



11237
134
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DEL NIÑO " DR. RODOLFO NIETO PADRON "
INSTITUTO DE SERVICIO MEDICO, ENSEÑANZA E INVESTIGACION

HEMORRAGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL PACIENTE PEDIATRICO HEMOFILICO

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

DR. JOSE MANUEL RUIZ ALVARADO



VILLAHERMOSA, TABASCO

MAYO DE 1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO PADRON
INSTITUCION DE SERVICIOS MEDICOS, ENSEÑANZA E INVESTIGACION.**

**HEMORRAGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN EL PACIENTE PEDIATRICO HEMOFILICO**

**TESIS DE POSTGRADO QUE
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA**

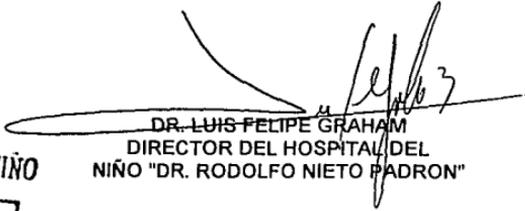
P R E S E N T A

DR. JOSE MANUEL RUIZ ALVARADO

HEMORRAGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN EL PACIENTE PEDIATRICO HEMOFILICO

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA PRESENTA:

DR. JOSE MANUEL RUIZ ALVARADO



DR. LUIS FELIPE GRAHAM
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL
NIÑO "DR. RODOLFO NIETO PADRON"

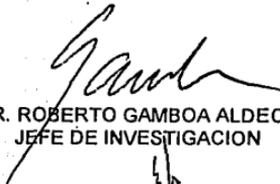
HOSPITAL DEL NIÑO



A. Cr. G. Méndez M. No. 2332
C. P. 86100 Villahermosa, Tab.



DR. DAVID BULNES MENDIZABAL
JEFE DE ENSEÑANZA



DR. ROBERTO GAMBOA ALDECO
JEFE DE INVESTIGACION

DR. EFRAIN ZURITA ZARRACINO
ASESOR DE TESIS



VILLAHERMOSA, TABASCO

MAYO, 1995

DEDICATORIA

A Dios:

Gracias por la salud y facilidades otorgadas a la familia, en especial a mis padres y a mí, por hacer posible ésta realización.

A mis padres:

por que gracias a ellos, a su amor, comprensión, educación y apoyo brindado sin limites a través del tiempo y la distancia, han hecho posible y realidad mi formación, no solo como profesional, si no como persona

A mis hermanos:

María Isabel, Rafael José y Eduardo José, por su apoyo incondicional, sin egoísmos; por su confianza brindada en todo momento lo cual no permitió sentirme solo jamás

A mis sobrinos:

Mariestella, Diana Carolina, Natalia y David Eduardo, los cuales al recordarlos dieron en mi vida a través de la distancia un toque de ternura y amor fraternal.

A mis compañeros:

**Especialmente a los Drs: José Luis Arias A.,
Carlina Amador G., y Jorge Alemán L. con
quienes compartí los tres años de carrera y
mucho más; momentos de alegrías, tristezas
superandolos gracias a nuestra amistad, unión
y convivencia sincera.**

A mis maestros:

**Por la enseñanza y educación recibida,
por los momentos compartidos dentro
y fuera del hospital; por la oportunidad
brindada para conocerlos como personas.**

Al Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón:

**Por la oportunidad para formarme como
pediatra en su alma mater; en el aprendí
a querer y cuidar a los niños; además supe
apreciar y respetar el valor que
representan cada una de las personas
que allí laboran.**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Efraín Zurita Zarracino, por su invaluable dirección y apoyo incondicional para la realización de esta tesis.

Al Dr. Roberto Gamboa Aldeco, por su dedicación y esfuerzo, así como la paciencia mostrada durante el asesoramiento técnico en la elaboración de este trabajo.

A la Sra. María Luisa Bastar de Abreu presidenta de *Tabasqueña de Hemofilia A.C.* y a la *Federación de Hemofilia de la República Mexicana A.C.* por el apoyo a los niños con hemofilia de Tabasco.

Al Dr. Obed Fernández Lucio y la señorita Araceli por su valiosa cooperación en la configuración escrita de esta tesis.

INDICE

	Paginas.
Introducción	1
Diagnóstico	3
Tratamiento	5
Aspectos genéticos de la hemofilia	7
Planteamiento del Problema	20
Hipótesis	20
Antecedentes	20
Fisiopatología de la hemorragia Intracraneana en el paciente hemofílico.	23
Tratamiento	26
Objetivos y Justificación del Trabajo	28
Materiales y Métodos	29
Presentación de casos	29
Tablas	33
Resultados	38
Discusión	41
Conclusiones	46
Recomendaciones	48
Bibliografía	50

INTRODUCCION:

La hemofilia es un trastorno de la coagulación heredado de manera recesiva y ligada al cromosoma X, atribuible a una disminución en los niveles circulantes de diversos factores procoagulantes funcionales (1).

De acuerdo al factor deficiente ha sido catalogada como hemofilia A o clásica (HFA) con defecto en la actividad de la subunidad C (factor procoagulante) del factor VIII; enfermedad de Von Willebrand con defecto en la actividad de la subunidad BWF del factor VIII (HFVWB); hemofilia B (HF-B) con defecto en la actividad IX y hemofilia C o enfermedad de Rosenthal (HF-C) con defecto en la actividad en el factor XI (1).

Posee una tasa de prevalencia general de 1 a 2 personas afectadas por cada 10,000 habitantes, siendo el sexo masculino el más afectado, entre quienes se calcula tasas de incidencia hasta de 20 por cada 100,000 varones (1)

Dentro de sus variedades la HF-A representa el 80 a 85 % de los casos totales de hemofilia, siendo prácticamente el resto representada por la hemofilia B y en la pequeña proporción y por lo general entre individuos judíos, por la HF-C (1).

Como resultado de su forma de transmisión todos los hijos varones de un padre hemofílico serán normales y las hijas serán portadoras obligadas siempre y cuando la madre no sea portadora. Si por el contrario la madre es la portadora y el padre es sano, el 50 % de sus hijos serán afectados y el 50 % de sus hijas serán portadoras. Finalmente si existe la unión de un padre hemofílico con una mujer portadora, el 50% de las mujeres serán portadoras y el 50 % de las mujeres serán sintomáticas (forma muy rara).

Igualmente en esta forma de transmisión, el 50 % de los hombres serán sintomáticos y el 50 % serán sanos. Así se ha encontrado que el 60 % de los pacientes posee una historia familiar positiva y debido a los altos índices de mutación in novo relacionado con esta enfermedad se ha encontrado hasta un 30 % de hemofílicos sin historia familiar (2).

Desde el punto de vista clínico la frecuencia y severidad de las manifestaciones dependerá del factor deficiente así como de su concentración. Se considera hemofilia severa cuando la actividad de los factores implicados es inferior al 1 %. Tales pacientes constituyen el 60 al 70 % de los pacientes con hemofilia A y el 50% de los pacientes con hemofilia B. Este tipo de presentación está caracterizada por hemorragias recurrentes espontáneas o posteriores a traumas mínimos. En el período neonatal puede manifestarse como hemorragia del sistema nervioso central o sangrado prolongado después de procedimientos quirúrgicos como la circuncisión. El lactante por el contrario es frecuente la aparición de equimosis subcutáneas palpables importantes, aparentemente sin antecedentes de trauma o coexistiendo con traumas banales y si bien pueden ser evidentes desde los 3-4 meses de edad, tornándose más frecuente al inicio de la ambulación. Otra forma relativamente frecuente de presentación en este grupo de edad es el sangrado de las mucosas a nivel del frenillo, lengua, encía, o mucosa bucal.

Después de esta edad el sangrado a nivel muscular o articular constituye la principal manifestación observada (3-4). En lo que respecta a la hemorragia del sistema nervioso central en el paciente hemofílico, sabemos que es una de las causas más comunes de mortalidad, sin embargo su incidencia reportada es baja, con un rango de 2.6 % a un 13.8 % con rangos de mortalidad de 20 % al 50 % (5,6,7,8).

Los pacientes con hemofilia leve son aquellos en los que la actividad del factor oscila entre el 5 y el 25 % y por lo general deben

sostener trauma moderado o severo para desarrollar eventos de sangrado.

Desde el punto de vista terapéutico por ser esta enfermedad un trastorno hemorrágico en el cual la hemostasis se encuentra alterada, debido a la deficiencia o carencia de los factores ya descritos, el manejo de estos pacientes puede ser dividido en tres áreas fundamentales: terapia sustitutiva o de reemplazo a base de plasma fresco congelado, crioprecipitado o concentrado del factor deficiente; empleo de drogas adyuvantes como los corticosteroides, agentes antifibrinolíticos (Acido epsilon-aminocaproico y ácido traxenámico), desmopresina (DDAVP) y danazol; y regímenes específicos de tratamiento de acuerdo al sitio específico afectado o la existencia de algunas situaciones especiales como manejo del paciente programado a procedimientos quirúrgicos o el paciente portador de inhibidores (9,10,11).

DIAGNOSTICO.

Manifestaciones de Laboratorio.

Pruebas selectivas: La combinación de los resultados de las pruebas selectivas de la hemofilia, es la siguiente:

Individuo enfermo: Basta el resultado anómalo del tiempo de tromboplastina parcial, por el defecto de las reacciones de coagulación intrínseca. Si el paciente es varón con antecedentes de hemorragias externas y articulaciones durante toda la vida, el diagnóstico presuntivo es el déficit de algunos de los factores de coagulación VIII ó IX. Cuando se trate de una enferma con historia de hemorragias excesivas se sospechará que es portadora del padecimiento con un nivel extraordinariamente bajo de alguno de los factores.

Pruebas de especificidad: Algunos laboratorios han puesto a punto ensayos cuantitativos de una sola operación para los factores VIII ó IX, la cual se basa en la capacidad de una dilución dada de plasma de prueba para corregir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial que presenta el plasma deficitario en el factor VIII ó IX.

Cuando no puedan efectuarse tales ensayos cualitativos, el mejor modo de establecer el diagnóstico consiste en pruebas de corrección cruzada, cualitativa con plasma afectados con certeza de HA. Por ejemplo, si una mezcla a partes iguales con el plasma del paciente reduce notablemente el tiempo de tromboplastina parcial de un plasma afectado, según consta de HB, pero no reduce el tiempo de tromboplastina parcial de un plasma de HA, el paciente presentará HA.

Si no se dispone de plasma de prototipo conocido, hay que recurrir a experiencias de corrección con reactivos preparados a partir de sangre sana. El plasma oxalatado absorbido con sulfato de bario, contiene FVIII, pero no IX. El suero envejecido contiene IX pero el VIII ha perdido su actividad. Por consiguiente, una dilución de plasma absorbido, reducirá la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial del plasma de hemofílico A.

En el estudio de las poblaciones de portadores de HA se encuentra que los niveles medios de FVIII son aproximadamente del 50 %. No obstante, como es de esperarse, por la inactivación al azar de un cromosoma X en las mujeres, la gama es amplia y se superpone parcialmente a la escala normal.

De diversos estudios estadísticos (21) resulta:

- 1.- La hermana de un hermano de un hemofílico con nivel de FVIII del 60. % ó inferior tiene 90 % de probabilidades de ser portadora.

2.- La hermana de un hemofílico con nivel FVIII del 100% ó superior, tiene 80% de probabilidades de ser normal por la confusión sobrepuesta de la escala de portadoras con sanas (12).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hemofilia en ésta época, es relativamente fácil, para ello se emplea la aplicación intravenosa de concentrados obtenidos de plasma humano el cual temporalmente reemplaza el factor faltante en la sangre y vuelve normal su coagulación. Estas transfusiones cohiben los sangrados que inician, pero como el factor coagulante es eliminado gradualmente de la circulación sanguínea, un enfermo puede tener necesidad de varias transfusiones cuando la hemorragia afecta regiones amplias o de gran importancia funcional para el cuerpo humano.

El hemofílico no sangra a borbotones, esta idea es un viejo mito, lo que sucede es que él sangra interna, lenta y continuamente, casi siempre en una articulación. El tratamiento para controlar la hemorragia debe hacerse lo más pronto posible, antes de que acumule más sangre en el área afectada sobretodo si es sistema nervioso central; cuando el sangrado ha sido poco, la sangre es rápidamente reabsorbida y la funcionalidad del órgano o articulación puede recuperarse. Si el tratamiento se retrasa, en el caso de una articulación, entra más sangre en ésta, causando dolor, requiere más tiempo para la reabsorción y recuperación de la actividad de la misma. Cuando se trata del SNC, las consecuencias pueden ser más graves, ya van a depender igualmente de la cantidad de sangrado, isquemia secundaria, compresión por la sangre y/o hematoma y el área de éste afectada.

El dinero es un problema que atañe a casi todas las familias de hemofílicos, porque la terapia con transfusiones es muy cara. (9).

Cuidados preventivos.

Las primeras manifestaciones de la hemofilia sobrevienen cuando el niño aprende a caminar. Cuando esto sucede, es recomendable que lo haga lejos de las esquinas, de los muebles o sin muebles. Cuando se juega con él o al salir a la calle, debe evitarse halarlo bruscamente de los brazos. Es preferible acostarlo en una cama baja, sin barrotes metálicos ni barras. En la mesa no debe manipular objetos cortantes o puntiagudos. debe evitarse alimentos que ocasionen escoriaciones en la boca. En la escuela no debe estar expuesto a juegos bruscos; debe estar dispensado de asistir a los juegos de grupo y gimnasia. Debe evitarse estar demasiado tiempo parado ó realizar caminatas muy rápidas ó largas. Debe asistir a campamentos de recreo infantil en donde se prevean ciertas condiciones especiales para él. El alpinismo queda prohibido. El joven hemofílico será orientado hacia una profesión que no incremente los riesgos. El hemofílico adulto usará de preferencia una rasuradora eléctrica. Llevará anteojos de vidrio irrompibles y armazón sólida, utilizará cepillo de dientes de cerdas blandas.

La actividad física del enfermo debe ser adaptada a cada caso particular; la frecuencia de accidentes, su tipo y su importancia varía de una persona a otra. Los deportes que implican choques violentos, caídas, movimientos bruscos, son peligrosos para todo afectado.

Es aconsejable vacunar al niño contra el tétanos, la difteria, tosferina poliomielitis y hepatitis b por inyecciones subcutáneas hechas con agujas finas en el lado externo del brazo. El punto de inyección puede ser comprimido eficazmente contra el plano óseo. Fuera de éstas circunstancias particulares, no debe recibir inyecciones subcutáneas ni intramusculares. Los medicamentos que contienen ácido acetil-salicílico no deben emplearse. Para las extracciones dentales, se requieren cuidados especiales y el internamiento en un servicio hospitalario para que sea vigilado simultáneamente por el dentista y hematólogo.

El hemofílico no debe ser operado bajo ninguna circunstancia, es decir, ni aún en el caso de que se piense que la operación será leve (resección de adenoides, amígdalas, etc.). En el caso de ser indispensable una operación, ésta debe ser realizada en un centro hospitalario especializado, que cuente con servicio de Hematología y si es posible, con una clínica de hemofilia (13).

Conducta:

El niño hemofílico puede presentar conducta inquieta con mayor frecuencia que el niño sano. La inquietud puede afectar también su aprendizaje en la escuela y pueden estar también otras funciones alteradas tales como el lenguaje, el oído, etc., que por sí solos representan un obstáculo para su desarrollo normal. Puede presentar problemas perceptivos que se ponen de manifiesto por dificultades para el uso de mano derecha e izquierda, también por dificultad para coordinar movimientos finos cuando trata de reproducir imágenes, etc. Todos estos problemas requieren la valoración del especialista y en algunos casos entrenamientos en centros especiales (13).

Aspectos Genéticos:

Desde Haldane en 1935 (10) se ha tomado muy en cuenta la existencia de la hemofilia, notándose la probable influencia de alelomorfismo, es decir, fases intermedias del padecimiento que van desde muy severas hasta inadvertidas a causa de diferentes formas del gen que codifica para la enfermedad (14). Esta hipótesis fue extendida por Graham, Mc Lendon y Brinkous en 1935 (15,16,17) y Brinkous et al en 1954 (18) para cubrir el amplio rango de variación del FVIII observado en personas normales. Ellos postularon una serie de alelos localizados en el cromosoma X donde la hemofilia se manifiesta como un efecto de umbral debido a la presencia de un gen anormal en la serie alélica normal.

En 1959 Pitney y Arnold (19) argumentan que la hipótesis anterior implica diferentes valores en los niveles del FVIII en hombres y

mujeres normales y valores similares en hombres normales y mujeres portadoras, lo cual sugiere un efecto dosificado. Este argumento fue menos convincente con la elucidación de compensación dosificada, el efecto Lyon y en particular el desarrollo análogo de los niveles de G6PD en hombres deficientes, mujeres heterocigos y normales; el gen para dicha deficiencia fue situado en un locus muy próximo al de la hemofilia en el cromosoma X. Pero la hipótesis de una serie alélica ligada a X fue convincentemente proporcionada por los datos de Kerr en 1965 (20,14) en individuos normales. En particular él obtiene correlaciones similares para los pares padre/hijo y madre/hijo. Secundariamente observó que no hubo bimodalidad en la distribución del FVIII entre hermanos normales, en tanto que éste puede ser observado en la segregación de los cromosomas maternos X.

Graham en 1959 (21,22) modifica el concepto de una serie de alelos portados en X y sugiere un control del nivel de FVIII como un ligamiento a X y un menor ligamiento a un locus autosómico. Esta sugerencia ha sido ampliada con modelos teóricos, en una serie de documentos (Graham, Barrow y Roberts, 1965 (23,24), basados en una serie de datos de síntesis de proteínas.

La propuesta más reciente es que el FVIII es un polímero formado de por lo menos dos cadenas polipeptídicas, una de las cuales está controlada por un gen estructural en el cromosoma X y otra por un par de genes en autosomas homólogos. Mutaciones en el cromosoma X resultan como deficiencia del FVIII (Hemofilia) y en locus autosómico como enfermedad de Von Willebrand (23).

Dreyfus en 1969 (25) sugiere que hay un inductor en la síntesis del FVIII que se ha perdido y produce desorden en la coagulación, en la enfermedad de Von Willebrand. Todos estos modelos son similares únicamente en que el control genético del FVIII en nivel normal, está dado por unos pocos genes mayores, lo cual influye sobre la proporción de síntesis del factor y en todos parece haber un control multigenético.

Pitney y Arnold en 1959 (19) sugieren que la distribución similar observada en hombres y mujeres normales puede ser explicada en la hipótesis de la concentración de FHA en plasma dado que en individuos normales está bajo el control de genes autosómicos y en efecto, el descubrimiento de una mutación autosómica que influye el nivel del factor, confirma algún efecto autosomal. Así mismo manifiestan que la situación del gen de la hemofilia clásica en el cromosoma X implica que en éste, ambos interfieren con la expresión de los genes autosómicos o que estos mismos son responsables de la producción de un inhibidor o destructor de la FHA plasmática. Evidencias posteriores se encontraron en estudios de nivel de FVIII en miembros de familias normales (26,27) (Pitney et al.1965 y 1966) para encontrar un aditivo no genético de variabilidad.

Ambos estudios están de acuerdo en un número de puntos : Variación en el nivel de FVIII entre esposa y esposo similar a la variación entre padres de diferentes familias; ambos padres contribuyen aproximadamente igual a los niveles de FVIII en sus hijos; la variación es menor entre familiares que entre niños de diferentes familias.

El coeficiente de relación producto momento, en el estudio de Kerr (20,14) en individuos normales familiares, son todos positivos y moderadamente altos. esta observaciones juntas sugieren la influencia de una serie de genes autosómicos. Pero los coeficientes de correlación de Kerr son más bajos que los esperados en una hipótesis que incluya genes autosómicos.

Preston en 1964 (28) realizó una investigación con 410 individuos, mostrando que el rango normal de concentración de FVIII en plasma es de 50 a 200% pero la mayoría tenía niveles entre 60 y 140 %. Una pequeña pero significativa diferencia es encontrada entre los sexos, donde los hombres tienen mayor nivel que las mujeres. Ninguna relación con respecto a la edad fue determinada. Al relacionar el nivel del factor con respecto al grupo sanguíneo ABO se encontró que el grupo sanguíneo o está asociado con una baja concentración de

FVIII en plasma, a diferencia de los grupos A y B, pero no fue encontrada relación alguna con el grupo Rhesus (Rh). Al analizar una muestra mayor, se encuentran diferencias similares de concentración de FVIII entre donadores del grupo O y A.

Kerr en 1966 (20,14) dentro de sus investigaciones encuentra que al igual que otras realizadas en grupos de personas completamente distintas (Preston y Barr, 1964) (29) una pequeña parte de las variaciones observadas correspondieron a diferentes niveles de FVIII en personas con grupos sanguíneos O y A. Esto sugiere alguna influencia común en los individuos o su sangre in vitro con grupo que disminuye la concentración del factor. Las diferencias en la edad no tienen un efecto palpable en el nivel de FHA en éste estudio, lo cual coincide con lo reportado por Deutsch (1965) (30). Otros investigadores han encontrado que éste nivel se incrementa en hombres (Coperberg y Tietelbaum, 1960; Preston y Barr, 1964) (28,29) y con el avance en la edad (Coperberg y Tietelbaum, 1960 (31); y Pitney et al 1962 (26). Sin embargo la forma del efecto no fue notado por Pitney et al. (26) y el efecto de la edad no fue detectado por Preston y Barr (28,29).

Orstavik et al. en 1985 (25) realizó un estudio con una población gemela para evidenciar el efecto del locus ABO en el nivel FVIII en plasma, encontrando que los individuos con tipo sanguíneo O tienen una concentración significativamente menor de FVIII plasmático, que los individuos con tipo A1 ó B, los individuos con tipo A2 tuvieron una concentración intermedia entre los tipos O y A1. Así mismo no se encontró relación entre la edad y la concentración de FHA. La relación que existe entre el grupo sanguíneo y la concentración del factor, la atribuyen a que éste purificado presenta un oligosacárido unido que le confiere actividad de grupo A, B, y H; además, se encontró que el grupo A presenta mayor concentración de FVIII Ag el cual, es esencial para la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular. Por lo tanto el locus ABO, es un locus mayor que determina la concentración de AHF.

Kerr en 1966 (20,14) aplicando la teoría de Lyon 1961(32,33) de inactivación del cromosoma X, obtiene una explicación racional para las variaciones observadas en niveles de FVIII en mujeres, ya que alguno de los cromosomas X de las mujeres son parcial o totalmente inactivados. Esto muestra que los heterócigos femeninos para un gen ligado al sexo pueden mostrar diferencias fenotípicas dependiendo de la proporción relativa de los dos tipos de células. El rango de variabilidad encontrado en heterócigos puede reflejar el número de células presentes en el momento de la inactivación cromosómica. Si sólo una célula estuviera presente, entonces todos los heterócigos femeninos aparecerían fenotípicamente como homócigos.

Como conclusión final se observó que el estado de portador de heterócigos mujeres cuyos niveles de FVIII son buenos dentro de los límites de la distribución normal, no pueden ser detectadas hasta que sea posible obtener evidencias directas del mosaico de células.

Graham et al. en 1975 (23,24,34,35) analizaron una forma fenotípicamente indistinguible de HA que se ha transmitido durante tres generaciones de mujeres, como un carácter hereditario dominante. De acuerdo a las características clínicas presentadas por estas mujeres es excluida la posibilidad de que se trate de la enfermedad de Von Willebrand. Lo que no se puede excluir es una mutación en el locus que produce enfermedad de Von Willebrand y una mutación dominante en locus de la HA en el cromosoma X o bien una hipotética mutación dominante en el locus involucrado de la síntesis y control de FVIII. Los datos de segregación no dan información de donde se localiza el gen mutante, si en el cromosoma X o en una cromosoma autosómico. Además, las evidencias fenotípicas son insuficientes para concluir que haya una mutación genética en un locus no reconocido.

Barrai et al. en 1967 (36) realiza un análisis del efecto de la edad de los padres en la tasa de mutación de HA y HB donde la diferencia entre la frecuencia de casos esporádicos sugiere que hay una mayor tasa de mutación para HA que para HB. De igual manera

no fue detectada la influencia de la edad materna al nacimiento del hijo afectado o de la edad de los abuelos maternos al nacimiento de la madre del afectado o del mismo afectado en la tasa de mutación del gen de la HA. Esto no quiere decir que no exista realmente ninguna influencia de la edad en mutaciones recesivas en el hombre.

Usando un análisis similar al de Kosower (25,56), encuentra una tasa de mutación más alta para espermatozoides que para óvulos, en éste estudio no se encontró diferencia alguna en la tasa de mutación según el sexo, aunque éste dato no determina la inexistencia de mutación entre sexos.

Ampliando el numero de datos Barrai et al. (37) realizan nuevamente los cálculos del análisis de segregación para HA, pero al utilizar éste nuevo tamaño se encontró que la estimulación de X (casos esporádicos de HA) es más pequeño que el del estudio anterior. Con éste nuevo valor y conservando el coeficiente de selección (Propuesto por Haldane y utilizado en Barrai et al. 1967 (36) se pudo demostrar que existen diferencias significativas en las tasa de mutación de HA en espermatozoides y óvulos, partiendo de la suposición de equilibrio, para este tipo de evaluaciones.

Tomando como base los análisis de segregación así como la edad materna y la edad del abuelo materno de los afectados, se concluye que las evidencias no apoyan el error de copia como un factor mayor en la producción de mutaciones para HA.

Awidí en 1985 (38) realiza un estudio en Jordania, para demostrar casos de hemofilia; el estudio comprende un período de 4 años. De un total de 100 pacientes 67 presentaron HA y estuvieron distribuidos en 32 familias; 31 pacientes de 8 familias presentaron HB y 2 pacientes de una familia, deficiencia de FXI. Este estudio muestra que la hemofilia no es rara en ese país, así mismo, que su incidencia es menor que en algunos otros países del oeste, debido tal vez a que existen casos sin diagnosticar.

Youssofian et al. en 1988 (39), descubren una mutación en el exon 7 del gen de la hemofilia (FVIII) en el cromosoma X en hombres, el cual, está asociado con HA severa. La mutación afecta al sitio de la *taqI* y cambia el codón normal 291 de glutamato (GGA) en la posición 272 de la proteína del factor, encontrándose evidencias tanto genéticas como bioquímicas. Una mutación de G a C que da por resultado una arginina por una prolina ha sido recientemente encontrada por Levison et al. (40) en un sitio de la *taqI* en el exon 23 del gen del FVIII, aunque no se ha determinado el mecanismo de acción por el cual esta mutación causa HA.

Gitschier et al. en 1988 (41), a partir de la existencia de dos tipos de mutaciones que causa HA, analizaron el DNA de sujetos hemofílicos para determinar si algunas de éstas se localizan en sitios importantes de división de la molécula. Dos importantes sitios de mutación se encontraron en 215 pacientes, una mutación en la proteína C activada en el sitio de división del aminoácido 336 fue descubierta en un paciente con hemofilia grave. En otro paciente también severamente afectado se encontró una mutación que resulta en la sustitución de cistina por arginina en el sitio de activación de la trombina, el aminoácido 1689. Este defecto está asociado con la actividad no detectada del FVIII pero con niveles normales con antígeno del mismo factor.

En México la investigación sobre el componente genético está presente en los trabajos de Armendares et al (1974) (42). Ellos analizaron el componente genético en la mortalidad infantil registrada en los estudios postmortem de 3421 niños que fallecieron en el hospital de pediatría del Centro Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social en un lapso de 9 años; encontrándose 141 casos con enfermedad producida por defectos de genes simples: 106 autosómicos recesivos, 27 autosómicos dominantes y 8 ligados al sexo. Una de éstas corresponde a hemofilia, en la cual se registraron 3 casos.

En conjunto, todos estos casos no deben considerarse como de valor cuantitativo para la estimación de la frecuencia para el componente genético en la mortalidad general, porque no son representativos de las causas de mortalidad infantil en la población. A pesar de las limitaciones de éste estudio, los resultados son sin embargo notables.

Los casos de muertes con enfermedades producidas por genes, constituyen 4,1 % y las cromosómicas 1,9% , por lo cual juntas representan el 6% del total. Juntos los trastornos genéticos y los de causas parcialmente genéticos, estuvieron presentes en el 29,5% de los casos. Los resultados obtenidos demuestran que las enfermedades genéticamente determinadas contribuyen considerablemente en la mortalidad de la niñez en un hospital pediátrico con las características del estudiado, a semejanza de lo que sucede en otros países económicamente más desarrollados. Esto nos indica que en el futuro será necesario prever todas las necesidades de atención y tratamiento que estos padecimientos requerirán.

En lo referente a la investigación de hemofilia A realizada en el país, Bello et al. en 1982 (43) se enfocan en la revisión de 115 casos de enfermos hemorrágicos con carácter hereditario, de los cuales 101 correspondieron a enfermos hemofílicos y 14 a pacientes con enfermedad de Von Willebrand.

El material fue obtenido del archivo de 2 hospitales de la ciudad de México, donde se encontró que en 9 de éstos casos existieron problemas de iatrogenia, es decir, accidentes o incidentes previsibles durante su tratamiento, constituyendo éstos el 8,6% del total de la muestra. Estos 9 casos son brevemente descritos y discutidos, llegando a la conclusión de la falta de mayor precaución en el manejo de estos pacientes con hemofilia y Von Willebrand.

Cada ser humano tiene decenas de miles de genes; cada gen es una pequeña porción de las largas cadenas de DNA contenidas en

sus células. Cuando este DNA se replica, y es transmitido a las generaciones siguientes a través de las células reproductoras existe una cierta posibilidad de uno ó más genes hayan mutado. Es decir, que se hayan alterado de manera tal que el enzima u otra proteína especificada por ellos, resulte cambiada. A lo largo de un periodo de tiempo y a medida que cada generación da lugar a la siguiente, estas mutaciones se acumulan en el acervo genético de todos los miembros de la especie que vienen en un momento dado. Algunas mutaciones son beneficiosas, es decir, el individuo en que se expresa es más capaz de adaptarse a un conjunto de determinadas circunstancias ambientales. Wills menciona que sin embargo, la gran mayoría de las mutaciones son perjudiciales ó incluso, letales para el individuo en quien se expresan (13). Estas mutaciones son también llamadas anomalías congénitas, las cuales tienen patrones de herencia bien determinados.

Baird (45) propone que si todas las anomalías congénitas se consideran como parte de la carga genética, entonces, por lo menos 79 de cada 1000 individuos nacidos vivos tendrían identificado algún desorden genético aproximadamente antes de los 25 años de edad, según un estudio realizado con los nacidos en una colonia canadiense (14).

Debido a la gran reducción de la mortalidad infantil producida por infecciones, la proporción de muertes en edad pediátrica, atribuibles a causas genéticas ha aumentado considerablemente. Como ejemplo puede observarse el siguiente cuadro referido por Rudolph (46), el cual describe la dinámica de las enfermedades genéticas en una población europea:

Etiología Genética	En recién nacidos %	En muertes en la infancia %	En admisiones hospitalarias %
Monogénicas	1	8,5	6,5
Cromosómicas	0,5	2,5	0,5
Multifactoriales	1,5-3	20	
Otros defectos del nacimiento	1 - 2	10	
TOTAL	4 - 6	40	22 - 27

Dentro de los trastornos genéticos de origen monogénico, se encuentran algunas enfermedades de tipo sanguíneo. Uno de los padecimientos conocidos desde la antigüedad es la Hemofilia, en el sentido genérico.

Las hemofilias son enfermedades hemorrágicas hereditarias, en las cuales los pacientes carecen de una de las proteínas plasmáticas necesarias para el proceso de la coagulación sanguínea.(43).

De acuerdo a lo anterior, y a la forma heredable del gen, se pueden distinguir los siguientes tipos:

Padecimiento	Tipo	Gen Heredable	Factor Def.
Hemofilia	A	Recesivo ligado al sexo (RLX)	VIII
Hemofilia	B	Recesivo ligado al sexo (RLX)	IX
Hemofilia	C	Autosómico Recesivo (AR)	XI
PseudoHemofilia (se acompaña de fragilidad capilar)		Autosómico dominante (AD)	VIII+

La hemofilia tipo A (HA), también llamada clásica, es causada por la deficiencia en la actividad procoagulante de la globulina antihemofílica, el factor VIII (FVIII) también llamado factor antihemofílico (AHF) (1). Esta molécula está compuesta por 2 partes: VIII RAG (la parte larga acarreadora y VIII CAg (la parte pequeña que controla la actividad procoagulante. La síntesis y actividad de la molécula se cree regulada por cinco pequeños pares de genes, así mismo Graham (15,22,35) propone que alguna mutación en estos genes produce la enfermedad de Von Willebrand ó Pseudo Hemofilia. La globulina antihemofílica proporciona un componente citrico en el sistema de coagulación y es al mismo tiempo necesaria para que las plaquetas se adhieran a la pared de un vaso lesionado. (47). La proteína madura consiste de 2322 aminoácidos, sirve como cofactor para la activación del FIX y es estabilizado por el factor de Von Willebran (41). El gen que codifica para el FVIII está situado en la punta del brazo largo del cromosoma X. Este consta de 186,000 pares de bases y constituye aproximadamente el 0,1% del cromosoma X. El gen completo consiste de aproximadamente 9 kilobases de exon y 177 de intrón.

Algunos estudios recientes han confirmado que el FVIII se produce en hígado. Wion et al. (48) confirman que hay un múltiple potencial de sitios para la formación del FVIII, los cuales son hígado, bazo, riñón y linfocitos.

La vida media del FVIII después de una transfusión de individuos normales o pacientes con hemofilia es de 8 a 12 hrs (49).

En la forma grave del padecimiento, en la cual existen hemorragias articulares y deformación de la mano, e igualmente en hemorragias del sistema nervioso central, la concentración del FVIII es inferior al 1%. Los pacientes con concentraciones mayores del 10% ofrecen serias dificultades para el diagnóstico y aún más, concentraciones entre el 15 y 30% (12). La hemofilia es el más común de los trastornos genéticos de los factores de la coagulación, ocurriendo en 1 de cada 10,000 hombres en poblaciones europeas,

mientras que para la hemofilia B es sólo 1/6 respecto de la A y para C aún menos frecuentes que para B (1,50).

En países occidentales su frecuencia es de 7 a 10 en 100,000 para HA y 1 en 100,000 para HB. Esta es mas rara entre los chinos y negros (38). En México, la Asociación de Hemofilia calcula que la incidencia de HA en el país es de 1 en 50,000 habitantes. (13,9).

Las hemofilias A y B son fácilmente diferenciables mediante pruebas de laboratorios más específicas. Alrededor del 85% de los hemofílicos presentan déficit de FVIII y aproximadamente el 15% restante de FIX.

Puesto que la hemorragia se trata con concentrados del plasma que contienen FVIII ó IX, es preciso establecer sin lugar a dudas, cuando un enfermo hemofílico presenta déficit de uno u otro factor.

Es interesante destacar, que si bien ni el FVIII ni el FIX cruzan la barrera placentaria, el niño suele nacer sin grandes equimosis ni cefalohematomas y es rara la hemorragia de cordón umbilical. El primer episodio de hemorragia grave ocurre antes de los 18 meses de edad en más del 75% de los niños gravemente afectados (12). En los casos leves de la enfermedad no ocurren hemorragias espontáneas, pero puede producirse una hemorragia exanguinante después de una lesión ó acto quirúrgico. En los casos graves, los episodios espontáneos de sangrado recurrente son característicos y coinciden con deformación articular crónica. Por el defecto de la etapa de mantenimiento de la hemostasis, con frecuencia se producen equimosis y hematomas subcutáneos o intramusculares. (1).

Los grandes hematomas pueden acompañarse de fiebre, anemia e hiperbilirrubinemia. La hemorragia después de extracciones dentales es un problema muy frecuente. También es común que exista sangrado en las superficies mucosas. La hemorragia es

potencialmente mortal debido a la presión local, cuando es intracraneal, lingual, laríngea, pericárdica o pleural.

Los pacientes hemofílicos, así como otros enfermos con condiciones hemorrágicas hereditarias, tienen alto riesgo de desarrollar algunas de las complicaciones de la transfusión múltiple, como la hepatitis postransfusional, paludismo y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). (43,51). El desarrollo de SIDA en hemofílicos en Estados Unidos, se señaló en 1982 y para 1986 había ya en ese país un total de 240 hemofílicos víctimas del virus, de una población de 20 mil afectados. En Gran Bretaña solo 25, de un total de 4500 hemofílicos, habían desarrollado el Síndrome.

El tratamiento que reciben los hemofílicos tienen como fin restituir los factores de coagulación. Los materiales disponibles para este propósito son los concentrados crioprecipitados y liofilizados. El crioprecipitado se elabora mediante el deshielo lento del plasma congelado (4° C) el cual deja un residuo rico en FVIII. El concentrado liofilizado deriva de unos 2000 a 5000 diferentes donadores, en tanto que el crioprecipitado proviene de unos 20 donadores. En consecuencia, una persona con hemofilia se expone a decenas de millares de donadores cada año. Si uno de ellos es portador de SIDA, puede transmitir en la sangre donada éste virus. Como resultado, los hemofílicos tienen mucho mayor riesgo de contraer el virus que los receptores de otras transfusiones de sangre que se relacionan con pocos donadores. El SIDA es hoy día la complicación más importante del tratamiento de la hemofilia (51).

Dado que la hemofilia es una enfermedad de origen genético, no es curable, solo se puede tratar los efectos colaterales de la misma. El gen que codifica para la HA se trasmite con un patrón RLX, donde la mujer es portadora del carácter, pero normalmente no presenta síntomas ni signos del padecimiento, por el carácter recesivo de éste; en tanto que el hombre que hereda el gen de la enfermedad, la padecerá (46,47).

Los heterocigotos femeninos (portadoras), transmiten el padecimiento a la mitad de sus hijos y el gen a la mitad de sus hijas, la cuantificación de la actividad coagulante del FVIII no puede establecer con certeza si la hermana de un varón hemofílico es portadora o normal. Cuando se mide la actividad coagulante como la actividad antigénica del FVIII, es posible encontrar al 30 % de las portadoras con un nivel de confianza del 99%, y al 50% de portadoras, con un nivel de confianza del 95%. En el 30% de los casos de hemofilia no es posible encontrar una historia familiar del padecimiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Hemos observado que los pacientes hemofílicos con hemorragia intracraneana como complicación manejados en este hospital han presentado una evolución favorable, con mortalidad nula y sin secuelas.

¿Porqué los pacientes hemofílicos con hemorragia del sistema nervioso central presentan buena evolución con mortalidad de cero en contraposición a los reportado por la literatura mundial en éste tipo de pacientes?

HIPOTESIS:

La evolución del paciente hemofílico con hemorragia del sistema Nervioso Central (Hemorragia intracraneal) depende principalmente de la terapia sustitutiva y el uso exclusivo de FVIII pudiera determinar una mejor evolución.

ANTECEDENTES:

La hemorragia intracraneal es una de las principales causas de enfermedad seria y muerte en pacientes con hemofilia (5,6,52). La mayoría de reportes indican que ésta es la complicación más

frecuente en pacientes de menos de 18 años de edad (2,5,53). Sin embargo, la incidencia de hemorragia intracraneal en pacientes con hemofilia durante el período neonatal es incierto, y la incidencia, manifestaciones clínicas, morbilidad inicial y porcentajes de mortalidad e historia natural a largo plazo son pobremente definidos (54,55).

Hace treinta años, Silverstein (55) publicó la incidencia de hemorragia en el sistema nervioso central en varios centros de diferentes países, promediado entre un 2.2 % y 7.8%. Sin embargo el número total de pacientes hemofílicos por centro no era mas grande que la de 175 pacientes reportados por Skold (55,56) en Suecia, ya que la mayoría de centros reportaban aproximadamente 100 pacientes (55,56). La hemorragia del sistema nervioso central puede ocurrir a cualquier edad, pero es bien sabido que estos episodios ocurren mas frecuentemente a una edad temprana (57,58). En la serie más grande reportada, el promedio de edad de presentación fue de 10 años en la mitad de los casos, y aproximadamente el 75 % fue en menores de 20 años (56). Con respecto a la etapa neonatal, la presentación en ésta etapa es más rara. En un estudio retrospectivo, de 71 pacientes con hemorragia en el sistema nervioso central entre 2500 hemofílicos, únicamente 3 correspondieron al periodo neonatal (5,59,60). Más recientemente, una revisión de los registros de 150 hemofílicos con hemorragia intracraneal como signo inicial en 8 pacientes, 5 de ellos tenían menos de 1 semana de vida (60). La causa principal de la presentación de esta complicación es la mayor oportunidad de trauma a la que este grupo esta expuesta. En la etapa neonatal, el factor de riesgo más importante es el parto vaginal, como ha sido reportado por Kletzel (61,62), en su serie de 16 casos, sin embargo en la literatura existen casos reportados posterior al nacimiento por cesárea (63). Los partos traumáticos también han sido reportados, donde se ha utilizado, fórceps o vacuum (59,60,62,75).

La sintomatología más frecuente ha sido categorizada en base al estudio cooperativo de hemofilia con un total de 1274 pacientes por un período de 2 años, siendo en orden de frecuencia: cefalea y/o

vómito (45%), convulsiones (40%), letargia (9.8%), irritabilidad, obnubilación o coma y visión borrosa en pacientes con hemorragia intracraneal. En pacientes con hemorragia intraespinal los pacientes presentan dolor en espalda y/o parálisis (64).

Intervalos libre de síntomas: En la mayoría de los pacientes la hemorragia ocurre inmediatamente después del trauma y dentro de las primeras 12 horas. En el resto de los casos se reporta con una duración entre 4 y 22 días. Un intervalo libre de síntomas es mas frecuente en pacientes con hematoma subdural, pero también ha sido visto en pacientes con hemorragia subaracnoidea o hematoma intracerebral.

Sitios de sangrado: En la mayoría de los pacientes la hemorragia es intracraneal (91.5%), con una mortalidad del 33.8%. Dentro de esta predominó la localización intracerebral (30.9%) con una mortalidad del 66.6%. En seguida se encontró a la subdural (28.1%) con una mortalidad del 10%, siguiendole la subaracnoidea (23.9%) con una mortalidad de 17.6%. Se ha descrito la intraespinal y en otros sitios, en menor porcentaje.

Causas posibles. Una historia de trauma importante se presenta en prácticamente más de la mitad de los casos, siendo en la serie de Eyster (5) observada en la cabeza en 33 casos y 5 en la espina dorsal de un total de 71 pacientes. Ningún trauma fue reconocido en los otros 27 pacientes, todos estos con enfermedad clínica moderada o severa. Ninguno tuvo antecedentes recientes de ingestión de aspirina.

En la etapa neonatal el riesgo es mas importante en parto vaginal, también se han reportado casos posteriores al nacimiento por cesárea e igualmente partos traumáticos en los cuales se ha utilizado fórceps.

La hipertensión, con una presión de más de 140/90 mmHg fue documentada en 4 pacientes, adultos todos (5).

Diagnóstico: Previo a 1974, la radiografía de cráneo, la punción lumbar y la arteriografía fueron utilizadas para confirmar el diagnóstico de hemorragia del SNC. Más recientemente la TAC, un método no invasivo ha llegado a ser el procedimiento diagnóstico de elección cuando se sospecha hemorragia intracraneana en hemofílicos (5).

La Tomografía Axial Computarizada (TAC): Es una técnica no invasiva la cual permite en una forma rápida establecer la presencia, localización y extensión de la hemorragia intracraneana y así, determinar y ordenar un plan de manejo intensivo y duración de éste, ya sea con reemplazo de factores de coagulación ó precisar, si es necesario una intervención Neuroquirúrgica. La presencia ó no de hemorragia intracraneana (HIC) se puede sospechar con base en la historia clínica, examen físico, resultado de EEG, punción lumbar y arteriografías.

La TAC nos brinda agudizar en el diagnóstico de hemorragia del sistema nervioso central en el hemofílico y nos evita los riesgos que corre un paciente al ser sometido a arteriografías ó punciones lumbares, cuando éste podría estar cursando con hipertensión intracraneana. La TAC requiere de un tiempo relativamente corto (45 minutos) para realizar un estudio completo, con una sensibilidad y especificidad de 90-95%. Nos brinda además, la oportunidad de valorar los efectos del tratamiento y evolución del sangrado ó hematoma, sin invasión del paciente (65).

FISIOPATOLOGIA

Las tres mayores áreas del Sistema Nervioso Central (SNC) pueden estar comprometidas por sangrado a éste nivel en pacientes hemofílicos. (66,67).

1.-El sangrado probablemente comprima los nervios periféricos, como el facial radial, mediano, ciático, perineal ó nervios cutáneos del muslo, como resultados de hemorragias que comprometen los

músculos psoaps ilíaco. El nervio femoral es el más comunmente comprometido.

2.-Otra área comprometida, es el canal espinal, ya sea con hemorragias dentro de ésta (hematomielia) o por compresión externa, (hemorragias subdurales ó epidurales).

3.-La tercer área mayormente comprometida, es la cavidad intracraneana; el sangrado en ésta área es considerado como la más grave complicación de la enfermedad, tanto para el paciente como, para el médico tratante. Actualmente la discusión del diagnóstico y manejo de la hemorragia intracraneana (HIC) en el paciente hemofílico, compromete a un grupo multidisciplinario de profesionistas de la salud, el cual constituye una clínica de hemofilia.

Muchas excelentes revisiones de hemofilia presentan diferencias en la terminología y dificultades en los criterios diagnósticos, debido a la HIC. Esto es particularmente cierto para la literatura publicada antes de 1953, cuando no se conocía la causa fundamental de la hemofilia. La definición y criterios presentados en ella, se basan en la apreciación clínica, sin determinar el factor deficitario.

La hemofilia puede ser definida como una diátesis hemorrágica, caracterizada por alteraciones en las primeras etapas de la coagulación (La producción de tromboplastina, frente a la interacción de plaquetas y 3 ó mas factores del plasma).

Entre los factores necesarios para la formación de tromboplastina se encuentra la globulina antihemofílica (AHG; sinónimos son: tromboplastinógeno, factor antihemofílico, FVIII), plasma, componente de tromboplastina (PTC; sinónimos incluyen; factor de Christmas, beta tromboplastina, Factor IX) y precursor de tromboplastina plasmática (PTA). Clásicamente la hemofilia se ha caracterizado por deficiencia de (AHG o globulina antihemofílica).

Remanentes de estados hemorrágicos heredados, con defectos en las primeras etapas de la coagulación (excluyendo la verdadera hemofilia), pueden ser clasificados conjuntamente como enfermedades hemofílicas. Deficiencia de PTC (Caracterizadas por carencias de PTC) y deficiencia de PTA (Caracterizada por carencia de PTA) son las dos hemofiliopatías de mayor presentación .

Se revisó la literatura por la clínica Charts de hemofilia e investigó los criterios bajo los cuales eran admitidos los pacientes considerados hemofílicos, al The Mount Sinai Hospital New York, encontrándose que después de 1954 , el único criterio, era la demostración de déficits de AHG, PTC, ó PTA, en plasma del paciente (55).

Para pacientes reportados antes de 1954, se requerían de 3 criterios:

1.-Historia de tendencia a sangrado previos, incluyendo principalmente hemartrosis.

2.-Historia familiar o similar de hemorragias, relacionado principalmente con los varones.

3.-Un prolongado tiempo de sangría, principalmente, cuando el tiempo de sangrado, el conteo de plaquetas, y el test del torniquete se reportaba normales.

Estos eran preferentemente los estrictos criterios que regían desde que se revisó la literatura al rededor de 1840, hasta 1954. Considerando los criterios actuales, muchos casos reportados entonces como hemofílicos, probablemente debieron ser excluidos. Para valorar completamente el problema de la HIC en el paciente hemofílico, estos criterios eran rígidamente aplicados. Otros criterios eran además establecidos para el diagnostico de HIC; determinación por autopsia ó por exploración quirúrgica de la presencia de ésta; igualmente, por aspiración ó punción lumbar presencia de sangre en

líquido cefaloraquídeo, en pacientes con signos y síntomas de HIC(Hemorragia intracraneana). Se reportaba como probable HIC, teniendo en cuenta que clínicamente era compatible, pero además, se tenía que tomar otra punción lumbar control, autopsias etc.(55)

TRATAMIENTO

La terapia de reemplazo con plasma o fracciones de plasma parecieron adecuados en 8 pacientes con ninguna historia de trauma recurrente u otra causa predisponente, los cuales experimentaron sangrado posterior 1 año mas tarde. Varios investigadores han documentado el amplio espectro de desarreglos hemorrágicos que pueden ocurrir después de sufrir un trauma cefálico. La coagulación anormal in vitro se piensa sea una consecuencia de la destrucción del tejido cerebral y una pérdida de tromboplastina tisular a la circulación, resultado en activación de la vía de la coagulación (68). Las anomalías pueden variar en severidad, desde una prolongación clínica sin importancia de uno mas de los tiempos de coagulación hasta llegar a una coagulación intravascular diseminada en una serie (69,70), implicando 87 pacientes pediátricos con trauma craneal. Se encontraron hallazgos anormales de por lo menos un tiempo de coagulación en 71% de pacientes evaluados dentro de las dos primeras horas del daño; la coagulación intravascular diseminada, definida por la presencia de por lo menos tres mediciones hemostáticas anormales, ocurrieron en el 32 % de los pacientes. Una consideración adicional es el hecho de que algunos niños normales menores de 6 meses de edad sin una historia de trauma craneal demostraron una prolongación de TTP de leve a moderado secundaria e inmadurez hepática. En vista de éstos hallazgos se presenta un dilema diagnóstico potencial en ésta patología.

Pocas guías diagnósticas específicas y de terapia existen para niños que se presentan con hemorragia intracraneana y coagulopatía. En general los pacientes quienes exhiben prolongación del TTP en conjunto con otras mediciones hemostáticas anormales, tales como trombocitopenia, hipofibrinogenemia, productos de la degradación de la fibrina elevados, o un TP prolongado, caen dentro de la categoría de tener trauma craneal asociado a una coagulopatía de consumo y

usualmente no requerirán factores de la coagulación como parte de su manejo. Mucho más probablemente algún paciente con CID, de los niños en ésta categoría quienes necesiten neurocirugía inmediata pueden requerir transfusión de plaquetas, plasma fresco congelado, y/o crioprecipitados para asegurar una hemostásis adecuada intra operatoria y post operatoriamente(70).

Los niños quienes demuestran prolongación del TTP aislados deberían tener estudiados los factores de coagulación VIII y IX. Si la neurocirugía es urgente previo a la disponibilidad de los estudios de laboratorio, el plasma citratado debería ser obtenido preoperatoriamente para obtener niveles de coagulación basales sin retrasar la cirugía. La administración de plasma fresco congelado (10 a 20 ml/kg) puede ser administrado y luego el TTP recheckado. La corrección parcial o total del TTP seguido de la infusión del plasma fresco congelado debería forzar un alto índice de sospecha para hemofilia. Los niños que caen en ésta categoría deberían ser tratados con plasma fresco congelado intraoperatoriamente y postoperatoriamente para asegurar una hemostasia hasta que los resultados de los factores de la coagulación estén disponibles. Aunque algunos niños no hemofílicos con hemorragia intracraneana y un TTP prolongado podría recibir plasma fresco congelado incesariamente, éstas guías optimizarán la hemostasis intra y postoperatoria para el pequeño grupo de niños hemofílicos quienes presentan hemorragia intracraneana como su manifestación sanguínea inicial.

Tratamiento Quirúrgico. Las indicaciones para la cirugía en el paciente hemofílico con sangrado en sistema nervioso central es similar que para los pacientes no hemofílicos. Los hematomas subdurales son usualmente evacuados, mientras que las hemorragias subaracnoideas y los hematomas intracerebrales son usualmente tratados médicamente con esteroides y otros agentes para reducir el edema cerebral.

Pronóstico. Hasta 1960, cerca del 70% de los pacientes tenía una evolución fatal; desde entonces, el porcentaje de mortalidad ha sido aproximadamente del 30% (56). En un estudio reciente la mortalidad fué del 29.2% (56). En otro estudio , el porcentaje de mortalidad fué del 19.9% por episodio (56), lo cual revela que un paciente muere cada 5 episodios. Hay una relación entre un sitio intracerebral y la evolución fatal lo cual es evidente en la mayoría de los paciente fallecidos. No hubo ninguna muerte entre los 58 casos del SNC en los sitios subaracnoideos a pesar de un gran número de casos reportados (5,71,72,73). El porcentaje de mortalidad ha disminuido desde el 34.4 a 21.4 % en una serie más reciente, en donde se analiza un período de 30 años (5,56,73); el diagnóstico más temprano, la mayor disponibilidad de recursos terapéuticos, y períodos más largos de seguimientos deben haber contribuido a ésta disminución en el porcentaje de mortalidad, como entre los porcentajes de muerte entre los pacientes tratados quirúrgicamente, siendo éstos últimos porcentajes elevados (34.5%)(56).

OBJETIVOS:

Evaluar en que grado, el manejo dado a los pacientes hemofílicos con hemorragia intracraneal, determina su evolución.

Establecer la efectividad de la terapia sustitutiva con Factor VIII en el manejo del paciente hemofílico con HIC.

JUSTIFICACION:

Pretendemos conocer la incidencia de la hemorragia intracraneana en los pacientes hemofílicos manejados en el Hospital del Niño Rodolfo Nieto Padrón, su etiología, morbilidad, mortalidad; evaluar el manejo y evolución, comparar resultados y manejo con otros estudios reportados en la literatura y centros de hemofilia; según los resultados realizar proposiciones dirigida a mejorar ya sea

el manejo, a disminuir los días de hospitalización de los pacientes, disminuir secuelas, costos y mejorar su bienestar social.

MATERIALES Y METODOS:

En el lapso comprendido de 1988 a 1993, se revisaron 80 expedientes correspondientes a pacientes con diagnósticos de hemofilia A, de los cuales han requerido hospitalización por diferentes eventos hemorrágicos un promedio de 13 pacientes por año. En el lapso comprendido de marzo de 1990 a marzo de 1993 se hospitalizan 4 pacientes con cuadro clínico compatible con hipertensión intracraneana, sospecha de hemorragia a nivel del sistema nervioso central y antecedente de trauma craneano de leve a moderada intensidad. Se revisan los expedientes correspondientes a éstos 4 pacientes con edades comprendidas entre 5 meses y 14 años. A todos los pacientes se les determinó el tiempo parcial de tromboplastina, plaquetas, inhibidores y dosificación de FVIII. (ver tabla 1 y 2).

El diagnóstico clínico de sangrado a nivel del sistema nervioso central se corrobora con Tomografía Axial Computarizada.

La base del tratamiento fue terapia de reemplazo con crioprecipitados y/o FVIII, además de intervención neuroquirúrgica en 3 pacientes que lo ameritaron.

PRESENTACION DE CASOS:

La información conjunta acerca de los hallazgos clínicos, los resultados de laboratorio, los requerimientos de FVIII y crioprecipitados, los días de hospitalización y el seguimiento se encuentra recopilada en las tablas 1 a la 5 respectivamente, situadas al final de la presentación de casos.

Caso #1. Paciente masculino de 14 años de edad, con historia familiar de sangrado, al cual se le diagnostica hemofilia A severa a los 14 años, con dosificación de FVIII menos de 1% de actividad.

Antecedentes de trauma craneo-encefálico (TCE) de 4 días de evolución, presentando a su ingreso cuadro clínico de vómitos, cefalea, crisis convulsivas, obnubilación, signos meníngeos, Glasgow 10.

Laboratorialmente con TTP mas de 100", TP normal, plaquetas normales.

EEG con ritmo lento delta y theta en áreas derechas.

La TAC reportó hematoma subdural y subaracnoideo derecho frontoparietal. Se realiza tratamiento antiedema cerebral con Dexametasona e hiperventilación mecánica; terapia sustitutiva con crioprecipitados 20 U cada 8 hrs por 23 días, se transfundieron además 10 plasmas frescos congelados, se interviene neuroquirúrgicamente al 9º día de manejo, craneotomía frontoparietal derecha y drenaje del hematoma subdural, continuando con terapia sustitutiva durante 14 días más, para un total de 23 días de tratamiento.

Evoluciona satisfactoriamente, sin secuelas ni recurrencias. (36 meses x Consulta Externa) Determinación negativa de inhibidores de FVIII.

Caso #2. Pacientes de 5 años de edad, masculino, con historia familiar de sangrado, determinación de FVIII = 1% de actividad, con presencia de retraso psicomotor. Se realiza el diagnóstico de hemofilia severa al momento de presentar el episodio de HIC, antecedentes positivo de TCE leve.

A su ingreso, con datos clínicos de náuseas, vómitos, crisis convulsivas, no datos meníngeos; Glasgow 12.

Laboratorialmente con TP normal. TTP 62". Plaquetas normales.

TAC a su ingreso reporta hematoma subdural izquierdo, presencia de infartos antiguos.

Recibe tratamiento antiedema cerebral con Dexametasona e hiperventilación macánica. Terapia sustitutiva con crioprecipitados 8U

cada 8hrs y FVIII 40 U/K/dosis durante 17 días. Se interviene quirúrgicamente al 10º día de tratamiento, realizándose craneotomía izquierda mas drenaje de hematoma subdural.

Evolución satisfactoria, sin secuelas, luego de 25 meses de seguimiento. Determinación negativa de inhibidores de FVIII.

Caso #3. Paciente masculino de 2,4 años de edad, con historia familiar negativa para sospechar hemofilia. Se realiza diagnóstico de hemofilia A severa al año de edad, con actividad de FVIII menos de 1%.

Ingresa a los 2 años de edad con antecedente de TEC de 2 días de evolución, leve, historia clínica de cefalea, vómitos, crisis convulsivas. Glasgow 15.

Laboratorialmente con TP normal. TPT normal 31", había sido tratado con FVIII. Plaquetas normales.

EEG Normal. TAC reporta hematoma subdural parietal derecho.

Tratamiento Amsterdam cerebral con Dexametasona. Terapia sustitutiva con FVIII 30 U/K/dosis cada 8hrs durante 9 días. No ameritó neurocirugía. Evolución satisfactoria, sin secuelas durante 23 meses de seguimiento. Determinación negativa de inhibidores de FVIII.

Caso #4. Pacientes lactantes menor de 5 meses de edad, al cual se le realiza el diagnóstico de hemofilia A severa al momento del episodio de HIC. Dosificación de FVIII menor de 1% de actividad.

Ingresa a urgencias con antecedentes de TEC leve de 12 hrs de evolución leve con datos clínicos de cefalea, vómitos, rechazo al alimento, convulsiones, pérdida del conocimiento por lo cual requirió intubación orotraqueal y manejo en terapia intensiva desde su ingreso, durante 4 días.

Laboratorialmente con TP normal. TTP no realizado.

TAC hematoma fronto-temporo-parietal derecho.

Se realizó manejo antiedema cerebral con Dexametasona e hiperventilación mecánica. Trasfusión sanguínea de urgencia por Hb

2 g/dl. Terapia sustitutiva con FVIII 100 K/dosis durante 13 días; se intervino Neuroquirúrgicamente a los 3 días de manejo, realizándose craneotomía más drenaje de hematoma.

Evolución satisfactoria, sin secuelas ni recurrencias luego de 8 meses de seguimiento.

TABLA # 1

HALLAZGOS CLINICOS

PACIENTE	EDAD PRES.	FVIII DEFICIT	SINTOMAS	SITIO DE SANGRADO	HIST. DE TRAUMA
1	14 años	Severo	Cefalea Vómitos	Subdural Temporoparietal der.	+
2	5 años	Severo	Cefalea Vómitos	Frontotemporal	+
3	2 años	Severo	Cefalea Vómitos Nauseas Convulsiones	Parietal subdural izq. Subdural der.	+
4	5 meses	Severo	Cefalea Vómitos. rechaparito. Convulsiones.	Frontotemporo- parietal der.	+

TABLA # 2

DETERMINACION DE LABORATORIO

PACIENTE	TP	TPT
1	NORMAL	MAS DE 100"
2	NORMAL	62"
3	NORMAL	*31"
4	NORMAL	NO PROBADO

*** PREVIAMENTE TRATADO CON FVIII**

TABLA # 3

REQUERIMIENTOS DE FVIII Y CRIOPRECIPITADOS

PTE	TX	TRATAMIENTO PREQUIRURG.	TRATAMIENTO POSTQUIRURG.	DURACION TX
1	543 CRIOS +10 PLASMA FRESCO CONG.	9 DIAS	14 DIAS	23 DIAS
2	220 CRIOS + 1740 UI DE FVIII.	10 DIAS	7 DIAS	17 DIAS
3	8930 UI DE FVIII	NO QX	NO QX	9 DIAS
4	27000 UI DE FVIII	3 DIAS	10 DIAS	13 DIAS

+ CADA U DE CRIOPRECIPITADO = 30 ML.

TABLA # 4

DIAS DE HOSPITALIZACION

PACIENTE	TOTAL	U. C. I.
1	23 DIAS	4 DIAS
2	21 DIAS	1 DIA
3	13 DIAS	0
4	21 DIAS	4 DIAS

TABLA # 5

SEGUIMIENTO

PACIENTE	INTERVALO LIBRE DE SINTOMAS	SECUELAS NEUROLOG.
1	36 MESES	NO
2	25 MESES	NO
3	23 MESES	NO
4	8 MESES	NO

RESULTADOS:

Edad y Posibles causas.

De una población de 80 pacientes Hemofílico A , se evalúan 4 pacientes con diagnóstico de hemorragia intracraneana como complicación principal; la media de edad de los pacientes con hemofilia A y hemorragia intracraneana al momento del evento hemorrágico fue de 5,4 años; presentándose en el 75% de los casos en menores de 5 años de edad; un paciente era mayor de 10 años de edad (paciente # 1). Ningún episodio se observó en recién nacidos. Todos los pacientes tenían antecedente de trauma craneoencefálico leve; el promedio de evolución del cuadro clínico desde el momento del trauma craneoencefálico y su ingreso al hospital, fue de 2,7 días, con un máximo de 4 días y un mínimo de 12 hrs. No se presentó trauma espinal ni sangrado espinal, tampoco se reportó sangrado espontáneo a ningún nivel. Ningún paciente tenía evidencia de enfermedad congénita ó tumor a nivel del sistema nervioso central, como tampoco ingesta reciente de medicamento. El 75 % de los pacientes tenía historia familiar de sangrados (excepto paciente #3).

Tipo y severidad de la Hemofilia

El 100% de los pacientes con sangrado intracraneal se clasificaron como hemofilia A severa, con menos de 1% de actividad del FVIII. En dos de los pacientes (50%) se realizó el diagnóstico de hemofilia al momento del episodio hemorrágico (#2 y 4). La valoración del TTP se observó alargado (mayor de 60") en el 50% de los pacientes. En un paciente se observó normal, ya que había recibido previamente FVIII. Todos los pacientes presentaron TP normal y plaquetas normales. Los resultados laboratoriales estuvieron de acuerdo con el diagnóstico de hemofilia. No se detectó inhibidores de FVIII(IgG) a nivel plasmático en ningún paciente. No se presentó ningún paciente con hemofilia B.

Sitio de Sangrado:

La hemorragia a nivel del sistema nervioso central fue intracraneal en todos los pacientes, predominando la subdural (100%); un paciente presentó además hemorragia subaracnoidea concomitante (paciente #1). Otro paciente presentó en la TAC imágenes de infartos antiguos, lo cual hace sospechar hemorragias previas y daño isquémico; este paciente no tiene antecedentes de ingreso al hospital por cuadro clínico de hemorragia intracraneana ni datos de hipertensión intracraneana (paciente #2). Ningún paciente presentó hemorragia intracerebral o parenquimatosa.

Síntomas:

Los síntomas más frecuentes, cefalea y vómitos, fueron presentados por todos los pacientes(100%), seguidos de crisis convulsivas en el 50% de los casos. En general, los pacientes se presentan con cuadro clínico de hipertensión intracraneana, con cefalea, vómitos, obnubilación, pérdida del conocimiento, papiledema.

Valoración del Glasgow a su ingreso; dos pacientes con Glasgow de 10 y un paciente con Glasgow de 15. El paciente que presentó pérdida del conocimiento a su ingreso, ameritó manejo intensivo inmediato (paciente #4) (Glasgow < 8).

Recurrencias, Secuelas y Mortalidad:

Ninguno de los pacientes estudiados presentó recurrencias ni secuelas durante su evolución y evaluaciones periódicas en un lapso de 3 años de seguimiento. Cero mortalidad.

Manejo:

Todos los pacientes recibieron terapia sustitutiva y 3 de ellos ameritaron intervención neuroquirúrgica con drenaje del hematoma subdural, sin derivación ventriculo-peritoneal. Los criterios para decidir la cirugía son los utilizados universalmente para extirpación de lesión expansiva intracraneal; Masa en cápsula interna, quiasma óptico, desplazamiento cerebral en relación a línea media, datos clínicos de hipertensión intracraneana que no remite con manejo médico.

El paciente #1 recibió crioprecipitados mas plasma fresco congelado 9 días prequirúrgicos y 14 días postquirúrgicos, para un total de 23 días de tratamiento, incluyendo 14 días en Unidad de Terapia Intensiva (UTI).

El paciente #2 recibió crioprecipitados más FVIII durante 10 días prequirúrgicos y 7 días postquirúrgicos, un total de 17 días de tratamiento, incluyendo 1 día en (UTI).

El paciente #3 se maneja con FVIII durante 9 días, no ameritó neurocirugía ni manejo en UTI. Este paciente había recibido terapia con FVIII previo a su ingreso al hospital por TCE.

El paciente #4 se maneja con FVIII, recibiendo éste durante 3 días prequirúrgicos y 10 días postquirúrgicos, para un total de 13 días de tratamiento, incluyendo 10 días en UTI. Este paciente ingresó con pérdida del conocimiento, anemia aguda (hemoglobina de 2 g/dl) secundaria a su hemorragia intracraneana, ameritó trasfusión sanguínea de urgencias y manejo en UTI desde su ingreso.

En tres pacientes (75%) se realizó craneotomía mas drenaje del hematoma subdural. Todos los pacientes recibieron manejo antiedema cerebral con Dexametasona, hiperventilación mecánica y restricción hídrica principalmente.

DISCUSION

La hemofilia A y B son desórdenes genéticos recesivos ligados al cromosoma X. Afecta alrededor de 1 por cada 5,000 varones. El 25% de los pacientes diagnosticados no presenta historia familiar positiva de hemofilia y tienden a presentar enfermedad moderada a severa (2). El sangrado a nivel del sistema nervioso central es una complicación poco común en el paciente hemofílico.

En los recién nacidos con hemofilia no es frecuente la presentación de hemorragia intracraneana en los primeros días o semanas de vida (5,58,59) y no es usual considerar la hemofilia como uno de los diagnósticos diferenciales. En una revisión realizada en 1966 sobre infantes con hemofilia, por Baehner and Strauss (58,59), solamente 1 de 192 infantes tuvo hemorragia intracraneana durante el primer mes de vida. En 1978, Eyster et al (5) hacen una revisión retrospectiva de 2,500 pacientes hemofílicos, encontrando 71 pacientes con hemorragia intracraneana (HIC), de los cuales 3 eran recién nacidos (Rn) con una semana o menos de vida.

Hace 30 años Silverstein (55) publicó una incidencia de HIC en pacientes hemofílicos de 2,2 a 7,8% (5,55). En una revisión reciente, 47% de pacientes hemofílicos que sobrevivieron a episodios de HIC, tuvieron déficit neurológico (5). En otro reporte previo, enfocado al seguimiento de pacientes hemofílicos con HIC, solamente dos pacientes desarrollaron HIC durante el período de Rn. En ambos estudios se confirmó lesión estructural mediante TAC (53).

En nuestro trabajo, el cual presenta exclusivamente pacientes pediátricos con media de edad de presentación de la HIC de 5,4 años, encontramos una incidencia de HIC en pacientes con hemofilia A de 5%, lo cual está acorde con lo reportado en la literatura. Igualmente se conoce que la edad de presentación de la HIC en éstos pacientes es temprana (57,58).

En el grupo estudiado, no se observó recurrencias ni secuelas neurológicas durante 3 años de seguimiento. En un paciente se observó por TAC imágenes de infarto antiguo, pero no se corrobora por historia clínica ni antecedentes, datos compatibles con episodio de sangrado previo.

El estudio que presentamos es una revisión retrospectiva, por lo cual tiene sus limitaciones. Los datos no se valoraron por estudios epidemiológicos detallados.

Se refiere mayor incidencia de HIC en pacientes hemofílicos a una edad temprana, encontrando relación con el alto riesgo de trauma a los cuales se expone el grupo escolar y pre-escolar día tras días. En nuestro trabajo, el 75% de los pacientes es menor de 10 años de edad, al momento de la HIC, con una edad media de 5,4 años.

En un estudio reciente se encontró que la edad media para pacientes con hemofilia A y HIC era de 13 años y para Hemofilia B 9, años(73,76). Se realizó un estudio durante 10 años para encontrar evidencias que explicaran esas edades medias altas, relacionadas con HIC en el paciente hemofílico, encontrándose una edad media de 19,3 años. Federici et al (71) presentó una media de 27 años en 11 pacientes, en un estudio realizado de 1970 a 1980.

Un factor a ser tomado en cuenta, observado en estos estudios, es la infección con VIH, la cual lleva a una trombocitopenia importante. De 1982 a 1991 (56) 50% de los episodios de sangrado se presentaron en pacientes con infección por VIH y 16,6% en pacientes con VIH negativo. En nuestro trabajo no se presentan pacientes con VIH positivo. En todos los pacientes existe historia positiva de TCE (100%), lo cual está por encima de lo reportado en la literatura, ya que se refiere antecedentes de TCE en el 26 a 65 % de los casos revisados (5,6,47,72). No se encontró sangrado espontáneo en ningún paciente, lo cual está reportado en un 54,4% para hemofilia A severa. La literatura reporta una incidencia de 16% de HIC en

pacientes con hemofilia A leve (56), en nuestro estudio no encontramos ningún episodio..

Todos los episodios de sangrado fueron intracraneanos, siendo el sitio mas frecuente el subdural,100% y un caso combinado con sangrado subaracnoideo; se conoce un estudio realizado por Tezanos Pinto, en el cual reporta 156 episodios de sangrado a nivel del SNC, presentandose de estos, 154 intracraneales y 2 a nivel espinal; de los intracraneales, 37,7% fueron subaracnoideos (58 casos) , 29,8% (46 casos subdurales) y 22,1% (34 casos) intraparenquimatoso. De los 46 episodios de HIC subdural. 25 casos(54,3%) fueron secundarios a TCE (29). La HIC es mas frecuente que a nivel espinal en este tipo de pacientes (5,58,74).

La mortalidad se relaciona con el sitio de sangrado, si es intracraneal o espinal y con la localización en cada uno de éstos, por ejemplo: Se conoce un reporte de 58 casos de sangrado a nivel subaracnoideo, con cero de mortalidad (5,55,71,72), es el más alto indice de sobrevida reportado, en cambio, la mortalidad es alta cuando se trata de HIC intraparenquimatoso, se reporta hasta 50%. La terapia sustitutiva de inicio temprano lo cual depende de un diagnóstico temprano, es un factor determinante en el pronóstico de estos pacientes, utilizando FVIII, bien sea moderado o severo el padecimiento, con sangrado intracraneano y manteniendo una terapia de reemplazo prolongada (5 a 21 días). Se tiene conocimiento de una serie de 33 pacientes con hemofilia moderada y leve; 42% de los cuales tuvieron un final fatal.

De ésta serie, 5 pacientes sin historia de trauma y con hemofilia moderada, determinada por dosificación de FVIII, se manejaron como hemofílicos severos, con terapia sustitutiva FVIII y por un tiempo prolongado hasta obtener actividad de FVIII 70%; siendo muy buenos los resultados finales(5).

La mortalidad en nuestro estudio es nula. Se reporta en la literatura una mortalidad del 30% para HIC, y del 50% cuando la HIC

es parenquimatosa (5). Chen et al (76) reporta una sobrevida de todos sus pacientes, siendo la HIC a nivel subdural y espinal la causa de la alta sobrevida encontrada.

Hay factores que determinan en forma importante el índice de mortalidad, como es el tiempo de evolución del cuadro clínico, el acudir el paciente tempranamente a los centros especializados, así como el realizar un diagnóstico precoz e iniciar un manejo temprano y adecuado.

En dos de nuestros pacientes el diagnóstico de hemofilia se realizó con el episodio de HIC, ameritando uno de ellos (#4) manejo en UTI desde su ingreso.

Tezanos Pinto, en un seguimiento durante 30 años, observa incremento en el número de nuevos pacientes con HIC, pero refiere una disminución en el número de recurrencias por pacientes (56). Esto lo explica él, como consecuencia del tratamiento sustitutivo prolongado y lo corrobora por TAC cerebral. La disminución de la mortalidad de un 34,4% a un 21,4% lo atribuye al diagnóstico temprano, la terapia iniciada tempranamente y por tiempo prolongado, e igualmente al seguimiento de estos pacientes contribuye a una mejor sobrevida.

La cirugía no ha tenido una contribución (aparentemente) muy importante en la disminución de la mortalidad; el 34,5% de los pacientes tratados quirúrgicamente recidivan en su cuadro hemorrágico (56).

En nuestro estudio el 50% de los pacientes ya tenían diagnóstico de hemofilia A, el otro 50% se diagnosticó al momento del sangrado intracraneano, todos se manejaron con terapia sustitutiva, 2 pacientes con FVIII y 1 paciente con plasma y crioprecipitados y un paciente con crioprecipitados y FVIII; empleando en promedio 15,5 días de tratamiento, iniciando el manejo dentro de las primeras 96 hrs, siendo los diagnósticos de HIC confirmados por TAC cerebral, realizándose

intervención neuroquirúrgica en 3 pacientes, bajo los criterios ya comentados, obteniéndose resultados muy buenos, con cero de mortalidad y cero secuelas.

CONCLUSIONES.

El diagnóstico temprano de la HIC en el paciente hemofílico, la iniciación inmediata y por tiempo prolongado de la terapia sustitutiva (4 a 15 días y en ocasiones hasta 21 días), principalmente con FVIII, la complementación con la intervención neuroquirúrgica bajo los criterios establecidos y conocidos, da muy buenos resultados en éste tipo de pacientes, disminuyendo la mortalidad, secuelas neurológicas, costos, y permite que estos pacientes tengan un mejor nivel de vida, situación que es evidente mediante el seguimiento realizado en este grupo de pacientes.

En el Hospital del niño "Rodolfo Nieto Padrón" se está realizando un manejo adecuado del paciente hemofílico con HIC, acorde con lo reportado en la literatura universal y con lo reportado por los centros especializados en manejo del paciente hemofílico.

El manejo pre, trans y postoperatorio con terapia sustitutiva en el paciente hemofílico con HIC mantiene una hemostasis adecuada (nivel de FVIII 60 a 100% con dosis de 40 UI/K/dosis), disminuyendo el sangrado y las complicaciones secundarias a éste. Secundariamente disminuye la morbimortalidad y mejora el pronóstico.

Con base en los resultados obtenidos en nuestro trabajo, en relación con el tiempo de evolución prequirúrgico, postquirúrgico y días de terapia sustitutiva, hay una diferencia importante, observándose que los pacientes que se manejaron solamente con FVIII ameritaron menos días de tratamiento incluyendo la intervención quirúrgica, que los pacientes que se manejaron con crioprecipitados más plasma ó crioprecipitados con FVIII.

A pesar de lo reducido de la muestra estudiada, los resultados apoyan fuertemente el valor de la terapia sustitutiva con FVIII exclusivamente. Sin embargo se reconoce que es necesario continuar valorando el uso del FVIII, con el objeto de establecer con

mayor objetividad todas las bondades de ésta técnica de manejo para el paciente hemofílico.

La nula mortalidad en el grupo presentado es favorable debido a varios factores como son: ausencia de inhibidores, el sitio de sangrado, la consulta temprana por parte del paciente, la terapia sustitutiva específica de iniciación inmediata y durante el tiempo indicado.

Pensamos que un factor que determinó en forma importante la buena evolución de nuestra muestra, fue el hecho de tener conocimiento previo del diagnóstico de hemofilia en la mitad del grupo y haberlo determinado oportunamente en la otra mitad.

RECOMENDACIONES

1.-Se debe excluir por clínica y laboratorialmente la presencia de diátesis hemorrágicas en todos los pacientes con HIC.

2.-En los centros médicos no bien dotados, se debe aceptar la terapia sustitutiva con plasma para manejo de HIC en pacientes hemofílicos; con el plasma se obtienen niveles de actividad de FVIII 30% y FIX 20%, valores mínimos normales para lograr hemostasis. Sin embargo, lo ideal es el manejo con concentrados de factores VIII y IX.

3.-La intervención neuroquirúrgica en el hemofílico, con sangrado intracraneal, se debe de realizar solamente cuando continúa el deterioro neurológico luego de manejo médico adecuado con FVIII y/o crioprecipitados, siendo el sitio de sangrado subdural, epidural o intracerebral y entra dentro de los criterios neuroquirúrgicos para intervenir.

4.- Se debe realizar seguimiento estricto a los neonatos con riesgo de hemofilia durante los primeros días de vida; si el diagnóstico no se ha hecho perinatal, se deben realizar los exámenes correspondientes en etapa de recién nacido (Rn) en forma urgente.

5.-En los Rn con hemofilia severa o moderada se les debe realizar en sus primeras 24 hrs de vida USGT o TAC, cuando exista la sospecha de HIC.

6.-En el Rn prematuro es común la HIC, pero el Rn a término no, por lo cual, se debe tener en cuenta la hemofilia como diagnóstico diferencial en el Rn a término con HIC.

7.-El antecedente de historia familiar positiva para la sospecha de hemofilia, conlleva a evitar trauma obstétrico en el recién nacido y hacer diagnóstico perinatal o prenatal, mediante estudios de TTP y análisis de DNA, lo cual ayudaría a definir el manejo.

8.- Debemos utilizar al máximo la ventaja que nos ofrece la TAC y el USGT, pero sobretodo, la TAC, para confirmar el diagnóstico de HIC en hemofílicos, definir el inicio temprano de tratamiento, hacer seguimiento tomográfico valorando así tratamiento, evolución, limitar potencialmente la extensión del daño neurológico, secuelas, estancia hospitalaria y gastos tanto para el paciente como para el centro Hospitalario especializado.

9.- Cuando se realice intervención quirúrgica importante en un paciente hemofílico, deben mantenerse niveles de FVIII entre 60 y 100% de actividad, prequirúrgico, luego hay que mantener un nivel estable mínimo de 30% de actividad, durante 10 y 14 días. En ocasiones es necesario manejo sustitutivo durante 4 a 6 semanas.

NO SE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

1.-Thor,W:G Medicina Interna Harrison. 5a.ed. La prensa Médica Mexicana.México.1981.

2.-Hilgarther MW, Mc Millan CW.Coagulation disorders. In: Miller DR.Baehner RL McMillan CW.eds. Blood diseases of infancy and childhood. 5th ed.St.Louis: CV Mosby.1984;858-921.

3.-Fortar,O.J.,Arneil,C.G. Tratado de Pediatría 3a.ed. SALVAT. Barcelona España 1986.

4.-Aledort,M.L., Levine,H.P. Cirugia de Hemofilia. Cutter Laboratories ,Inc. Federación Mundial de Hemofilia. California U.S.A., 1977.

5.-Eyster ME,Gill FM,Blatt PM,Hilgarther MW.Central Nervous System bleeding in hemophiliacs.Blood 1978;51:1179-88.

6.-Kerr CB.Intracranial haemorrhage in haemophilia.J Neurol Neurosurg Pysychiatry 1984;27:166-73

7.-Frederici A,Manucci PM,Minetti D.: Intracranial bleeding in hemophilia: A study of II casos. J Neurosurg sci 1983;27:31-35

8.-Andes WA,Wulff K,Smith WB: Head trauma in hemophilia: A prospective Study. Arch Intern Med 1984;144:1981-1983.

9.-Asociación Mexicana de hemofilia. El hemofílico en la escuela. México 1986

10.-Haldane,J.B.S. The rate of spontaneous mutation of human gene J Genet.1935;31:317-326.

11.-Kennet B,Roberts,M.D. Manual de Problemas Clínicos en Pediatría 3a. ed. Interamericana Megraw-Hill México 1992.

12.-Rapaport,S.I. introducción a la hematología. Salvat. Barcelona. España 1986.

13.-Asociación Mexicana de hemofilia. Instructivo para los cuidados personales y atención médica de un paciente hemofílico. 1986. México.

14.-Stevenson, A.C. and Kerr,C.B. on the distribution of frecuencies of mutation to genes determining harmfufruits in man.Mutation Res. 1967;4:339-352.

15.-Graham,J.B. Genetic control of factor VIII. Lancet 1980;1:340-342

16.- Brinkhous, K. M., Davis, P. D., Graham, J. D., y Dodds, W. J. Expresión and Linkage of genes for X linked hemophilias A and B in the dog. Blood 1973;41:577

17.- Brinkhous, K. M. a study of the clotting defect in hemophilia; the delayed formation of trombin. Amer J. Med Sci 1939, 198:509.

18.- Brinkhous, K. M., Langdell, R. D., Penick, G. D., Graham, J. B. y Wagner, R. H. ;Newer approaches to the study of hemophilia and hemophilioid states. JAMA 1954; 154:481.

19.- Pitney, W. R., and Arnold B. J., Plasma antihemophilic factor (AHF) concentrations in families of patients with hemorrhagic states. Brit. J. Haemato 1959; 5:184.

20.- Kerr C. B. , Preston, A. E. Further studies on the inheritance of factor VIII. Br. J. Haematol 1966; 12:212-233.

21.- Graham J. B., Some genetic aspects of the blood clotting disorders. Proc XII Int. Cong. Ped. México city 1968; 2:602.

22.- Graham, J. B., Melester, W. D. Pons, K., Roberts, H. R. and Barrow, E. M. Genetics of vascular hemophilia and biosynthesis of the plasma antihemophilic factor (AHF) Factor VIII, in the hemophilias. third International symposium, p. 263. The university of north Carolina Press, Chapel Hill 1964.

23.- Graham, J. B., Barrow, E. y Roberts, H. R., : Possible implications of the autosomal and X-linked hemophilia phenotypes. *Thromb. et Diath. Haemorrh.* 1965;supl 17:151

24.- Roberts, D. F. the genetic basis of variation in factor 8 levels among haemophiliacs. *J. Med. genet* 1971; 8:136-139.

25.- Hilgarther, M. W., Hemophilia in children. Ed. *Pediátrica*. Barcelona. España. 1978.

26.- Pitney, W. R., Kirk, R. L., Arnold, B. J. and Stenhouse, N. S.: plasma antihemophilic Factor VIII concentration in normal families, *Brit. J. Haemat* 1962; 8:421.

27.- Pitney, W. R., and Arnold, B. J., Laboratory findings in families, of patients suffering form Von Willebrand's disease. *Brit. J. Haemat* 1960; 6:81.

28.- Preston, A. E., the plasma concentration of factos VIII in the normal population, I. Mothers and babies at births. *Brit. J. Haemat* 1964; 10:110.

29.- Preston, A. E., Barr, A. the plasma concentration on factor VIII in the normal populations. the efects of age, sex and blood groups. *Br. J. Haematol* 1965 10: 238-245.

30.- Deusch, E. and Lechner, K. Platelet clotting factors, in *Biochemistry of blood platelets*. Edited by E. Kowalsky and S. Niewiarowsky. Academic New York 1967 pag. 23.

31.- Cooperberg A. A., and teitelbaum, J. the concentration of antihemophilic globulin (AHG) related to age. Brit. J. Haemat 1960: 6:281.

32.- Lyon, M. F., Gene Action in the X chromosome of the mouse (mus musculus 1) Nature 1961; 190: 372-73.

33.- Lyon, M. F., Chromosomal and subchromosomal inactivation. Ann, Rev. Genet., 1968; 2: 31:52.

34.- Graham J. B.: Von Willebrand's disease and hemophilia A. Seminaire sur L'enfance hemophilic 1968; 1:144

35.- Graham J. B, dominant inheritance of hemophilia A in tree generations of woman blood 1975 46: 175-188.

36.- Barrai, I., Cann, H. M., Cavalli-sforza, L. L., y de Nicola P. the effect of paternal age on rates of mutation for hemophilia and evidence for differing mutation rates for hemophilia A. and B. Am. J. Hum. Genet. 1968; 20: 175-1996.

37.- Barrai, I., Cann, H. M., Cavalli-sforza, L. L., y de Nicola P. segregation analysis of hemophilia A and B (letter to editor) AM. J.Hum. genet 1979; 31: 226-227.

38.- Awidi A. S. Hemophilia in Jordan: A four year prospective study. Dirasat 1985; 12:10.

39.- Youssoufian H., Moderately severa hemophilia a resulting from Glu-Gly sustitution in the exon7 of the factor VIII gene. Am. J. Hum. geent 1988; 42: 867:871.

40.- Levinson, B. B. A novel missense mutation in the factor VIII gene indentified by analisys of amplified hemophilic A. DNA sequences. Am. J. Hum. genet 1987; 41:225.

41.- Gitschiers, J. mutation of factor VIII cleavage sites in hemophilia A. Blood 1988; 72 (3): 1022-1028.

42.- Armendares, S. El componente genético de la mortalidad infantil. Invest. Clin. México 1974; 26: 3-18.

43.- Bello, A. Yatrogenia en hemofilia y enfermedad de Von Willebrand. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1982; 39(1): 23-28.

44.- Wills, C. La Carga genética. Selecciones de Scientific American. 1970. Marzo.

45.- Baird, P. Genetic disorders in children and young adults: A population study. Am. J. Hum. Genet. 1988; 42: 677-693.

46.- Rudolph, A.M. Pediatría. Traducción de la 17a. ed. norteamericana. 1985. vol. 1 Gabor. España.

47.- Picazo, M.E. y Palacios, T.J.L. Introducción a la pediatría. 2a. ed. Francisco Mendez Oteo. 1983. México.

48.- Wion, K. L., Kelly D. Summerfield J. A., Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues. Nature 1985; 317: 726-729.

49.- White, G.C. and Shoemaker, C.B. Factor VIII gene and hemophilia A. Blood 1989; 73(1): 1-12.

50.- Carter, C.O. Monogenic disorders. J. Med. Genet. 1977; 14: 316.

51.- Daniels, G.V. SIDA- Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida. 2a. ed. Manual Moderno. 1988. México.

52.- Bray GL, Luban NLC. Hemophilia Presenting with Intracranial Hemorrhage. AJDC 1987; 141: 1215-17.

53.-Pettersen H,Mc Clure P,Fitz C. Intracranial hemorrhage in hemophilic Children: CT follow-up.Acta Radiológica 1984;25:161-4.

54.-Gilchrist GS, Piepgras DG;Roskos RR.Neurologic Complications in hemophilia In:Hilgartner MW,ed.Hemophilia in the child and adult. Chicago:Masson USA,1982;99-120.

55.-Silverstein A. Intracranial bleeding in hemophilia. arch.Neurol 1960;3a:141-57.

56.-Tezanos Pinto M,Fernandez J.Pérez PR. Update of 156 Episodes of Central Nervous System Bleeding in Hemophiliacs.Haemostasis 1992;22:259-267.

57.-Gilchrits GS, Piepgras DG:neurologic Complications in hemophilia.Hemophilia in children.Prog pediatri Hematol Oncol 1977;1:79.

58.-Carrea R.Pavlosky A. Monges J. Tezanos Pinto M.Penchansky L:Medical and Surgical management og intracranial:bleeding in hemophilic children. acta Neurol Latinoam 1968;14:155.

59.-Baehner RL, Strauss HS,Hemophilia in the First Year of life.N. Engl J Med 1966;275:524-8.

60.-Bray GL,Luban NLC. Hemophilia Presenting With intracranial hemorrhage. Am J Dis Child 1987;141:1215-7.

61.-Yoffe G,Buchanan GR.Intracranial hemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. J Pediatr 1988;113:333-5.

62.-Kletzel M,Miller CH,Becton DL, Post delivery heas bleeding in hemophilia neonatos. Am J Dis Child 1989;143:1107-10.

63.-Olson TA,Alving BM,Chesler JL,. Intracerebral and Subdural hemorrhage in a neonato with hemophilia A. Am J Pediatr Hematol Oncol 1985;7:3847.

64.-Noth I,Hutter J,Meltzer Paul,. Spinal Epidural Hematoma in Hemophilic Infant. Am J Pediatr Hematol Oncol 1993;15(1):131-134.

65.-Kinney TR,Zimmerman RA,Buttler RB,and Gill FM: The use of Computerized tomography in the managent of intracranial bleeding in hemophilia. (pendiente volúmen, página, año revista).

66.-Seddons,H J Hemophilia as cause of Lesions in the Nervous System,Brain.1931;53:306.

67.-Serafini,U.M. and others:Complicazioni neurologiche dell emofilia, Rass.Fisiopat clin 1957;29:1262.

68.-Disseminated intravenous coagulation and head injury,ed. Lancet 1982;2:531.

69.- Schmidt B, Zipursky A. Disseminated intravascular coagulation masking neonatal hemophilia. J. Pediatr 1986; 109: 886-8.

70.-Miner ME,Kauffman HH,Graham SH,al:Disseminated intravascular coagulation Fibrinolytic Syndrome following head injury in children: Frequency and Pronognostic implications.J pediatr 1982;100:687-691.

71.-Federici A,Minetti D,Grande C, Gatti L,Mannucci PM,Intracranial bleeding in hemophilia. A study of eleven cases. Haematologica 1982;67:747.

72.-Van Trotseburg L: Neurologic Complications of Haemophilia.New York, Excerpta Médica 1975 P 389.

73.-Pérez Bianco R,Fernandez J,Zirulnk J, Monges J, Tezanos Pinto M: Central Nervous hemorrhage in hemophilia. Análisis de 101 episodios.Sangre(Barc) 1986;31:448.

74.-Seeler RA,Imana RB:Intracranial Hemorrhage in Patients with hemophilia. J Neurosurg 1973;39:81.

75.-Michaud J.L.,Rivard G.E. and Chessex P.Intracranial Hemorrhage in a newborn with Hemophilia Following Elective Cesarean Section.Am J Pediatr Hematol Oncol 1991;13(4):473-475.

76.-Chen CM, Liang DC, Shen EY: Intracranial Hemorrhage in the hemophiliacs.Acta Paediatr Sin 1989;30:389.