



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**FACTORES ASOCIADOS A HEMORRAGIA INTRACRANEAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

TESIS DE POSGRADO

para obtener el título de

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta

DRA. LUZ NATALIA BUILES RESTREPO

Tutor de tesis

Dr. Santos Abel Bello González

Asesor Metodológico

MSc. Claudia Gutiérrez Camacho



México D.F

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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 MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


**FACTORES ASOCIADOS A HEMORRAGIA INTRACRANEAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

T E S I S
QUE PRESENTA

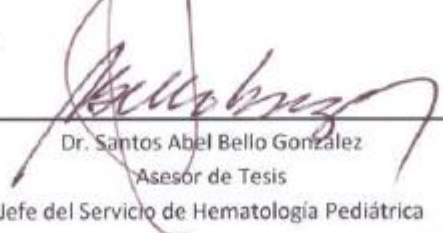
DRA. LUZ NATALIA BUILES RESTREPO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA






Dr. Jaime Nieto Zermeno
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México



Dr. Santos Abel Bello Gonzalez
Asesor de Tesis
Jefe del Servicio de Hematología Pediátrica



MSc Claudia Gutiérrez Camacho
Asesor Metodológico
Adscrita a la Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico

México, D.F.

Febrero de 2012

AGRADECIMIENTO

A mi familia...

ÍNDICE

Resumen	4
Antecedentes	6
Marco Teórico	9
Planteamiento del problema	13
Pregunta de Investigación	14
Justificación	15
Objetivo general	16
Objetivos específicos	16
Hipótesis	17
Material y métodos	18
Resultados	20
Discusión	23
Limitaciones del estudio	26
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexos	32

RESUMEN

Introducción: La hemorragia intracraneal (HIC) es el tipo más grave de sangrado en pacientes con hemofilia y es una causa significativa de morbilidad y mortalidad. La frecuencia y los factores asociados a hemorragia intracraneal en niños mexicanos con hemofilia es desconocida.

Objetivo: Describir la frecuencia y factores asociados a hemorragia intracraneal en pacientes pediátricos con hemofilia atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Materiales y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con hemofilia A y B atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre 2005 y 2010. Las variables cualitativas se presentan como frecuencia absoluta y porcentaje, las variables cuantitativas como mediana y valor mínimo y máximo. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados: Se presentaron 22 eventos de hemorragia intracraneal en 120 niños, con una frecuencia acumulada para el periodo de estudio de 18.3%. La mediana de edad fue de 4 años, con un rango intercuartílico de 16 años, el 63.6% de estos pacientes se encontraban entre 1 y 5 años. El 59.1% de los casos ocurrió en pacientes con hemofilia A. El 86.4% ocurrió en pacientes con hemofilia grave el 4.5% moderada y el 2% leve. La presencia de inhibidor se encontró en el 22.7% de los pacientes y de estos el 100% fue de alta respuesta. Factores como VIH, hepatitis B y C no se encontraron entre la población con HIC. Se encontró un caso

de hepatitis B en los pacientes sin HIC. La mortalidad se presentó en 3 pacientes con una frecuencia de 13.6%.

Discusión y conclusiones: La frecuencia observada en esta serie es superior a la reportada en la literatura. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la presencia de hemorragia intracraneal, siendo esta más frecuente en el grupo poblacional de 1 a 5 años. La gravedad de la hemofilia tuvo asociación estadísticamente significativa con la presencia de hemorragia intracraneal. No se encontró la presencia de VIH ni de hepatitis B ni C en el grupo estudiado. La mortalidad es similar a la reportada en la literatura. Los datos encontrados nos sirven como base para desarrollar estudios posteriores, prospectivos en donde podamos buscar intencionadamente los factores de riesgo asociados a HIC y poder establecer una asociación entre ellos.

Limitaciones del estudio: El diseño del estudio permitió determinar la frecuencia y los factores asociados con HIC, sin embargo, los hallazgos son limitados a la población de estudio y no pueden ser extrapolados a otras poblaciones. Igualmente el hecho de ser un estudio retrospectivo limita el número de variables a incluir ya que deben ser aquellas disponibles en los expedientes clínicos.

ANTECEDENTES

La hemorragia intracraneal es el tipo más grave de hemorragia en pacientes con hemofilia y es una causa significativa de mortalidad y morbilidad a corto plazo.

Las personas con hemofilia tienen 20 a 50 veces más probabilidad de desarrollar una hemorragia intracraneal que la población general. La prevalencia de hemorragia intracraneal oscila entre 3,58% y 12% con una mortalidad entre 0,6% y 21,9%¹. En México Del Campo y col² encontraron 8 eventos de HIC entre 75 niños de 0 a 16 años con hemofilia sin embargo, la incidencia de HIC en niños mexicanos con hemofilia en los últimos 10 años es desconocida.

Nuss y cols reportaron en 2001 en una cohorte de 3.269 pacientes hemofílicos, tanto de edades pediátricas como adultos, 88 (2,7%) eventos de hemorragia intracraneal, con una tasa de incidencia de 0,0054 casos/año el doble de lo reportado en publicaciones previas³. Ellos atribuyeron dicho aumento a la infección por el VIH. El promedio de incidencia de HIC en los pacientes infectados por el VIH fue más del doble que el de los pacientes no infectados (casos 0,0094 vs 0,0043 por año, respectivamente). Tezanos Pinto informó igualmente una alta proporción de HIC entre pacientes infectados por VIH durante los años 1982 a 1991 en Argentina⁴.

El papel del trauma en los pacientes con hemofilia que desarrollaron HIC no está bien establecido ya que la proporción de eventos HIC atribuido a trauma ha variado entre los estudios. En el estudio publicado por Nuss y cols (2001), sólo el 21% de los pacientes con HIC tenía historia previa de trauma, datos inferiores a

los publicados previamente en donde se reportaba trauma relacionado entre el 40% - 54% de los casos de HIC (Tezanos Pinto *y cols*, 1992; Klinge *y cols*, 1999; Antunes *y cols*, 2003; Stieltjes *y cols*, 2005) ⁵. Witmer encontró que más de la mitad (58%) de los pacientes que desarrollan HIC tiene un antecedente de trauma.

Witmer encontró que los niños entre 2 y 9 años de edad con hemofilia severa tienen mayor riesgo del desarrollo de la HIC sin embargo, esta es la única publicación realizada en niños y no se cuentan con más datos que sustenten esta asociación¹.

Nuss *y cols* encontraron una proporción relativamente alta de casos de HIC en pacientes con hemofilia leve. Esto lo explican por el hecho que el 53% de los pacientes con hemofilia leve no hacen parte de centros o programas diseñados para el manejo y seguimiento de los pacientes hemofílicos lo que podría ser un factor de riesgo para desarrollar HIC en estos pacientes. Entre todos los casos de HIC las personas con hemofilia leve presentaron la mayor proporción de hemorragias espontáneas (88%), un hallazgo que tiene importantes implicaciones para la salud pública ya que si se pueden identificar factores ambientales como son el consumo de medicamentos anti-plaquetarios como los antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, aspirina; las intervenciones pueden ser diseñados para incrementar la conciencia entre los pacientes y los médicos de los efectos perjudiciales de estos fármacos en esta población ³.

La presencia de inhibidores (anticuerpos contra el FVIII y/o FIX) ha sido identificada por Ragni y cols⁶ como un factor de riesgo asociado a HIC, datos confirmados posteriormente por Nuss y cols los cuales demostraron que la presencia de inhibidores aumenta el riesgo más de tres veces de presentar HIC (odds ratio (95% CI):2.0 (1.0–4.0) con una p 0.05)³. Igualmente Witmer encontró que la presencia de un título elevado de inhibidor fue el factor de riesgo más significativo para HIC ¹.

Existe una clara evidencia para apoyar el uso de la profilaxis en pacientes pediátricos para prevenir la artropatía hemofílica ⁷. Sin embargo, aunque se recomienda la profilaxis en pacientes con HIC, no existen suficientes estudios que sustenten su beneficio. Witmer y colaboradores demostraron un efecto protector de la profilaxis para HIC en pacientes con hemofilia grave sin embargo, estos hallazgos se limitan a un solo estudio ¹.

Witmer y cols ¹ (2010) publicaron una tasa de mortalidad de 19.6% datos similares a los publicados previamente (Nuss y cols, 2001; Stieltjes y cols, 2005). El 95% (37/39) de las muertes se produjeron en personas mayores de 20 años de edad. Otros estudios Stieltjes y cols (2005) reportan que 25% (7 / 29) de la mortalidad fue en pacientes menores de 15 años de edad. Es posible que el creciente uso de la profilaxis en el grupo de edad pediátrica pueda estar contribuyendo a la disminución de la mortalidad por HIC en los niños.

MARCO TEÓRICO

La hemofilia constituye una enfermedad hemorrágica hereditaria ligada al cromosoma X que se expresa por una disminución de factor de coagulación VIII o IX, según corresponda a Hemofilia A o B, respectivamente. Hasta un tercio de los casos son esporádicos, produciéndose por una mutación de novo. Clínicamente se manifiesta por la presencia de hemorragias principalmente en músculos y articulaciones de intensidad variable, de acuerdo al nivel circulante del factor deficiente⁸.

Epidemiología

La hemofilia (A y B) presenta una incidencia de aproximadamente 1:5,000 nacimientos masculinos y una prevalencia aproximada de 10 a 20 casos por cada 100,000 varones (de los cuales aproximadamente el 80% padecen hemofilia A en el 20% restante hemofilia B)⁹.

Se estima que en México existen alrededor de 6,000 pacientes con hemofilia. Sin embargo, solo alrededor del 60% de los pacientes con hemofilia son registrados. La Federación de Hemofilia de la República Mexicana, reporta 3,052 pacientes con hemofilia¹⁰.

Clasificación

Las manifestaciones clínicas de la hemofilia A y B son casi idénticas: ambas se caracterizan por hemorragias en diferentes órganos poniendo en peligro tanto la función como la vida de los pacientes. Se reconocen tres niveles de gravedad de

la enfermedad de acuerdo con el nivel residual de la actividad plasmática del FVIII o el FIX ¹¹.

Clasificación de la hemofilia, según gravedad

Gravedad	Nivel de Factor	Características Clínicas
Grave	<1% (<0.01 UI/dL)	Episodios hemorrágicos espontáneos desde el primer año de vida
Moderado	1-4% (0.01-0.04 UI/dL)	Episodios hemorrágicos con traumas leves
Leve	5-40% (0.05-0.4 UI/dL)	Episodios hemorrágicos con trauma severo o cirugía

Evolución Clínica

Las causas principales de muerte en los pacientes con hemofilia son las hemorragias y con una tendencia declinante los padecimientos relacionados con VIH/SIDA¹². Se ha reportado que las hemorragias intracraneales constituyen un tercio del total de las muertes; otros sitios comunes de hemorragia fatal son las regiones faríngeas e intraabdominal¹³.

La aparición de inhibidores es una de las complicaciones más serias de los pacientes con hemofilia¹⁴. Su presencia produce un bloqueo de la actividad procoagulante de los factores VIII y IX exógenos. Se estima que entre el 20-30% de los pacientes con Hemofilia los desarrollan, y del 3-6% en Hemofilia B¹⁵. Se clasifican de baja respuesta de 0,6 a 5 UB, y de alta respuesta a los que tienen

una actividad superior a las 5 UB. La mayoría de los inhibidores que se presentan son de alta respuesta (80%). La mayor incidencia se reporta en la hemofilia grave, en hemofilia moderada menor proporción y rara vez en los casos leves¹⁶.

La esperanza de vida en los pacientes con hemofilia ha cambiado gracias al tratamiento con factor VIII y concentrados de FIX, disponible a finales de 1950 y finales de 1960, respectivamente. En el año 1855 se reportó el 80% de muertes de pacientes con esta enfermedad, en dicha época la esperanza de vida era de 14 años para los casos de hemofilia grave y moderada. Entre los años 1900-1942, la esperanza de vida en hemofilia grave en Suecia fue de 16.5 años y de 29 años para aquellos con hemofilia leve, este incremento en la esperanza de vida fue gracias al uso de plasma a partir de 1923. Entre los años 1943 y 1957, los pacientes con hemofilia grave vivieron hasta los 23.2 años y con hemofilia leve a los 50 años. En 1960, en Suecia, la edad promedio de muerte para una persona con hemofilia fue de 23 años siendo la hemorragia intracraneal (HIC) la responsable en un tercio de todas las muertes¹⁷. La tasa de mortalidad por HIC disminuyó de un -70% antes de 1960¹⁸ a 20 - 30% a mediados de la década de 1970⁴. Continúa siendo del 20% en los estudios más recientes¹⁹.

Si bien la enfermedad articular es la complicación más común de la hemofilia, la HIC contribuye al mayor número de muertes por hemorragia con un 20% de mortalidad^{20,21}. Las personas con hemofilia tienen 20 a 50 veces más probabilidad de desarrollar HIC, con una prevalencia de 2.7 a 12% y una incidencia de 290 –

748/10⁵ pacientes año. Una tercera parte de las hemorragias ocurren en pacientes con hemofilia leve o moderada ²².

Es además una causa importante de morbilidad en pacientes con hemofilia severa, incluso en los países desarrollados, donde se cuenta con un alto nivel de atención para estos pacientes. Se ha demostrado que aproximadamente 5 - 10% de pacientes hemofílicos graves desarrolla al menos un episodio de HIC en su vida²³. Es una causa importante de discapacidad a largo plazo, con morbilidades reportadas entre un 29 – 76%. Las recidivas, secuelas de crisis convulsivas, retraso mental y déficit motor son frecuentes en estos pacientes y están asociadas con una disminución en la calidad de vida ⁴.

Entre los factores de riesgo para desarrollar HIC se encuentran la infección por el VIH, la hemofilia grave, la presencia de inhibidores ³, la hepatitis C, la raza negra, la edad (entre 2-9 años y mayores de 40 años) y los pacientes con HIV. La relación de HIC a un trauma anterior no siempre es clara, incluso en la actualidad la hemorragia espontánea se reporta con mayor frecuencia

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes hemofílicos la hemorragia intracraneal constituye la principal causa de mortalidad. Las personas con hemofilia tienen 20 a 50 veces más probabilidad de desarrollar HIC, con una prevalencia de 2.7 a 12% y una mortalidad del 20% sin variación en los últimos 30 años¹.

El impacto de la HIC obedece no solo a su alta tasa de mortalidad, sino a las secuelas que puede generar entre el 29 y 76% de los casos, tales como crisis convulsivas, retraso mental y déficit motor.

La esperanza de vida en los pacientes con hemofilia ha mejorado considerablemente, gracias al manejo sustitutivo del factor deficiente sin embargo, son pocos los avances que se han logrado en disminuir la mortalidad asociada con HIC.

Se han evaluado diferentes factores asociados con HIC sin embargo, los resultados han sido variables lo que no ha permitido extrapolar los resultados a otras poblaciones. Los estudios que han abordado anteriormente los factores asociados a HIC son realizados en adultos y no existen estudios en población latinoamericana. Igualmente la frecuencia de HIC en niños mexicanos con hemofilia es desconocida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia y los factores asociados con hemorragia intracraneal en pacientes pediátricos con hemofilia atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN:

La hemorragia intracraneal es la complicación más grave en pacientes con hemofilia. A pesar que en los últimos años se han logrado grandes avances en el manejo de estos pacientes gracias a la implementación oportuna de la profilaxis (primaria o secundaria), la mortalidad asociada a HIC permanece estable (20% en los últimos 30 años)¹.

Conocer la frecuencia de hemorragia intracraneal en pacientes pediátricos con hemofilia atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez e identificar los factores asociados a esta, nos permitirá realizar programas de prevención. Será una base para estudios posteriores encaminados a buscar mejores opciones terapéuticas, con intención de mejorar la calidad de vida a largo plazo en estos pacientes.

Objetivo General

- Describir la frecuencia y factores asociados a hemorragia intracraneal en pacientes pediátricos con hemofilia atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Objetivos Específicos

1. Describir la frecuencia de hemorragia intracraneal en pacientes pediátricos con hemofilia atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre 2005 y 2010.
2. Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes pediátricos con hemofilia atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre 2005 y 2010.
3. Describir la frecuencia de factores como infección por VIH/SIDA, hepatitis B, hepatitis C, presencia de inhibidores, seguimiento en una clínica de hemofilia y antecedente de traumatismo craneal en pacientes pediátricos con hemofilia atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre 2005 y 2010.
4. Describir la mortalidad asociada a hemorragia intracraneal en el grupo de estudio.

HIPÓTESIS

Factores como el tipo de hemofilia, la gravedad de la enfermedad, la presencia de inhibidores de alta respuesta, la infección con VIH y/o hepatitis B, el no seguimiento por medio de una clínica de hemofilia incrementan la frecuencia de hemorragia intracraneal en pacientes pediátricos con hemofilia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo

Población

Pacientes entre 1 y 18 años de edad, con diagnóstico de hemofilia diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre el 2005 y 2010.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes con hemofilia A y B entre 1 y 18 años

Criterios de exclusión:

1. Expedientes de pacientes sin información disponible.
2. Otro factor de riesgo para sangrado en SNC (otras discrasias sanguíneas, sepsis, consumo de medicamentos anticoagulantes)

Plan de análisis:

Muestra: Se incluirá toda la población de pacientes entre 1 y 18 años con hemofilia atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre el 2005 y 2010.

Análisis estadístico: Todos los datos se almacenarán en una base de datos construida para tal fin en Excel® y serán procesados usando los programas estadísticos SPSS® 16.0 y EPIDAT 3.1. Se realizará un análisis descriptivo de todos los pacientes incluidos en el estudio, presentando los datos cuantitativos como mediana y rango intercuartilico, los datos cualitativos como frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables categóricas se compararan empleando la prueba de Chi² con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher según aplicara, la prueba de *t* de Student o la U de Mann Whitney se usarán para comparar las variables continuas, según muestren distribución normal o no la muestren. Se considerara un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Los datos se presentarán con valor de *p*.

RESULTADOS

Se revisaron 122 expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A y B, de los cuales 120 cumplían los criterios de inclusión. No se incluyeron dos expedientes por información incompleta.

Se presentaron 22 eventos de hemorragia intracraneal en 120 niños, con una frecuencia acumulada para el periodo de estudio de 18.3%. En la *Gráfica 1* se ilustran el número de casos por año.

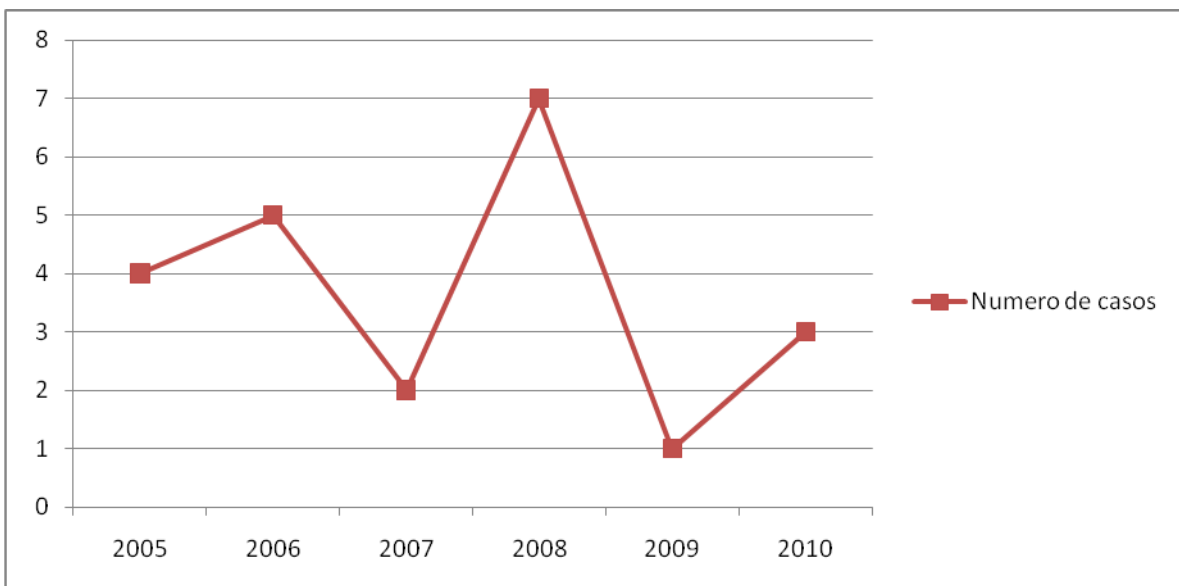


Gráfico 1

La mediana de edad fue de 4 años, con un rango intercuartilico de 16 y una edad mínima de 1 y máxima de 17 años. El 63.6% de estos pacientes se encontraban entre 1 y 5 años. El 59.1% de los casos ocurrió en pacientes con hemofilia A. Según la gravedad de la enfermedad el 86.4% de los eventos de HIC ocurrió en pacientes con hemofilia grave el 4.5% moderada y el 2% leve. La presencia de inhibidor se encontró en el 22.7% de los pacientes y de estos el 100% fue de alta

respuesta. El 63% pertenecía a la clínica de hemofilia. El 54.5% tenían el antecedente de trauma craneano como desencadenante del evento.

Factores como VIH, hepatitis B y C no se encontraron entre la población con HIC. Se encontró un caso de hepatitis B en los pacientes sin HIC.

La mortalidad se presentó en 3 pacientes (13.6%). De estos el 66% (2 pacientes) tenían hemofilia B, el 100% eran hemofilias graves, el 66% no tenían inhibidor y no pertenecían a clínica de hemofilia. Las edades de estos pacientes fueron de 3, 8 y 13 años.

Para factores como la edad y la gravedad de la hemofilia se encontró un valor de $p < 0.01$ lo que sugiere una asociación entre estos factores y el desarrollo de hemorragia intracraneal. No se encontró la presencia de VIH ni de hepatitis B ni C en el grupo estudiado.

Tabla 1: Características Demográficas de 120 pacientes pediátricos con hemofilia.

Característica	Con HIC (n=22)	Sin HIC (n=98)	P
Edad – mediana (RIQ)	4.0 (16)	13.0 (16)	<0.01
Nivel socioeconómico			
Nivel 1 – n (%)	18 (81.8)	70 (71.4)	0.43
Nivel 2 y 3 – n (%)	4 (18.2)	28 (28.6)	0.43

RIQ: Rango intercuartílico, n: número de pacientes, (%) proporción de pacientes, p: significancia estadística <0.05

Tabla 2: Características Clínicas de 120 pacientes pediátricos con hemofilia

Característica	Con HIC (n=22)	Sin HIC (n=98)	P
Tipo de hemofilia			
Tipo A n (%)	13 (59.1)	78 (79.6)	0.08
Tipo B n (%)	9 (40.9)	20 (20.4)	0.08
Gravedad			
Leve n (%)	2 (9.1)	16 (16.3)	0.52
Moderada n (%)	1 (4.5)	38 (38.8)	<0.01
Grave n (%)	19 (86.4)	44 (44.9)	<0.01
Inhibidor n (%)	5/22 (22.7)	25/95* (26.3)	1.00
Tipo de inhibidor			
AR n (%)	5/22 (22.7)	13/25 (52.0)	
BR n (%)	0/22 (0)	12/25 (48.0)	
Antecedente de Trauma n (%)	12 (54.5)	NA	-
Clínica hemofilia n (%)	14 (63.6)	74 (75.5)	0.38

*En 3 pacientes no se disponía de información

AR: alta respuesta, BR: Baja respuesta, n: número de pacientes, (%) proporción de pacientes, p: significancia estadística <0.05

DISCUSIÓN

En este estudio donde se evaluó la frecuencia y los factores asociados a hemorragia intracraneal en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se encontró una frecuencia acumulada para el periodo de estudio de 18.3%. La hemorragia intracraneal sigue siendo una complicación grave en pacientes con hemofilia. La frecuencia de HIC en la población estudiada es superior a lo reportado en otras series con características similares de la población. En México, Del Campo y cols² encontraron 8 eventos de HIC entre 75 niños de 0 a 16 años con hemofilia², para una frecuencia acumulada de 10%.

Igualmente estudios realizados en población adulta reportan frecuencias entre 3,58% y 12%¹ menores a las encontradas en nuestro estudio sin embargo, este aumento en la frecuencia puede ser explicado por el tipo de población incluida ya que los eventos de HIC muestran una tendencia a ser mayores en la edad pediátrica.

En este estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la presencia de hemorragia intracraneal, siendo esta más frecuente en el grupo poblacional de 1 a 5 años.

En el presente estudio se confirman los hallazgos de otros autores, quienes informan una frecuencia de hemofilia A superior a la B sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de hemofilia y la presencia de HIC; datos ya reportados en publicaciones previas¹.

La gravedad de la hemofilia igualmente mostró una asociación estadísticamente significativa con la presencia de HIC hallazgos que refuerza lo publicado en otras series. Es llamativa la presencia de eventos de HIC entre pacientes con hemofilia leve (2 casos) y hemofilia moderada (1 caso), datos que deben ser tenidos en cuenta, ya que podrían existir otros factores asociados no evaluados en este estudio que aumenten el riesgo de presentar HIC como son el consumo de medicamentos antiplaquetarios, antihistamínicos y/o la presencia de trauma¹.

La presencia de inhibidor ha sido identificado en algunos estudios como un factor asociado a HIC sin embargo, no todos los estudios muestran tal relación³. En nuestra población no se encontró asociación entre la presencia de inhibidor con hemorragia intracraneal. La falta de significación estadística probablemente sea secundaria a número pequeño de pacientes

Se encontró el antecedente de trauma en más de la mitad de la población con HIC, dicho factor ha arrojado asociaciones contradictorias en los diferentes estudios sin embargo, se observa una tendencia a estar presenta como desencadenante.

A pesar que en múltiples estudios se ha encontrado asociación entre la presencia de VIH/SIDA y el desarrollo de HIC, en este estudio no fue posible valorar dicho factor ya que no se encontró presente en la población estudiada. Esto posiblemente se deba a que este estudio fue realizado en niños entre el 2005 y 2010 momento en el cual se han implementado múltiples estrategias para disminuir el riesgo de transmisión viral incorporando pasos de eliminación e

inactivación viral al proceso de elaboración de los concentrados plasmáticos y un mayor control por parte de los bancos de sangre²⁴. Tampoco se presentaron casos de hepatitis B ni hepatitis C.

Se presentaron 3 (13.6%) defunciones en el grupo de estudio. Witmer y cols (2010) publicaron una tasa de mortalidad de 19.6% datos similares a los publicados previamente (Nuss y cols, 2001; Stieltjes y cols, 2005). Stieltjes y cols (2005) reportó que 25% de la mortalidad por HIC se atribuye a pacientes menores de 15 años de edad. La mortalidad encontrada en este estudio es similar a la reportada en la literatura, lo que lastimosamente refuerza el hecho que a pesar de los múltiples esfuerzos en las estrategias terapéuticas de estos pacientes no se ha logrado impactar la mortalidad por dicha causa. Es posible que el creciente uso de la profilaxis en el grupo de edad pediátrica pueda contribuir a la disminución de la mortalidad por HIC en los niños. Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios que sustenten esta hipótesis.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El diseño del estudio permitió determinar la frecuencia y los factores asociados con HIC, sin embargo, los hallazgos son limitados a la población de estudio y no pueden ser extrapolados a otras poblaciones. Igualmente el hecho de ser un estudio retrospectivo limita el número de variables a incluir ya que deben ser aquellas disponibles en los expedientes clínicos.

Los datos encontrados en este estudio nos sirven como base para desarrollar estudios posteriores, prospectivos en donde podamos buscar intencionadamente los factores de riesgo asociados a HIC y poder establecer una asociación entre ellos.

CONCLUSIONES

La frecuencia observada en esta serie es superior a la reportada en la literatura. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la presencia de hemorragia intracraneal, siendo esta más frecuente en el grupo poblacional de 1 a 5 años. La gravedad de la hemofilia tuvo igualmente asociación estadísticamente significativa con la presencia de hemorragia intracraneal. No se encontró la presencia de VIH ni de hepatitis B ni C en el grupo estudiado. La mortalidad es similar a la reportada en la literatura.

Es necesaria la realización de estudios posteriores, prospectivos en donde podamos buscar intencionadamente los factores de riesgo asociados con HIC en población pediátrica y poder establecer una asociación entre ellos, con el fin de mejorar la calidad de vida a largo plazo en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Soucie M, Manno C, Raffini L. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol*. 2011 Jan; 152(2):211-6.
2. Del Campo MA, Díaz LM, Marín T, Montero I, Terreros E, Ortiz JA, Jiménez E, Franco S, Pérez R. Frecuencia de hemorragia intracraneana en niños hemofílicos. *Revista Mexicana de pediatría*. 1997; 64(4):157-60.
3. Nuss R, Soucie JM, Evatt B. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol*. 2001 Sep; 68(1):37-42.
4. De Tezanos Pinto M, Fernandez J, Perez PR. Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis* 1992; 22:259–267.
5. Silverstein A. Intracranial bleeding in hemophilia. *Arch Neurol* 1960; 3:141–157.
6. Ragni MV, Bontempo FA, Myers DJ, Kiss JE, Oral A. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *Blood* 1990; 75:1267–1272.
7. Manco-Johnson M. Comparing prophylaxis with episodic treatment in haemophilia A: implications for clinical practice. *Haemophilia*. 2007 Sep; 13 Suppl 2:4-9.
8. Peyvandi F, Jayandharan G, Chandy M, Srivastava A, Nakaya SM, Johnson MJ, Thompson AR, Goodeve A, Garagiola I. Genetic diagnosis of

- haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006 Jul; 12 Suppl 3:82-9.
9. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Am J Hematol*. 1998 Dec; 59(4):288-94.
 10. Federación de hemofilia de la republica mexicana. http://www.hemofilia.org.mx/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=117&Itemid=73. Acceso 20 de junio 2011.
 11. Rodriguez NI, Keith Hoots W. Advances in Hemophilia: Experimental Aspects and Therapy. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 357–376.
 12. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L, Smit C, Willemse J, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2006 Mar; 4(3):510-6.
 13. Forbes CD, Aledort L, Madhok R. *Hemophilia*. Chapman and Hall London 1997.
 14. Charles R. The epidemiology of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* (2006), 12 (Suppl. 6), 23–29.
 15. El alfy M.S, Tantawy A, Ahmed M, Abdin I. Frequency of inhibitor development in severe haemophilia a children treated with cryoprecipitate and low-dose immune tolerance induction. *Haemophilia* (2000), 6, 635±638.
 16. Dimichele M. Factor VIII pharmacokinetics: impact of low titer non neutralizing inhibitors and use in determination of successful immune tolerance. *Haemophilia* (2006), 12 (Suppl. 4), 56–60.

17. Larsson SA, Wiechel B. Deaths in Swedish hemophiliacs, 1957-1980. *Acta Med. Scand.* 1983; 214(3):199-206.
18. Mishra P, Naithani R, Dolai T, Bhargava R, Mahapatra M, Dixit A, Seth T, Kumar R, Saxena R. Intracranial haemorrhage in patients with congenital haemostatic defects. *Haemophilia* (2008), 14, 952–955.
19. 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 Feb;45(2):112-21.
20. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet M.F, Briquel M.E, Fressinaud E, Claeysens S, Coatmelec B, Chambost H. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991– 2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2008; 14, 952–955.
21. Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briet E. Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med.* 1995 Dec 1; 123(11):823-7.
22. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, Floros G, Stain A.M. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period—the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia*, 2007;13, 552–559.
23. Ghosh K, Nair AP, Jijina F, Madkaikar M, Shetty S, Mohanty D. Intracranial haemorrhage in severe haemophilia: prevalence and outcome in a developing country. *Haemophilia* (2005), 11, 459–462.
24. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. *The*

Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Blood. 2000 Jul 15;
96(2):437-42.

ANEXO 1

Hoja Para Recolección De Datos

FACTORES ASOCIADOS A HEMORRAGIA INTRACRANEAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON HEMOFILIA

Nombre del Paciente:

_____.

Número de expediente: _____

- Edad: ____ años.
- Tipo de hemofilia: A_____ B_____
- Gravedad: Leve ____ Moderada ____ Grave: ____
- Presencia de inhibidor: Si ____ No ____
 - Tipo de Inhibidor: Alta respuesta ____ Baja respuesta ____
- Desencadenante (trauma) : Si ____ No ____
- Infección por VIH: Si ____ No ____
- Hepatitis B: Si ____ No ____
- Hepatitis C: Si ____ No ____
- Clínica de hemofilia: Si ____ No ____
- Muerte Si ____ No ____