



Universidad del sureste

Campus Comitán

Licenciatura en Medicina Humana

Tema: Hemofilia

Nombre del alumno: Alinne Pérez Velasco

Octavo semestre “B”

Materia: Biología molecular

**Nombre del profesor: Carlos Omar Pineda
Gutiérrez**

Comitán de Domínguez Chiapas a 2 de marzo de 2025

INDICE

INTRODUCCIÓN	3
BASE MOLECULAR	4
BASE GENÉTICA	5
PATOGENIA	6
DISTRIBUCIÓN MUNDIAL	8
PREVALENCIA	8
INCIDENCIA	8
FISIOPATOLOGÍA	9
DIAGNOSTICO	10
TRATAMIENTO	11
ESPERANZA DE VIDA	13
BIBLIOGRAFIA	14

HEMOFILIA

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es un trastorno de la coagulación, al cual se le atribuye un origen genético, con un patrón hereditario recesivo ligado al cromosoma X, en donde se encuentran alterados los factores de la coagulación VIII y IX, ocasionando un déficit funcional y cuantitativo que se denomina, respectivamente, hemofilia A y B. Estas patologías tienen manifestaciones clínicas muy similares. Además, únicamente la pueden presentar los hombres; las mujeres son portadoras de la enfermedad.

Las personas con hemofilia sangran fácilmente y la sangre tarda más tiempo en coagularse.

Las personas con hemofilia pueden experimentar sangrado espontáneo o interno, y a menudo padecen de dolor e hinchazón en las articulaciones debido al sangrado en las articulaciones. Esta afección rara, pero grave, puede tener complicaciones que ponen en riesgo la vida.

La hemofilia es una afección genética hereditaria. Esta afección no es curable, pero se puede tratar para minimizar los síntomas y prevenir futuras complicaciones de salud.

En casos extremadamente raros, la hemofilia puede desarrollarse después del nacimiento. A esto se le llama “hemofilia adquirida”. Este es el caso de las personas cuyo sistema inmunitario forma anticuerpos que atacan los factores VIII o IX.

Se sospecha el diagnóstico en un paciente con aumento del tiempo de tromboplastina parcial y un tiempo de protombina y un recuento de plaquetas normales; se confirma por análisis de los factores específicos.

El tratamiento consiste en la reposición del factor deficiente si se sospecha o confirma una hemorragia aguda o hay probabilidad de que ésta se produzca

BASE MOLECULAR

Originado por la ausencia funcional de una proteína plasmática con peso molecular de 300 KD que circula en el plasma en bajas concentraciones, 100 ng/mL, es muy inestable y requiere del factor de von Willebrand para su estabilización. Actúa en la cascada de la coagulación como un cofactor en la activación del factor X, por la enzima denominada factor IX activado. En la hemofilia B, el factor de la coagulación deficiente es el F IX. En ambas condiciones se retarda y abate la formación de protrombinasa, enzima que actúa sobre la protrombina y la transforma en trombina.

La identificación y clonación de los genes de los factores VIII y IX a principios de los 80's, sirvió como un aporte invaluable para su caracterización. El gen FVIII es uno de los genes de mamíferos más grandes que existen, consta de 186 kb, distribuidas en 26 exones que se transcriben como un mRNA de 9 kb cuyo producto proteico es de 2,351 aminoácidos. El gen FIX es más pequeño, consta de 34 kb y está compuesto por 8 exones que se transcriben como un mRNA de 2.0 kb, originando una proteína de 461 aminoácidos.

Existen diferentes técnicas para el análisis molecular de los genes del FVIII y FIX, dentro de las cuales tenemos la secuenciación que permite la identificación directa de las mutaciones. Entre las técnicas indirectas, mayormente empleadas en hemofilia A, está el análisis de ligamiento mediante distintos marcadores intragénicos como lo son RFLP's (polimorfismos por la longitud variable de fragmentos de restricción) y microsatélites, los cuales son analizados en geles de poliacrilamida nativa. Actualmente se han adecuado protocolos basados en la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para la detección de mutaciones más frecuentes como las inversiones de los intrones 1 y 22 del gen del factor VIII en pacientes con hemofilia A severa.

Marcadores intragénicos en el diagnostico de los portadores

Los polimorfismos son variaciones naturales en la secuencia del genoma que se encuentran en la población general y pueden emplearse como marcadores para rastrear los genes mutados dentro de las familias afectadas. El grado de informatividad se define como el porcentaje de heterocigosidad en la población para dicho polimorfismo, el cual tiene un valor máximo de 50% en un sistema bialélico (en el caso de los polimorfismos por la longitud de los fragmentos de restricción, RFLP's), que poseen dos alelos definidos por la presencia o

ausencia del sitio de restricción. Cuando se encuentra un valor de heterocigosidad cercano a este valor, se incrementa la probabilidad de encontrar ambos alelos dentro de una familia. En el caso del gen FVIII, se han reportado dos marcadores multialélicos generados por la presencia de microsatélites de repetición variable en los intrones 13 y 22, los cuales son los más informativos al poseer entre cuatro y ocho alelos.

Bases moleculares de Hemofilia A

El FVIII es una proteína que en su forma inmadura tiene un tamaño de 2351 aminoácidos, incluyendo un péptido señal de 19 residuos. Tras su procesamiento la forma madura, de 2332 aminoácidos y con un peso molecular estimado de 265 KDa (sin tener en cuenta las modificaciones postranscripcionales), circula en plasma asociada de forma no covalente al Factor von Willebrand (FvW) a una concentración que normalmente oscila entre los 150 y los 200 ng/ml. El FvW actúa como molécula transportadora del FVIII, asegurando su correcta secreción así como su protección frente a la degradación proteolítica. Además, dicha asociación asegura la correcta localización de cantidades suficientes de FVIII en las zonas expuestas del subendotelio donde ha de actuar, gracias a la capacidad del FvW para fijarse a éste y a determinadas glicoproteínas plaquetares.

BASE GENÉTICA

El padecimiento se hereda como característica recesiva ligada al cromosoma X, lo que hace que sea casi exclusivo del género masculino; la mujer portadora transmite la enfermedad, habitualmente no la padece, aunque hay pocos casos confirmados en mujeres. Se manifiesta desde los primeros meses de la vida y en especial después de traumatismos o cirugías; sólo 30% de los neonatos sangra después de la circuncisión. En un tercio de los casos no se encuentran antecedentes en la familia, pues son debidos a mutación de novo. Ha sido demostrado que los hemofílicos que desarrollan anticuerpos contra F VIII, por lo común comparten el antígeno de histocompatibilidad Cw5.

Estos genes se localizan en el cromosoma X (Xq28 HA, Xq27 HB) por lo que su patrón de herencia es recesivo ligado al cromosoma X, afectando casi exclusivamente a varones y siendo las mujeres portadoras, con un riesgo del 50% de heredarlo a sus hijos. Por lo anterior

es importante brindar el consejo genético, mediante el diagnóstico molecular para identificar las portadoras, la detección de las mutaciones en afectados y la determinación del origen parental de la mutación en los casos esporádicos. Ambas patologías presentan manifestaciones clínicas ocasionadas por la alteración de la coagulación provocando hemorragias prolongadas de todo tipo, particularmente en articulaciones y músculos. La clasificación de la severidad clínica se basa en los valores de la actividad coagulante de los factores VIII (FVIII:C) y IX (FIX:C) circulantes en plasma considerando hemofilia grave con <1 % de actividad, entre 1–5% para hemofilia moderada y > 5% – <40% para hemofilia leve.

PATOGENIA

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario provocado por la deficiencia cuantitativa del factor VIII (FVIII) de la coagulación, denominada hemofilia A (HA), la cual representa el 80% de los casos; o del factor IX (FIX), conocida como hemofilia B (HB), que corresponde al 20% restante. La deficiencia de estos factores ocasiona una incapacidad en la generación de trombina y amplificación de la fase fluida de la coagulación, con la subsecuente diátesis hemorrágica en las personas con hemofilia (PcH). Las manifestaciones clínicas de la HA y la HB son iguales y dependen de la cantidad de factor deficiente circulante, con el principal sitio de sangrado a nivel articular (hemartrosis) en los casos severos, el cual sin una terapia adecuada e integral puede desarrollar una artropatía hemofílica crónica, lo que representa la principal causa de morbilidad en esta población. El patrón de herencia es recesivo ligado al sexo (cromosoma X), por lo que los varones manifiestan la enfermedad y las mujeres son portadoras asintomáticas o con mínimos síntomas hemorrágicos. La prevalencia y alteraciones genéticas de la hemofilia son semejantes mundialmente, sin influir la ascendencia u origen étnico.

El pilar del tratamiento de la PcH es la infusión intravenosa (IV) del factor deficiente, ya sea a demanda (durante episodios hemorrágicos) o de manera profiláctica (administración del factor de forma regular) con el objetivo principal de evitar las hemartrosis espontáneas, sin embargo, con un riesgo considerable del desarrollo de inhibidores en hemofilia severa.

Patrón de herencia

El patrón de herencia clásico de hemofilia, donde se concluye que todas las hijas de un paciente hemofílico (XY) son portadoras obligadas al heredar el cromosoma X afectado, los descendientes varones serán sanos al recibir el cromosoma Y normal del padre (XY). Para el caso de mujeres portadoras (XX), en cada embarazo existe un riesgo del 25% de concebir un hijo varón afectado (hemofílico), un 25% de concebir una hija portadora y el 50% de probabilidad restante de tener un hijo o hija no afectados. En términos generales, el 50% de los descendientes varones y el 50% de las hijas de madres portadoras serán hemofílicos o portadoras, respectivamente. Desde el punto de vista genético, la mujer recibe doble información (paterna y materna) del cromosoma X. Durante el periodo embrionario se presenta una inactivación al azar de uno de los dos cromosomas X, fenómeno biológico conocido como lionización, de tal manera que las portadoras tendrán en promedio un 50% de células que expresan el alelo normal para la síntesis del factor implicado, cantidad suficiente para mantener el nivel del factor alrededor del 50% de actividad (rango: 22-116 UI/dl) y cursar asintomáticas.

Manifestaciones clínicas

En la PcH severa el 90% presenta un sangrado anormal en el primer año de vida. El principal sitio de sangrado ocurre en el sistema musculoesquelético. La hemartrosis es la principal manifestación hemorrágica en la PcH, se describe clínicamente como una sensación de hormigueo o aura en la articulación que precede a los signos clásicos de calor, edema, dolor y limitación del rango de movimiento. La presencia de tres o más sangrados espontáneos en una articulación en un periodo consecutivo de seis meses se define como articulación blanco, la cual presenta cambios progresivos e irreversibles como deformación, limitación al movimiento y dolor crónico que pueden ameritar manejo quirúrgico e importante terapia de rehabilitación.

El sangrado en cuello o garganta y a nivel gastrointestinal representan también una urgencia en la PcH, por el riesgo de formación de un hematoma retrofaríngeo que pueda ocluir la vía aérea o de choque hipovolémico, respectivamente. En este punto es pertinente mencionar al hematoma del iliopsoas, caracterizado en sus formas graves por una hemorragia masiva retroperitoneal y manifestado con un dolor en ingle o fosa iliaca y una posición antálgica de

flexión de cadera ipsilateral que en ocasiones es confundido con cuadros apendiculares, retrasando el manejo específico y favoreciendo las potenciales complicaciones.

DISTRIBUCIÓN MUNDIAL

La descripción de un problema hemorrágico ligado al sexo es reconocida desde el siglo II a. C. plasmado en el Talmud, acerca de los cuidados en los varones recién nacidos al ser circuncidados si existía el antecedente de hemorragia en hermanos varones. En el siglo xvii se describe como «la enfermedad de la realeza», al ser transmitida por la reina Victoria a los descendientes de los tronos de Gran Bretaña, Alemania y España. El caso más reconocido afectó a Alexei, hijo de Alexandra (nieta de la reina Victoria) y el último zar de Rusia, Nicolás II. En 1803 John Conrad Otto, médico de Filadelfia, publicó el primer artículo reconociendo un padecimiento hemorrágico familiar que afectaba principalmente a hombres. El término de hemofilia, del griego hemo «sangre» y filia «amor», se publicó en 1824 por Hopff. En 1947, el Dr. Alfredo Pavlosky, de Buenos Aires (Argentina), distinguió los dos tipos de hemofilia hereditaria.

PREVALENCIA

La prevalencia de la hemofilia en la población se estima en 1 entre 12.000. La incidencia anual es de 1 entre 5.000 nacimientos en varones. La gravedad de la enfermedad dependerá de la magnitud de la deficiencia de los factores de coagulación. En España, se estima que hay alrededor de 3000 personas que padecen hemofilia en alguna de sus variantes. La hemofilia se considera una enfermedad rara, ya que afecta a menos de 5 por cada 10.000 habitantes.

INCIDENCIA

La incidencia mundial de HA es de 1/5,000 varones nacidos y de 1 en 30,000 para HB. Actualmente se calcula que existen 400,000 PcH en el mundo. El primer reporte mundial con información demográfica, de tratamiento y complicaciones de las PcH fue publicado en 1999 por la Federación Mundial de Hemofilia (en adelante WFH, por sus siglas en inglés: World Federation Hemophilia) bajo la denominación de Annual Global Survey, que en la última

publicación con datos del 2018, informó de un total de 210,454 PcH, con una distribución por severidad de acuerdo al ingreso económico.

En México se reportaron un total de 5,814 casos: 4,761 con hemofilia A y 724 con hemofilia B, con un predominio de población mayor de 19 años y sin definición del tipo de hemofilia en 329 casos.

FISIOPATOLOGÍA

La hemofilia A y B son enfermedades hemorrágicas de carácter hereditario recesivo ligadas al sexo en el 70% de los casos (el resto de los casos son consecuencia de mutaciones espontáneas de novo), con afección prácticamente exclusiva del sexo masculino por su genotipo XY, debido a que los genes que codifican para los factores VIII y IX están localizados en el brazo largo del cromosoma X que determina el sexo, en las posiciones Xq28 y Xq27, respectivamente. Se han descrito más de 4,000 variantes patogénicas en estos genes que causan una disminución cuantitativa-cualitativa en la expresión y actividad proteica de los factores de coagulación.

Los defectos genéticos del FVIII se pueden describir en tres grupos:

- 1) rearreglos genéticos, como la inversión del intrón 22, que se presenta en el 45% de los pacientes con hemofilia severa y es causada por recombinación homóloga entre la secuencia 9.5 kb y dos regiones homologas extragénicas, así como la inversión del intrón 1, que se presenta en el 1-2% de los casos severos
- 2) inserciones o deleciones de secuencias genéticas
- 3) sustitución de una sola base de ADN que involucra las mutaciones de sentido falso (missense), sin sentido (nonsense) o cambios del marco de lectura (frameshift).

Alteración de la hemostasia

La coagulopatía de la PcH es consecuencia de la incapacidad para magnificar, controlar y mantener la generación de trombina por la deficiencia del FVIII o el FIX. La generación de trombina se posiciona como un evento de alto valor biológico-fisiológico al ser parte esencial del complejo molecular responsable de la fase fluida de la hemostasia. Al presentarse una

lesión tisular, el FIX activado (FIXa) se une al FVIII activado (FVIIIa) sobre una capa lipídica rica en factor tisular (FT) formando el complejo «diezasa intrínseco», el cual tiene la capacidad de generar el 90% de la trombina ante un daño tisular, con una eficiencia 10 veces mayor que los FVIII y FIX de manera aislada. Este complejo supera en 50 veces al complejo diezasa extrínseco (con alto contenido de FVIIa) para la activación del FX en FXa, con la subsecuente activación del factor II (protrombina) en trombina, la cual convierte el fibrinógeno soluble (factor I) en fibrina (insoluble).

DIAGNOSTICO

Se debe sospechar de hemofilia en un varón que presenta un sangrado prolongado y excesivo, no relacionado con la magnitud del trauma y/o una hemorragia que se presenta horas después de la lesión o de tipo recidivante. En las pruebas de coagulación primarias, el número de plaquetas, el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de trombina (TT) y el **fibrinógeno** serán normales, con un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) **prolongado**. Las manifestaciones hemorrágicas de la PcH A o B son indistinguibles desde el punto de vista clínico, por lo que es necesario identificar el factor deficiente para la reposición específica de este. **El diagnóstico definitivo se basa en la cuantificación de los factores de coagulación.** La Organización Mundial de la Salud definió que una unidad internacional (UI) es la actividad del factor presente en 1 ml de plasma y dependiendo de la nomenclatura de cada lugar se puede expresar de manera equivalente como: 1 UI/dl, 0.01 UI/ml o 1%. La severidad de la hemofilia se clasifica de acuerdo con la actividad del nivel plasmático circulante sin tratamiento de FVIII o FIX en severa, moderada o leve.

Estudios de tamizaje ante sospecha de hemofilia

- Biometría hemática: dentro de los parámetros de referencia si no existe otra alteración justificable.
- TP normal y TTPa prolongado.
- Corrección con plasma: en hemofilia congénita el TTPa se corregirá mezclando el plasma del paciente en una relación 1:1 con plasma normal. Si la mezcla no corrige

el TTPa prolongado puede indicar la presencia de un inhibidor o presencia de anticoagulante en el plasma.

TRATAMIENTO

Manejo multidisciplinario

La atención adecuada de las diversas necesidades de la PcH y de su familia es mediante la intervención de un equipo multidisciplinario integrado por enfermería, psicología, nutrición, ortopedia, rehabilitación, estomatología, terapia ocupacional, trabajo social y genética, coordinados por el hematólogo y en apego a las guías nacionales de tratamiento.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de primera línea en hemofilia es la aplicación del CFC deficiente, ya sea de tipo recombinante o derivado plasmático. Las opciones terapéuticas de aplicación son a demanda o de manera profiláctica, las cuales se exponen a continuación:

Tratamiento a demanda: Es la aplicación del CFC cuando existe evidencia clínica de una hemorragia aguda, calculando la dosis para incrementar la actividad del factor basada en la severidad de la hemorragia. El tratamiento a demanda ha demostrado disminuir la mortalidad y la progresión de la artropatía, pero no prevenirla. Las dosis de mantenimiento en HA generalmente se administran cada 12 horas, y cada 24 horas en la HB. Las dosis y duración del tratamiento con CFC dependerán del sitio, gravedad de la hemorragia y respuesta al tratamiento

Tratamiento adyuvante: Desmopresina

La desmopresina (DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina que incrementa los niveles séricos de FVIII y del factor von Willebrand, la expresión de FT y estimula la adhesión plaquetaria, por lo que su administración se reserva para pacientes con HA leve.

Dosis:

- 0.3 µg/kg de peso cada 12 h para uso IV o subcutáneo.
- 150 µg en cada narina de spray nasal para adultos > 40 kg de peso.

Antifibrinolíticos

Los agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico inhiben la fibrinólisis, disminuyendo la activación del plasminógeno en plasmina con incremento de la estabilidad del coágulo. Estos fármacos son útiles en el manejo de hemorragias en mucosas (cavidad oral, nasal y menstrual).

Ácido tranexámico

En México se cuenta con la presentación en tableta de 650 mg, la cual se administra de 3 a 4 veces por día vía oral. La presentación inyectable de 500 mg/5 ml, se recomienda 2 a 3 veces por día vía IV. Para pacientes pediátricos la dosis recomendada es 10 mg/kg peso al día por vía IV de 3 a 4 veces por día, o bien 15 mg/kg día en 3 dosis vía oral, con un máximo de 4 g por día.

Ácido épsilon aminocaproico

La presentación en México es de solución inyectable en frasco, ampula de 5 g en 20 ml. La dosis recomendada en infusión IV para adultos es de 4 a 5 g en 250 ml del diluyente administrado durante la primera hora, seguida de una infusión continua de 1 g por hora en 50 ml de diluyente hasta que el cuadro hemorrágico haya sido controlado. La dosis pediátrica es de 100 mg/kg de 3 a 4 veces al día.

Analgesia

La PcH puede presentar dolor agudo asociado a eventos de hemorragia, como una hemartrosis, y/o de tipo crónico por la artropatía, para lo cual existen recomendaciones para su manejo en adultos o edad pediátrica.

Tratamiento profiláctico

El tratamiento profiláctico consiste en la administración regular del CFC en ausencia de sangrado. Es el tratamiento ideal para pacientes con fenotipo hemorrágico severo, su principal objetivo es evitar o minimizar los eventos de hemartrosis espontáneos y las secuelas por artropatía hemofílica.

ESPERANZA DE VIDA

Según un reporte realizado por la Secretaría de Salud y la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, para enero del 2016 se tenían registrados a 5,221 pacientes y aproximadamente 1,092 madres portadoras.

La esperanza de vida de un paciente con hemofilia era de 16 a 23 años en la primera mitad del siglo XX; en la segunda mitad la esperanza de vida se amplió a 65 años. En los casos de hemofilia leve o moderada, la esperanza se ha reportado de hasta 75 años.

De acuerdo con los datos del reporte, el 75% de los casos en México no cuentan con un tratamiento adecuado o carecen de este.

La Secretaría de Salud informa que hay un avance en el tratamiento de la enfermedad y se encuentran disponibles varias opciones que restauran el proceso de coagulación.

BIBLIOGRAFIA

López-Arroyo, José L., Pérez-Zúñiga, Juan M., Merino-Pasaye, Laura E., Saavedra-González, Azucena, Alcivar-Cedeño, Luisa María, Álvarez-Vera, José Luis, Anaya-Cuellar, Irene, Arana-Luna, Luara L., Ávila-Castro, David, Bates-Martín, Ramón A., Cesarman-Maus, Gabriela, Chávez-Aguilar, Lénica A., Peña-Celaya, José A. de la, Espitia-Ríos, María E., Estrada-Domínguez, Patricia, Fermín-Caminero, Denisse, Flores-Patricio, Willy, García Chávez, Jaime, García-Lee, María T., González-Pérez, María del Carmen, González-Rubio, María del Carmen, González-Villareal, María Guadalupe, Ramírez-Moreno, Fabiola, Hernández-Colin, Ana K., Hernández-Ruiz, Eleazar, Herrera-Olivares, Wilfrido, Leyto-Cruz, Faustino, Loera-Fragoso, Sergio, Martínez-Ríos, Annel, Miranda-Madrazo, María R., Morales-Hernández, Alba, Nava-Villegas, Lorena, Orellana-Garibay, Juan J., Palma-Moreno, Orlando G., Paredes-Lozano, Eugenia P., Peña-Alcántara, Paula, Pérez-Lozano, Uendy, Pichardo-Cepín, Yayra M., Reynoso-Pérez, Ana Carolina, Rodríguez-Serna, Mishel, Rojas-Castillejos, Flavio, Romero-Rodelo, Hilda, Ruíz-Contreras, Josué I., Segura-García, Adela, Silva-Vera, Karina, Soto-Cisneros, Paulina M., Tapia-Enríquez, Ana L., Tavera-Rodríguez, Martha G., Teomitzi-Sánchez, Óscar, Tepepa-Flores, Fredy, Valencia-Rivas, María D., Valle-Cárdenas, Teresa, Varela-Constantino, Ana, Javier-Morales, Adrián, Martínez-Ramírez, Mario A., Tena-Cano, Sergio, Terrazas-Marín, Ricardo, Vilchis-González, Shendel P., Villela-Peña, Atenas, Mena-Zepeda, Verónica, & Alvarado Ibarra, Martha. (2021). Consenso de hemofilia en México. *Gaceta médica de México*, 157(Supl. 1), S1-S37. Epub 25 de abril de 2022. <https://doi.org/10.24875/gmm.m20000451>

Mantilla-Capacho, Johanna, Beltrán-Miranda, Claudia Patricia, Jaloma-Cruz, Ana Rebeca, & Salamanca-Gómez, Fabio. (2005). Diagnóstico molecular en pacientes y portadoras de hemofilia A y B. *Gaceta médica de México*, 141(1), 69-71. Recuperado en 01 de marzo de 2025, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000100012&lng=es&tlng=es.