



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

**NIVELES PLASMÁTICOS DE FACTOR VIII POS-
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEMOFILIA A
GRAVE CON OBESIDAD**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

HEMATOLOGIA

PRESENTA:

Dra. Sandra Aideth Martínez Alvarez

ASESOR:

Dr. Jaime García Chávez



MEXICO D.F. 2017



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.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

DR JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de División de Educación en Salud del HECMN La Raza.

DR JORGE VELA OJEDA

Profesor Titular del Curso Universitario de Hematología (UNAM)

DR. SANDRA AIDETH MARTINEZ ALVAREZ

Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Hematología

Núm. de registro

R- 2016-3501-17

INDICE

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Resumen..... | 5 |
| Summary..... | 6 |
| Introducción..... | 7 |
| Material y Métodos..... | 12 |
| Resultados..... | 14 |
| Discusión..... | 16 |
| Conclusiones..... | 19 |
| Bibliografía..... | 20 |
| Anexos..... | 21 |
| Anexo 1..... | 21 |
| Anexo 2..... | 22 |
| Anexo 3..... | 23 |

RESUMEN.

ANTECEDENTES: Actualmente las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con hemofilia son basadas en la dosificación del factor VIII calculado peso real, existe poca evidencia respecto a la recuperación plasmática del factor VIII en pacientes con hemofilia y obesidad por lo que en las guías para el tratamiento no se contemplan las características antropométricas para el ajuste en la dosis.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un ensayo clínico, no aleatorizado, en pacientes con hemofilia A grave inscritos a la clínica de hemostasia del HECMNR, se incluyeron dos grupos de pacientes, con y sin obesidad dependiendo de su IMC (IMC < de 24.9 y >30). Se administró una dosis de Factor VIII derivado del plasma, calculada a peso real. Se tomaron muestras sanguíneas, basal y a la hora posterior a la infusión del factor, dichas muestras fueron procesadas para obtener el Nivel funcional de factor VIII con técnica coagulométrica y expresado en % de actividad.

RESULTADOS: Se incluyeron 26 pacientes, (16 sin obesidad y 10 con obesidad). En el grupo sin obesidad, 15 (94%) pacientes durante la primer hora recuperaron más del 80% del total de factor infundido con una mediana de 104%. En el grupo con obesidad se observa que 8 (80%) pacientes alcanzan menos del 60% del porcentaje esperado de recuperación, la mediana fue de 39%.

CONCLUSIONES: Al comparar el porcentaje de recuperación plasmática de factor VIII a la hora post-infusión entre los pacientes con obesidad y sin obesidad se identifica una diferencia estadísticamente significativamente. Los pacientes con obesidad presentan un porcentaje de actividad menor al esperado, sugiriendo la presencia de un inhibidor de baja potencia.

ABSTRACT

BACKGROUND. Currently the recommendations for treatment of patients with hemophilia are with actual weight-based dose of factor VIII, there is little evidence about plasma recovery of factor VIII in obese patients with hemophilia, so that guidelines do not take into account the anthropometric characteristics for dose adjustments.

MATERIALS AND METHODS. We performed a non-randomized trial in patients with severe hemophilia A who are enrolled in the Hemostasis Clinic of the HECMNR, two groups of patients were included, obese and not obese (BMI <24.9 and >30). A single dose of actual weight-based plasma derived factor VIII dose was administered. Blood samples were taken at 0 and at 1 hour post factor VIII infusion and were processed to measure functional levels of factor VIII by coagulometer, expressed in activity percentage (%).

RESULTS. A total of 26 patients were included (non-obese n=16, obese n=10). In the non-obese group, 15 (95%) patients recovered more than 80% of the total factor VIII dose infused at 1 hour post infusion, with a median of 104%. In the obese group 8 (80%) patients had less than 60% of the expected factor VIII recovery, with a median of 39%.

CONCLUSION. When comparing the plasma recovery percentage of factor VIII at 1 hour post infusion between obese and non-obese patients there is a statistically significant difference. Obese patients show a smaller activity percentage than expected, suggesting the presence of a low potency inhibitor.

ANTECEDENTES

La Hemofilia es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX. Es causada por la deficiencia cuantitativa o funcional del factor de coagulación VIII. (1)

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia mundial aproximada es de 1 caso por cada 10, 000 varones, se calcula que en el mundo hay cerca de 400, 000 personas con hemofilia, con una distribución casi mundial, con casos documentados en todas las razas y etnias. En México se estima un número aproximado de 6, 300 casos. En la población del hospital de especialidades, Centro Medico La Raza hasta febrero del 2016 se calculan 326 pacientes con hemofilia, 142 catalogados como graves, reportándose 101 como tipo A y 41 tipo B. (1)

La enfermedad es heredada en el 70% de los casos; el otro 30% es consecuencia de una mutación de novo. Debido a que está ligada al cromosoma X con un patrón recesivo, se manifiesta clínicamente solo en los varones; las mujeres son las portadoras, si bien excepcionalmente, la padecen bajo condiciones muy especiales. Las alteraciones cromosómicas son, generalmente, mutaciones puntuales en un 46% de los casos, inversiones en un 42%, deleciones en un 8% y no identificadas en un 4%. (1)

CLASIFICACION

El nivel funcional del factor deficiente permite clasificar la enfermedad en tres categorías: grave en un 35% (<1% de la actividad), moderada un 15% (entre 1-5%) y leve un 55% (entre 5% - 40%). Aunque estas categorías dividen el grado de manifestaciones hemorrágicas, el fenotipo clínico varía en cada grupo. (1)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las Hemofilia se caracteriza clínicamente por una tendencia hemorrágica proporcional al grado de deficiencia del factor hemostático. Hemartrosis, hematomas musculares profundos y hemorragias cerebrales constituyen el 95% de las hemorragias del hemofílico, aunque pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. La hemorragia suele ser tardía, es decir no sigue inmediatamente a la lesión, sino que inicia unos minutos después del traumatismo.(1)

La edad de inicio de presentación dependerá del grado de gravedad, la mayoría de los pacientes con hemofilia grave se presentan en el primer año de edad con hemorragias espontaneas y reiterativas sobre todo a nivel articular, en contraste el grado leve suelen transcurrir clínicamente indetectable en ausencia de historia familiar y solo detectarse hasta un evento traumático que lo pone de manifiesto. (2)

TRATAMIENTO

El estándar de oro para el manejo actual de la hemofilia se basa en la reposición del factor faltante, en este caso el factor VIII como se sugiere en la tabla 1, de preferencia en su formato profiláctico o en su defecto como tratamiento oportuno a demanda; este último consiste en la infusión a la brevedad del factor deficiente en dosis óptima y suficiente de acuerdo con la gravedad de la lesión.

| Tipo de hemorragia | Nivel deseado | Duración (días) |
|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| Articular | 40 – 60% (20 – 30 U/kg) | 1-2 |
| Muscular | 40 – 60% (20 – 30 U/kg) | 2-3 |
| Iliopsoas | | |
| Inicial | 80 – 100% (40 – 50 U/kg) | 1-2 |
| Mantenimiento | 30 – 60% (15 – 30 U/kg) | 3-5 |
| SNC | | |
| Inicial | 80 – 100% (40 – 50 U/kg) | 1-7 |
| Mantenimiento | 50% (25U/kg) | 8-21 |
| Cuello y garganta | | |
| Inicial | 80 – 100% (40 – 50 U/kg) | 1-7 |
| Mantenimiento | 50% (25U/kg) | 8-14 |
| Gastrointestinal | | |
| Inicial | 80 – 100% (40 – 50 U/kg) | 1-6 |
| Mantenimiento | 50% (25U/kg) | 7-14 |
| Renal | 50% (25U/kg) | 3-5 |
| Cirugía mayor | | |
| Preoperatorio | 80 – 100% (40 – 50 U/kg) | 1 hr antes |
| Postoperatorio inmediato | 60 – 80% (30 – 40 U/kg) | 4-6 hrs |
| Postoperatorio mediato | 40 – 60% (20 – 30 U/kg) | 7-14 |

TABLA 1. García J, Majluf A. Hemofilia. Gac Médica México. 2013; 149(3):308-21

La dosis del factor se calcula multiplicando el peso del paciente (en kilos) por el nivel deseado del factor, multiplicado por 0.5. El resultado indica el número de unidades requeridas del factor por dosis. (3)

FACTOR VIII

El factor VIII es una glicoproteína de 300 KDa, y 2332 residuos de aminoácidos, constituido por 3 dominios homólogos A, dos C, y uno B, ordenados de la siguiente manera: A1, A2, B, A3, C1, C2. Es una pro-enzima o zimógeno en la cascada de coagulación. (4)(5)

FARMACOCINETICA

El estudio fármacocinético de los factores de la coagulación difieren de la mayoría de las drogas farmacéuticas, en que los niveles de plasma se cuantifican mediante bioensayos de actividad en lugar de concentración plasmática, esto es porque son componentes inactivos que requieren activación e interacción con otras proteínas llevando una serie compleja de reacciones para lograr una respuesta, en este caso la formación de un trombo. Por lo tanto la actividad coagulante es un marcador relevante de efecto biológico. (6)

El factor VIII es aislado a partir de plasma humano, una vez infundido forma un complejo con el factor de Von Willebrand endógeno, esto previene una interacción prematura con otros factores de la cascada de coagulación, además de mantener los niveles normales en plasma(5). Cada unidad infundida por kilo de peso eleva el nivel plasmático un 2%. La dosis calculada de FVIII calculada se verifica midiendo el nivel plasmático del factor una hora después de la infusión. (4)(3)

Solo una pequeña fracción del FVIII se distribuye fuera del sistema vascular. En voluntarios sanos la relación de la concentración plasmática: linfática fue de .04%, esto significa que aproximadamente el 14% del FVIII se encuentra extravascularmente. Después de una infusión a de entre 5 a 15 minutos, el FVIII en plasma se eleva un promedio de 0.0020 a 0.025u/ml por U/kg.(7) El pico en plasma es comúnmente encontrado entre 10 a 15 min después del final de la

infusión del FVIII o a veces incluso de 1 a 2 hr más tarde. Su vida media en plasma es aproximadamente entre 8 a 12 hrs. (4)

OBESIDAD

A principios del siglo XX, el sobrepeso y la obesidad se han convertido en líderes de enfermedades metabólicas en el mundo, afectando respectivamente 30-50% y 10% de la población masculina en general, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, los niveles actuales de sobrepeso y obesidad en la población mexicana representan una amenaza a la sustentabilidad de nuestro sistema de salud, por su asociación con las enfermedades crónico degenerativas, según esta encuesta, los hombres mayores de 20 años de edad, 42.6% presentan sobrepeso y 26.8% obesidad (8), (9). Poco se sabe acerca de la prevalencia de sobrepeso entre los pacientes con hemofilia, una encuesta realizada en Estados Unidos en el 2004 mostro que el 35% de los pacientes con hemofilia adultos tenían sobrepeso. En el caso de nuestra población, un estudio realizado en el Hospital de Especialidades, La Raza, realizado en el 2014-15, de un total de 262 pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B, se documentó que el 43% se encontraban con sobrepeso/obesidad, lo que se asemeja al panorama de la población general (10). Como consecuencia a esto, los pacientes con hemofilia grave y sobrepeso son más propensos a problemas relacionados con las articulaciones, mismos que puede agravar aún más la hemorragia articular y la función articular, recordando además que la misma obesidad es un factor de riesgo para problemas cardiovascular. (11)

El remplazo del FVIII en pacientes con hemofilia A y B ha sido históricamente basado en el peso real del paciente, y no hay guías para la dosificación del factor en pacientes con sobrepeso u obesidad. El volumen plasmático se correlaciona estrechamente a la masa magra corporal en lugar del peso corporal real en aquellos que son obesos, y por lo tanto, los regímenes de dosificación alternativos basados en el peso ideal para la altura se han propuesto. Esto sugiere que los pacientes con hemofilia obesos han sido sobre-tratados y plantea interrogantes acerca de la conveniencia de la dosis ajustada dependiendo de las características

antropométricas de cada paciente, sugiriendo incluso que los pacientes con bajo peso y sobrepeso deberían dosificarse de la misma manera individualizada. (12)

El impacto real de utilizar el índice de masa corporal o la diferencia entre el peso real contra el peso ideal en la recuperación del FVIII no ha sido evaluado del todo (13). Un estudio donde se trató de observar las variantes morfométricas en la recuperación del FVIII determinó que la recuperación del FVIII era dependiente del IMC, donde la recuperación universal del 2% no podía aplicarse a pacientes con IMC <20 o > de 30 kg/m², sugiriendo que en estos pacientes debería considerarse la dosificación utilizando el peso ideal y no el real (14)

La importancia de individualizar la dosis dependiendo de la característica de cada paciente radica en evitar la sub o supra dosis terapéutica, ya que esta conlleva riesgos en ambos lados. Al sub-optimizar la dosis ponemos en riesgo al paciente de hemorragia, y en el caso de sobre dosificarlo aumentamos el riesgo a trombosis o desarrollo de inhibidores. Además se debe tomar en cuenta que todos los tratamientos con factores de coagulación son muy costosos. Por lo tanto el individualizar al paciente de acuerdo a su farmacocinética, debería ser de interés terapéutico y económico. (4) Considerando el alto costo de la terapia de remplazo con FVIII, cualquier reducción en las unidades por dosis, podrían proporcionar ahorros en los costes. (12)

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un ensayo clínico, no aleatorizado, longitudinal, de los pacientes con Hemofilia A grave con obesidad y sin obesidad inscritos en la clínica de hemofilia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza (HE CMNR). El protocolo fue aprobado por el comité de investigación de la unidad con el número de registro R-2016-3501-17.

El objetivo principal del estudio fue comparar el porcentaje de recuperación plasmática del Factor VIII a la hora post infusión en pacientes obesos y no obesos con hemofilia A grave calculado a peso real.

Selección de pacientes: Se estudiaron pacientes con hemofilia A inscritos a la clínica de hemostasia del HECMNR que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes derechohabientes, de edad igual o mayor a 16 años, con diagnóstico de hemofilia A grave (<1% de la actividad de FVIII), se encontraran inscritos al programa de atención oportuna de la clínica de hemostasia y previa firma de consentimiento informado aceptaran participar al estudio. Obesidad se definió como un IMC mayor de 30 y aquellos menores a 24.9, fueron tomados como no obesos. No se incluyeron pacientes con inhibidor (mayor a .5 UB), creatinina por arriba de 1.5mg/dl, que hubieran presentado 24 hrs previas al estudio hemorragia, fiebre o hubieran recibido Facto VIII, además se excluyeron pacientes alérgicos al Factor VIII, que hubieran retirado su consentimiento informado o no aceptaran participar en el estudio.

Recolección de datos. Se invito a participar al estudio a todos los pacientes con hemofilia A grave que acudieron a la consulta de hemostasia del HECMNR, todos recibieron información oral y escrita acerca de las características del estudio, al firmar el consentimiento informado se realizó la recolección de datos y el cálculo del IMC. Por cada paciente obeso se incluyeron dos no obesos.

Se citaron a todos los pacientes en la unidad de terapia infusional donde enfermería, supervisada por el investigador asociado, administró Factor VIII derivado del plasma, calculado a una dosis de 30 U/Kg por peso real. En tubos de

plástico de citrato de sodio, se realizó la colocación de muestras sanguíneas tomada a la hora 0 y 1hr posterior al término de la infusión. Se procedió a realizar la determinación de factor VIII por pruebas coagulométricas basada en la realización de una tiempo de tromboplastina parcial activada. La actividad del FVIII fue evaluada con una prueba modificada el TTPa que requiere de un plasma deficiente de FVIII. Se construyeron curvas de calibración usando diluciones del plasma de calibración 1:10, 1:20, 1:40, 1:80 y 1:160, donde cada una fue considerada como 100%, 50% 25%, 12.5% y 6.25% de actividad respectivamente. Con los resultados se construyó una gráfica semi-logarítmica con el objetivo de establecer el porcentaje de actividad del FVIII.

Análisis estadístico. Se creó una base de datos con las características ya mencionadas de los pacientes para cada grupo analizado. Las variables de los resultados se expresaron en porcentaje de recuperación de Factor VIII, se compararon las medianas de cada grupo a la hora post infusión, y la diferencia se sometió con la prueba X2 para valorar la significancia estadística.

RESULTTADOS

Se incluyeron 30 pacientes, (20 sin obesidad y 10 con obesidad), 4 pacientes de grupo sin obesidad, fueron excluidos por haber presentado datos de hemorragia al momento del estudio.

La media de edad e IMC del grupo sin obesidad fue de 16 años y 19 respectivamente y para los pacientes con obesidad de 25 y 33.

En el grupo sin obesidad, 15 (94%) pacientes durante la primer hora recuperaron más del 80% del total de factor infundido, 2 (13%) se

mantuvieron por arriba del 100% a las 8 hrs, y 12 (80%) pacientes por arriba del 30%. 1 (6%) paciente alcanzo el 14% de recuperación a la hora, bajando hasta 4% a las 8 hrs. (Anexo 1)

En el grupo con obesidad se observó que en 8 (80%) pacientes alcanzaron menos del 60% del porcentaje esperado de recuperación en la primer hora de infusión, y de estos 1 solo alcanzo el 2%, y otro no se logró detectar hasta las 4 hrs. 2 (2%) de los pacientes alcanzaron más del 100% durante la primer hora, y de estos 1 se mantuvo por arriba de este nivel hasta las 8 hrs. (Anexo 2)

Las mediana del grupo sin obesidad correspondiente a la hora post infusión, fue de 104%, y para los pacientes con obesidad del 39%, al comparar ambos grupos

% de recuperación plasmática de FVIII

| No | IMC | Basal | .25hr | 1hr | 4hr | 8hr |
|--------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| obesos | | | | | | |
| 1 | 20 | 0% | 100% | 80% | 36% | 30.80% |
| 2 | 20 | 0% | 147% | 89.40% | 71% | 40.83% |
| 3 | 18 | 0% | 131% | 98% | 59.89% | 43.69% |
| 4 | 20 | 0% | 121% | 114% | 98.18% | 35% |
| 5 | 21.71 | 0% | 154% | 150% | 141% | 103% |
| 6 | 21.36 | 0% | 163% | 158% | 152% | 120% |
| 7 | 21.49 | 0% | 100% | 95% | 85% | 51% |
| 8 | 18 | 0% | 169% | 124% | 76% | 67% |
| 9 | 24 | 0% | 112% | 107% | 92% | 47% |
| 10 | 21.96 | 0% | 107% | 102% | 89% | 58% |
| 11 | 19.29 | 0% | 25% | 14% | 13.54% | 4% |
| 12 | 25 | 0% | 150% | 115% | 99% | 75% |
| 13 | 28 | 0% | 142% | 102% | 92% | 61% |
| 14 | 19 | 0% | 155% | 129% | 95% | 65% |
| 15 | 25 | 0% | 132% | 114% | 34% | 26% |
| 16 | 25 | 0% | 129% | 102% | 71% | 61% |

% de recuperación plasmática de FVIII

| Obesos | IMC | Basal | .25hr | 1hr | 4hr | 8hr |
|--------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 34 | 0% | 50.95% | 39% | 13.10% | 6.30% |
| 2 | 32 | 0% | 31.26% | 31.60% | 27.26% | 22.98% |
| 3 | 31 | 0% | 68.85% | 33.66% | 28.01% | 21.9% |
| 4 | 37 | 0% | 31.26% | 153% | 131% | 50.80% |
| 5 | 34 | 0% | 0% | 0% | 151% | 109% |
| 6 | 30 | 0% | 0% | 48% | 26.18% | 22% |
| 7 | 30 | 0% | 1.20% | 1.93% | 0.08% | 0% |
| 8 | 32.7 | 0% | 57.51% | 128% | 110% | 106% |
| 9 | 38.57 | 0% | 66.08% | 56.48% | 42.28% | 23.31% |
| 10 | 31.2 | 0% | 83% | 52% | 46.81% | 42.71% |

se observó una diferencia significancia, mostrando una $P < .0001$. De igual manera las medianas en conjunto de las horas .25, 1, 4 y 8 resultaron significativas con una $P < .0001$ (Kruskal Wallis). (Anexo3)

DISCUSIÓN

Actualmente las recomendaciones para la dosificación del FVIII en pacientes con hemofilia A son basadas en el peso real del paciente, existe poca evidencia respecto a la recuperación plasmática del factor VIII en pacientes con hemofilia y obesidad, ya que generalmente los estudios fueron realizados en pacientes sin obesidad, por lo que esta población no se encuentra representada en los resultados, y las guías para el tratamiento no contemplan un ajuste en la dosis dependiendo de las características antropométricas. Ya que el factor VIII se distribuye en el plasma y solo un pequeño porcentaje en tejido graso, es de suponer que en pacientes con obesidad la mayor parte del factor VIII administrado permanezca en la vasculatura, por lo que al calcular el factor a peso real estaría suponiendo una sobredosificación en estos pacientes.

Se han concluido en varios estudios que el IMC es un predictor antropométrico importante de la recuperación plasmática de FVIII mostrándonos un incremento significativo cuando se calcula a peso real en pacientes con sobrepeso, reportando incluso que debería calcularse a peso ideal en aquellos con bajo peso y sobrepeso. (14) Con la sobredosificación se aumentarían los riesgos a trombosis, considerando el envejecimiento de nuestra población general y particularmente con hemofilia, este riesgo aumenta proporcionalmente con la edad, e incluso el riesgo de aumentar la producción de inhibidores cuyo segundo pico es en la edad adulta. Además tomando en cuenta que todos los tratamientos con factores de coagulación son muy costosos, el individualizar al paciente de acuerdo a su farmacocinética, debería ser de interés terapéutico y económico, considerando el alto costo de la terapia de remplazo con FVIII, cualquier reducción en las unidades por dosis, podrían proporcionar ahorros en los costes.

Debido a esto se realizó el estudio, con el objetivo de comparar el porcentaje de recuperación plasmática de FVIII en pacientes con y sin obesidad. Suponiendo que los pacientes con obesidad recuperarían mayor porcentaje del esperado, y con esto se estaría diagnosticando una sobredosificación de factor VIII.

Sin embargo los resultados obtenidos con este estudio se muestran datos opuesto a lo esperado por los investigadores. En las tablas y gráficas se puede observar en que el grupo con obesidad, más del 80% de los pacientes se encuentran con una recuperación por debajo de lo esperado a la hora post-infusión, observándose un descenso rápido en las mediciones posteriores. Al momento de realizar la comparación con el grupo control, los pacientes sin obesidad, muestran una recuperación incluso por arriba de lo esperado a los 15 min, con una mediana a la hora de 104% y al realizar el análisis estadístico nos encontramos con una diferencia significativa en ambos grupos.

Debido al comportamiento observado en el porcentaje de recuperación plasmática del FVII en el grupo con obesidad, un pobre aumento y un rápido descenso, podemos inferir que dichos pacientes presenten una curva similar a la de los pacientes que presentan algún título de inhibidor. En estudios publicados demuestran que el estudio farmacocinético puede ayudar a identificar títulos muy bajos de inhibidor, cuando la prueba de Bethesda es negativa, pudiendo ser este el caso, observándose una rápida inactivación del factor, resultando en una actividad baja o datos de una depuración más rápida,(6) siendo no manifestado hasta el momento clínicamente con aumentos en los episodios de hemorragia.

Dentro de los factores no genéticos en la patogénesis del desarrollo de inhibidores, un factor de riesgo identificado es la dosis y el tiempo de exposición, más aun si se administra en un entorno inflamatorio, como podría ser la misma obesidad, ya que desde el punto de vista inmunológico se ha demostrado que existe una inflamación sistémica y crónica en dicha patología, por la producción de citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6) secretadas por los adipocitos. Debido a esto, en este grupo de pacientes con obesidad podría considerarse como factor de riesgo los años que se encontraron con obesidad, expuestos a dosis altas de FVIII, y valorar si esto sería o no un factor de riesgo para desarrollo de inhibidor. Tomando en cuenta que la incidencia estimada de inhibidores en hemofilia A severa es aproximadamente de un 33%, y en nuestro país la tasa máxima detectada es de tan solo el 7%, podría suponer un sub-

diagnostico. De igual manera seria importante valorar la necesidad de solicitar títulos de inhibidor con una periodicidad más corta en relación a otros pacientes sin obesidad con dos técnicas distintas.

Estos resultados reflejan la importancia de valorar a cada paciente de manera individualizada tomando en cuenta los factores antropométricos como un punto importante al momento de decidir la dosificación del paciente, e identificar la dosis mínima requerida terapéutica o profiláctica de cada paciente y así disminuir los efectos secundarios y los costos relacionados a los mismos.

CONCLUSION

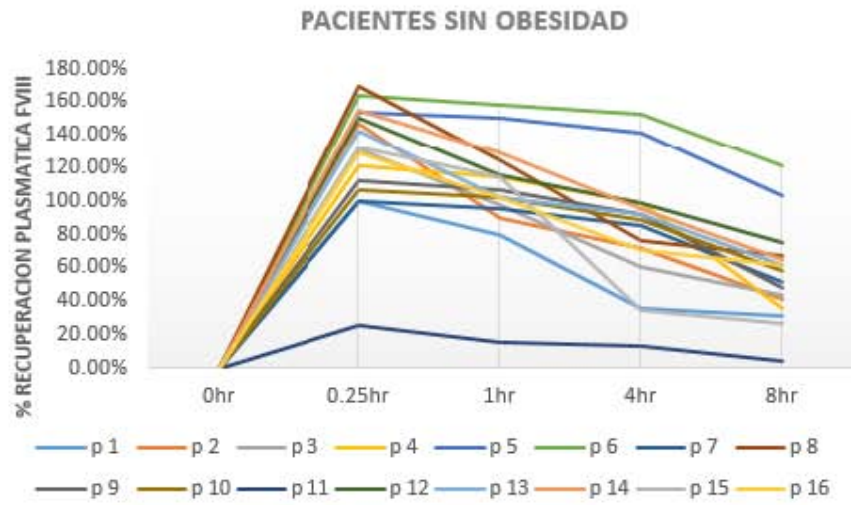
Los resultados de este estudio no confirman la hipótesis inicial, por el contrario, en los pacientes con obesidad el porcentaje de actividad de factor VIII es menor al esperado, evidenciando una imagen sugestiva de presencia de inhibidor de acuerdo al gráfico. Al comparar el porcentaje de recuperación plasmática de factor VIII a la hora post-infusión entre los pacientes con obesidad y sin obesidad se identifica una diferencia estadísticamente significativamente.

Se requieren de más estudios para identificar como factor de riesgo las dosis altas de FVIII aunado a un estado pro-inflamatorio en pacientes con obesidad.

BIBLIOGRAFIA

1. García J, Majluf A. Hemofilia. *Gac Médica México*. 2013; 149(3):308–21.
2. Giangrande PLF. Management of haemophilia. *Paediatr Child Health*. 2011;21(8):344–7.
3. Catalogo maestro de guías de práctica clínica. *Guía de Referencia rápida: Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia en adultos*. México: Secretaria de Salud; 2010: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>.
4. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(11):815–32.
5. Sarafanov A, Ananyeva N, Shima M, et al. Cell Surface Heparan Sulfate Proteoglycans Participate in Factor VIII Catabolism Mediated by Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein. *J Biol Chem*. 2001;276(15):11970–9.
6. Shapiro A, Korth-Bradley J, Poon M. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2005 Nov;11(6):571–82.
7. Miller GJ, Howarth DJ, Attfield JC, et al. Haemostatic factors in human peripheral afferent lymph. *Thromb Haemost*. 2000 Mar;83(3):427–32.
8. Gutiérrez JP, Rivera J, Shamah T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
9. Lopez J, Morales P, Velasco M, et al. Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes. Mexico, Secretaría de Salud. 2013
10. Chavez J, Navarrete M. Comorbilidades en pacientes adultos con hemofilia en centro medico nacional la raza. Hospital de Especialidades, Centro Medico, La Raza; 2015.
11. Hofstede G, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen W, Et al. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2008 Sep;14(5):1035–8.
12. Graham A, Jaworski K. Pharmacokinetic analysis of anti-hemophilic factor in the obese patient. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2013;20(2):226–9.
13. Henrard S, Speybroeck N, Hermans C. Body weight and fat mass index as strong predictors of factor VIII in vivo recovery in adults with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2011;9(9):1784–90.
14. Henrard S, Speybroeck N, Hermans C. et al. Impact of being underweight or overweight on factor VIII dosing in hemophilia A patients. *Haematol*. 2013;98(9):1481–6.

ANEXOS 1



ANEXO 2



ANEXO 3

