



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA EN NIÑOS CON HEMOFILIA EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

**DRA. YESLY SUYEN GARCÍA LÓPEZ**



TUTOR DE TESIS:  
DRA. AÍDA MÁSHENKA MORENO GONZÁLEZ  
DRA. IO DAIELA CASTILLO MARTÍNEZ

TUTOR METODOLÓGICO:  
DRA. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA



Ciudad de México, Febrero 2016



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.

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco  
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Io Daiela Castillo Martínez  
Jefe del servicio de Hematología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Aída Máshenka.

Dra. Aída Máshenka Moreno González  
Médico adscrito al servicio de Hematología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Gabriela Tercera Quintanilla  
Psicóloga adscrita al departamento de psiquiatría y medicina del Adolescente  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Tutor metodológico

## **DEDICATORIA**

A Dios por sobre todas las cosas

A mi familia

Al Gobierno de México

<<Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores. >>

## ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Marco teórico	3
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	11
Pregunta de investigación	11
Justificación	11
Objetivos	12
Métodos	12
Plan de análisis estadístico	14
Descripción de variables	14
Resultados	18
Discusión	25
Conclusión	30
Limitación del estudio	30
Cronograma de actividades	31
Referencias bibliográficas	32
Anexos	34

## RESUMEN

**Introducción:** La hemofilia es un trastorno genético ligado al cromosoma X debido a la deficiencia del factor VIII o IX de la coagulación (tipo A y B, respectivamente); 85% de los pacientes padecen el tipo A. La principal causa de morbilidad en los pacientes con hemofilia es la artropatía por hemartrosis de repetición, que ocasiona discapacidad y alteraciones en la calidad de vida. La profilaxis es la modalidad terapéutica más aceptada como tratamiento sustitutivo en niños con hemofilia grave.

**Objetivo:** Describir en qué consiste la profilaxis primaria y secundaria en niños con Hemofilia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal. Se revisaron 12 expedientes clínicos de pacientes con Hemofilia A y B que se encuentran en profilaxis primaria y secundaria atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se obtuvo una estadística descriptiva de todas las variables (frecuencias y proporciones).

**Resultados:** El diagnóstico se les realizó a los 13 meses de edad y se incluyeron en profilaxis a los 17 meses de edad. La mayoría de los niños se encuentran en profilaxis primaria (83.3%), el factor más utilizado en hemofilia A es factor VIII/factor de VonWillebrand con una dosis mediana de 55 UI/kg dos veces por semana y para hemofilia B, factor IX plasmático con una dosis mediana de 55 UI/Kg dos veces a la semana. El desarrollo de inhibidores se encontró en cuatro pacientes, en dos de los cuales se logró la remisión del inhibidor y se pudo continuar su tratamiento, sin embargo en dos se tuvo que cambiar de tratamiento a agente bypass. No encontramos artropatía en los pacientes en profilaxis primaria, a diferencia de los pacientes en profilaxis secundaria en donde un paciente presenta artropatía estadio 2.

**Conclusiones:** La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito, causante de incapacidad funcional de articulaciones, cuando ya está el daño, éste es irreversible. Nuestro hospital por ser un centro de atención de tercer nivel, recibe la mayor parte de estos pacientes, actualmente contamos con 120 pacientes hemofílicos activos. De éstos sólo un 10% están en profilaxis gracias a la cobertura del Seguro Popular, la mayoría de los pacientes están en profilaxis primaria y con esto se ha logrado la prevención de la artropatía, objetivo principal de la profilaxis. Se debe continuar incorporando a los niños con nuevo diagnóstico a profilaxis primaria y a los pacientes existentes a profilaxis secundaria en medida de lo posible, para lograr su total integración como persona productiva a la sociedad.

# **PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA EN NIÑOS CON HEMOFILIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## **INTRODUCCIÓN**

La hemofilia es un trastorno genético ligado al cromosoma X debido a la deficiencia del factor VIII o IX de la coagulación (tipo A y B, respectivamente); 85% de los pacientes padecen el tipo A. La principal causa de morbilidad en los pacientes con hemofilia es la artropatía por hemartrosis de repetición, que ocasiona discapacidad y alteraciones en la calidad de vida. La profilaxis es la modalidad terapéutica más aceptada como tratamiento sustitutivo en niños con hemofilia grave<sup>1</sup>. En países desarrollados este tratamiento ha sido administrado a los pacientes hemofílicos de manera sistemática por más de cuatro décadas, logrando tener sobrevida similar a las personas sin trastornos hemorrágicos gracias a los avances en la tecnología y el desarrollo de factores de la coagulación seguros y con bajo potencial de desarrollo de inhibidores. La administración de profilaxis logra no solamente prevenir hemorragias intrarticulares, también mejora la calidad de vida en el aspecto físico, psicológico y social, así como la integración completa del paciente hemofílico a una sociedad tan competitiva como la actual<sup>2</sup>. La principal limitante de la profilaxis es su alto costo económico, es difícil calcular el precio real del tratamiento, se ha llegado a calcular un estimado de €6 millones por persona<sup>3</sup> durante toda la vida de un paciente hemofílico. En México la profilaxis se puede administrar gracias a su incorporación en la cobertura del Seguro Popular desde 2009<sup>4</sup>.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez la profilaxis se comenzó a partir del 2011, sin embargo no se ha reportado el protocolo utilizado; con este estudio se pretende dar a conocer estos datos y hacer recomendaciones para que se integren más niños a este programa, hasta lograr la incorporación del 100% de la población hemofílica en edades pediátricas.

## MARCO TEÓRICO

La hemofilia es un desorden hemorrágico congénito ligado al cromosoma X, causado por una deficiencia congénita de los factores de la coagulación: factor VIII (FVIII) en la hemofilia A y factor IX (FIX) en la hemofilia B; la deficiencia es el resultado de mutaciones en los genes de los factores de la coagulación respectivos. Los genes que codifican para estas proteínas (FVIII y FIX) se localizan en el cromosoma X, por lo que la hemofilia se considera una diátesis hemorrágica hereditaria recesiva ligada al cromosoma X en la que los varones, por ser portadores de un único cromosoma X, sufrirán la enfermedad; mientras que las mujeres, salvo excepciones, únicamente serán portadoras. Aunque la hemofilia en una mujer es poco frecuente, puede presentarse en la hija de un varón hemofílico y mujer portadora; podría ocurrir también porque la mujer tuviera un solo cromosoma X (síndrome de Turner) o por inactivación al azar del cromosoma X sano en una mujer portadora. Se estima que hasta un 30% de los casos nuevos diagnosticados se producen secundarios a una mutación de novo.<sup>5</sup>

La gravedad de las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia está relacionada con la actividad de factor de la coagulación que tenga el paciente:

- Grave: < 1% (<0.01 UI/ml) los pacientes tienen hemorragias espontáneas principalmente en articulaciones y músculos, aunque pueden presentar hemorragias fatales de forma espontánea.
- Moderada: 1-5% (0.01-0.05 UI/ml) presentan hemorragias espontáneas ocasionales, hemorragias graves con traumatismos y cirugías.
- Leve: 5-40% (0.05-0.40 UI/ml) con hemorragias únicamente durante cirugías o traumatismos importantes.<sup>6</sup>

Las manifestaciones hemorrágicas más comunes de la hemofilia son hemartrosis recurrentes, principalmente en codos, rodillas y tobillos; que conducen a una destrucción progresiva de las articulaciones, la cual es irreversible y conduce a una artropatía invalidante con dolor crónico.<sup>7</sup> Antes de la profilaxis, el tratamiento se administraba a demanda, esto quiere decir que se aplica concentrado del factor deficiente en el momento del sangrado. Esto demostró disminuir la mortalidad y retardar la progresión de artropatía, pero no la previene, ni la frena cuando ésta ha iniciado.<sup>8</sup>



Cerca del 90% de las personas con hemofilia grave sufren cambios crónicos degenerativos (artropatía hemofílica) que pueden afectar desde una hasta seis de las articulaciones mayores (tobillos, codos, rodillas) en la segunda o tercera década de la vida, a pesar de un tratamiento a demanda adecuado. Estos cambios degenerativos son debidos a episodios hemorrágicos repetidos, ya sean espontáneos o ante mínimos traumatismos.

Desde hace mucho tiempo es bien conocida la evolución natural de la artropatía hemofílica. Los sangrados repetidos en una misma articulación hacen que ésta desarrolle un cuadro inicial de afección sinovial, el tejido sinovial prolifera y se produce una hiperplasia del mismo, liberando enzimas lisosómicas, manteniendo una inflamación mantenida. Por otro lado, con las hemartrosis repetidas se presenta distensión de la cápsula ocasionando dolor que provoca inhibición muscular refleja, lo cual resulta en deformidades reversibles e inestabilidad articular que a largo plazo ocasionará deformidades articulares y anquilosis. Debido a los depósitos de hemosiderina se desarrolla una fibrosis sinovial ocasionando lesiones en el cartílago que conllevan a deformidades óseas irreversibles; todo lo anterior favorece la aparición de más sangrados a nivel articular, desarrollando lo que se denomina articulación diana; este círculo vicioso inicial por el cual el sangrado debilita la articulación y, por lo tanto, perpetúa un mayor sangrado, puede conducir a la destrucción del cartílago articular y posteriormente afectar las partes óseas como ya se describió. De este modo, lo que inicia como un sangrado en una articulación conlleva a lo largo de años de episodios hemorrágicos repetidos no tratados adecuadamente, al desarrollo de una artropatía hemofílica.<sup>9</sup>

Las articulaciones más afectadas son las denominadas articulaciones sinoviales. Éstas conectan dos huesos y están recubiertas por una cápsula compuesta de ligamentos y tejido sinovial en su interior. Los dos hechos fundamentales que caracterizan el desarrollo de la artropatía hemofílica son, como ya se he mencionado, la sinovitis crónica proliferativa y la destrucción del cartílago, ambos eventos suceden como consecuencia de sangrados repetidos a nivel articular. Sin embargo, la patogenia exacta aún no es conocida en su totalidad. Estudios in vitro han demostrado que con cuatro días de exposición articular a la sangre se produce la pérdida de la matriz del cartílago.<sup>10</sup> Desde hace años se ha descrito el papel que juega el hierro como elemento fundamental del mecanismo de toxicidad de los sangrados a nivel articular. El hierro se observa en el citoplasma de las células sinoviales que recubren la cavidad articular, junto con infiltrados linfocitarios y neovascularización. Las células de la

membrana sinovial saturadas de hierro sintetizan citocinas proinflamatorias (Interleucina 6 [IL-6], Interleucina 1 $\beta$  [IL-1 $\beta$ ] y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]). En las células sinoviales, el hierro incrementa la proliferación celular induciendo la expresión de c-myc, así como la expresión del gen MDM2; éste último fenómeno disminuye la actividad de p53, produciendo una abolición de la apoptosis sinovial y un aumento de la proliferación celular.<sup>11</sup>

Dentro del estudio del papel de los mediadores angiogénicos en los cambios sinoviales se han identificado diferentes factores implicados en el proceso, observando elevaciones de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular-A (VEGF-A) y el factor 1 derivado de las células estromales; niveles elevados de macrófagos y monocitos proangiogénicos, e incremento en el número de células endoteliales y células progenitoras hematopoyéticas. Así mismo, el suero de pacientes con hemofilia con afección articular induce una respuesta angiogénica en células endoteliales que es abolido bloqueando el VEGF-A. Las células mononucleares de sangre periférica de estos pacientes estimulan la proliferación de las células sinoviales, que también es bloqueada con anticuerpos anti-VEGF como *bevalizumab*. Finalmente, las células sinoviales humanas, cuando se incuban con suero de pacientes hemofílicos producen un incremento del ARNm del factor inducido por la hipoxia 1- $\alpha$  alfa (HIF-1 $\alpha$ ), implicando a la hipoxia en el proceso de angiogénesis.<sup>12</sup>

Los cambios a nivel articular se producen de forma independiente a los producidos a nivel sinovial, a pesar de que clásicamente se creían consecuencia de la proliferación sinovial que invadía progresivamente el cartílago. El mecanismo final que subyace en el daño del cartílago tras exposición a la sangre a nivel articular no es del todo conocido, aunque parece ser principalmente ocasionado por los eritrocitos y las células mononucleadas. La exposición prolongada de los condrocitos a la sangre produce apoptosis celular y, dado que los condrocitos tienen escasa actividad proliferativa, esta apoptosis conduce a una pérdida irreversible de la matriz del cartílago. Probablemente IL-1 $\beta$  producida por los monocitos y macrófagos de la cavidad articular durante la hemartrosis incrementa la producción de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) por los condrocitos.<sup>13</sup>

Las hemartrosis también tienen un impacto deletéreo sobre el hueso. Los sangrados repetidos en niños con hemofilia conducen a una hipertrofia de la epífisis y alteraciones del crecimiento. Otros cambios subcondrales que se observan tras repetidas hemartrosis son osteoporosis,

formación de quistes subcondrales, erosiones y formación de osteofitos. Si estos cambios son consecuencia del daño del cartílago, coinciden o incluso preceden a este daño a nivel cartilaginoso es un tema aún de amplia discusión. Además, en las fases más avanzadas de la artropatía hemofílica se producen anquilosis y fusión de los extremos óseos, fenómenos también observados en casos graves de osteoartritis.<sup>13</sup>

La Federación Mundial de la Hemofilia define profilaxis como el tratamiento sustitutivo continuo a largo plazo que consta de administración regular de concentrados del factor deficiente vía intravenosa para prevenir hemorragias espontáneas y la aparición de artropatía hemofílica. La profilaxis primaria es la administración regular de concentrados de factor durante más de 45 semanas al año e iniciada antes de cualquier daño articular, generalmente antes de los tres años de edad; y profilaxis secundaria similar a la profilaxis primaria pero cuando ya existe algún daño articular, generalmente después de los tres años.<sup>6</sup> El objetivo principal de la profilaxis consiste en convertir una hemofilia grave (actividad de factor <1%) a una moderada (actividad de factor 1-5%), para evitar sangrados articulares y el posterior desarrollo de artropatía. El tratamiento debe iniciar entre los 1 y 2 años de edad, antes de que la articulación este dañada y ser consecutivo hasta la adolescencia.<sup>14</sup>

La profilaxis en Suecia inició en 1958 para los pacientes con Hemofilia A y en 1972 para los pacientes con Hemofilia B, la experiencia en el centro Malmö ha sido reportada en diferentes estudios y se ha demostrado una mejoría significativa en las articulaciones, especialmente en los jóvenes por lo que desde 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Mundial de la Hemofilia (WFH) han recomendado tratamiento profiláctico continuo.<sup>15</sup> Las dosis de profilaxis recomendadas varían según el protocolo utilizado y sobre todo depende de los recursos con los que se cuenten. Un protocolo con dosis altas administra 25-40 UI/kg tres veces por semana para Hemofilia A y 25-40 UI/kg dos veces por semana para Hemofilia B<sup>14</sup>, aunque existen otros regímenes de dosis intermedias y bajas.<sup>16</sup>

Aproximadamente 30% de los niños con Hemofilia A grave y del 1-3% de Hemofilia B grave desarrollan inhibidores contra el factor VIII y IX respectivamente, esta diferencia puede explicarse entre otras cosas, por una disimilitud del tamaño molecular del factor VIII y el factor IX. La administración de una molécula extraña más grande presentará más epítomos extraños y por ende puede conllevar un riesgo más alto de inducir el desarrollo de

anticuerpos inhibidores en el caso de la Hemofilia A. El desarrollo de inhibidores es un evento multifactorial en el que influyen factores de riesgos tanto genéticos como ambientales. Existen diferentes opciones terapéuticas en el manejo que incluyen la inducción a la tolerancia inmune (ITI) para erradicar los inhibidores, y varias estrategias para el control o prevención del sangrado como el complejo protrombínico activado, factor VIII porcino o factor VII recombinante.<sup>17</sup>

## ANTECEDENTES

La incidencia mundial de la hemofilia A se ha estimado en 1:5000 habitantes hombres, en el caso de hemofilia B 1:30 000 hombres. De acuerdo a la Federación Mundial de la Hemofilia actualmente existen registrados más de 150 000 pacientes con hemofilia en 77 países, sin embargo se estima que deben existir más de 400 000 en todo el mundo. La incidencia esperada en México es de 5,000 a 5500 casos. La Federación Mexicana de Hemofilia tiene registrados a 4718 pacientes con hemofilia y enfermedad de VonWillebrand. <sup>4</sup>

La hemofilia se conoce desde los tiempos de la reina Victoria (Rusia 1837-1901). Se creía que se trataba de una enfermedad real, prevalente solo en las monarquías, ya que el fenotipo se expresaba notoriamente entre las familias reales. <sup>5</sup> El Dr. John Otto (1796-1817), médico de Nueva York publicó la primera descripción de la hemofilia.<sup>18</sup> Carroll Birch describió en 1937, en una monografía considerada hoy en día como un clásico de la literatura hematológica, las causas de muerte en la era previa al tratamiento de 113 pacientes hemofílicos de los que 82 fallecieron antes de los 15 años por sangrado tras lesiones leves, únicamente ocho pacientes superaron los 40 años de edad.<sup>5</sup> Antes del desarrollo de los crioprecipitados los niños con Hemofilia A grave recibían un manejo expectante, encontrándose en riesgo de muchos tipos de hemorragias y generalmente con un desenlace fatal.

En Canadá se realizó un estudio en 1967 donde querían demostrar el uso de crioprecipitados de manera profiláctica, administrándolos uno o dos veces a la semana, en casa de manera intravenosa a un paciente de 19 años; en los primeros tres meses se le administraron crioprecipitados cada 12 horas, no presentando eventos de hemorragias; en los segundos tres meses, se le administraron crioprecipitados una vez al día, presentando hemartrosis en tres ocasiones, sin requerir hospitalización y las manifestaciones de sangrados mejoraron rápidamente. <sup>19</sup>

En 1969, la revista JAMA publicó un artículo donde describen la profilaxis con factor VIII a un paciente de 39 años con sangrado de sistema nervioso central durante un año, encontraron que cuando estaba con profilaxis una vez a la semana presentaba menos eventos de sangrados que cuando lo administraban más allá de una semana<sup>20</sup>.

En Italia se realizó un ensayo clínico aleatorizado de 1996 a 1999: 45 niños de 1 a 7 años fueron asignados para profilaxis, pero 5 se retiraron al conocer en qué consistía el tratamiento. Los pacientes en profilaxis recibieron factor VIII a 25 UI/Kg 3 veces por semana y los pacientes en tratamiento a demanda recibieron cada 12 o 24 horas en caso de sangrado hasta la resolución de los síntomas. Se concluyó que los niños con profilaxis, tuvieron menos episodios de hemartrosis 0.20 contra 0.52 eventos por paciente por mes ( $p < 0.002$ ) con respecto a los que estaban recibiendo tratamiento a demanda, los estudios radiológicos mostraron datos de artropatía en seis pacientes en profilaxis (29%), contra 14 en tratamiento a demanda (74%) ( $p < 0.005$ ).<sup>2</sup>

Otro estudio realizado de 1996 a 2002 en Massachusetts, Estados Unidos consistió en valorar 65 niños menores de 30 meses de edad, de los cuales 32 fueron asignados a tratamiento profiláctico y 33 niños a tratamiento a demanda; cuando los niños cumplieron los seis años de la edad fueron valorados articularmente mediante resonancia magnética (RM), el 93% de los pacientes del grupo de profilaxis y el 55% de los pacientes con terapia a demanda tenían una estructura normal articular ( $p = 0.006$ ). El riesgo relativo para la artropatía detectada mediante RM encontró daño articular con la terapia a demanda en comparación con la profilaxis de 6.1 (IC 95%, 1.5-24.4). El número de hemorragias articulares anual fue mayor en los pacientes con terapia episódica que en el grupo de profilaxis ( $p < 0.001$  para ambas comparaciones). Demostrando con este estudio la eficacia de la profilaxis con factor VIII para la reducción de la incidencia de hemorragias articulares, hemorragias fatales y otro tipo de hemorragias, así como la reducción del riesgo de daño articular entre los pacientes jóvenes con Hemofilia A. Sin embargo, el alto costo de factor VIII es una barrera para la aceptación generalizada de la profilaxis.<sup>1</sup>

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, Bremer A, López F y Miranda A. encontraron que la frecuencia de las hemartrosis presentadas en los pacientes antes de una artroscopía fue de 12.5 eventos al año, con un mínimo de 3 eventos al año y un máximo de 82 eventos al año. Posterior a la realización de artroscopía se presentó una frecuencia de 1 evento al año, con un máximo de 3 eventos al año y mínimo de 1 evento por año, presentando una mejoría significativa posterior al evento artroscópico; este estudio realizado antes del inicio del tratamiento profiláctico.<sup>21</sup>

Escobar GA y Paredes AR realizaron un estudio en el Instituto Nacional de Pediatría, donde describen el patrón de sangrados y hemartrosis en pacientes con hemofilia a quienes se le inicia profilaxis, encontraron que la profilaxis fue iniciada tardíamente, tres años posterior al diagnóstico lo cual incrementó la posibilidad de presentar artropatía, la profilaxis fue en un 77.3% secundaria y solo un 22.7% entraron a profilaxis primaria, el número de sangrados pre profilaxis era mayor en los que se aplicó profilaxis secundaria. El 45.5% presentó artropatía de rodilla, 27.3% presentaron artropatía de tobillo y el 23% artropatía de codo. Concluyen que es necesario iniciar profilaxis desde el momento del diagnóstico.<sup>22</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La artropatía hemofílica constituye la principal causa de morbilidad y deterioro en la calidad de vida en los pacientes con hemofilia, la profilaxis primaria representa el estándar de oro para el tratamiento de los niños con esta enfermedad teniendo como objetivo la prevención del daño articular. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se implementó la profilaxis primaria en el año 2011 y hasta la fecha no existe un estudio que reporte el protocolo utilizado o el estado de estos pacientes, tanto en profilaxis primaria como secundaria, por lo que se considera importante describir en qué consiste la profilaxis primaria y secundaria en niños con hemofilia desde su implementación, así como sus condiciones actuales.

¿En qué consiste la profilaxis primaria y secundaria en niños con Hemofilia del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido entre enero de 2011 a enero de 2015?

## **JUSTIFICACIÓN**

La profilaxis, tanto primaria como secundaria, es el tratamiento de elección en los pacientes hemofílicos para la prevención de hemorragias en general y de forma más importante el daño articular a largo plazo. Se realiza este estudio para describir el protocolo utilizado y las condiciones de los pacientes que se encuentran en este programa, para definir si el objetivo se ha logrado, con sus consecuencias inmediatas: reducción de sangrados, reducción de hospitalizaciones, reducción de requerimiento de artroscopías, reducción de requerimiento de factor VIII a largo plazo y la consiguiente mejoría de la calidad de vida del paciente.



## **OBJETIVOS**

### **General**

- Describir en qué consiste la profilaxis primaria y secundaria en niños con Hemofilia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **Específicos**

- Describir características demográficas de los pacientes en profilaxis.
- Describir características clínicas de los pacientes en profilaxis.
- Describir protocolo de profilaxis primaria y secundaria para Hemofilia A y Hemofilia B.
- Describir las complicaciones de la profilaxis (desarrollo de inhibidores, infecciones transfusionales y reacciones alérgicas)

## **METODOLOGÍA**

### **Lugar de realización**

Servicio de Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F.

### **Tipo de estudio**

Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

### **Población**

Pacientes con diagnóstico de Hemofilia A y Hemofilia B menores de 18 años que se encuentran recibiendo tratamiento con profilaxis primaria o secundaria en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con Hemofilia A en profilaxis primaria.
- Pacientes con Hemofilia A en profilaxis secundaria.
- Pacientes con Hemofilia B en profilaxis primaria.
- Pacientes con Hemofilia B en profilaxis secundaria.

### **Criterios de exclusión**

- Otra enfermedad hemorrágica asociada.

### **Criterios de eliminación**

- Expedientes con información incompleta para los fines del estudio.

### **Muestreo**

No probabilístico de casos consecutivos.

### **Descripción del estudio**

Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se registraron los datos en una hoja de recolección de datos diseñada para este estudio. (Anexo 1).

### **Aspectos éticos**

Por ser éste un estudio retrospectivo con base a la revisión de expedientes clínicos, se considera sin riesgo, motivo por el cual no fue necesario el consentimiento informado de participación de los pacientes y/o sus padres.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) versión 20. Se obtuvo una estadística descriptiva de todas las variables (frecuencias y proporciones).

## **DESCRIPCIÓN DE VARIABLES**

- **Procedencia:** Lugar donde reside el paciente  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: Estado de la República Mexicana en el que reside el paciente.
- **Edad al diagnóstico:** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el diagnóstico de Hemofilia  
Tipo de variable: Cuantitativa discreta.  
Categoría: Meses.
- **Ocupación del tutor:** Actividad que realiza el tutor del paciente al momento de la recolección de datos.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: Empleado/Desempleado.
- **Antecedentes familiares:** Carga genética para hemofilia.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: No/Si
- **Tipo de Hemofilia:** Deficiencia de factor de la coagulación factor VIII para Hemofilia A, factor IX para Hemofilia B.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: A/B
- **Clasificación de la hemofilia:** Clasificación según nivel de actividad de factor de la coagulación deficiente.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: Leve/Moderada/Grave.
- **Tipo de hemorragia:** Salida de sangre desde el sistema cardiovascular, provocada por la ruptura de vasos sanguíneos como venas, arterias y capilares.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categoría: Sin datos de sangrado/Articulaciones/Músculos/Sistema nervioso central.

- Tiempo de protrombina: Es el tiempo en segundos que tarda en coagularse un plasma citratado después de agregarle una tromboplastina (factor tisular en una suspensión de fosfolípidos) y calcio.

Tipo de variable: Cualitativa discreta.

Categoría: Segundos.

- Tiempo de tromboplastina parcial activado: Es el tiempo en segundos que tarda en coagularse un plasma citratado después de agregarle una tromboplastina parcial (fosfolípidos pero sin factor tisular) con activador con carga negativa (caolín) y calcio a una temperatura de 37° y PH de 7.4

Tipo de variable: Cualitativa discreta.

Categoría: Segundos.

- Motivo de ingreso a urgencias: Razón o circunstancia que lleva al paciente a buscar atención médica.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categoría: Hemartrosis/Hematomas musculares/Sangrados de sistema nervioso central.

- Uso de casco y rodilleras: Material utilizado para la protección de cabeza y rodillas.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categoría: No/Sí.

- Estado de artropatía hemoflica: Signos radiológicos de daño comunes en todas las articulaciones mediante la clasificación de Arnold (1977)

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categorías:

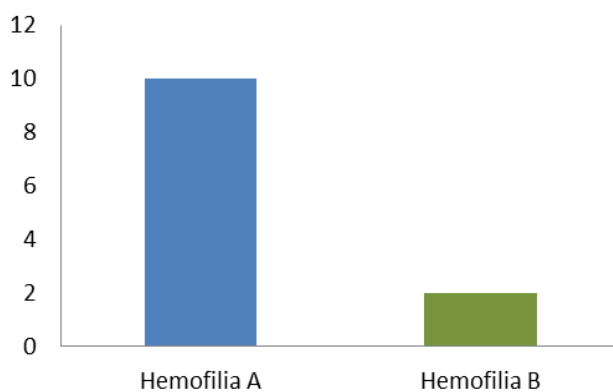
- Sin artropatía: Articulación sana
- Estadio 1: Simple tumefacción de las partes blandas
- Estadio 2: Osteopenia y ensanchamiento epifisiario: estadio de artropatía subaguda
- Estadio 3: Quistes subcondrales abiertos a la articulación, densificación de la sinovial. Interlínea articular conservada
- Estadio 4: Aumento de las lesiones del estadio 3; pellizco de la interlínea articular
- Estadio 5: Desorganización y luxación de la articulación; gran pellizco de la interlínea articular; modificación radiológica.

- Valoración Dental: Se encarga del diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades del aparato estomatognático, que incluye los dientes, el periodonto, la articulación temporomandibular y el sistema neuromuscular.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: No/Si
- Valoración Genética: Estudia la herencia biológica de los seres humanos.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: No/Si
- Valoración Psicología: Valora la conducta y los procesos mentales de los individuos.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: No/Si
- Factor de la coagulación administrado: Productos de proteínas de la sangre que participan y forman parte de la coagulación.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categorías:
  - Factor VIII recombinante
  - Factor VIII plasmático
  - Factor VIII/Factor Von Willebrand (Haemate-P®)
  - Factor VIIa recombinante (Novoseven®)
  - Factor IX plasmático (Berinin P®)
- Dosis administrada de factor: Cantidad apropiada de medicación con base al peso del paciente.  
Tipo de variable: Cualitativa discreta  
Categoría:
  - Hemofilia sin inhibidores: Unidades/kilogramos (UI/kg)
  - Hemofilia con inhibidores: microgramos/kilogramos.(mcg/kg)
- Edad de inicio de la profilaxis: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de tratamiento.  
Tipo de variable: Cualitativa discreta.  
Categoría: Meses.
- Tiempo desde el diagnóstico hasta inicio de la profilaxis: Tiempo que transcurre desde que se hizo el diagnóstico hasta que iniciamos el tratamiento.  
Tipo de variable: Cualitativa discreta.  
Categoría: Meses.

- Lugar de administración del factor de la coagulación: Sitio geográfico donde se aplica el factor de la coagulación.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal  
Categorías:
  - Hospital Infantil de México Federico Gómez
  - Domiciliario (casa o unidad de salud)
  
- Serología para virus de Hepatitis B: Conjunto de pruebas analíticas que detectan antígenos y anticuerpos del virus de Hepatitis B.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: Negativa/Positiva
  
- Serología para virus de Hepatitis C: Conjunto de pruebas analíticas que detectan antígenos y anticuerpos del virus Hepatitis C.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: Negativa/Positiva
  
- Serología para virus de VIH: Conjunto de pruebas analíticas que detectan antígenos y anticuerpos contra virus inmunodeficiencia humana (VIH).  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: Negativa/Positiva
  
- Cartilla de vacunación completa: Conjunto de vacunas de virus o bacterias seleccionadas por la secretaria de salud para conferir inmunidad.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: No/Si
  
- Desarrollo de inhibidores: Anticuerpos contra el factor de la coagulación.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: No/Si
  
- Factores de riesgos para el desarrollo de inhibidores: Probabilidad de desarrollar un inhibidor.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: No/Si: Genéticos/Ambientales.
  
- Reacciones alérgicas: Efecto secundario de una sustancia que provoca la aparición de anticuerpos IgE.  
Tipo de variable: Cualitativa nominal.  
Categoría: No/Si.

## RESULTADOS

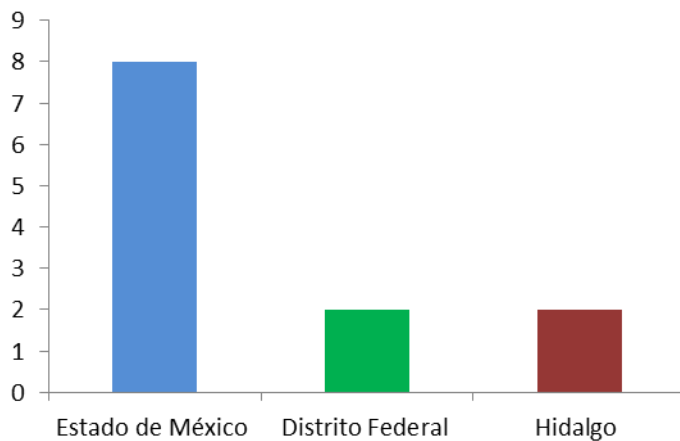
Se revisaron 14 expedientes del archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez de los pacientes con Hemofilia en profilaxis, se excluyeron 2: uno perdió seguimiento y el otro apenas inicia. De los expedientes revisados se encontró lo siguiente:



Gráfica No. 1 Tipo de hemofilia

### Características generales

En cuanto a la procedencia, se encontró que pertenecen a:



Gráfica No. 2 Procedencia

## Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico, las características demográficas y clínicas de los pacientes con hemofilia se resumen en el siguiente cuadro:

<b>Variable</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>
<b>Ocupación de las madres</b>		
Ama de casa	10	83.3
Empleada	2	16.7
Total	12	100.0
<b>Familiares con hemofilia</b>		
No	7	58.3
Si	5	41.7
Total	12	100.0
<b>Síntomas previos al diagnóstico</b>		
No	1	8.3
Si	11	91.7
Total	12	100
<b>Síntomas previos al diagnóstico</b>		
Ninguno	1	8.3
Hematoma de tejidos blandos	6	50.0
Gingivorragias	1	8.3
Equimosis	4	33.3
Total	12	100.0
<b>Motivos de ingresos a urgencias previos a la profilaxis</b>		
Ninguno	1	8.3
Hemorragia del SNC	3	25
Hemartrosis	5	41.7
Hematoma de tejidos blando	6	50
TCE	5	41.7
Gingivorragia	3	25
Epistaxis	1	8.3
Otorragia	1	8.3
	<b>Rango (meses)</b>	<b>Mediana (meses)</b>
<b>Edad de inicio síntomas</b>	2-24	8
<b>Edad al diagnóstico</b>	2-37	13

Cuadro 1: Características demográficas y clínicas de los pacientes con hemofilia



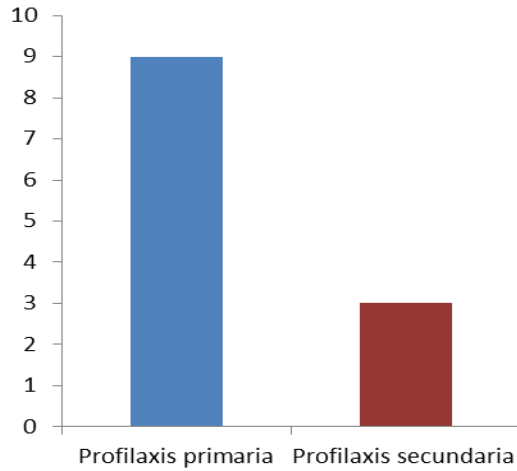
Todos tuvieron un tiempo de protrombina (TP) normal al diagnóstico con un rango de 10 a 14 segundos con una media de 12 segundos ( $DE \pm 1$  segundo), mientras que el tiempo de tromboplastina parcial (TTPa) se encontró con rango de 35 a 120 segundos con una mediana de 120 segundos.

## **Profilaxis**

La edad de inicio de la profilaxis fue de 5 a 108 meses con una mediana de 17 meses (1 año 5 meses). En cuanto a la profilaxis primaria el rango de tiempo desde el diagnóstico de la hemofilia al inicio de tratamiento profiláctico fue de 1 a 14 meses con una mediana de 5 meses. En cambio, para la profilaxis secundaria el rango de tiempo se encontró entre 15 y 96 meses con una mediana de 36 meses.

Los ingresos previos a la profilaxis variaron de 0 a 24 veces con una mediana de 2 veces sin embargo, quienes tuvieron más ingresos son los pacientes que están en profilaxis secundaria, por eso la diferencia tan amplia en el rango. Los motivos de ingreso a urgencia previo a la administración de profilaxis se comentaron en el cuadro 1.

La distribución de los pacientes que se encuentran en profilaxis primaria y secundaria se describe en la gráfica No 3. De los pacientes ingresados a profilaxis secundaria se tomó esta decisión debido a hemorragia intracraneal en 2 casos y el tercero por múltiples hemartrosis, pero por la edad (mayor a 3 años) se considera profilaxis secundaria.

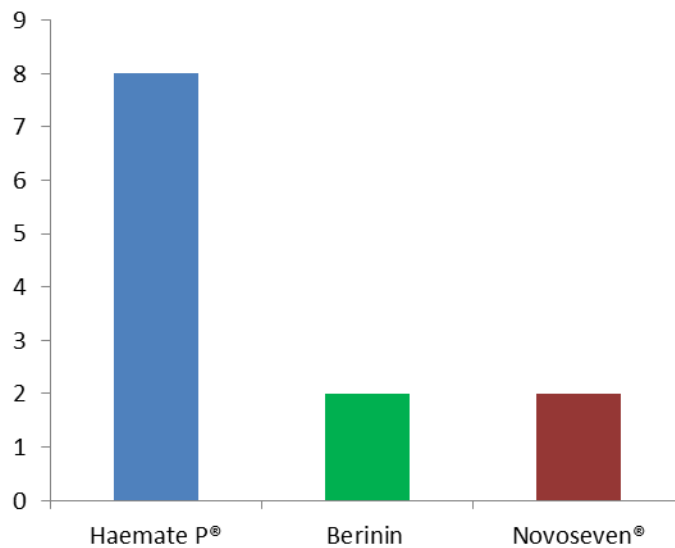


Gráfica No. 3 Tipo de profilaxis

Variable	Rango (%)	Mediana (%)
% de actividad del factor posterior al inicio de la profilaxis.	0.1 a 12.8	0.6

Cuadro 2: Porcentaje de actividad del factor posterior al inicio de la profilaxis

El tipo de factor utilizado en la profilaxis lo describimos en la gráfica 4. La aplicación de factor VII activado se tomó debido a la presencia de inhibidores.



Gráfica No. 4 Tipo de factor usado

La dosis utilizada de factor VIII y IX fue de 25 a 66 U/Kg con una mediana de 55 U/Kg y para Factor VII fue de 90 mcg/kg.

En cuanto al lugar de administración de la profilaxis y de la persona que administra el mismo encontramos:

<b>Variable</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción (%)</b>
<b>Lugar de administración</b>		
Domicilio	3	25.0
Intrahospitalario	9	75.0
Total	12	100.0
<b>Persona que administra</b>		
Mamá	2	16.7
Personal de salud	10	83.3
Total	12	100.0

Cuadro 3: Lugar y persona quien administra la profilaxis

Posterior a la administración de profilaxis el número de ingresos es de 0 a 5 veces con una mediana de 3 veces. Los motivos de ingresos posteriores a la administración de profilaxis se resumen en el cuadro 4. De los pacientes que tuvieron trauma craneoencefálico solamente uno cursó con sangrado de sistema nervioso central.

<b>Ingreso posteriores a la profilaxis</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción (%)</b>
Hemorragia del SNC	1	8.3
Hemartrosis	4	33.3
Hematomas de tejidos blandos	8	66.7
TCE	6	50.0
Gingivorragia	1	8.3
Epistaxis	2	16.7

Cuadro 4: Motivos de ingresos a urgencias posterior a la profilaxis

## **Complicaciones**

En todos los casos las serologías para virus de Hepatitis B, Hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son negativas. Todos los casos tuvieron un esquema de vacunación completo. Todos los pacientes tuvieron valoración por parte de la clínica de Hemofilia, Dental y Genética. Un paciente (8.3%) presentó artropatía estadio 2, 11 (91.7%) pacientes no presentaron artropatía, sin embargo quien presentó artropatía fue un paciente que está en profilaxis secundaria, el cual ya tenía artropatía al momento de su ingreso al programa.

Se encontró que 4 pacientes (33.3%) desarrollaron inhibidores mientras que 8 (66.7%) no los desarrollaron; los que desarrollaron inhibidores fueron pacientes con hemofilia A, de los cuales 3 (25%) tenían factores de riesgos genéticos para desarrollo de inhibidores y 1 (8.3%) tenía factores ambientales (administración de factor durante proceso infeccioso). En los pacientes sin inhibidores no se identificaron factores de riesgos para desarrollarlos.

Ningún paciente presentó reacciones alérgicas secundarias a la administración de los concentrados. Por último dentro de las medidas generales que se sugieren a los pacientes está el uso de casco y rodilleras, observando que sólo 9 pacientes (75%) pacientes los utilizan y 3 pacientes (25%) no lo hacen.

## DISCUSIÓN

En total se encontraron 14 pacientes con hemofilia que se encuentran en profilaxis, de los cuales se excluyeron 2, uno porque recién inicia el protocolo y no contaba con datos suficientes para su valoración; el otro se retiró, según refiere no podían acudir dos veces por semana por falta de recursos económicos.

La mayoría de los pacientes son procedentes del Estado de México y cercanos al Distrito Federal, lo cual les facilita acudir 2 veces por semana al hospital para la administración de su factor. La mayoría de las madres se dedican al hogar y al cuidado de sus hijos, únicamente dos trabajan siendo estos trabajos de medio tiempo, los que les permite a las madres acudir a la administración del tratamiento. Esto es un problema que debemos resolver porque muchas madres no pueden trabajar por el tratamiento profiláctico lo cual les ocupa dos días a la semana, con las consecuencias que esto implica a no aportar recursos económicos que también ocupan para el transporte y alimentación del niño al traerlo hasta el hospital para la administración del factor.

Se encontró que prácticamente la mitad de los pacientes tienen antecedentes familiares de hemofilia y los que no tienen, se sospecha de mutación de novo. Sin embargo, hasta el momento no contamos con los recursos tecnológicos para detectar madres portadoras o para secuenciar el gen del factor deficiente en cada paciente, lo cual será útil para detectar pacientes más proclives a desarrollar inhibidores (inversión del intrón 22) y proporcionar mejor consejo genético a la familia.

Entre los datos encontrados en la población estudiada la edad más frecuente de inicio de síntomas fue de 8 meses, y el diagnóstico se realizó en promedio a los 13 meses, lo cual es preocupante tomando en cuenta que el 41.7% de los pacientes contaban con antecedentes familiares de hemofilia y al haber síntomas de un síndrome hemorrágico se debió realizar el diagnóstico de forma más temprana. Esto puede ser secundario al desconocimiento por parte de la comunidad médica de esta enfermedad, que desde sus antecedentes históricos es una enfermedad rara considerada con afección únicamente a población con consanguinidad, lo cual dista

mucho de la realidad. Por lo anterior se debe dar mayor difusión de la enfermedad para lograr un diagnóstico y referencias más oportunos con la consiguiente incorporación lo más rápida posible a profilaxis primaria. El tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la profilaxis primaria tuvo una mediana de 5 meses y para la profilaxis secundaria fue de 36 meses, con lo cual obtenemos resultados que se comparan a Estados Unidos y Europa. Para considerar a un paciente para este programa se deben tomar en cuenta lugar de procedencia y disponibilidad para acudir dos veces a la semana a aplicación de factor, porque no sólo se requiere tiempo, sino dinero para el transporte, por lo que antes de incorporarlo se debe realizar una evaluación minuciosa del apego que puede tener determinado paciente a este protocolo para que el incluirlo sea provechoso para el paciente; para esta evaluación se requiere valoración por Trabajo Social y Psicología.

La mayoría de los niños presentaron síntomas al diagnóstico, mientras que el paciente que no los presentó, se realizó el diagnóstico por conocer un hermano con hemofilia, lo cual debería de pasar siempre como se planteó con anterioridad. La sintomatología al diagnóstico es similar a la reportada en la literatura internacional. Todos los pacientes tuvieron un TP normal y un TTPa prolongado, lo que sugiere un trastorno de la vía intrínseca.

El número de ingresos previos a la administración de la profilaxis fue de 0 a 24 ocasiones, con una mediana de 2 ocasiones. Aquí es importante separar a los pacientes que se encuentran en profilaxis primaria de los de profilaxis secundaria, ya que éstos últimos fueron los que tenían mayor número de ingresos, uno de los motivos por los cuales se decide su ingreso a este protocolo. Dos pacientes de profilaxis secundaria tienen antecedente de hemorragia de sistema nervioso central, lo cual es una indicación para inicio de profilaxis, ya que únicamente por este antecedente tienen aumento del riesgo de volverlo a presentar poniendo en peligro su vida. De los motivos de ingreso a urgencias previo a la profilaxis se encontró que la hemartrosis y los hematomas de tejidos blandos son los más frecuentes, tal como lo reporta la literatura internacional.

Los pacientes recibieron factor VIII/factor de Von Willebrand o factor VIII recombinante para Hemofilia A, dependiendo lo que se surtiera por disponibilidad; hay estudios que sugieren no realizar cambios en el tipo de factor administrado por el riesgo de desarrollo de inhibidores, sin embargo en estudios recientes multicéntricos no se ha encontrado evidencia que lo apoye, a lo cual también aportamos nuestra experiencia al no tener pacientes que desarrollaron inhibidores secundario al cambio de tipo de factor administrado. Al desarrollar inhibidores se valora el dejar al paciente sin tratamiento profiláctico hasta que disminuya el título de inhibidores o cambiar la modalidad de tratamiento a agentes bypass dependiendo de antecedentes familiares, título de inhibidores y disponibilidad de agente bypass ya que su costo es muy alto. Para los pacientes con hemofilia B se utiliza Factor IX plasmático.

La dosis que utilizamos es de 55 UI/kg 2 veces por semana para hemofilia A y B sin inhibidores, para los pacientes con inhibidores la dosis indicada de factor VII recombinante es de 90 mcg/kg, los dos pacientes iniciaron con administración semanal, pero uno de los niños continuó con hemartrosis de repetición en articulación diana por lo que se aumentó la administración a 2 veces por semana con lo que ha disminuido el título de inhibidores sin lograr remitirlos, así como disminución significativa en el número de ingresos por hemartrosis. En estos dos pacientes con inhibidores de alta respuesta será importante considerar, en caso de persistir, el inicio de inducción a la tolerancia inmune para erradicarlos y no solo evitar hemorragias.

Dentro de las metas planteadas de la profilaxis está el llevar la actividad de factor deficiente a un rango de hemofilia moderada (1-5%), sin embargo no se ha logrado en todos los pacientes, no nos ha sido posible realizar estudios de farmacocinética en cada paciente y definir exactamente la dosis e intervalo de forma personalizada para cada niño como se realiza en otros lugares del mundo, por falta de recursos para reactivos y realizar estas mediciones, así como falta de factor con el que contamos para la profilaxis, siendo difícil considerar un aumento en la dosis administrada a cada niño. A pesar de lo anterior las hemorragias han disminuido de forma

significativa y no tenemos pacientes en profilaxis primaria con daño articular, lo cual clínicamente es nuestra meta.

La mayoría de los pacientes se administran el factor en nuestra unidad hospitalaria, sin embargo ya hay 3 pacientes que lo administran en su domicilio y, de estos 2 son sus madres las encargadas de hacerlo, con esto el paciente puede llevar una vida mucho más cercana a la normalidad, al no tener que acudir 2 veces a la semana al hospital ocasionando faltas en la escuela, trabajo de los padres, bajo rendimiento escolar. Además a nivel hospitalario se ahorra en personal de enfermería e insumos para su administración por lo que, aunque ya contamos con un taller de autoinfusión, se debe reforzar para lograr que el 100% de nuestra población tenga una profilaxis domiciliaria, inicialmente siendo administrado por un familiar y posteriormente el paciente sea quien se infunde su propio medicamento, logrando mayor autonomía e independencia en el manejo de su enfermedad.

Los motivos de ingresos posteriores a la administración de profilaxis fueron hematomas de tejidos blandos, seguidos por trauma craneoencefálico, sin embargo de los niños con trauma craneoencefálico, sólo uno presentó hemorragia del sistema nervioso central, lo que nos sugiere el efecto protector de la profilaxis.

En todos los casos las serologías para virus de hepatitis B, hepatitis C y VIH son negativas, a pesar de utilización de factores plasmáticos, en los cuales se ha encontrado mayor riesgo de infecciones transfusionales comparados con el uso de factores recombinantes. Se realiza una monitorización de estas serologías cada 6 meses y al ser Hepatitis B la infección transfusional más frecuente siempre debemos cerciorarnos que el esquema de vacunación esté completo como sucede en el 100% de nuestros pacientes. Hasta el momento ningún paciente ha mostrado reacciones alérgicas con los factores utilizados.

Dentro de los cuidados siempre sugeridos a las madres está el uso de casco y rodilleras para evitar cualquier trauma, esta indicación es extensiva para todos los niños hemofílicos, en algunos países no se recomienda ya que se considera se estigmatiza aún más al paciente hemofílico, pero en nuestra población ha dado resultado por lo que es una recomendación a todas las familias.



El manejo de la hemofilia debe ser multidisciplinario e integral, por eso el Hospital Infantil de México Federico Gómez tiene profesionales encargados para la atención de odontopediatría, ortopedia, genética y psicología y es un requisito para la administración de la profilaxis que todos los niños cuenten con sus valoraciones.

La hemofilia es una enfermedad que tiene avances muy importantes en su tratamiento, ha evolucionado desde considerarse una enfermedad mortal a ser incapacitante, hasta poder ser curado completamente mediante terapia génica. Actualmente en nuestro país se logra que estos niños puedan llevar una vida prácticamente normal con la implementación de profilaxis; se considera que el costo es muy alto, pero se debe comparar contra todos los ingresos, factor utilizado en cada uno, necesidad de cirugías y factor requerido para cada una, días de estancia hospitalaria y lo más importante tener una persona no productiva en la sociedad. Falta mucho por avanzar para compararnos con países de primer mundo, pero los niños hemofílicos en nuestro hospital aspiran a tener una vida normal, una vida de niño normal.

## **CONCLUSIONES**

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito, causante de incapacidad funcional de articulaciones, cuando ya está el daño, éste es irreversible. Nuestro hospital por ser un centro de atención de tercer nivel, recibe la mayoría de ingresos; actualmente contamos con 120 pacientes hemofílicos menores de 18 años, de estos solo un 10% están en profilaxis, gracias al apoyo del Seguro Popular. La mayoría de los pacientes están en profilaxis primaria y con esto se ha logrado hasta el momento la prevención de la artropatía, objetivo principal de la profilaxis. Se debe continuar el tratamiento profiláctico en nuestros niños desde que hacemos el diagnóstico para que entren a profilaxis primaria y evitar las complicaciones de la hemofilia; así mismo se deben integrar más niños a la profilaxis secundaria. Idealmente el 100% de nuestra población hemofílica debe estar en profilaxis, meta aún por cumplir.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Los hallazgos son limitados a la población de estudio y no pueden ser extrapolados a otras poblaciones.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>Actividad</b>	<b>Septiembre- octubre</b>	<b>Noviembre- diciembre</b>	<b>Enero- febrero</b>	<b>Marzo- abril</b>	<b>Mayo</b>	<b>Junio</b>
Elaboración de protocolo	<b>X</b>	<b>X</b>				
Recolección de información			<b>X</b>			
Captura de datos			<b>X</b>			
Análisis de datos				<b>X</b>		
Interpretación de resultados					<b>X</b>	
Formulación de reporte					<b>X</b>	<b>X</b>
Redacción de tesis			<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Manco-Jhonson 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.
2. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM and The ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700–10.
3. Miners, A.H., et al. A cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individual with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics*, 2002; 20 (11): 759-774.
4. Berges A, Vélez A, Ríos M, Rodríguez C, García J, López J, Kreuz W. Estado actual y recomendaciones para la profilaxis de la hemofilia en México. *Rev Hematol Mex* 2012;13(2):84-88
5. Lee CA, Berntorp EE, (editors). *Textbook of hemophilia*. Keith Hoots. 2nd edition. (2010).
6. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia. *Haemophilia*; Epub 6 JUL 2012.[www.wfh.org](http://www.wfh.org).
7. Roosendaal G, Jansen NW, Schutgens R, Lafeber FP. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl. 6): 4–10.
8. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, Lee CA, Ludlam CA, Williams M. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with haemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007; 110: 815–25.
9. Rodríguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J* 2010; 6 (1): 37-42.
10. Jansen NW, Roosendaal G, Bijlsma JW, Degroot J, Lafeber FP. Exposure of human cartilage tissue to low concentrations of blood for a short period of time leads to prolonged cartilage damage: an in vitro study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 199–207.
11. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, Hoots WK (2007) Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia* 13(Suppl. 3):10–13

12. Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D, Fabiyi OT, DiMichele D, Lyden D. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood* 2011; 117 (8): 2484-93.
13. Acharya SS. Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: understanding implications for optimal clinical management. *Br J Haematol* 2012; 156: 13-23.
14. Löfovist T, Nilsson IM, Berntorp E, Petterson H. Haemophilia prophylaxis in young patients- a long- term follow-up. *J Intern Med* 1997; 241: 395-400.
15. Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia*. 1995; 1: 2-10.
16. Fischer K, Astermark J, Van Der Bom J, Ljung R, Berntorp E, Grobbee D.E, et al, Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* (2002), 8, 753-760
17. Shapiro A. Inhibitor treatment: state of the art. *Semin Hematol* 2001; 38(Suppl 12): 26-34
18. Otto JC. Review of American Publications in Medicine, Surgery and the Medical Repository. New York: Auxiliary Branches of Sciences, 1803; VI (I): 1 - 4.
19. Robinson PM, Tittley P, Smiley RK. Prophylactic therapy in classical hemophilia: a preliminary report. *Can Med Assoc J* 1967; 97:559-61.
20. Shanbrom E, Thelin GM. Experimental prophylaxis of severe hemophilia with a factor VIII concentrate. *JAMA* 1969; 208: 1853-6.
21. Bremer A, López F, Miranda A. artroscopia diagnóstico terapéutica en pacientes con Hemofilia. Hospital infantil de México Federico Gómez. Febrero 2015.
22. Escobar GA, Paredes AR Análisis descriptivo-retrospectivo de la experiencia en el uso de profilaxis con factores de la coagulación en pacientes con Hemofilia severa en el Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F. 2014.

## ANEXO 1. FICHA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

### 1. Datos generales

Código: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Procedencia: \_\_\_\_\_ Ocupación de la madre: \_\_\_\_\_

### 2. Antecedentes

Familiares con hemofilia	SI	NO	
Síntomas previos	SI Equimosis Hematomas postvacunas Hemartrosis	NO	
Edad al diagnóstico			
Edad de inicio síntomas			
TP al diagnóstico		TTP al diagnóstico	
Tipo de Hemofilia	A	Fecha del diagnóstico	
	B	Severidad de la Hemofilia	Leve Moderada Severa

### 3. Valoraciones

Clínica de Hemofilia		Dental	
Genética		Psicología	
Artropatía	Grado:		
Ingresos urgencias	NO	SI motivo:	
Uso de casco y rodilleras	SI		NO

#### 4. Complicaciones

Hepatitis B		Hepatitis C	
VIH		Vacunación	

#### 5. Profilaxis

Edad inicio		Tiempo dx a inicio	
Dosis/kg		Tipo de factor	Haemate-P Berini Factor VII
Lugar admon.	Domiciliario	Hospital	
Persona administra	Familiar	Personal salud	
% actividad post		Inhibidores	SI título    NO
Factores riesgo inhibidores	Genéticos		Ambientales
Reacciones alérgicas	SI cuáles		NO