LA HEMOFILIA. ALGUNOS CONCEPTOS ACTUALES

Dr. CAMILO LARRAIN

Departamento de Hematología, Cátedra de Medicina
Hóspital "J. J. Aguirre".

Hasta hace algunos años el diagnóstico de hemofilia comportaba un pronóstico y esquema de tratamiento idéntico para todos aquellos pacientes que presentaban el cuadro clínico del síndrome. Sin embargo, el avance de los conocimientos del mecanismo íntimo de la hemostasis y en particular del mecanismo de la primera fase del proceso de la coagulación sanguínea ha venido a demostrar de una manera fehaciente, que lo que se consideraba una sola entidad clínica, la hemofilia, corresponde a un síndrome que agrupa un conjunto de entidades nosológicas debidas a la disminución o a la ausencia de distintas proteínas plasmáticas, cuya deficiencia origina cuadros clínicos que revisten modalidades genéticas, pronóstico y un tratamiento diferente.

No se trata de sintomatología distinta sino de diferencias mensurables por técnicas de laboratorio precisas, reproducibles y concordantes, que permiten demostrar el defecto o la ausencia de un determinado factor plasmático que interviene en la coagulación de la sangre.

Un mejor conocimiento de dichas entidades requiere una enumeración somera del rol que desempeñan en la hemostasis los diversos factores ya mencionados.

La coagulación de la sangre y el síndrome hemofílico. De acuerdo al concepto más aceptado en la actualidad se pueden distinguir tres etapas en el proceso de la coagulación sanguínea. En la primera etapa, llamada también de la activación de la tromboplastina, intervienen elementos figurados, las plaquetas de la sangre, elementos tisulares y proteínas plasmáticas, fundamentalmente tres: la globulina antihemofílica (AHG) o tromboplastinógeno (Quick), el llamado componente tromboplástico del plasma (factor PTC), el antecesor tromboplástico del plasma o factor PTA y probablemente aceleradores del tipo del factor V o factor lábil. De la interacción de estos factores desencadenado por la ruptura de las plaquetas se genera la llamada "tromboplastina activa", la que actuando sobre la

protrombina del plasma, en conjunción con el calcio y factores aceleradores: factor lábil y factor estable, dan lugar a una sustancia denominada trombina —segunda fase de la coagulación— la que transforma el fibrinógeno en fibrina —tercera etapa de la coagulación de la sangre— rematando en la formación de un coágulo, el que bajo la acción de las plaquetas se retrae posteriormente.

El síndrome hemofílico es la expresión de una alteración de la primera etapa de la coagulación, por defecto más comúnmente de algunas de las tres globulinas siguientes: globulina antihemofílica (AHG), componente tromboplástico del plasma (factor PTC), o antecesor tromboplástico del plasma (factor PTA), o bien excepcionalmente de proteínas tales como las descritas y caracterizadas recientemente por Spaet, Ratnoff y Frick. Corresponde pues a deficiencia en alguna de las globulinas plasmáticas que intervienen en la producción de la tromboplastina activa, o como se la ha llamado también a una hipotromboplastinemia. Es interesante anotar que la otra gran hipotromboplastinemia —la trombopenia o disminución del número de las plaquetas— da lugar a un síndrome hemorrágico completamente distinto del producido por la hemofilia. Estas globulinas: AHG, factor PTC y PTA, no intervienen en la segunda etapa de la coagulación, de ahí que el tiempo de protrombina del plasma medido por la técnica de Quick sea normal en la hemofilia; pero la repercusión en la producción de tromboplastina activa es tal que ello lleva consigo un disminuido consumo de protrombina en el proceso de la coagulación y una alterada generación de tromboplastina.

Formas clínicas del síndrome hemofílico.

Hemofilia clásica. Hemofilia tipo A, Deficiencia en globulina antihemofílica, Deficiencia AHG. Es la forma producida por la disminución o por la ausencia de la

globulina antihemofílica. Es esta la variedad más frecuentemente encontrada en la práctica, 78 a 88% de acuerdo a las diversas estadísticas; su modalidad de transmisión es de tipo recesivo y ligada al sexo, es la forma del síndrome hemofílico que verdaderamente corresponde a la descripción clásica de la enfermedad. No siempre se logra establecer su aparición familiar, se presenta exclusivamente en los varones y es transmitida por la mujer. Los síntomas más relevantes están representados por hematomas de la piel o de tejidos subyacentes, hemartrosis de las grandes articulaciones, con su secuela la artropatía hemofílica, por hemorragias de las mucosas y en particular las consecutivas a extracciones dentarias. Estas últimas representan uno de los motivos más frecuentes de consulta de estos pacientes. La gravedad del cuadro clínico es muy diversa; en ocasiones, la intensidad del cuadro clínico determina un grado de invalidez acentuada o bien lleva a la muerte. Pero junto a esta modalidad grave hay las llamadas formas frustras o hemofilia A de los autores franceses o "mild hemophilia" de Brinkhous en la que la enfermedad se exterioriza sólo con ocasión de traumatismos violentos, de extracciones dentarias o de intervenciones quirúrgicas; modalidad cuyo conocimiento tiene importancia clínica, pues son estos pacientes los que sangran de una manera desusada y muy prolongada después de una extracción dentaria o de una intervención quirúrgica, sangramiento que se atribuye a una causa vascular.

Es de interés anotar que el cuadro clínico de la hemofilia clásica reviste la misma intensidad en los diversos componentes hemofílicos de un grupo familiar.

El tratamiento de esta condición plantea serias dificultades, ya que al intentar la administración del factor disminuido o ausente (la globulina antihemofílica), debe recordarse que sobrevive por breve tiempo en la sangre una vez extraída esta, y desaparece del torrente circulatorio, al cabo de algunas horas, luego de inyectada. De ahí que se requiera sangre o plasma fresco, administrados en forma repetida, varias veces durante el día si se desea obtener una acción terapéutica efectiva.

Hemofilia B, Deficiencia en componente tromboplástico del Plasma, Enferme-

dad de Christmas, Deficiencia en factor PTC, Deuterohemofilia. Esta variedad del síndrome hemofílico es menos frecuente que la anterior: 7 a 14%, su cuadro clínico es en todo semejante al de la hemofilia clásica, tiene idéntica modalidad de transmisión y afecta por lo tanto sólo a los varones. En algunas publicaciones se ha insistido en que sería más leve que la variedad anterior; pero en la práctica reviste desde un cuadro clínico grave a aquellas formas clínicas en todo comparables a la hemofilia A leve. El estudio de laboratorio muestra al igual que en la hemofilia clásica un alargamiento del tiempo de coagulación y un defecto en el consumo de protrombina, anomalías que sólo excepcionalmente faltan, y además ciertas alteraciones características, detectables en la prueba de Rosenthal y en el estudio de la generación de la tromboplastina de acuerdo a la técnica descrita por Biggs y McFarlane, que la diferencian nítidamente de las demás variedades del síndrome hemofílico.

El aspecto práctico más importante que plantea esta entidad está en relación con el tratamiento. Es sabido que el factor ausente en esta enfermedad, el componente tromboplástico del plasma, se conserva en la sangre, luego de extraída esta, durante un lapso considerablemente superior al de la globulina antihemofílica, y una vez inyectado en el organismo, desaparece más lentamente. De ahí que en esta variedad de síndrome hemofílico la sangre o el plasma conservados sean efectivos si bien en menor grado que la sangre o plasma frescos, lo que simplifica notablemente la terapéutica de esta condición.

Deficiencia en antecesor tromboplástico del plasma, Deficiencia en factor PTA, Hemofilia C. Es mucho menos frecuente que las dos variedades anteriores. De ellas se diferencia en que se presenta tanto en varones como en la mujer y es transmitida por un factor dominante no ligado al sexo. En general, la sintomatología es leve, se trata de pacientes que pueden llevar una vida normal pero en los cuales, los traumatismos desencadenan sangramiento desusado y en los que con alguna frecuencia ha sido una hemorragia prolongada después de una extracción dentaria o de una intervención quirúrgica la que ha permitido sospechar el diagnósti-

co luego de comprobar alargamiento del tiempo de coagulación o un defecto en el consumo de protrombina. El diagnóstico de este tipo de síndrome hemofílico se obtiene también por la prueba de Rosenthal y sobre todo mediante el test de la generación de la tromboplastina. El tratamiento al igual que en la hemofilia B es más simple que en la hemofilia clásica ya que el factor deficiente, el antecesor tromboplástico del plasma, es resistente a la acción del almacenamiento y por lo tanto no existe en esta condición la obligatoriedad de administrar sangre o plasma frescos.

Síndrome hemofílico ligado al desarrollo de anticoagulantes. Se ha denominado también estado refractario de la hemofilia a esta condición. Corresponde a cualesquiera de las entidades en las que sucesivas transfusiones han determinado desarrollo de sustancias anticoagulantes debido a la acción antigénica de las globulinas del plasma normal. En esta condición las transfusiones sanguíneas carecen de efecto terapéutico y las pruebas de laboratorio son bastante características, ya que la sangre de estos pacientes altera el tiempo de coagulación y el consumo de protrombina de la sangre normal. El porcentaje de hemofílicos que alcanza el período refractario es bajo, inferior al 5% y aún en estos el estado de refractariedad puede ser transitorio, de algunos meses para luego atenuarse o desaparecer si no se practican transfusiones pero reaparece con la reiniciación de estas. No existen medidas terapéuticas capaces de influenciarlo; el ACTH y la cortisona se han demostrado inefectivos.

Diagnóstico general y inespecífico "de tipo" en el síndrome hemofílico. El cuadro clínico es desde luego muy importante, los hematomas, la hemartrosis o sus secuelas, las hemorragias de cinco o más días después de las extracciones dentarias, son elementos muy útiles en el diagnóstico de la condición general pero, en los casos leves, estos datos faltan o son equívocos; además, son comunes a todas las variedades, de ahí el que sea indispensable recurrir a un estudio de laboratorio. De una manera general, en el síndrome hemofílico, se altera el tiempo de

coagulación medido en tubo de vidrio, y con mayor intensidad y constancia al ser medido en tubo impregnado en silicon, el consumo de protrombina es defectuoso y la generación de la tromboplastina se altera de una manera significativa. La normalidad del tiempo de coagulación en vidrio y del consumo de protrombina no descartan el diagnóstico de hemofilia; pero sí lo descartan la normalidad del tiempo de coagulación medido en tubo silicificado, o bien la prueba de la generación de la tromboplastina, tests ambos que siempre están alterados en el síndrome hemofílico. Es sabido que la medición de la actividad protrombínica del plasma medido por la técnica de Quick, la prueba del lazo, el tiempo de sangría, el recuento de plaquetas están siempre en límites vecinos a lo normal. El diagnóstico de tipo o de variedad de hemofilia se obtiene fundamentalmente a través de dos tests: la corrección del anormal consumo de protrombina del paciente por la adición de plasma adsorbido con sulfato de bario o de suero normal, añadidos *in vitro* a la sangre de éste (prueba de Rosenthal), o mediante el estudio de la generación de la tromboplastina. En el primer caso, si el consumo de protrombina del paciente mejora por la adición de plasma adsorbido con sulfato de bario (que lleva la globulina antihemofílica) y no por la adición de suero normal (que lleva el factor PTC) se trata de una hemofilia A o clásica. En el caso contrario, ausencia de corrección al agregar plasma adsorbido y corrección al añadir suero normal se trata de una hemofilia B (deficiencia PTC). En cambio en la hemofilia de tipo C o debida a deficiencia del factor PTA, habrá corrección del consumo de protrombina del paciente no sólo al agregar plasma adsorbido sino que también al agregar suero normal, ya que este factor se encuentra en ambos sustratos.

El estudio de la generación de la tromboplastina es un test más sensible, más exacto y además cuantitativo. En el caso de la hemofilia clásica la generación de la tromboplastina será deficiente al utilizar el plasma adsorbido del paciente, indicando así la disminuida existencia de globulina antihemofílica, y será normal al utilizar suero del paciente. En cambio en la hemofilia B la generación de la

tromboplastina va a ser normal si se utiliza plasma adsorbido del paciente ya que este tiene una cantidad normal de globulina antihemofílica y será deficiente al emplear el suero del paciente ya que este carece de factor PTC. En la deficiencia PTA o hemofilia de tipo C, la generación de la tromboplastina va a ser normal al emplear separadamente el plasma o el suero del paciente y será defectuosa al emplear a ambos en la prueba.

Tratamiento. Es un hecho de observación común el que la sintomatología aparece con frecuencia en la hemofilia como consecuencia del efecto de traumatismo. Esto se aplica tanto a los hematomas subcutáneos o intramusculares y a las hemartrosis como al sangramiento consecutivo al traumatismo quirúrgico de la extracción dentaria. Ello explica el que la gravedad y frecuencia de las hemorragias sea menor en la edad adulta que en la infancia. De ahí deriva la gran importancia de la prevención de los traumatismos en el tratamiento de este síndrome.

Debe tenerse presente que si bien en la hemofilia existe un déficit en factores de coagulación que normalmente se encuentran en el plasma, la hemorragia se desencadena como consecuencia de una ruptura vascular. De ahí entonces que en el tratamiento de esta condición deban combinarse el tratamiento local: compresión y aplicación de frío y un tratamiento general, el reemplazo del factor plasmático deficiente. Las medidas locales tienen por objeto disminuir el aporte sanguíneo al sitio del sangramiento, ello se logra a través de la compresión local —venda elástica, etc.—, y por la aplicación de frío-hielo y no como se hace erróneamente administrando calor local, pues con esto lo único que se obtiene es intensificar la cuantía de la hemorragia. Con las medidas ya señaladas se obtiene en muchos casos la limitación y aún la cesación de la hemorragia sin que haya necesidad de recurrir a la transfusión de sangre o plasma. El tratamiento local encuentra su aplicación principalmente en el caso de hematomas cutáneos, de hemartrosis agudas o bien, y muy frecuentemente en el caso de la extracción dentaria. En esta última se observan los mejores resultados con la compresión local

ejercida por un aparato de prótesis temporal adecuado preparado antes de la extracción por un cirujano dental especializado, más que con el plasma o la sangre frescos que requieren administración repetida y frecuente, condiciones ambas difíciles de lograr en la práctica salvo en centros especializados. Es útil también la terapéutica local en el tratamiento de la hemartrosis; aquí la extracción de una pequeña cantidad de sangre y su reemplazo por hialuronidasa disuelta en igual volumen de líquido va seguida de disminución del dolor y de la tumefacción articular.

Las medidas generales están representadas por la administración de plasma o sangre frescos, condición esta última de carácter absoluto en la hemofilia clásica ya que la globulina antihemofílica sobrevive poco una vez extraída la sangre, y menos rigurosa en la hemofilia B, pues el componente tromboplástico del plasma es más resistente al almacenamiento y se deteriora más lentamente. El agente de elección es pues el plasma fresco, ya que transporta la misma cantidad de factores de coagulación que el doble de su volumen en sangre total, debiendo reservarse el uso de esta para aquellos casos en los que existe anemia. En la hemofilia clásica es importante cumplir con dos condiciones si se desea obtener algún efecto hemostático al utilizar plasma o sangre; ellos son: la cantidad administrada debe ser suficiente y repetida a intervalos frecuentes, ya que la globulina antihemofílica debe alcanzar un nivel en el plasma que se ha calculado en un 30% al cumplirse condiciones óptimas y porque una vez inyectada dura sólo algunas horas, no más de 12. De ahí entonces que deba administrarse una cantidad óptima de plasma fresco estimada en 2,5 cc por kilogramo de peso y por hora, durante las diez primeras horas, y luego 1 cc. de plasma por hora y por kilogramo de peso hasta que cese la hemorragia. Estas condiciones son difíciles de conseguir y a menudo se obtienen buenos resultados con dosis bastante menores. Pero debe recordarse que con frecuencia y precisamente por administrar una dosis inicial de plasma insuficiente se termina dando en el lapso de días o semanas cantidades muy superiores a las que se hubieren necesitado de cumplirse los requisitos anotados.

El plasma congelado inmediatamente de su extracción conserva su contenido en globulina antihemofílica, por lo que se puede tener una reserva de éste en el banco de sangre. Es menos recomendable el empleo de la fracción I de Cohn, ya que esta es difícil de obtener, su potencia terapéutica es desigual y posee además el inconveniente de una mayor capacidad antigénica.

En la hemofilia B el problema se simplifica, pues el componente tromboplástico (factor PTC) sobrevive una vez inyectado, por un lapso que se estima de una semana o más, de ahí que a menudo baste con la administración de una sola transfusión para obtener el efecto terapéutico.

De todo lo anterior se puede deducir que el tratamiento de la hemofilia es un trabajo de equipo, en el cual deben aunarse el esfuerzo del médico tratante, el conocimiento seguro de ciertas técnicas relativamente sencillas de laboratorio, la comprensión del transfusor a cargo del banco de sangre, la colaboración de un cirujano dental especializado, de un ortopedista y hecho también importante la ayuda del paciente o de su familia. Con ello los resultados obtenidos son cada día más satisfactorios en una enfermedad cuya frecuencia tiende a no dudarlo a aumentar, y en la que a la fecha no se dispone de medidas específicas de tratamiento.