



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO-RETROSPECTIVO DE LA EXPERIENCIA EN EL USO
DE PROFILAXIS CON FACTORES DE COAGULACIÓN EN PACIENTE CON
HEMOFILIA SEVERA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, MEXICO
D.F.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. ANDRES FELIPE ESCOBAR GONZALEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA

México D.F - 2014



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 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.

TÍTULO DEL PROYECTO

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO-RETROSPECTIVO DE LA EXPERIENCIA EN EL USO DE
PROFILAXIS CON FACTORES DE COAGULACIÓN EN PACIENTE CON HEMOFILIA
SEVERA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, MEXICO D.F.**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIATRICA
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTO

A mi familia...

ÍNDICE

Resumen.....	5
Antecedentes.....	9
Marco Teórico.....	11
Planteamiento del problema.....	16
Pregunta de Investigación	17
Justificación.....	18
Objetivo general.....	19
Objetivos específicos.....	19
Material y métodos.....	20
Criterios de selección.....	20
Plan de análisis.....	20
Limitaciones del estudio	22
Resultados	23
Conclusión.....	34
Recomendaciones.....	36
Bibliografía.....	37

RESUMEN

Introducción: A pesar de las mejoras en el tratamiento de la hemofilia, la artropatía sigue siendo un problema clínico importante. La National Hemophilia Foundation, la World Federation of Hemophilia y la Organización Mundial de la Salud recomiendan la profilaxis, entendiendo esta como la reposición intravenosa de factores al menos 46 semanas al año hasta la edad adulta, anticipándose y previniendo la hemorragia como la norma de cuidados para prevenir complicaciones como la artropatía. (2) Sobre la base de estas recomendaciones, el objetivo fundamental del tratamiento de la hemofilia severa es evitar la enfermedad articular.

Objetivo: Describir el patrón de sangrado y hemartrosis en paciente con hemofilia del Instituto Nacional de Pediatría de México D.F a quienes se les inicia profilaxis con factores de coagulación.

Materiales y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con hemofilia severa A y B atendidos en el Instituto Nacional de pediatría de México D.F. Las variables cualitativas se presentan como frecuencia absoluta y porcentaje, las variables cuantitativas como mediana y valor mínimo y máximo.

Resultados: Encontramos que más de las dos terceras partes (68.2%) de los pacientes procedían del Distrito Federal, un 22.7% del Estado de México y el resto del estado de Guerrero ,4.6%. La mayoría de los pacientes, 72.7 %, presentaban Hemofilia tipo A, como se reporta en la literatura mundial (80%).

Con relación al primer sitio de sangrado se observó que los tejidos blandos fueron los de mayor ocurrencia (46%), seguido del Sistema Nervioso Central "SNC" con 22,7% y un 18,2% presentó sangrado por primera vez en las articulaciones, también

se presentó sangrado en las mucosas (9,1%).(Ver gráfico No 3). El sangrado articular en nuestros pacientes muestra valores inferiores a los reportados en la literatura que indican que estas son más frecuentes en las articulaciones y por ende es de esperar menos complicaciones como la artropatía hemofílica.

Se encontró como la profilaxis de nuestros pacientes se inicio tardíamente, 3 años después de hecho el diagnostico inicial de hemofilia, lo cual incremento la posibilidad de presentar la complicación de artropatía por aumento del sangrado intrarticular, máxime que dicha profilaxis fue en un 77.3% secundaria. El tiempo promedio de tratamiento de los pacientes con la administración de factores de coagulación de forma profiláctica fue de 2 años y su edad actual post inicio de profilaxis es en promedio de 7 años.

Solamente se realizo serología viral a 15 de los 23 pacientes siendo esta negativa para VIH-Sida, Hepatitis B y C, construyéndose en un factor favorable para la disminución de la mortalidad.

La presencia de inhibidores de los factores de coagulación se detecto en un 36.4% de los casos de los cuales el 100% padecían hemofilia A, no estando presente en un 63.6%, valor similar al reportado en la literatura mundial.

La mayoría de los pacientes se trataron con profilaxis secundaria ,77.3% y solo un 22.7% recibió profilaxis primaria, por lo que era de esperarse mayor compromiso articular por sangrados persistentes antes de la terapia.

Se observa cómo se presento una reducción significativa en la mediana del número de sangrados comparada con los sangrados que se presentaron después de la profilaxis (preprof.9.0 vs posprof.0.0), como era de esperarse, conociendo la eficacia de este tratamiento reportado en todos los estudios mundiales. El test de Wilcoxon para muestras pareadas indicó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Se aprecia como antes de la profilaxis, el número de sangrados era mayor en los pacientes que tenían hemofilia tipo B; también se observa que el número de sangrados pre profilaxis era mayor en los que se le aplicó el tipo de profilaxis secundaria o tardía.

Después del tratamiento los resultados fueron más significativos en el tipo de hemofilia B con una mayor disminución del total de sangrados. Con relación al tipo de profilaxis usada, los resultados muestran una mayor reducción de los sangrados cuando se aplicó profilaxis primaria como era de esperarse.

En casi la mitad de los pacientes, 45,5 % se presentó artropatía de rodilla, una tercera parte, 27.3%, presentaron artropatía de tobillo, y el resto, 23%, presentó la artropatía en codos. Estos hallazgos se debieron a la tardanza en el inicio del tratamiento profiláctico en nuestros pacientes (después de 3 años de hecho el diagnóstico). La artropatía es la mayor complicación de la hemofilia y conlleva al deterioro de la calidad de vida del paciente que la padece.

Conclusiones: La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria con alta tasa de mortalidad especialmente causada por el sangrado del SNC, siendo la artropatía la más grave complicación que afecta la calidad de vida de los pacientes. En este estudio el primer sangrado se presentó con mayor frecuencia en tejidos blandos pero luego afectó la articulación de la rodilla en casi la mitad de los pacientes (45.5%) como consecuencia de un tratamiento inicial a demanda. Como está descrito en la literatura mundial, el tipo de hemofilia más común en nuestro medio también es la tipo A (73.0%). El tratamiento profiláctico temprano (profilaxis primaria) con factores de coagulación previene la aparición de las artropatías al disminuir los sangrados intra articulares. En nuestros pacientes este esquema de tratamiento profiláctico se instauró tardíamente (Profilaxis secundaria) trayendo

como consecuencia el aumento de las artropatías y por ende la disminución de la calidad de vida de estos. Es importante realizar en todo paciente hemofílico la serología viral (VIH, Hepatitis B y C) a fin de instaurar un tratamiento oportuno de estas patologías, disminuyendo el riesgo de mortalidad temprana, hasta que dispongamos de forma continua productos recombinantes. En nuestro estudio solo se realizó este examen en el 68% de los pacientes, los cuales presentaron serologías negativas. La aparición de inhibidores es una de las complicaciones más serias de los pacientes hemofílicos. En nuestro estudio se conserva la tendencia mundial de un 30% de aparición en pacientes con hemofilia A, sin presentar inhibidores en pacientes con hemofilia B. El resultado más relevante de nuestro estudio fue reafirmar la efectividad del tratamiento profiláctico con factores de coagulación, obteniendo resultados positivos con una gran significancia estadística ($p=0.0001$).

Es necesario continuar utilizando el tratamiento profiláctico en nuestra Institución en todos los pacientes hemofílicos desde el momento de realizado el diagnóstico de la enfermedad (Profilaxis primaria).

Recomendaciones: Con base en este estudio es prioritario establecer protocolos de manejo temprano de la hemofilia con administración de factores de coagulación de forma profiláctica dentro y fuera de nuestra institución. Asegurando la disponibilidad de tratamiento en estos pacientes se verá reflejado en la reducción de costos de la enfermedad, hospitalizaciones, complicaciones, rehabilitación, mortalidad, además en un significativo aumento de la calidad y expectativa de vida de estos pacientes.

ANTECEDENTES

Las hemorragias más frecuentes en pacientes con hemofilia son las intra-articulares. Hemartrosis repetidas dañan progresivamente el cartílago intra-articular, que finalmente resulta en la artritis hemofílica crónica y discapacidad de las articulaciones involucradas (1,2). Hemartropatía progresa con el número acumulado de hemorragias, a pesar del tratamiento a demanda (3). Afortunadamente, el actual tratamiento profiláctico puede prevenir completamente la artropatía hemofílica si se inicia a una edad temprana, y puede retrasar la progresión de la hemartropatía al reducir la frecuencia de sangrado intra articular (3-7). La profilaxis primaria comienza a una edad muy temprana (generalmente antes de la edad de 2 o 3 años) y antes del desarrollo de una enfermedad articular, puede distinguirse de la profilaxis que comienza después de la aparición de algún daño en las articulaciones, generalmente a una edad mayor (profilaxis secundaria). La idea inicial de tratamiento profiláctico se basa en la observación de pacientes con hemofilia moderada, que se define como la actividad del factor entre 1 y 5% de actividad, experimentaron menos hemorragias articulares y en consecuencia menos daños articulares que los pacientes con hemofilia severa, que se define como actividad de factor de menos de 1% (8). Basado en esta observación, el tratamiento profiláctico se inició en los pacientes con hemofilia A severa por Nilsson et al (4) con el fin de cambiar el fenotipo de pacientes con hemofilia severa a ser una moderada por medio de una inyección de concentrado de factor de coagulación (CFC) para mantener la actividad del factor superior a 1%. Este tratamiento se ha aplicado ampliamente a los pacientes con hemofilia A severa desde la década de 1970, debido a que se producen grandes cantidades de CFC comercialmente después del descubrimiento de crioprecipitado por Judith Pool en 1964 (9). Los efectos

beneficiosos de la profilaxis han sido reportados en numerosos trabajos desde entonces (3-7). Sobre la base de estos resultados, en 1995, la Organización Mundial de la Salud y la Federación Mundial de Hemofilia recomiendan la profilaxis como tratamiento de primera línea para pacientes con hemofilia A severa (10). El régimen profiláctico estándar es de 20-25 UI / kg de FVIII CFC cada 48 horas en los pacientes con hemofilia severa A y 25-40 UI / kg de CFC FIX cada 72 horas para los pacientes con hemofilia B severa con el fin de mantener la actividad del factor superior a 1%. Varias variaciones de este régimen estándar, tales como profilaxis con dosis bajas o intermedias se está dando actualmente a los pacientes con hemofilia severa, dependiendo de los recursos disponibles de CFC y accesos venosos (11, 12). Sin embargo, no hay informes sobre los efectos de la profilaxis en pacientes Mexicanos con hemofilia porque el costo de este tratamiento solo fue cubierto por el Seguro Nacional de Salud (Seguro Popular) desde el año 2009. El presente estudio se realizó para determinar los efectos de la profilaxis en los pacientes Mexicanos con hemofilia severa.

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 deficiente (8).

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 hemofilia (10).

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/SIDA (12). 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 intraabdominal(13).

La aparición de inhibidores es una de las complicaciones más serias de los pacientes con hemofilia (14). 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 B (15). 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 leves (16).

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 muertes (17). La tasa de mortalidad por HIC disminuyó de un 70% antes de 1960 (18) a 20 – 30% a mediados de la década de 1970. Actualmente continúa siendo del 20% en los estudios más recientes (19).

La hemartrosis o hemorragias intra-articulares representan entre el 65-80% de todas las hemorragias en hemofílicos (3,4) y determinan en gran parte el deterioro de la calidad de vida, especialmente en su presentación severa, ya que la evolución natural es hacia la llamada “Artropatía hemofílica”(5) de curso crónico e invalidante.

Los pacientes hemofílicos con niveles de Factor VIII y IX por encima del 1% raramente requieren terapia profiláctica ya que esta estrategia terapéutica busca mantener niveles de F VIII y IX > 1% con una infusión intermitente del factor

deficitario. La instalación de este tipo de tratamiento en los países desarrollados ha logrado mejorar el estado articular y la invalidez secundaria en los pacientes hemofílicos severos, traduciéndose en una mejoría de la calidad de vida de ellos y sus familias. (6-10).

La mejoría del tratamiento y el aumento de la expectativa de vida de los hemofílicos se vieron frenados durante los años 1982-86, por la transmisión del virus del SIDA a través de los concentrados de factores derivados del plasma. A partir de esto se mejoró el tratamiento de inactivación viral para los productos derivados plasmáticos. Con estos métodos, la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas es baja para la mayoría de los virus conocido (11). La tendencia es a buscar un máximo de bioseguridad en los concentrados plasmáticos, llegando a productos de última generación recombinantes y libres de albúmina.

Actualmente la principal complicación del tratamiento de la Hemofilia es el desarrollo de inhibidores para el Factor administrado. La aparición de inhibidores hace inefectivo el tratamiento sustitutivo en la prevención de artropatía, eleva la mortalidad por hemorragias graves y disminuye la calidad de vida de los pacientes (12,13). Según la literatura internacional, este problema podría presentarse en un 30% de las graves y aproximadamente 5% de las moderadas y leves.(16,17).

La causa de esta complicación aún no está clara, pero se han descrito algunos factores relacionados, así como protocolos de tratamiento en situaciones agudas y de desensibilización.

Por último, el desarrollo de la genética ha permitido caracterizar la alteración genética específica en cada paciente hemofílico y con ello detectar en forma

fehaciente las mujeres portadoras de Hemofilia que pueden ser sintomáticas, requerir cuidados especiales durante el embarazo o bien ante cirugía o trauma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes hemofílicos la hemorragia intra-articular constituye la principal causa de morbilidad. Las personas con hemofilia severa tienen 70 veces más probabilidad de desarrollar hemartropatía crónica, la cual ha disminuido su presentación gracias al inicio de la profilaxis con factores de coagulación.

El impacto de la profilaxis obedece no solo a la prevención de daño articular, sino a la disminución en la tasa de morbilidad y secuelas motoras. Además de influir positivamente en la esperanza de vida de los pacientes.

Con el apoyo del Seguro Popular se logró iniciar el programa de profilaxis en pacientes con hemofilia severa desde el año 2009, es por esta razón que se requiere evaluar la experiencia de su uso en el Instituto Nacional de Pediatría ya que esta es desconocida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la experiencia en el uso de profilaxis con factores de coagulación en pacientes con hemofilia severa en el Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F, durante el periodo comprendido entre Julio 01 2009 y Julio 01 del 2013?

JUSTIFICACION

Desde el surgimiento de los concentrados liofilizados de factores de coagulación para el tratamiento de pacientes con hemofilia, la comunidad científica sigue interesada en la búsqueda del mejor esquema de tratamiento para los niños con hemofilia que permitan modificar la historia natural de la enfermedad, con el objetivo de mejorar calidad de vida e incrementar la esperanza de vida limitando las graves complicaciones.

La hemofilia constituye una enfermedad con alto impacto social, ya que los pacientes sin tratamiento adecuado pueden presentar múltiples complicaciones, generando alto costo en su atención y en la demanda de servicios hospitalarios.

En países desarrollados se ha logrado mantener un estándar de tratamiento basado en la profilaxis con factores de coagulación, lo que ha permitido mejorar calidad de vida de estos pacientes y disminuyendo costos en intervenciones medico/quirúrgica, estancia hospitalaria y rehabilitación.

La experiencia en México se inicio en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2009, dando profilaxis a pacientes con hemofilia. Esta es la razón del presente trabajo para describir la evolución de los pacientes con hemofilia antes y después de iniciar protocolo de profilaxis.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir el patrón de sangrado y hemartrosis en paciente con hemofilia del Instituto Nacional de Pediatría de México D.F a quienes se les inicia profilaxis con factores de coagulación atendidos en el INP entre Julio 01 del 2009 y Julio 01 del 2013.

Objetivos Específicos

Describir la procedencia, tipo de hemofilia, edad de primer sangrado, sitio del primer sangrado, edad de inicio de profilaxis en pacientes pediátricos con hemofilia severa en profilaxis con factores de coagulación.

Describir la frecuencia de factores como infección por VIH/SIDA, hepatitis B, hepatitis C, en pacientes pediátricos con hemofilia en profilaxis con factores de coagulación.

Describir la frecuencia de inhibidores en pacientes pediátricos con hemofilia en profilaxis con factores de coagulación.

Describir la frecuencia de uso de profilaxis primaria y secundaria.

Describir la frecuencia de necesidad de escalamiento terapéutico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo

Población

Pacientes entre 1 y 18 años de edad, con diagnóstico de hemofilia severa diagnosticada y tratada en el servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría entre Julio 01 del 2009 y Julio 01 del 2013.

CRITERIOS DE SELECCION

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 sangrados (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 severa atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, México D.F. entre el Julio 01 del 2009 y Julio 01 del 2013.

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

categorías 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*.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

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.

ANALISIS DE RESULTADOS

Tabla No 1: Estadísticas Descriptivas de las variables: Procedencia, Tipo de Hemofilia y sitio de primer sangrado, en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

Nombre de variable	Categorías	N=22	%	Intervalos de confianza 95%	
Procedencia	Sin Dato	1	4,6	0,1	22,8
	DF	15	68,2	45,1	86,1
	Estado de México	5	22,7	7,8	45,4
	Guerrero	1	4,6	0,1	22,8
Tipo	A	16	72,7	49,8	89,3
	B	6	27,3	10,7	50,2
Sitio primer sangrado	Sin Dato	1	4,6	0,1	22,8
	Articulación	4	18,2	5,2	40,3
	Mucosa	2	9,1	1,1	29,2
	SNC	5	22,7	7,8	45,4
	Tejidos Blandos	10	45,5	24,4	67,8

La tabla No 1 muestra que más de las dos terceras partes (68.2%) de los pacientes procedían del Distrito Federal, un 22.7% del Estado de México y el resto del estado de Guerrero ,4.6%.

La mayoría de los pacientes, 72.7 %, presentaban Hemofilia tipo A, como se reporta en la literatura mundial (80%). (9)

Con relación al primer sitio de sangrado se observó que los tejidos blandos fueron los de mayor ocurrencia (46%), seguido del Sistema Nervioso Central "SNC" con 22,7% y un 18,2% presentó sangrado por primera vez en las articulaciones, también se presentó sangrado en las mucosas (9,1%).(Ver gráfico No 3). El sangrado articular en nuestros pacientes muestra valores inferiores a los reportados en la literatura (8) que indican que estas son más frecuentes en las articulaciones y por ende es de esperar menos complicaciones como la artropatía hemofílica.

Gráfico No 1: Distribución Porcentual según la procedencia de pacientes pediátricos con Hemofilia en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

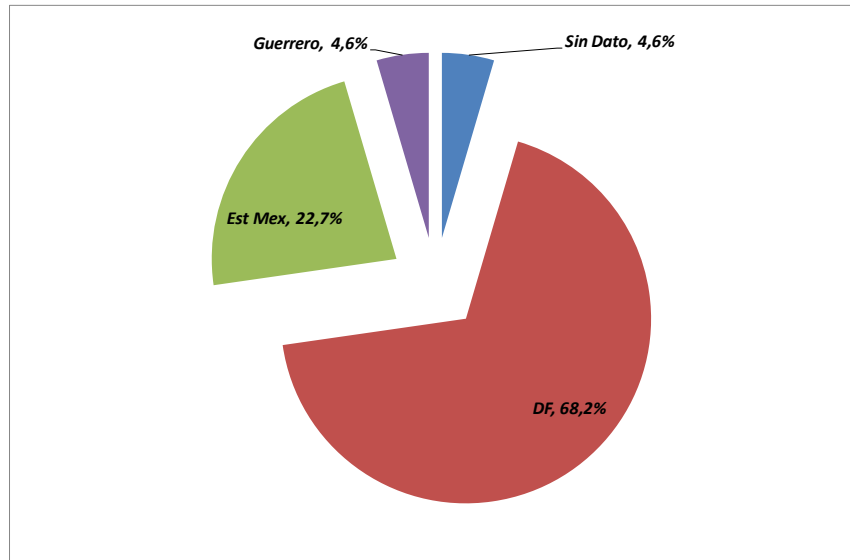


Gráfico No 2: Distribución Porcentual según el Tipo de Hemofilia en pacientes pediátricos en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

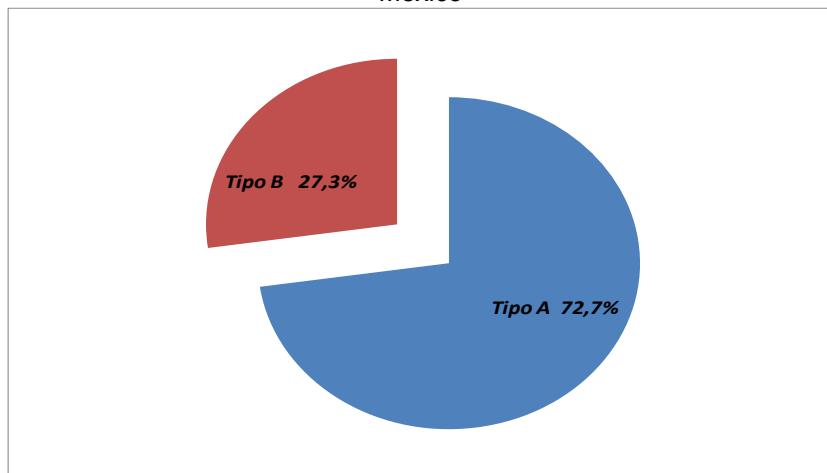


Gráfico No 3: Distribución Porcentual según el Primer sitio de sangrado en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

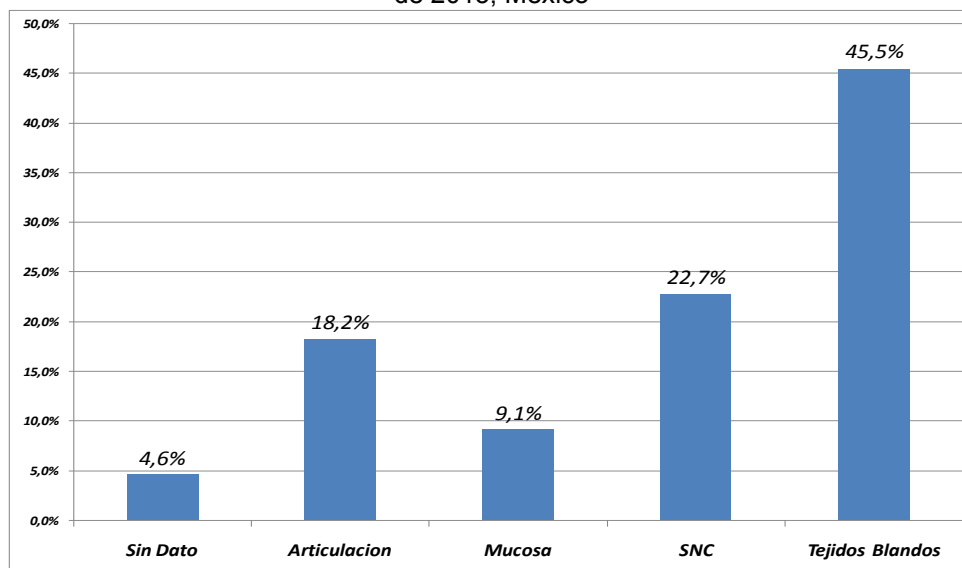


Tabla No 2: Estadísticas Descriptivas de las variables: Edad Dx, Edad inicio de profilaxis, Edad actual y Tiempo de Tto, en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

Estadísticas Descriptivas	Edad Dx	Edad Inicio Profilaxis	Edad actual	Tiempo de Tto
Media	1,7	4,8	7,1	1,9545
Mediana	2	3,5	5,5	2,5
Q1	0,79	1,5	4,5	1,5
Q3	3	7	9	3
Mínimo	0	0	0	0
Máximo	4	15	17	4
Moda	2	3	4	2
Desviación Estándar	1,1	3,97	4,2	1,2

La tabla No2 y graficas 4,5 muestran como la profilaxis de nuestros pacientes se inicio tardíamente, 3 años después de hecho el diagnostico inicial de hemofilia, lo cual incremento la posibilidad de presentar la complicación de artropatía por aumento del sangrado intrarticular, máxime que dicha profilaxis fue en un 77.3% secundaria (tabla 5,graf.No9).El tiempo promedio de tratamiento profiláctico de los pacientes con la administración de factores de coagulación fue de 2 años y su edad actual post inicio de tratamiento profiláctico es en promedio de 7 años.

Gráfico No 4: Distribución según la Edad del Diagnóstico, en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

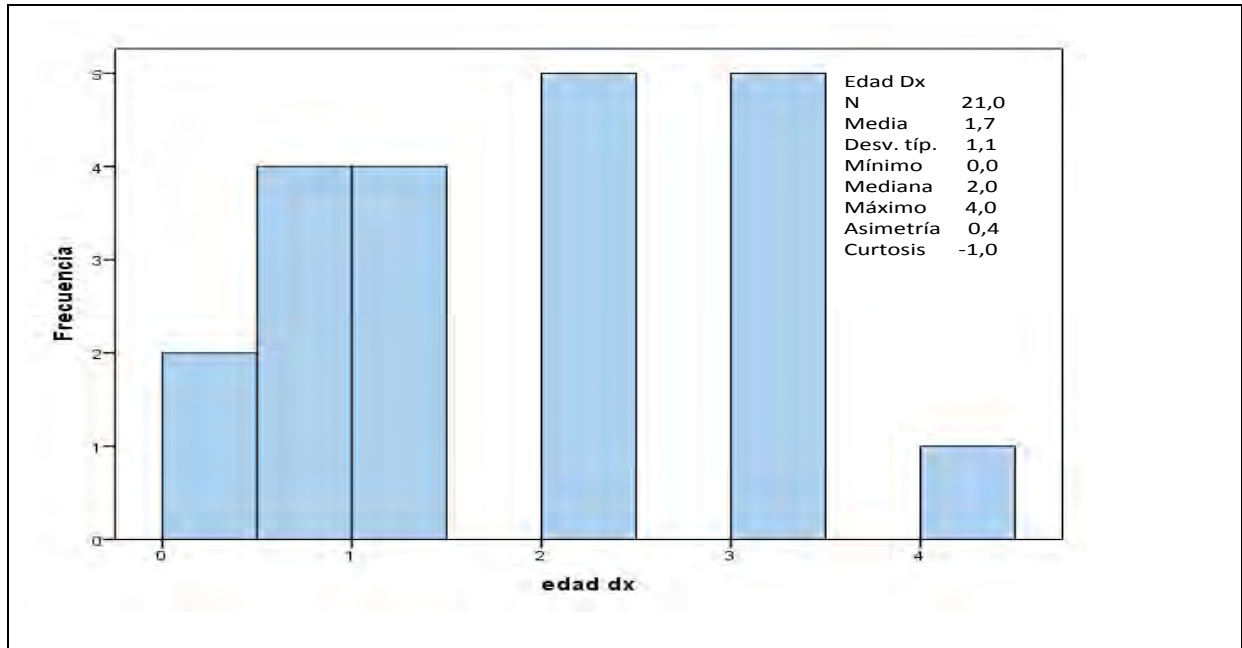


Gráfico No 5: Distribución según la Edad al Inicio del Tto, en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

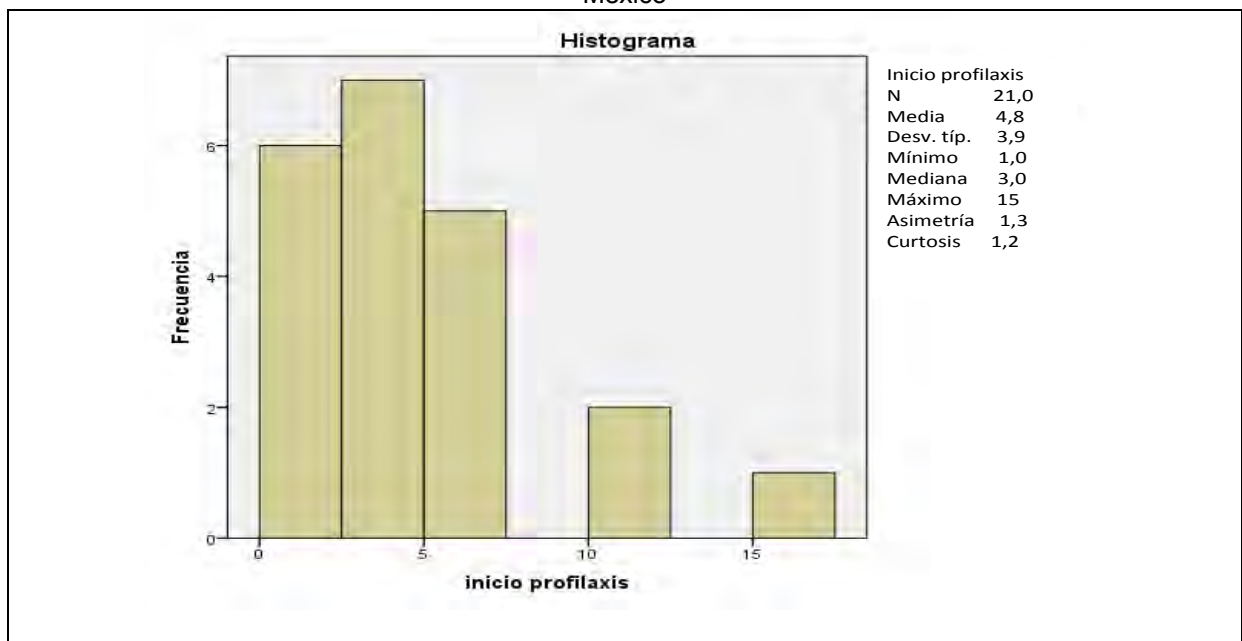


Gráfico No 6: Distribución según la Edad Actual, en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

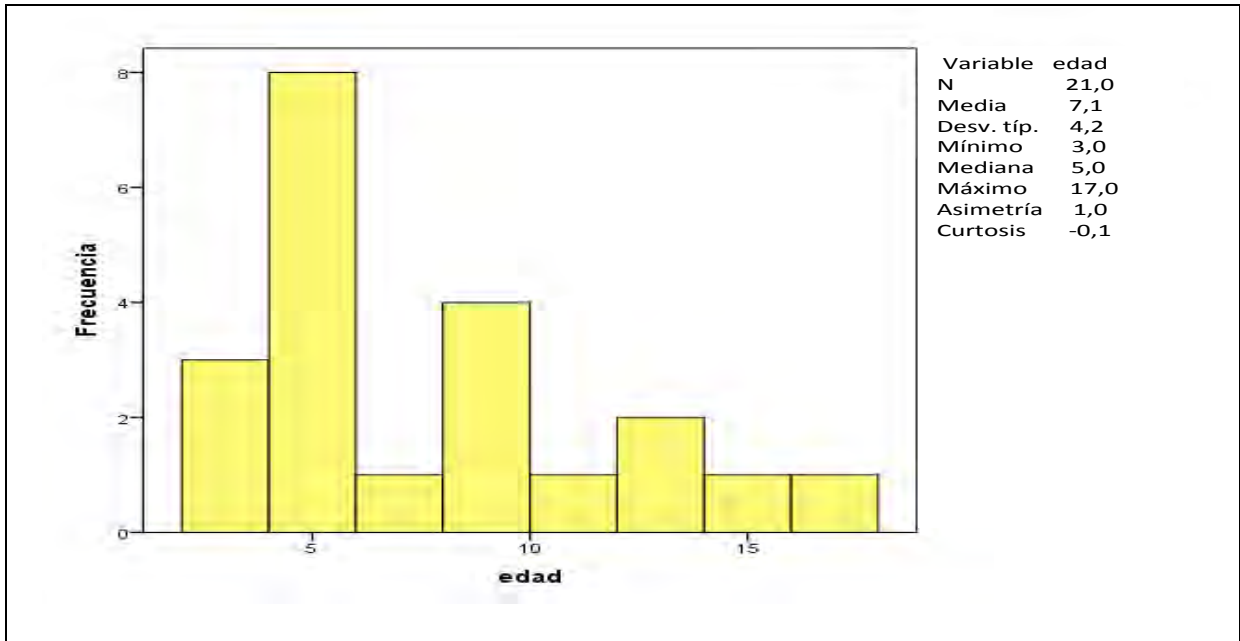


Tabla No 3: Estadísticas Descriptivas de la variable: Serología Viral en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

Nombre de variable	Categorías	N=22	%	Intervalos de confianza 95%	
Serología viral	Sin dato	1	4,6	0,1	22,8
	Negativa	15	68,2	45,1	86,1
	Sin determinación	6	27,3	10,7	50,2

Solamente se realizó serología viral a 15 de los pacientes siendo esta negativa para VIH-Sida, Hepatitis B y C, construyéndose en un factor favorable para la disminución de la mortalidad. (Tabla No.3 graf.No.7)

Gráfico No 7: Distribución Porcentual según resultados de la Serología Viral, en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

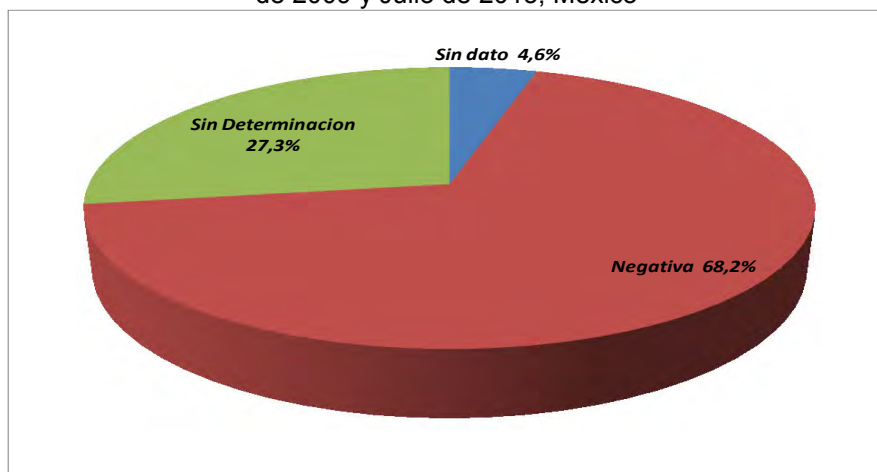
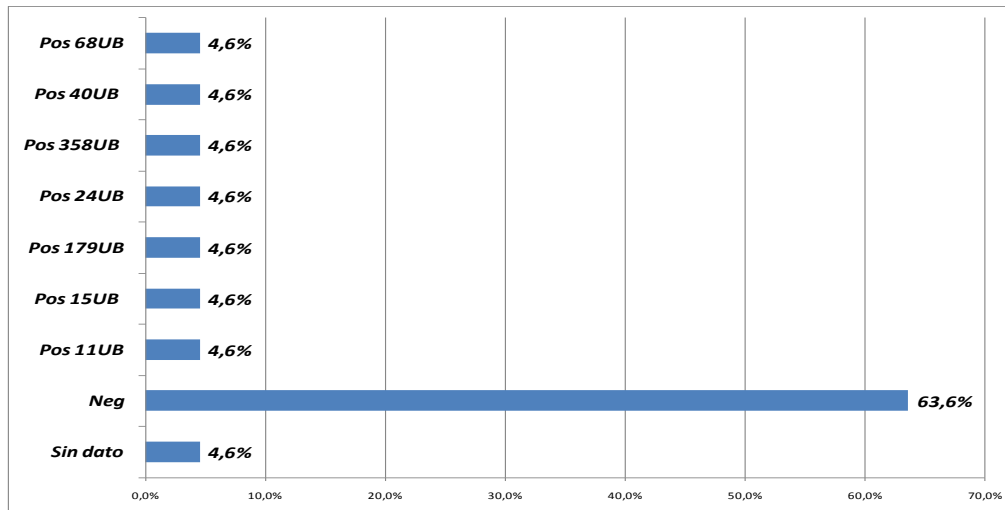


Tabla No 4: Estadísticas Descriptivas de la variable: Inhibidores en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

Nombre de variable	Categorías	N=22	%	Intervalos de confianza 95%	
INHIBIDORES	Sin dato	1	4,6	0,1	22,8
	Neg	14	63,6	40,7	82,8
	Pos 11UB	1	4,6	0,1	22,8
	Pos 15UB	1	4,6	0,1	22,8
	Pos 179UB	1	4,6	0,1	22,8
	Pos 24UB	1	4,6	0,1	22,8
	Pos 358UB	1	4,6	0,1	22,8
	Pos 40UB	1	4,6	0,1	22,8
	Pos 68UB	1	4,6	0,1	22,8

Gráfico No 8: Distribución Porcentual de Inhibidores, en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

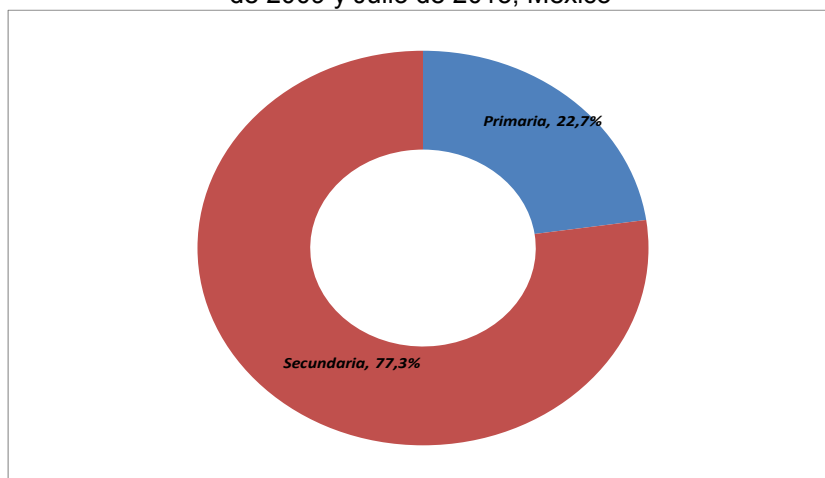


La presencia de inhibidores de los factores de coagulación (tabla No. 4 graf.8) se detecto en un 36.4% de los casos de los cuales el 100% padecían hemofilia A, no estando presente en un 63.6%, valor similar al reportado en la literatura mundial (30% en la hemofilias A graves,15,16,17), siendo todos de alta respuesta(>5UB)

Tabla No 5: Estadísticas Descriptivas de la variable: Tipo de Profilaxis en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

Nombre de variable	Categorías	N=22	%	Intervalos de confianza 95%	
Tipo de profilaxis	Primaria	5	22,7	7,8	45,4
	Secundaria	17	77,3	54,6	92,2

Gráfico No 9: Distribución Porcentual de Acuerdo al Tipo de Profilaxis Utilizada en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México



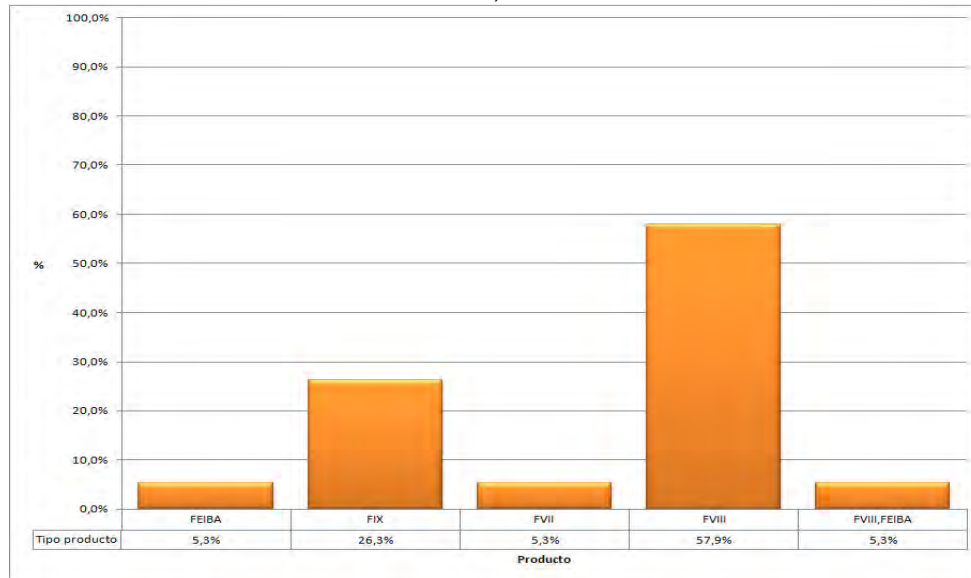
La mayoría de los pacientes se trataron con profilaxis secundaria ,77.3% y solo un 22.7% recibió profilaxis primaria, por lo que era de esperarse mayor compromiso articular por sangrados persistentes antes de la terapia (tabla No.5 Gráfico No 9)

Tabla No 6: Estadísticas Descriptivas de la Escalamiento, en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México.

Nombre de variable	Categorías	N=22	%	Intervalos de confianza 95%	
Escalamiento terapéutico	Sin dato	1	4,6	0,1	22,8
	No	14	63,6	40,7	82,8
	Si	7	31,8	13,9	54,9

Se observa en la tabla No.6 que en un 63,6% de los pacientes no se requirió cambios en el tratamiento, no obstante un 32%, todos con hemofilia A, si lo requirieron debido a presencia de inhibidores de alta respuesta, siendo necesario el uso de Factores de esquivamiento, como son Factor VII (2 pacientes) y FEIBA (5 pacientes). Hasta el momento sin reporte de complicaciones secundaria a su uso, ni requerimiento de cambio de dosis.

Gráfico No 10: Distribución Pacientes según tipo de producto, en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México



El tipo de medicamento que más se utilizó en el tratamiento de los pacientes fue el FVIII, 57.9% siendo la dosis que más se usó de 50 unidades/kg/semanal

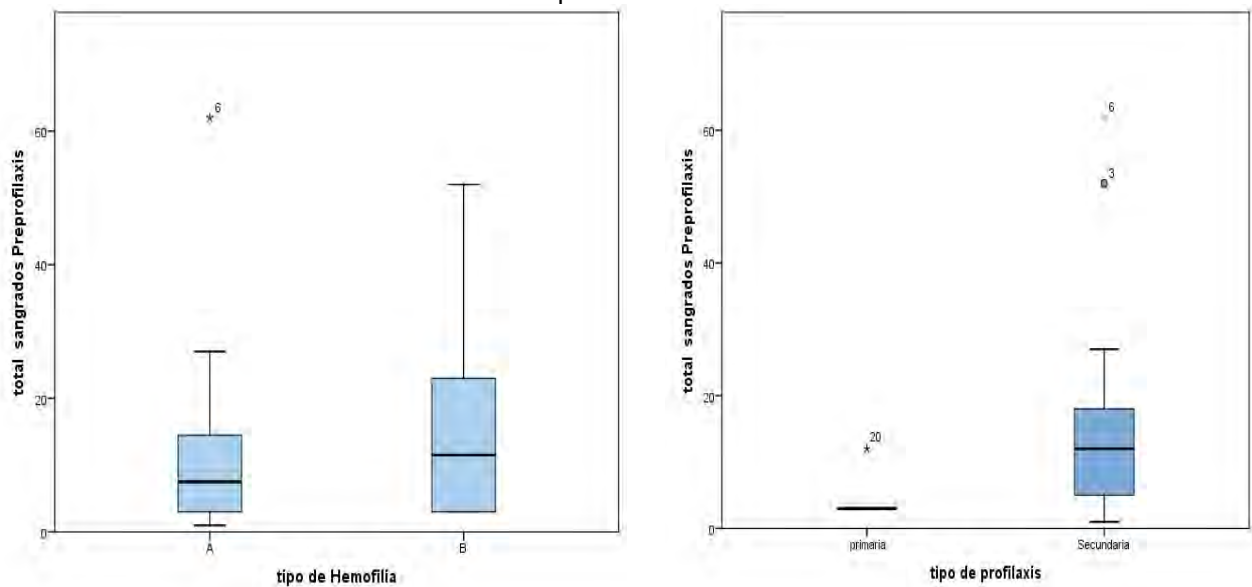
Tabla No 7: Estadísticas sobre el total sangrados antes y después de la profilaxis. Pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

Estadísticas	Total sangrados Pre profilaxis	Total sangrado Post profilaxis
Media	14,19	1,90
Mediana	9,00	0,00
Desv. típ.	15,974	3,419
Mínimo	2	0
Máximo	62	11
Amplitud intercuartil	14	3
Cuartil 1	3	0
Cuartil 3	17	2
Asimetría	2,091	1,973
Curtosis	4,201	2,758
Prueba estadística Wilcoxon (Muestras pareadas). Aproximación Z	Z= 4.025	
Valor p	p = 0.0001	

En la tabla No.7 se observa cómo se presentó una reducción significativa en la mediana del número de sangrados antes de la profilaxis comparados con los

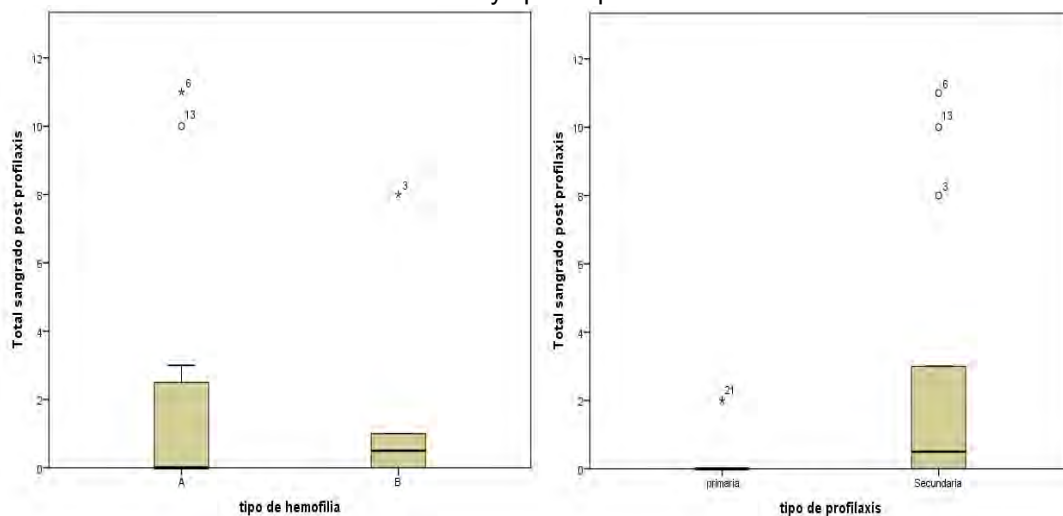
sangrados que se presentaron después de la profilaxis (preprof.9.0 vs posprof.0.0), como era de esperarse, conociendo la eficacia de este tratamiento reportado en todos los estudios mundiales (6,10) El test de Wilcoxon para muestras pareadas indicó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Grafico No.11 Condiciones sobre el total de sangrados (pre profilaxis) según tipo de hemofilia y tipo de profilaxis



En la grafica No.11 se aprecia como antes de la profilaxis, el número de sangrados era mayor en los pacientes que tenían hemofilia tipo B; también se observa que el número de sangrados pre profilaxis era mayor en los que se le aplicó el tipo de profilaxis secundaria o tardia.

Grafico No.12 Condiciones post profilaxis del total de sangrados (post profilaxis) según tipo de hemofilia y tipo de profilaxis



Después del tratamiento los resultados fueron más significativos en el tipo de hemofilia B con una mayor disminución del total de sangrados (graf.No.12) Con relación al tipo de profilaxis usada, los resultados muestran una mayor reducción de los sangrados cuando se aplicó profilaxis primaria como era de esperarse (3,7)

Tabla No 8: Frecuencia de artropatías en pacientes pediátricos con Hemofilia, en Profilaxis con Factores de coagulación, atendidos en INP entre Julio de 2009 y Julio de 2013, México

Nombre de variable	Categorías	N=22	%	Intervalos de confianza 95%	
Artropatía rodilla	Si	10	45,5	24,4	67,8
	No	12	54,6	32,2	75,6
Artropatía tobillo	Si	6	27,3	10,7	50,2
	No	16	72,7	49,8	89,3
Artropatía codo	Si	5	22,7	7,8	45,4
	No	17	77,3	54,6	92,2

En casi la mitad de los pacientes, 45,5 % se presentó artropatía de rodilla, una tercera parte, 27.3%, presentaron artropatía de tobillo, y el resto, 23%, presentó la artropatía en codos (tabla No 8). Estos hallazgos se debieron a la tardanza en el inicio del tratamiento profiláctico en nuestros pacientes (después de 3 años de hecho el diagnóstico). La artropatía es la mayor complicación de la hemofilia y conlleva al deterioro de la calidad de vida del paciente que la padece.

CONCLUSIONES

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria con alta tasa de mortalidad especialmente causada por el sangrado del SNC, siendo la artropatía la más grave complicación que afecta la calidad de vida de los pacientes. En este estudio el primer sangrado se presentó con mayor frecuencia en tejidos blandos pero luego afectó la articulación de la rodilla en casi la mitad de los pacientes (45.5%) como consecuencia de un tratamiento inicial a demanda. Como está descrito en la literatura mundial, el tipo de hemofilia más común en nuestro medio también es el tipo A (73.0%). El tratamiento profiláctico temprano (profilaxis primaria) con factores de coagulación previene la aparición de las artropatías al disminuir los sangrados intra articulares. En nuestros pacientes este esquema de tratamiento profiláctico se instauró tardíamente (Profilaxis secundaria) trayendo como consecuencia el aumento de las artropatías y por ende la disminución de la calidad de vida de estos. Es importante realizar en todo paciente hemofílico la serología viral (VIH, Hepatitis B y C) a fin de instaurar un tratamiento oportuno de estas patologías, disminuyendo el riesgo de mortalidad temprana, hasta que dispongamos de forma continua productos recombinantes. En nuestro estudio solo se realizó este examen en el 68% de los pacientes, los cuales presentaron serologías negativas.

La aparición de inhibidores es una de las complicaciones más serias de los pacientes hemofílicos. En nuestro estudio se conserva la tendencia mundial de un 30% de aparición en pacientes con hemofilia A, sin presentar inhibidores en pacientes con hemofilia B. El resultado más relevante de nuestro estudio fue reafirmar la efectividad del tratamiento profiláctico con factores de coagulación, obteniendo resultados positivos con una gran significancia estadística ($p=0.0001$).

Es necesario continuar utilizando el tratamiento profiláctico en nuestra Institución en todos los pacientes hemofílicos desde el momento de realizado el diagnostico de la enfermedad (Profilaxis primaria).

RECOMENDACIONES

Con base en este estudio es prioritario establecer protocolos de manejo temprano de la hemofilia con administración de factores de coagulación de forma profiláctica dentro y fuera de nuestra institución. Asegurando la disponibilidad de tratamiento en estos pacientes se verá reflejada en la reducción de costos de la enfermedad, hospitalizaciones, complicaciones, rehabilitación, mortalidad, además en un significativo aumento de la calidad y expectativa de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy: current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:287-305.
2. Rodriguez-Merchan EC. The destructive capabilities of the synovium in the haemophilic joint. *Haemophilia* 1998;4:506-10.
3. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994;236:391-9.
4. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232:25-32.
5. Lofqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997;241:395-400.
6. van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001;112:561-5.
7. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44.
8. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand Suppl* 1965; Suppl 77:3-132.
9. Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol* 1976;29:469-79.
10. Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning prophylaxis in children with severe hemophilia [MASAC document #193]. New York: National Hemophilia Foundation Medical Bulletin, 1994.
11. Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, Ljung R, Berntorp E, Grobbee DE, et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* 2002;8:753-60.
12. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001;7:99-102.
13. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(149):153-9.
14. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia* 2005;11:438-43.
15. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood* 2002;99:2337-41.
16. van den Berg HM, De Groot PH, Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *J Thromb Haemost* 2007;5Suppl 1:151-6.
17. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? The German experience. *Haemophilia* 1998;4:413-7.
18. Blanchette VS, Babyn P, Chan A, Card R, Demers C, Gill K, et al. Long term (10 year) results from the Canadian hemophilia primary prophylaxis study [abstract]. *J Thromb Haemost* 2009;7Suppl 2:54-5.
19. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 1999;5:378-85.
20. Fischer K, van Hout BA, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta Radiol* 2002;43:528-32.
21. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. Definitions in hemophilia: recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:560.

22. Beltran-Miranda CP, Khan A, Jaloma-Cruz AR, Laffan MA. Thrombin generation and phenotypic correlation in haemophilia A. *Haemophilia* 2005;11:326-34.
23. Ahnstrom J, Berntorp E, Lindvall K, Bjorkman S. A 6-year followup of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:689-97.
24. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J ThrombHaemost* 2009;7:413-20.
25. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernandez Navarro F, Warrier I, Schroth PC, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J ThrombHaemost* 2008;6:1319-26.
26. Carlsson M, Berntorp E, Bjorkman S, Lethagen S, Ljung R. Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia* 1997;3:96- 101.
27. Bjorkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia* 2003;9Suppl 1:101-8.
28. Collins P, Fischer K, Blanchette VS, Bjorkman S, Oh M, Schroth P, et al. Effect of normal variation in factor VIII pharmacokinetics on prophylactic dosing requirements in severe classical hemophilia. *Blood* 2008;112:1222.
29. Berntorp E, Bjorkman S. The pharmacokinetics of clotting factor therapy. *Haemophilia* 2003;9:353-9.
30. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Rosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia* 2005;11:43-8.
31. Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. Hemophilia A prophylaxis with factor VIII concentrate in a home-treatment program: a controlled study. *Scand J HaematolSuppl* 1977;30:79-80.
32. Manco-Johnson M. Comparing prophylaxis with episodic treatment in haemophilia A: implications for clinical practice. *Haemophilia*.2007 Sep; 13 Suppl 2:4-9.
33. 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.
34. 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.
35. Federación de hemofilia de la republica mexicana.
http://www.hemofilia.org.mx/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=117&Itemid=73.
36. Rodriguez NI, Keith Hoots W. Advances in Hemophilia: Experimental Aspects and Therapy. *PediatrClin N Am* 55 (2008) 357–376.
37. 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 ThrombHaemost*. 2006 Mar; 4(3):510-6.
38. Forbes CD, Aledort L, Madhok R. Hemophilia. Chapman and Hall London 1997.
39. Charles R. The epidemiology of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* (2006), 12 (Suppl. 6), 23–29.
40. 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.
41. 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.
42. 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.