

## A propósito de la hemofilia. ¡Tanto sufrimiento merece un final ético!

Regarding Hemophilia. So much suffering deserves an ethical end!

Carmen L García de Insausti

La hemofilia es una enfermedad hereditaria que afecta la coagulación. Esto puede ocasionar hemorragias espontáneas, después de una operación o de una lesión. Cada 17 de abril se conmemora el Día Mundial de la Hemofilia, elegido así por la Federación Mundial de Hemofilia en honor al día de nacimiento de su fundador, Frank Schnabel. Se trata de un día en el que se pretende conseguir sensibilizar y concientizar a la población mundial sobre la enfermedad y lograr compartir conocimientos e investigación para mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad. Con toda seguridad aun este año se celebrará en forma virtual, porque, como sabemos, la pandemia por coronavirus nos ha obligado a un confinamiento con suspensión de todos los actos de celebración presenciales. No obstante, es un día importante, que está allí, y que trae a la memoria hechos significativos sobre la enfermedad, y en nuestro caso, algunas reflexiones sobre la evolución

que ha tenido su tratamiento y las implicaciones morales y éticas que tienen los avances hacia su curación.

La primera referencia sobre la enfermedad se encuentra en el Talmud babilónico del siglo V D.C., donde se menciona la norma del patriarca Rabbí Judah de eximir de la circuncisión al tercer hijo, si los dos anteriores habían muerto por hemorragia (1). En el siglo X, Albucasis cuenta la historia de varios varones muertos por hemorragia, tras mínimos traumatismos, y en el siglo XII, Maimónides extiende la norma del rabino Judah a los hijos de la misma madre con un nuevo marido (2). Al otro lado del Atlántico, en Estados Unidos, en 1791 aparece en *The Salem Gazette*, lo que se conoce como la primera descripción de la hemofilia. En el obituario de Isaac Zoll, muerto por una hemorragia severa, se señala que sus cinco hermanos varones habían muerto por la misma causa y que los hermanos nacidos de otra madre eran totalmente sanos (3).

En Europa, el estudio de la realeza de finales del siglo XIX, comienzos del XX, ayudó a clarificar el paso de la enfermedad de generación en generación. De los nueve hijos de la reina Victoria de Inglaterra (1819-1901): 4 hombres y 5 mujeres, uno fue hemofílico (Leopoldo) y dos portadoras (Alicia y Beatriz). Estas, por su amplia descendencia y por la costumbre endogámica de la época, propiciaron la transmisión de la hemofilia a las familias reales española, alemana y rusa, en un período de la historia en que la

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.1.20>

ORCID: 0000-0003-0170-7748

Médico Hematólogo. Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia de Medicina de Venezuela. Puesto No. 18.  
E-mail: caymed@gmail.com

**Recibido: 01 de marzo 2021**  
**Aceptado: 21 de febrero 2022**

enfermedad era poco conocida y sin una opción terapéutica eficaz (4). En total hubo 10 varones con hemofilia, todos con excepción del zarevich Alexei, muertos por hemorragia.

Actualmente se sabe que la hemofilia es un trastorno genético producido por déficit de los factores VIII o IX de la coagulación, lo que define dos formas: la hemofilia A producida por déficit de factor VIII y la B producida por déficit del IX. Ambas causadas por alteraciones de genes ubicados en el cromosoma X, por lo que el patrón de herencia está ligado a dicho cromosoma. Las mujeres (normalmente XX) cuando heredan el gen alterado en uno de sus cromosomas X, disponen del otro para compensarlo, de allí que solo sean portadoras y no padezcan la enfermedad; mientras que los hombres, normalmente con un solo cromosoma X (XY), al heredar el gen alterado de su madre, padecen la enfermedad (5). En 70 % de los casos el defecto pasa de generación en generación y en el 30 % restante se presenta por una mutación espontánea, como se presume fue el caso de la reina Victoria, quien no tenía antecedentes familiares (4,5).

La incidencia de la hemofilia A es de un caso por cada 5 000 varones nacidos vivos, y de la B, de un caso por cada 30 000, lo que las califica como enfermedades raras (5). La sintomatología puede ser grave, moderada o leve, dependiendo de los niveles de los factores, con hemorragias muy severas, espontáneas o tras mínimos traumatismos que pueden comprometer la vida en los casos de descensos muy importantes del factor, y solo hemorragias postraumáticas o quirúrgicas en los descensos moderados (5).

Que la enfermedad se debe al déficit de factor VIII o IX se sabe desde 1936 y 1952, respectivamente (6,7). No obstante, hubo que esperar otras décadas para disponer de las técnicas adecuadas para su análisis en el laboratorio y más aún, para disponer de los concentrados de dichos factores con fines terapéuticos.

A finales de los años 50 y principios de los 60 el único tratamiento disponible para los pacientes era la transfusión de plasma de donantes normales, lo que obligaba a los pacientes a asistir continuamente a los hospitales, a frecuentes punciones venosas y a recibir grandes volúmenes de plasma, especialmente cuando requerían alguna cirugía. En 1964 ocurrió un avance

importante al descubrirse que del plasma de donantes se obtenía una fracción precipitable por el frío rica en factor VIII (crioprecipitado) (8). Esto hizo que pudiera administrarse una mayor concentración del factor en menor volumen y que las cirugías fueran más seguras, pero poco modificó la frecuencia de las punciones venosas y las idas a los hospitales.

El paso más importante en la calidad de vida de los pacientes se logró al inicio de los años setenta con la disponibilidad de los concentrados liofilizados (9,10). Los pacientes podían administrarse ellos mismos o sus familiares, mayores concentraciones de factor, de forma inmediata, antes o al inicio de la hemorragia, sin salir de sus casas. Sin embargo, a este salto cualitativo le siguió un período de grandes sombras e incertidumbre, porque los mismos factores que habían mejorado su calidad de vida, hicieron que decenas de miles de pacientes se infectaran, en la década de los 80 y 90, con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y hepatitis C (11). La tragedia ocasionó mucho dolor y muchas muertes, y la responsabilidad, como en otras ocasiones, solo pudo atribuirse al estado de desarrollo de la ciencia para ese momento, pues los virus no se conocían, los productos eran elaborados utilizando pool de plasma de muchos donantes y la selección de los donantes no era del todo adecuada.

A principios de los años 80, se logró la secuenciación de los genes de ambos factores, y ello fue el punto de partida para la elaboración, años más tarde, de nuevos productos mediante ingeniería genética, los llamados factores recombinantes, que no transmitan patógenos (12-14).

En la actualidad se dispone de productos liofilizados, tanto recombinantes como derivados plasmáticos mucho más seguros que los del pasado. Además, por el gran conocimiento que se tiene del mecanismo de la coagulación, se han desarrollado complejos activados y adyuvantes, agentes "bypass" que permiten que se forme el coágulo sin la participación de los factores VIII o IX, así como, anticuerpos monoclonales y otros medicamentos que ayudan a contrarrestar la tendencia hemorrágica de los pacientes (15). De igual forma, se han desarrollado productos de acción prolongada, (intravenosos o subcutáneos)

que permitan disminuir el número de infusiones suministradas a los pacientes, lo que favorece la adherencia terapéutica y mejora aún más la calidad de vida. Pero lo más importante, es que, actualmente están en marcha varios ensayos clínicos con terapia génica que pueden suponer un cambio del paradigma terapéutico, al permitir una expresión duradera del gen alterado y con ello la curación de la enfermedad en un futuro cercano. Ya no más sufrimiento para los hemofílicos quienes por siglos tuvieron que vivir con las limitaciones impuestas por la enfermedad y sus complicaciones o enfrentarse a la muerte en edades tempranas de la vida.

A pesar de lo dicho, una nueva sombra amenaza el gran avance que el conocimiento del genoma ha puesto al servicio de la humanidad, y esta es, el elevado coste de todos estos beneficios (16).

La incidencia de la enfermedad es la misma en todas las regiones del mundo, pero no su prevalencia. En los países de menores ingresos, la prevalencia es menor, debido a la elevada mortalidad por falta de diagnóstico, educación en su manejo, atención médica, poca o nula disponibilidad de los concentrados de factores y de todo el arsenal terapéutico que se ha desarrollado. Actualmente cerca del 75 % de los pacientes hemofílicos en los países con bajos ingresos no reciben el tratamiento adecuado (17). Podríamos decir que la elevada carga de necesidades que tienen estos países hace que utilicen sus recursos hacia los problemas de salud que más los agobian y que no los desvíen hacia las enfermedades raras, que, en estas circunstancias, nunca mejor dicho reciben la denominación de “huérfanas”.

Si aceptamos que la moral de los pueblos está influenciada por factores socioeconómicos y culturales, por las creencias y tradiciones, y se basa en principios personales creados y apoyados por los individuos mismos, parece moralmente aceptable que pueblos con bajos recursos acepten que es moralmente bueno dirigir sus recursos hacia las mayores necesidades y que a la hemofilia no se le preste la atención que se le ofrece en países con mayores recursos. Esto no significa que lo que necesita la gente con hemofilia en los países desarrollados podría no ser lo mismo que lo que quiere y necesita la de los países con bajos ingresos, sino que la moral de los pueblos

goza de cierta plasticidad y que lo moralmente bueno para unos, puede no ser igual para otros.

¿Pero es esto lo mismo si pensamos desde un punto de vista ético? Sabemos, que para muchas personas moral y ética es lo mismo y que este es un debate que se ha venido dando hace mucho tiempo. Por nuestra parte comparto con muchos la convicción de que la ética trasciende la cultura, la religión y los tiempos; que la ética proporciona un mapa de comportamiento que supera el lenguaje “bueno o malo” que aporta la moral, y se apoya en un conjunto de reglas externas al individuo, establecidas a través de un proceso racional. Si aceptamos que la ética es una reflexión sobre la moral que cuestiona por qué se consideran válidas algunas conductas y otras no, entonces cabe la pregunta ¿es ético que haya tal variabilidad de tratamiento entre los pacientes hemofílicos en los países desarrollados y los no desarrollados, a riesgo inclusive, de que, en los primeros, los pacientes sean tratados de forma innecesariamente costosa, mientras que en los segundos se carece de los tratamientos básicos? ¿Es ético aceptar sin más estas diferencias cuando la población afectada incluye niños que desde muy corta edad requieren tratamiento? ¿Sería ético beneficiar de la terapia génica solo a los hemofílicos de los países con elevados recursos y dejar al resto, víctimas de por vida, de los elevados costos de los tratamientos que no pueden enfrentar?

Queremos pensar que los grupos de trabajo internacionales, la Organización Mundial de la Salud, la Federación Mundial de la Hemofilia y quizás otras grandes organizaciones mundiales, tienen entre sus agendas la discusión de los problemas éticos que existen en el cuidado y tratamiento de la hemofilia, y que la justicia social que demanda que haya igualdad en el acceso al tratamiento de esta enfermedad, será el marco conceptual que oriente todas las discusiones.

Creo que la celebración del día de la hemofilia es motivo de gran orgullo y satisfacción por lo mucho que se ha avanzado en el tratamiento de la enfermedad y por la superación de las vicisitudes de la población afectada, pero ahora que estamos muy cerca de la curación, no tenemos duda de que ¡tanto sufrimiento merece un final ético!

## REFERENCIAS

1. Rosner F. Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Ann Intern Med.* 1969;70(4):833-837.
2. Otto JC. An account of a hemorrhagic disposition existing in certain families. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;328:4-6.
3. Mckusick VA. Historical note: The earliest record of hemophilia in America? *Blood.* 1962;19:243-244.
4. Stevens RF. The history of haemophilia in the royal families of Europe. *Br J Haematol.* 1999;105(1):25-32.
5. Kizilocak H, Young G. Diagnosis and Treatment of Hemophilia. *CliAdv Hematol Oncol.* 2019;17(6):344-351.
6. Patek AJ, Taylor FHL. Hemophilia II. Some properties of a substance obtained from normal human plasma effective in accelerating the coagulation of hemophilic blood. *J Clin Investigation.* 1937;16:113-124.
7. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey H. Christmas disease: A condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J.* 1952;27(2):1378-1382.
8. Pool JG, Gershgold EJ, Pappenhagen AR. High-potency antihaemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. *Nature.* 1964;8(203):312.
- 9i. Van Genderen FR, Fischer K, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, Helders PJ, et al. Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2006;12(2):147-153.
10. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25-32.
11. Chorba TL, Holman RC, Strine TW, Clarke MJ, Evatt BL. Changes in longevity and causes of death among persons with hemophilia A. *Am J Hematol.* 1994;45(2):112-121.
12. Choo KH, Gould KG, Rees DJ, Brownlee GG. Molecular cloning of the gene for human antihaemophilic factor IX. *Nature.* 1982;299(5879):178-180.
13. Kurach K, Davie EBW. Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79(21):6461-6464.
14. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature.* 1984;312(5992):326-330.
15. Gavin L, Tuddenham ED. Factor VIII: the protein, cloning its gene, synthetic factor and now – 35 years later – gene therapy; ¿what happened in between? *Brit J Haematol.* 2020;189:400-407.
16. Salinas-Escudero G, Castillo-Martínez ID, Martínez-Valverde S, Garduño-Espinosa J, Carrillo-Vega MF. Análisis de minimización de costos entre dos tratamientos a demanda de hemofilia A en niños en México. ¿Son los crioprecipitados una opción más económica? *Rev Hematol Mex.* 2020;21(2):92-102.
17. Informe de la Federación Mundial de Hemofilia sobre el Sondeo Mundial Anual 2017. Octubre 2018. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1717.pdf>