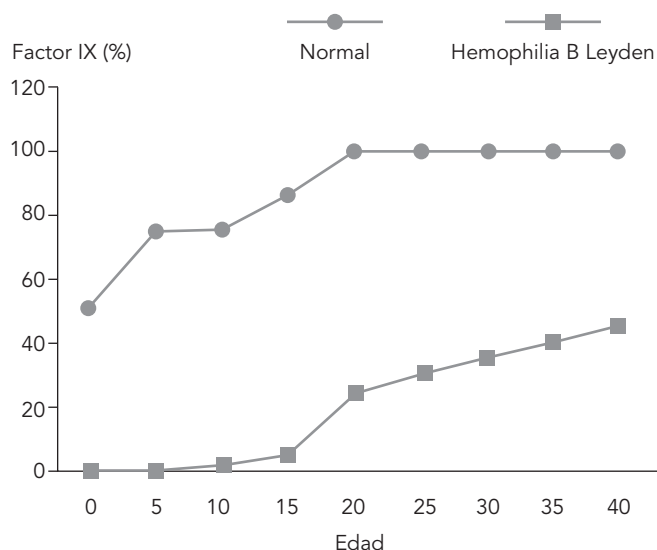
Las mutaciones puntuales relacionadas con la hemofilia B Leyden se han identificado en la región promotora en el nucleótido -20, -6 y -5, y en el exón 1 en el nucleótido +8 y +13. La región promotora del F9 tiene un sitio de fijación para el factor nuclear de hepatocitos 4 (HNF-4), un factor de transcripción en la superfamilia de receptores de hormonas esteroides [45]. En la hemofilia B Leyden, la fijación del HNF-4 a esta región promotora está afectada y por lo tanto también lo está la transactivación del FIX. Esto se supera parcialmente durante la pubertad, con el incremento en las concentraciones de testosterona.

Tratamiento

En casos de cirugía mayor o traumatismo, el uso de concentrados de factor también es vital en pacientes con hemofilia leve. Los principios son los mismos que para los pacientes con hemofilia grave, con concentraciones objetivas idénticas y la necesidad de dosis frecuentes de infusiones rápidas, por lo menos inicialmente. La dosis necesaria para alcanzar esta concentración objetivo, ya sea administrada como infusiones rápidas o como infusión continua, obviamente disminuye conforme se incrementa el valor de referencia del factor deficiente. No obstante, en el caso de pacientes con hemofilia leve hay otras opciones de tratamiento.

Para intervenciones menores en pacientes con concentraciones de factor en el rango superior de la hemofilia leve (aproximadamente 20 por ciento de concentración del factor) el tratamiento con un inhibidor de la fibrinólisis podría ser suficiente. Este método, por ejemplo usando ácido tranexámico (20 mg/kg por vía oral o 10 mg/kg por vía intravenosa cada ocho horas), debería utilizarse en caso de cualquier cirugía que afecte membranas mucosas. Para extracciones dentales, un enjuague bucal (del tipo "chasquear y tragar") con ácido tranexámico es eficaz y seguro (consulte la monografía No. 40 de la FMH, de la serie Tratamiento de la hemofilia, titulada *Directrices para el tratamiento odontológico de pacientes con trastornos de*

FIGURA 2. Comparación del incremento en la concentración de factor IX con la edad, entre pacientes con hemofilia B Leyden y la población normal



la coagulación hereditarios). No deberían usarse inhibidores de la fibrinólisis en casos de hematuria debido al riesgo de coágulos y obstrucción en el uréter.

Hemofilia A

En la hemofilia A leve, una importante alternativa a los concentrados de factor es la desmopresina (DDAVP). Hace 30 años, el doctor Pier Mannucci descubrió que la desmopresina eleva la concentración basal de FVIII cerca de tres veces y que es una estrategia útil para proporcionar hemostasia durante intervenciones quirúrgicas en pacientes con este trastorno [46]. El consiguiente y consistente uso de esta forma alterna de tratamiento evitó que muchos pacientes italianos con hemofilia A leve se contagiaron con infecciones virales transmitidas por la sangre a finales de los años setenta y principios de los ochenta.

Para el tratamiento adecuado de episodios menores debería lograrse una concentración de FVIII de por lo menos 30 por ciento después de la infusión o la inyección, pero en el caso de cirugía mayor la concentración debería estar por arriba del 50 por ciento. La dosis (0.3 mg/kg) se administra de preferencia por vía subcutánea una hora antes de la intervención y podría tener que repetirse cada ocho a 24 horas, dependiendo de la magnitud de la cirugía. No obstante, dosis repetidas podrían causar retención de líquidos con hiponatremia, y convulsiones en pacientes sensibles (niños, y mujeres al momento

del parto). El efecto de la desmopresina también podría disminuir después de varias dosis, un fenómeno conocido como taquifilaxia.

La semivida del FVIII liberado es de 5-8 horas. Dado que la elevación del FVIII es muy variable en los pacientes (aunque reproducible en algunos casos), debería realizarse una prueba a cada paciente para evaluar su respuesta de la manera más adecuada en relación con el diagnóstico. En una población de 62 pacientes con hemofilia leve, 47 por ciento respondió a la desmopresina duplicando la concentración de factor VIII y con una concentración pico mayor al 30 por ciento [47]. Los factores pronósticos de una buena respuesta fueron valores iniciales mayores y mayor edad. En otro estudio con 74 pacientes, la mutación en el gene del FVIII también se identificó como factor de pronóstico [48]. De manera específica, pacientes con hemofilia leve sin mutaciones detectables del FVIII no presentan una buena respuesta a la desmopresina [49], al igual que pacientes con la mutación -257T>G en la región promotora del FVIII [37].

También es posible la administración por vía intranasal, pero se necesitan dosis mayores.

La desmopresina puede ser útil en pacientes con hemofilia A leve y un inhibidor [50], ya que los anticuerpos podrían no inhibir el FVIII endógeno o por lo menos no en el mismo grado en que inhiben el FVIII.

Otras opciones de tratamiento son el concentrado de complejo de protrombina activado o el factor VII activado recombinante. Para la erradicación del inhibidor, el rituximab es considerablemente más eficaz en pacientes con hemofilia leve, en comparación con los que padecen hemofilia grave, con una tasa de éxito de 75 por ciento contra 43 por ciento [51].

Hemofilia B

También se ha informado de un pequeño pero certero beneficio de la desmopresina en pacientes con hemofilia B leve. Si bien la concentración de FIX no se incrementó considerablemente (1.4 veces), se redujo el TTPA, pudiendo realizarse cirugía odontológica con buenos resultados [52]. Esto probablemente se debe a la compensación de mayores concentraciones de FVIII y FVW. Debe enfatizarse que este efecto de la desmopresina de ninguna manera ha sido tan bien documentado como su efecto en

la hemofilia A, y que es de una magnitud mucho menor en casos de hemofilia B.

En pacientes con hemofilia B Leyden se han tratado de anticipar los efectos de la pubertad mediante el uso de esteroides anabólicos [53], pero esta no es una alternativa recomendable debido a múltiples efectos secundarios.

Seguimiento

Los pacientes con hemofilia leve no deberían dejar de recibir seguimiento después del diagnóstico. Si bien los intervalos entre visitas médicas pueden ser mayores que en casos de hemofilia grave, es indispensable la evaluación del paciente cada dos o tres años. Durante la visita se recopila el historial de hemorragias, se realizan un examen físico (especialmente para identificar artropatías) y un análisis de laboratorio para identificar complicaciones de transfusiones previas (marcadores virales, inhibidor de factor), y se proporciona información al paciente y/o sus familiares. Esta información debería incluir signos y síntomas típicos de hemorragias comunes y peligrosas, así como la respuesta y el tratamiento adecuados. Es útil enseñar a los pacientes con hemofilia A leve que padecen hemorragias por lo menos una vez al año a autoinyectarse desmopresina.

Inhibidores

También pueden aparecer inhibidores en casos de hemofilia leve, por lo general después de una exposición intensa a concentrados de factor [54]. Ha surgido la sospecha de que la infusión continua de concentrados de factor podría ser más riesgosa a este respecto que las inyecciones rápidas [54, 55].

Se ha informado que, en algunas poblaciones, la incidencia acumulativa de inhibidores en pacientes con hemofilia A leve es de 3 a 13 por ciento para la edad de 33 años. Estos pacientes a menudo presentan mutaciones de aminoácido con cambios conformacionales en el sitio del epítipo antigénico en la superficie de la molécula. Las mutaciones más comunes que generan un inhibidor son Arg593Cys y Trp2229Cys. Los pacientes con estas mutaciones tienen 40 por ciento de riesgo de presentar un inhibidor [56]. En 60 por ciento de estos pacientes, la tolerancia ocurre

de manera espontánea aproximadamente nueve meses después de la aparición del inhibidor, aunque entre tanto éste puede provocar hemorragias graves y hasta la muerte. Los inhibidores en pacientes con hemofilia B leve son extremadamente poco comunes.

Calidad de vida

Los pacientes con hemofilia leve informan de una mejor calidad de vida relacionada con la salud (HR-QoL por sus siglas en inglés) que los que padecen hemofilia grave [57, 58]; sin embargo, en varios estudios estos niveles eran menores que los de la población normal [58-60]. Esto solo se explica parcialmente por las infecciones virales transmitidas por transfusiones [59]. Un factor más importante pareciera ser el daño articular resultado de hemartrosis previas [60]. Una vez más, lo anterior enfatiza la importancia del un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.


Conclusión

La hemofilia leve es un diagnóstico desatendido. Los pacientes con formas leves de la hemofilia por lo general no han recibido el mismo grado de atención médica que los que padecen formas graves de la enfermedad. Si bien sería justificable hasta cierto punto, con no poca frecuencia esto ha generado graves descuidos. Uno de los

primeros informes ocurrió en 1964, sobre un varón de 18 años con un diagnóstico tardío posterior a una hemartrosis causada por traumatismo que terminó por provocar una infección, osteomielitis y una septicemia que puso en peligro su vida, y que hizo necesaria la amputación de la pierna a la altura de la articulación de la cadera [61].

Un estudio de todos los pacientes suecos con hemofilia en 1982 demostró la irónica situación de que la mortalidad por hemorragias en el sistema nervioso central era mayor entre los pacientes con hemofilia leve que en aquellos con hemofilia grave [62]. Más recientemente, en un estudio belgo-francés se identificaron hemorragias intracraneales en 83 pacientes con hemofilia grave, con resultados mortales en 17 de ellos (20 por ciento); y en 40 pacientes con hemofilia leve, con resultados mortales en 10 de ellos (25 por ciento).

Las portadoras de hemofilia con concentraciones de factor dentro del rango de la hemofilia leve deberían recibir el diagnóstico de hemofilia leve dado que está muy difundido el concepto de que los varones padecen el trastorno, mientras que las mujeres “solo” son portadoras.

Es sumamente importante difundir el conocimiento sobre la hemofilia leve, mantener a los pacientes informados y actualizados mediante visitas médicas periódicas, así como implementar las herramientas de diagnóstico y las modalidades de tratamiento adecuadas. 

Referencias

- White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85:560.
- Venkateswaran L, Wilimas JA, Jones DJ, et al. Mild hemophilia in children: prevalence, complications, and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20:32-35.
- Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006; 108:52-56.
- Larsson SA, Nilsson IM, Blomback M. Current status of Swedish hemophiliacs. I. A demographic survey. *Acta Med Scand* 1982; 212:195-200.
- Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, et al. Practice patterns in haemophilia A therapy -- global progress towards optimal care. *Haemophilia* 2006; 12:75-81.
- Jensson O, Stenbjerg Bernvil S, Jonsdottir S, et al. Mild haemophilia A in Iceland: clinical genetic studies of three families with the same mutation. *J Intern Med* 1994; 235:443-450.
- Larsson SA. Hemophilia in Sweden. Studies on demography of hemophilia and surgery in hemophilia and von Willebrand's disease. *Acta Med Scand Suppl* 1984; 684:1-72.
- Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Mortality before and after HIV infection in the complete UK population of haemophiliacs. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Nature* 1995; 377:79-82.
- Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, et al. Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med* 1995; 123:823-827.
- Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:510-516.
- Reitter S, Waldhoer T, Vutuc C, et al. Survival in a cohort of patients with haemophilia at the haemophilia care center in Vienna, Austria, from 1983 to 2006. *Haemophilia* 2009; 15:888-893.
- Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997; 350:1425-1431.
- Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, et al. The impact of HIV on mortality rates in the complete UK haemophilia population. *AIDS* 2004; 18:525-533.
- Kulkarni R, Soucie JMEvatt BL. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005; 79:36-42.
- Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, et al. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr* 2002; 141:548-552.
- Verbruggen B, Meijer P, Novakova I, et al. Diagnosis of factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2008; 14(3):76-82.
- Ingram GI, O'Brien PFNorth WR. The ICTH/WFH study of the partial thromboplastin time in mild haemophilia. *Scand J Haematol Suppl* 1980; 37:64-72.
- Preston FE. Laboratory diagnosis of hereditary bleeding disorders: external quality assessment. *Haemophilia* 1998; 4(2):12-18.
- Preston FE, Kitchen S, Jennings I, et al. SSC/ISTH classification of hemophilia A: can hemophilia center laboratories achieve the new criteria? *J Thromb Haemost* 2004; 2:271-274.
- Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J, et al. Cross-laboratory audit of normal reference ranges and assessment of ABO blood group, gender and age on detected levels of plasma coagulation factors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16:597-605.
- Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, et al. Age-dependent increase of FVIII:C in mild haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15:1022-1026.
- Mazurier C, Goudemand J, Hilbert L, et al. Type 2N von Willebrand disease: clinical manifestations, pathophysiology, laboratory diagnosis and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14:337-347.
- Santagostino E, Mancuso ME, Tripodi A, et al. Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile. *J Thromb Haemost* 2010; 8:737-743.
- Schwaab R, Oldenburg J, Schwaab U, et al. Characterization of mutations within the factor VIII gene of 73 unrelated mild and moderate haemophiliacs. *Br J Haematol* 1995; 91:458-464.
- Pipe SW, Eickhorst AN, McKinley SH, et al. Mild hemophilia A caused by increased rate of factor VIII A2 subunit dissociation: evidence for nonproteolytic inactivation of factor VIIIa in vivo. *Blood* 1999; 93:176-183.
- Trossaert M, Boisseau P, Quemener A, et al. Prevalence, biological phenotype and genotype in moderate/mild hemophilia A with discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity. *J Thromb Haemost* 2011; 9:524-530.
- Rudzki Z, Duncan EM, Casey GJ, et al. Mutations in a subgroup of patients with mild haemophilia A and

- a familial discrepancy between the one-stage and two-stage factor VIII:C methods. *Br J Haematol* 1996; 94:400-406.
28. Pipe SW, Saenko EL, Eickhorst AN, et al. Hemophilia A mutations associated with 1-stage/2-stage activity discrepancy disrupt protein-protein interactions within the triplicated A domains of thrombin-activated factor VIIIA. *Blood* 2001; 97:685-691.
 29. Cid AR, Calabuig M, Cortina V, et al. One-stage and chromogenic FVIII:C assay discrepancy in mild haemophilia A and the relationship with the mutation and bleeding phenotype. *Haemophilia* 2008; 14:1049-1054.
 30. Hakeos WH, Miao H, Sirachainan N, et al. Hemophilia A mutations within the factor VIII A2-A3 subunit interface destabilize factor VIIIA and cause one-stage/two-stage activity discrepancy. *Thromb Haemost* 2002; 88:781-787.
 31. Cid AR, Casana P, Cabrera N, et al. Inhibitor development in one patient and laboratory discrepancies in several families with both mild haemophilia and Arg531Cys mutation. *Haemophilia* 2007; 13:206-208.
 32. Schwaab R, Oldenburg J, Kemball-Cook G, et al. Assay discrepancy in mild haemophilia A due to a factor VIII missense mutation (Asn694Ile) in a large Danish family. *Br J Haematol* 2000; 109:523-528.
 33. Rodgers SE, Duncan EM, Barbulescu DM, et al. In vitro kinetics of factor VIII activity in patients with mild haemophilia A and a discrepancy between one-stage and two-stage factor VIII assay results. *Br J Haematol* 2007; 136:138-145.
 34. Keeling DM, Sukhu K, Kemball-Cook G, et al. Diagnostic importance of the two-stage factor VIII:C assay demonstrated by a case of mild haemophilia associated with His1954→Leu substitution in the factor VIII A3 domain. *Br J Haematol* 1999; 105:1123-1126.
 35. Mumford AD, Laffan M, O'Donnell J, et al. A Tyr346→Cys substitution in the interdomain acidic region a1 of factor VIII in an individual with factor VIII:C assay discrepancy. *Br J Haematol* 2002; 118:589-594.
 36. Castaman G, Giacomelli SH, Mancuso ME, et al. Deep intronic variations may cause mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1541-1548.
 37. Riccardi F, Rivolta GF, Franchini M, et al. Characterization of a novel mutation in the F8 promoter region associated with mild hemophilia A and resistance to DDAVP therapy. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1234-1235.
 38. Acquila M, Pasino M, Lanza T, et al. Duplication of exon 13 causes one third of the cases of mild hemophilia A in northern Italy. *Haematologica* 2004; 89:758-759.
 39. Sommer SS, Bowie EJ, Ketterling RP, et al. Missense mutations and the magnitude of functional deficit: the example of factor IX. *Hum Genet* 1992; 89:295-297.
 40. Wu PC, Hamaguchi N, Yu YS, et al. Hemophilia B with mutations at glycine-48 of factor IX exhibited delayed activation by the factor VIIa-tissue factor complex. *Thromb Haemost* 2000; 84:626-634.
 41. Lefkowitz JB, Nuss R, Haver T, et al. Factor IX Denver, ASN 346→ASP mutation resulting in a dysfunctional protein with defective factor VIIIA interaction. *Thromb Haemost* 2001; 86:862-870.
 42. Ketterling RP, Bottema CD, Koeberl DD, et al. T296→M, a common mutation causing mild hemophilia B in the Amish and others: founder effect, variability in factor IX activity assays, and rapid carrier detection. *Hum Genet* 1991; 87:333-337.
 43. Kurachi S, Pantazatos DPKurachi K. The carboxyl-terminal region of factor IX is essential for its secretion. *Biochemistry* 1997; 36:4337-4344.
 44. Briet E, Bertina RM, van Tilburg NH, et al. Hemophilia B Leyden: a sex-linked hereditary disorder that improves after puberty. *N Engl J Med* 1982; 306:788-790.
 45. Reitsma PH, Bertina RM, Ploos van Amstel JK, et al. The putative factor IX gene promoter in hemophilia B Leyden. *Blood* 1988; 72:1074-1076.
 46. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, et al. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrands' diseases. *Lancet* 1977; 1:869-872.
 47. Revel-Vilk S, Blanchette VS, Sparling C, et al. DDAVP challenge tests in boys with mild/moderate haemophilia A. *Br J Haematol* 2002; 117:947-951.
 48. Seary ME, Feldman DCarcao MD. DDAVP responsiveness in children with mild or moderate haemophilia A correlates with age, endogenous FVIII:C level and with haemophilic genotype. *Haemophilia* 2012; 18:50-55.
 49. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1824-1831.
 50. Robbins D, Kulkarni R, Gera R, et al. Successful treatment of high titer inhibitors in mild hemophilia A with avoidance of factor VIII and immunosuppressive therapy. *Am J Hematol* 2001; 68:184-188.
 51. Franchini M, Mengoli C, Lippi G, et al. Immune tolerance with rituximab in congenital haemophilia with inhibitors: a systematic literature review based on individual patients' analysis. *Haemophilia* 2008; 14:903-912.
 52. Ehl S, Severin TSutor AH. DDAVP (desmopressin; 1-deamino-cys-8-D-arginine-vasopressin) treatment in children with haemophilia B. *Br J Haematol* 2000; 111:1260-1262.
 53. Briet E, Wijnands MCVelkamp JJ. The prophylactic treatment of hemophilia B Leyden with anabolic steroids. *Ann Intern Med* 1985; 103:225-226.

54. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1228-1236.
55. Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593→Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7:930-937.
56. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998; 4:558-563.
57. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, et al. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5:378-385.
58. Wang T, Zhang L, Li H, et al. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia in China. *Haemophilia* 2004; 10:370-375.
59. Barr RD, Saleh M, Furlong W, et al. Health status and health-related quality of life associated with hemophilia. *Am J Hematol* 2002; 71:152-160.
60. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, et al. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008; 6:755-761.
61. Pappas AM, Barr JS, Salzman EW, et al. The Problem of Unrecognized "Mild Hemophilia". Survival of a Patient after Disarticulation of the Hip. *Jama* 1964; 187:772-774.
62. Larsson SA, Wiechel B. Deaths in Swedish hemophiliacs, 1957-1980. *Acta Med Scand* 1983; 214:199-206.