



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

"CARACTERÍSTICAS DEL SANGRADO AL DIAGNÓSTICO
Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HEMOFILIA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ"

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. MIGUEL ALEJANDRO ESTOLANO AYÓN

ASESOR DE TESIS: DRA. LIZETTE VELÁZQUEZ
MARMOLEJO.

ASESOR METODOLOGICO: Q.C ISRAEL PARRA ORTEGA



Jorge Chávez

Ciudad de México, Febrero 2017.





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.

HOJA DE FIRMAS

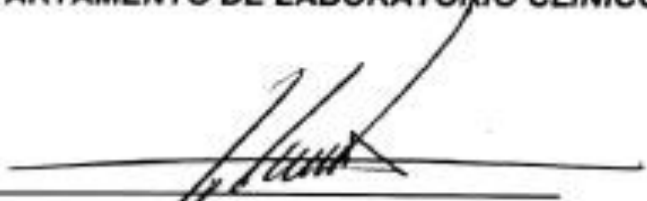
DRA REBECA GOMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO



DRA. LIZETTE VELÁZQUEZ MARMOLEJO.
ADSCRITA AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA.



Q.G. ISRAEL PARRA ORTEGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE LABORATORIO CLINICO.



DRA. IO DAIELA CASTILLO MARTINEZ
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA.

A mi familia quienes con su ejemplo y apoyo me han impulsado a perseguir mis sueños, por su amor y comprensión aun en la distancia.

A Fernando por su apoyo incondicional, pero sobre todo por ser una fuente de admiración, por enseñarme lo que significa esfuerzo y dedicación.

A mis amigos quienes en la distancia están presentes; a Catalina, Alejandro y Mariana mis compañeros en este viaje, por su compañía en los días buenos y apoyo en lo adverso.

A mi asesora por su comprensión, paciencia y aliento en esta tarea, al equipo de hematología de mi hospital, por su ejemplo de calidez en la atención del paciente.

INDICE

PORTADA.....	1
HOJA DE FIRMAS.....	2
DEDICATORIAS.....	3
INDICE.....	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	6
ANTECEDENTES.....	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
JUSTIFICACION.....	15
OBJETIVOS.....	16
HIPOTESIS.....	17
METODOLOGIA.....	18
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	19
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
ANEXOS.....	24

RESUMEN

Introducción. Las hemofilias son trastornos hemorrágicos hereditarios causados por bajas concentraciones de factores de la coagulación específicos. La hemofilia A y B son clínicamente indistinguibles una de la otra, el diagnóstico se debe confirmar por la determinación del nivel de actividad del factor específico, la tendencia al sangrado se clasifica según la actividad medida del factor y es clasificada como leve, moderada o severa, esta clasificación por lo general predice el riesgo de sangrado, orienta a la optimización del manejo y predice la evolución **Objetivo:** Identificar el fenotipo de sangrado de los pacientes hemofílicos atendidos por el Servicio de Hematología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez a través de la revisión de sus expedientes médicos y comparar su correspondencia al grado de actividad del factor afectado.

Métodos: Descriptivo, analítico, retrospectivo y transversal, se revisaron los expedientes de los pacientes con hemofilia A y B atendidos por el servicio de hematología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo de tiempo comprendido entre agosto del año 2000 y diciembre del 2015. **Palabras clave:** hemofilia, gravedad, fenotipo hemorrágico.

INTRODUCCIÓN

Las Hemofilias son trastornos hemorrágicos hereditarios causados por bajas concentraciones de factores de la coagulación específicos. Las deficiencias mejor conocidas son las del Factor VIII (Hemofilia A) y la del factor IX (hemofilia B), ambas expresan factor de herencia asociada a el cromosoma X, la deficiencia del Factor XI (originalmente llamada Hemofilia C) es menos común y en la mayoría de los casos con sangrados de características leves, con herencia autosómica, particularmente común en la población de Judíos Ashkenazi. La hemofilia es la segunda coagulopatía hereditaria más común después de la enfermedad de von Willebrand.

La hemofilia A y B son clínicamente indistinguibles una de la otra, el diagnóstico se debe confirmar por la determinación del nivel de actividad del factor específico, la tendencia al sangrado se clasifica según la actividad medida del factor y es clasificada como leve, moderada o severa, esta clasificación por lo general predice el riesgo de sangrado, orienta a la optimización del manejo y predice la evolución. ⁽¹⁾

ANTECEDENTES HISTORICOS

Las manifestaciones de la hemofilia, como enfermedad heredada por la madre y padecida por los hijos varones, se encuentra bien descrita en los libros sagrados de las leyes judías como en el Talmud en Jerusalén y en el Talmud Babilónico, en donde se hace referencia a la hemofilia, en los eventos hemorrágicos graves, que pueden ocasionar la muerte, la relación a la herencia que transmiten las mujeres y padecen los varones:...*Si una mujer circuncida a su hijo y éste muere (como consecuencia de la hemorragia por la operación) y su segundo hijo también muere, no se debe circuncidar al tercer hijo.*

Moisés Maimónides (1135-1204): notable médico y filósofo judío, establece claramente, el patrón y tipo de herencia de la hemofilia, en las leyes bíblicas talmúdicas:... *si una mujer circuncida a su primer hijo y éste muere porque la circuncisión debilita sus fuerzas, y si ella circuncida también a su segundo hijo y éste también muere como consecuencia de la circuncisión, ya sea que el segundo niño sea de su primer marido o de su segundo marido, el tercer hijo no debe ser circuncidado en el tiempo establecido (octavo día de nacido). Es posible practicar la circuncisión después del tiempo establecido pero imposible recuperar para Israel un alma perdida para siempre.* Al mencionar el diferimiento de la circuncisión Moisés Maimónides establece que no todos los recién nacidos pueden presentar una probable enfermedad hereditaria y que el procedimiento podría ser realizado si el niño creciera saludable, sin enfermedad.

En la obra sagrada de la ley judaica: el Talmud, los rabinos han dejado evidencia clara de la enfermedad hemorrágica, del riesgo de muerte y del patrón de la herencia de la enfermedad, durante la práctica de la circuncisión.

Las características de las hemorragias en la hemofilia, se describieron poco a poco, por lo médicos europeos y norteamericanos, hasta establecer el término de hemofilia, en 1839, por el doctor Johann L Schönlein.

Pasaron varios siglos desde las primeras descripciones de la enfermedad en el Talmud hasta las descripciones de las muertes por hemorragias en los descendientes de las casas reales europeas y la Rusia imperial. La enfermedad afectó a los descendientes de la reina Victoria de Inglaterra (1819-1901) quien procreó nueve hijos, cuatro varones: Leopoldo uno de ellos, presentó hemorragias desde muy temprana edad y falleció de hemorragia intracraneana a los 31 años de edad, las hijas de la reina Victoria transmitieron la enfermedad a los príncipes de Alemania: Frederick, de Rusia: Alexis y de España Alfonso y Gonzalo.

A pesar de las manifestaciones graves de las hemorragias de los príncipes de las casas reales mencionadas, se desconocía la naturaleza del problema, en la sangre, los episodios de las hemorragias se trataban con reposo, hielo, y otras medidas sintomáticas de soporte. En 1820, el médico alemán Johann L Schönlein dio el nombre de hemofilia. En 1936, Arthur Patek, realizó un descubrimiento muy importante, al demostrar que el plasma de un individuo sano corregía y de esta manera, se concibió la idea de un factor antihemofílico, en el plasma de individuos sanos. Los estudios de la coagulación por los doctores Armand Quick, Kenneth Brinckous, Rosemary Biggs, Douglas, Macfarlane, Langdell y Wagner permitieron la caracterización de otras deficiencias de la coagulación, mediante el Tiempo de Protrombina, Tiempo parcial de Tromboplastina y la Generación de Tromboplastina vigentes hasta la actualidad. Otro hallazgo importante fue el del médico argentino Alfredo Pavlosky, quien postuló en 1947, la existencia de dos tipos de hemofilia, al demostrar que el plasma de un paciente con hemofilia acortaba el tiempo de coagulación del plasma de otro paciente con hemofilia, así en 1952 Rosemary Biggs, Douglas y Mcfarlane informaron de una enfermedad diferente a la hemofilia A y la denominaron hemofilia B o enfermedad de Christmas.

Con el conocimiento de que la sangre de un individuo sano corrige el tiempo de coagulación de un paciente con hemofilia, inició el tratamiento específico y así, se administró la primera transfusión de sangre para detener la hemorragia de un paciente, y para 1950, las hemorragias de los pacientes con hemofilia se trataban con plasma fresco.

La Dra Inga Marie Nilsson (Malmö, Suecia) inició el tratamiento profiláctico para todos los niños con hemofilia A, en 1958 con el objetivo de prevenir la artropatía hemofílica. En el inicio de este tratamiento uso un factor rico en FVII y FvW, denominado fracción I-0, producido por Birger y Margareta Blombäck de Estocolmo e Inga Marie Nilsson de Malmö y en 1960, inició el tratamiento profiláctico para los niños hemofílicos B. El concepto de la doctora Inga Marie Nilsson fue: *si las articulaciones no sangran, no se dañan*.

En lo que a México se refiere, en 1943 se fundó el Hospital Infantil de México (HIM) y en 1957 se creó la primera clínica de hemofilia de la república mexicana por el doctor Samuel Dorantes Meza, jefe del departamento de hematología, del HIM. Se inició de esta manera la discusión de los niños con diagnóstico de certeza de hemofilia (en el laboratorio de investigación de hematología, del HIM), con los servicios de ortopedia y de rehabilitación.

La fundación Nacional de la Hemofilia de los Estados Unidos de Norteamérica estableció en 1960 que... *los pacientes con hemofilia no pueden vivir si su sangre no es inducida a coagular mediante la transfusión de sangre o plasma normal y ahora se dispone del Plasma fresco congelado (PFC)*.

En 1960 se producen concentrados liofilizados de FVIII (de baja pureza) del plasma (CFCs) o Clotting factor concentrates.

Frank Schnabel, una persona de origen canadiense con hemofilia A, grave, tuvo la visión de fundar la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) en Junio de 1963 con la participación de 12 países y en la actualidad cuenta con 122 participantes correspondiente al 95% de la población, reconocida en 1969 por la Organización Mundial de Salud.

El descubrimiento de los precipitados por la doctora Judith Graham Pool en 1964, marcó un nuevo hito en la historia, de las personas con hemofilia y cambió el curso del cuidado y tratamiento e inició una nueva era para todas las personas que viven con una enfermedad hemorrágica. Con la disponibilidad de los crioprecipitados y el plasma fresco congelado, inició la creación de los centros de tratamiento integral para los pacientes con hemofilia A y B con los hematólogos, ortopedistas, medicina física y de rehabilitación y odontólogos.

En 1967 el doctor Jorge Arias y Arias (hematólogo pediatra) creó la Clínica de Hemofilia del Servicio de Hematología, en el hospital de pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social (HP CMN IMSS). Es muy importante señalar que esta clínica fue la primera en su tipo en el instituto Mexicano del Seguro Social.

El tratamiento moderno con los concentrados liofilizados de los factores VIII y IX (1970), mejoró de manera importante el tratamiento y la calidad de la vida de personas con hemofilia, ya que el manejo de los concentrados liofilizados permitió el tratamiento en la casa y dio inicio a la profilaxis iniciada en Suecia.

Con el Auge del desarrollo tecnológico en 1970 y 1980, que permitieron la producción de los concentrados liofilizados de factor VIII de mediana y alta pureza, recibieron tratamiento profiláctico en casa todas las personas con hemofilia de los países industrializados.

En México, se inició el tratamiento con crioprecipitados, oportuno ambulatorio en los pacientes pediátricos y adultos, del HP CMN IMSS y del Hospital General del CMN del IMSS respectivamente. Este tratamiento ambulatorio disminuyó de manera importante, las hospitalizaciones en 95% de los niños y en 83% de las personas adultas y por consiguiente también disminuyeron los ausentismos escolares y laborales y mejoró la autoestima de las personas con hemofilia.

A esta época, se denominó *la época de oro del tratamiento de las personas con hemofilia* que finalizó con el desastre producido con la epidemia del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH). Se implementaron nuevas técnicas de doble inactivación viral para la producción de concentrados liofilizados de FVIII y FIX obtenidos del plasma humano y mejoraron nuevas técnicas de estudios en el plasma de los donadores (nucleic acid amplification testing: NAT), así como la selección cuidadosa (autoexclusión) de los donadores para disminuir los riesgos de infección por VIH, VHC y VHB. El proceso rápido en la tecnología e investigación, permitió la clonación de los genes de los factores VIII y IX en 1982 y 1984 respectivamente, lo que permitió a la industria la producción de los factores recombinantes en 1989 para factor VIII, FVIIIr en 1996 y 1997 para el IX. Podemos afirmar que a partir de 1990, inicia la nueva época de oro para el tratamiento seguro de todas las personas con hemofilia inclusive con presencia de inhibidores de alta respuesta ya que el programa de tolerancia inmune para las personas con hemofilia con inhibidores inicio en 1994. Toda esta nueva época de oro para el tratamiento de las personas con hemofilia es real solamente en los países desarrollados en donde viven el 20% de las personas con hemofilia, es decir el 80% de las personas hemofílicas no tienen acceso a este tipo de tratamiento.

En nuestro país el IMSS aprobó la compra de concentrados liofilizado concentrado de FVIII para todas las personas con hemofilia derechohabientes, ante el problema latente de los riesgos de infecciones virales, La federación de la Hemofilia de la República Mexicana, AC fundada en 1986, e integrada a la Federación Mundial de Hemofilia inicio el censo de las personas con hemofilia, enfermedad de von Willebrand y otras enfermedades de la coagulación en nuestro país en el año 2000, con la finalidad de disponer del dato epidemiológico y conocer la naturaleza del problema. Hasta enero del

2013, se tiene un censo de 5093 pacientes con hemofilia de 7500 esperados y de estos solo 60% reciben tratamiento con concentrados liofilizados de factores VIII y IX, que son los pacientes del IMSS, ISSSTE, PEMEX y SEDENA. Los pacientes con hemofilia atendidos en la secretaria de salud, reciben tratamiento con crioprecipitados. La Federación Mundial de la Hemofilia de la República Mexicana ha realizado los trámites pertinentes a nivel gubernamental para conseguir el tratamiento seguro con liofilizados de factor VIII y IX para los pacientes con hemofilia atendidos en la secretaria de salud y en diciembre del 2011, el presidente Felipe Calderón anunció el decreto para el tratamiento profiláctico para todos los niños con hemofilia: A y B menores de 10 años, atendidos en hospitales de la secretaria de Salud. (XXX)

En 2003 se realizó en México, el estudio de un modelo económico del tratamiento de la hemofilia con la participación de médicos hematólogos con amplia experiencia en el manejo integral y multidisciplinario de las personas con hemofilia (niños y adultos). En este estudio se demostró la ventaja en el costo y la calidad de vida, del tratamiento oportuno, en el domicilio, con el tratamiento con concentrados liofilizados del FVIII versus el tratamiento a demanda con concentrados liofilizados del factor VIII y crioprecipitados. Estos resultados permitieron el inicio del tratamiento profiláctico con liofilizados del factor VIII y IX (XX) para todos los niños derechohabientes del IMSS y el tratamiento oportuno en el domicilio para todos los adultos.

Actualmente se encuentra en investigación la producción de factor VIII de la larga duración (FVIII pegilado) y factores coagulantes concentrados transgénicos mientras continúan las investigaciones para la cura de la enfermedad. (2)

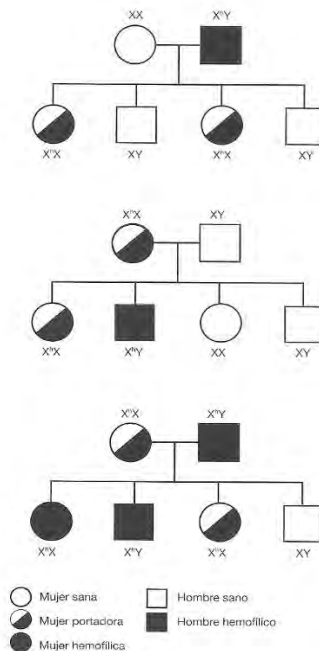
INCIDENCIA

La incidencia mundial de la hemofilia se ha estimado en 1: 10,000 habitantes hombres y en el caso de la hemofilia B 1: 40,000 habitantes hombres. De acuerdo a la Federación Mundial de Hemofilia actualmente existen registrados más de 100, 000 (137,352) pacientes hemofílicos en 77 países, sin embargo, se estima que deben existir 400, 000 hemofílicos en todo el mundo. En Estados Unidos de América existen aproximadamente 15,000 hemofílicos registrados. En el caso de México, de acuerdo a cifras proporcionadas por la Federación Mexicana de Hemofilia (FMH), se tienen registrados aproximadamente 4217 pacientes con hemofilia, sin embargo, de acuerdo a la estimación deben existir aproximadamente 5,249 pacientes en todo el país. (4)

ETIOLOGÍA

GENÉTICA

La hemofilia es una enfermedad genética, que se transmite con un carácter autosómico recesivo, ligado al cromosoma X. Por ello, es transmitida por la mujer, quien no la padece, y se manifiesta clínicamente en el hombre. Si se señala como Xh el cromosoma al que va ligada la carencia del factor, hay que hacer notar que, en general, en las mujeres de la familia hemofílica este cromosoma hemofílico Xh se haya neutralizado por el cromosoma sexual X, motivo por el cual la enfermedad no se manifiesta en ellas, aunque sean capaces de transmitirla. Se trata de mujeres genóticamente enfermas, pero fenotípicamente sanas. En cambio, la transmisión al hombre de este cromosoma Xh determina el padecimiento de la enfermedad, pues no posee en su dotación genética otro cromosoma normal para poder neutralizar el cromosoma Xh (dado que el otro cromosoma masculino es Y). Estos pacientes son genóticamente y fenotípicamente enfermos. Así, solo el caso infrecuente de una mujer hija de portador y de hemofílico que poseyera sus dos cromosomas X afectados, padecería la enfermedad.⁽⁴⁾



Los genes responsables de la producción de los factores IX y VIII se encuentran codificados en el cromosoma X, y fueron clonados en los años 1982 y 1984 respectivamente, y su clonación ha hecho posible importantes avances en las características moleculares de los defectos que causan la hemofilia y han hecho posible la producción de concentrados de factor recombinante.

El gen del factor IX (F9) contiene ocho exones y mide 33.5 kb, está localizado en el brazo largo del cromosoma X en la región Xq27. Este gen es significativamente más pequeño y menos complejo que el gen del factor VIII. Más de 2100 mutaciones se han encontrado en diferentes zonas del gen.

El gen del factor VIII (F8) mide 26 exones, y contiene 186 kb, y se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, en la región Xq28. El defecto genético más común en hemofilia A, afectando aproximadamente al 45% de los pacientes con enfermedad severa, es una gran inversión y translocación de los exones 1-22 (junto con los intrones) más allá de los exones 23-26, debido a recombinación homóloga entre el gen F8A en el intron 22 y uno de la copia F8A fuera del gen del factor VIII. Esta mutación sucede casi exclusivamente en la línea germinal masculina. ⁽⁵⁾

FISIOPATOLOGÍA

El factor VIII (FVIII) es una glicoproteína plasmática formada por 2351 aminoácidos que es sintetizada primordialmente en el hígado, aunque también el riñón, células endoteliales sinusoidales, y tejidos linfáticos lo pueden producir en pequeñas cantidades. Es uno de los más grandes y menos estables de los factores de la coagulación, que circula en el plasma en una unión no covalente con el factor de von Willebrand. Tiene una vida media de 12 horas en el adulto (en el niño es más corta). El factor de von Willebrand protege al factor VIII de degradación proteolítica prematura y lo concentra en los sitios de lesión vascular.

El factor IX es una serina proteasa compuesta de 415 aminoácidos sintetizada en el hígado, y es la proteína más grande dependiente de vitamina K. La vitamina K se necesita para llevar a cabo la carboxilación gamma terminal de los residuos de ácido glutámico para formar el dominio G1a, el cual es crucial para la función normal y actividad biológica. Las concentraciones plasmáticas del factor IX son 50 veces más que las del factor VIII y tiene un vida media de aproximadamente 24 hrs. ⁽⁵⁾

La representación clásica de la hemostasia muestra que el factor VII, junto con el factor tisular, activan el factor X; sin embargo, estudios recientes sugieren que la vía fisiológica de la activación del factor X por el factor tisular y el factor VII es a través del factor IX. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Fisiológicamente la vía del factor tisular de activación del factor X, requiere factor VIII y Factor IX para la generación de trombina normal, y la ausencia de cualquiera de

los dos, afectará la capacidad de producir trombina y fibrina. Esta afectación no es medible usando la prueba clásica de tiempo de protrombina mismo que es normal tanto en hemofilia A y como en hemofilias B.⁽⁶⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Los pacientes con hemofilia severa tienden a presentar hemorragias frecuentes ante un traumatismo mínimo o no reconocido, especialmente en las articulaciones mayores de extremidades (rodillas, tobillos y codos) y, en menor grado, en caderas, hombros y músculos grandes. Los traumatismos causan moretones o hemorragia de las mucosas. Los pacientes con hemofilia moderada presentan hemorragias en zonas similares, ante traumas moderados. Los pacientes con hemofilia leve presentan hemorragias ante un trauma severo. Todos los pacientes con hemofilia pueden presentar hemorragias importantes durante y después de intervenciones quirúrgicas, incluyendo extracciones dentales.⁽⁹⁾

Tipo de sangrado	Gravedad de la hemofilia (UI/ml)		
	Severa (<0.01)	Moderada (0.01 – 0.04)	Leve (0.5 – 0.4)
Edad de presentación	<1 año	< 2 años	> 2 años
Hemartrosis			
- Espontáneas	++++	++	-
- Secundarias a traumatismos leves	++++	+++	-
Hematomas musculares	++++	++	-
Hemorragia de SNC	++	+	-
Hematuria	+++	++	-
Cirugía	++++	+++	++
Extracción dental	++++	+++	++
Trauma de tejidos blandos			
- Leves	++++	++	-
- Significativos	++++	+++	+

++++ Habitual, +++ común, ++ no inusual, + puede ocurrir, - raro

DIAGNÓSTICO

Los estudios publicados de forma observacional y las guías publicadas por la Federación Mundial de la Hemofilia, establecen que el diagnóstico de hemofilia debe

efectuarse durante el primer año de vida.¹⁰ El diagnóstico clínico de la enfermedad se establece en base a lo siguiente: Historia familiar de hemofilia y las manifestaciones hemorrágicas características de la enfermedad.

En la historia clínica se incluyen preguntas obligadas en todo paciente con sospecha de enfermedad con énfasis en edad de inicio de las manifestaciones de sangrado, afectación de otros miembros de la familia, duración de la hemorragia, tratamientos requeridos, entre otras.

Laboratorio: en la primera fase se deben de realizar pruebas de escrutinio con: biometría hemática completa, Tiempo de Tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Trombina (TT). La segunda fase se realiza cuando el TTPa prolongado corrige con plasma fresco congelado, incluye la determinación de los factores de la coagulación para detectar **Hemofilia A** con la determinación del factor VIII coagulante (FVIII: C) o **Hemofilia B** con factor IX coagulante (FIX: C). Realizar diagnóstico diferencial para enfermedad de Von Willebrand en caso de deficiencia de factor VIII.

Los métodos para la determinación de la actividad de los factores de la coagulación deben de ser coagulométricos o cromogénicos.

El nivel plasmático promedio normal de FVIII (y de otros factores de coagulación plasmáticos) se define como 100% (una “unidad” [U] por mL, o 100 U/dL de plasma) y el rango normal es de aproximadamente 50 a 180%.

Clasificación en función de la severidad.

	ACTIVIDAD DE 0 A <1%	ACTIVIDAD DE 1 A 5%	ACTIVIDAD DE >5%
DEFICIT DE FACTOR VIII	Hemofilia A grave	Hemofilia A moderada	Hemofilia A leve
DEFICIT DE FACTOR XI	Hemofilia B grave	Hemofilia B moderada	Hemofilia B leve

TRATAMIENTO.

El médico responsable del enfermo con hemofilia preferentemente debe ser un hematólogo pediatría o de adultos con entrenamiento específico y deberá ser el coordinador del equipo multidisciplinario y multiprofesional con el que se manejan los problemas generados por la hemofilia. Deben establecerse Centros de Hemofilia para el

diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hemofilia y así garantizar que estos tengan acceso a las especialidades clínicas y servicios de laboratorio.

En situaciones de hemorragia las personas con hemofilia necesitan acceso inmediato al tratamiento.

Para el tratamiento específico es recomendable que los pacientes con hemofilia se traten con productos recombinantes, en particular, si nunca han sido expuestas a concentrados liofilizados con inactivación viral derivados del plasma. En caso de no contar aún con los productos recombinantes deben emplearse en el tratamiento de pacientes con hemofilia, únicamente concentrados de factores de la coagulación que hayan sido sometidos cuando menos a dos procesos de inactivación viral.

El paciente pediátrico con hemofilia de reciente diagnóstico, debe iniciar a la brevedad tratamiento profiláctico, ya que recientemente se ha documentado el beneficio de este programa al limitar las complicaciones articulares y mejorar la calidad vida.

Profilaxis primaria: en la decisión para el inicio de tratamiento profiláctico en niños con hemofilia es importante considerar el nivel de factor (<2 UI/dl) y frecuencias de las hemorragias, los niños de menos de 2 años deben iniciar terapia profiláctica o bien después de presentar una hemorragia en una articulación específica lo que se denomina profilaxis primaria.

La profilaxis secundaria se aplicará a todo paciente que no cumpla con los criterios profilaxis primaria, es decir más de dos hemorragias en una articulación específica o también cuando haya daño articular. Series de casos sugieren que la profilaxis secundaria, si bien no revierte el daño articular, si puede limitar el daño articular. ⁽¹¹⁾

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características del sangrado al diagnóstico y durante la evolución de los pacientes con hemofilia atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

La hemofilia es la segunda enfermedad hereditaria más frecuente cuyas manifestaciones clínicas correlacionan, casi siempre, directamente con la gravedad y la intensidad del tratamiento descrito en la literatura mundial; sin embargo, no en todos los casos sucede de este modo.

Conocer las manifestaciones hemorrágicas en relación con la gravedad de la enfermedad nos permitirá iniciar protocolos de estudio más específicos, disminuyendo costos en reactivos innecesarios, pretendiendo ser una ayuda para el médico en la toma de decisiones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia disponible, para disminuir la variabilidad en elección de los esquemas de tratamiento así como mejorar la elección oportuna del momento ideal para iniciar el tratamiento de la hemofilia, limitar la falla terapéutica y permitir mayor eficiencia en el manejo de los recursos, alcanzando un mayor impacto positivo en la salud de los pacientes, la familia y los servicios de salud; además, dado que es una enfermedad hereditaria nos ayudará a estudiar de forma dirigida a los posibles familiares afectados con sintomatología similar. Servirá además, como base para estudios posteriores para establecer la relación del fenotipo hemorrágico con el nivel de actividad del factor y el pronóstico funcional del paciente, en nuestra institución.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO: Es importante considerar que los criterios de exclusión elegidos con la intención de eliminar la posibilidad de sesgo, siendo por ejemplo el eliminar a los pacientes con inhibidores de alta respuesta quienes presentan un número significativo de sangrado/año sea una de las causas de la discrepancia entre nuestra percepción y los ingresos documentados para administración de factor, a la vez se eliminaron pacientes quienes perdieron seguimiento sin embargo algunos de ellos también presentaban un número considerable de sangrados/año.

OBJETIVO

Objetivo General: Identificar el fenotipo de sangrado de los pacientes hemofílicos atendidos por el Servicio de Hematología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez a través de la revisión de sus expedientes médicos y comparar su correspondencia al grado de actividad del factor afectado.

Objetivos Específicos.

1. Describir el porcentaje de pacientes con diagnóstico de Hemofilia A o B y el porcentaje de severidad de los mismos.
2. Identificar el porcentaje de diagnósticos que se realizan por tamizaje y los que se realizan por presentar sangrado.
3. Describir el número de hemorragias/año de los pacientes atendidos y determinar si este número se relaciona directamente a la gravedad de la enfermedad.
4. Observar del número de hemorragias/año cuantas, en porcentaje, corresponden a hemartrosis y si estas se presentan en lo determinado como articulación diana.

HIPOTESIS

Los pacientes hemofílicos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez presentan mayor número de sangrados año, al compararlos con lo esperado en relación al porcentaje de actividad del factor deficiente.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

Descriptivo, analítico, retrospectivo y transversal.

Población: Pacientes con hemofilia A y B atendidos por el servicio de hematología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

CRITERIOS

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B diagnosticados y atendidos por el servicio de hematología en el periodo comprendido del agosto 2000 a agosto 2015.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con expediente completo (incluyendo determinación de actividad de factor afectado).
- Paciente que se encuentren en modalidad de tratamiento profiláctico incluyendo primario y secundario o a demanda en casa.
- Paciente con presencia de inhibidores de alta respuesta
- Pacientes que perdieron seguimiento en el periodo de tiempo considerado.

METODOLOGÍA

Por medio de una base de datos existente en el servicio de hematología de los pacientes con hemofilia A y B, 2000-2015 Se revisarán expedientes de los pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B, en busca del porcentaje de actividad del factor afectado clasificando así la gravedad y tipo de hemofilia. Se buscará la edad del diagnóstico y los signos de hemorragia al diagnóstico.

Se revisará el expediente en busca de hojas de ingreso y alta al servicio de urgencias de la institución para determinar número de hemorragias por año.

VARIABLES

- Edad al diagnóstico:
 - Conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo (años) y el establecimiento del diagnóstico de la enfermedad.
 - Tipo de variable: cuantitativa, discreta.
 - Unidad de medición: meses.
- Sexo:
 - Conceptual: Diferenciación sexual primaria es estrictamente cromosómica
 - Tipo de variable: cualitativa, nominal
 - Unidad de medición: femenino/ masculino
- Nivel de actividad del Factor Afectado:
 - Conceptual: determinación de la cantidad de Factor VIII o Factor IX que presenta el paciente, expresado en porcentaje. (0.1 U = 0.1%).
 - Operacional: se realiza por coagulometría automatizada en laboratorios certificados para este proceso.
 - Tipo de variable: cuantitativa, continua
 - Unidad de medición: Porcentaje.
- Episodio Hemorrágico:
 - Conceptual: Pérdida sanguínea fuera del continente circulatorio.

- Operacional: episodio hemorrágico a cualquier nivel e intensidad que amerite la aplicación del factor deficiente de la coagulación.
- Tipo de variable: cuantitativa, continua
- Unidad de medición: numero / año
- Episodio hemorrágico en articulación diana.
 - Conceptual: Hemartrosis en tres o más ocasiones consecutivas en una misma articulación en un espacio de 6 meses.
 - Tipo de variable: cuantitativa.
 - Unidad de medición: presente o ausente.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de los 175 pacientes correspondientes a la base de datos de pacientes de hemofilia diagnosticados y en seguimiento por el servicio de hematología del Hospital infantil de México, de los cuales se excluyeron para el estudio 68, 18 de estos últimos por presentar inhibidores de alta respuesta, 13 por encontrarse en alguna modalidad de tratamiento profiláctico, 16 por haber abandonado el tratamiento en nuestra institución ya sea por cambio de localidad, nueva modalidad de seguridad social o por abandono, 15 por no contar con la determinación basal del factor afectado y los últimos 6 por no contar con expediente completo.

Con una muestra de 107 pacientes, se calcula una muestra para medias que permite obtener un intervalo de confianza del 99%, una varianza de 10 y un margen de error de 0.5.

El número de pacientes, sexo y tipo de hemofilia se describen en las posteriores gráficas. (ANEXO)

De los pacientes hemofílicos 106 del total de 107 corresponden a pacientes del sexo masculino siendo correspondiente al 99 % y siendo 1 paciente de sexo femenino correspondiendo al 1%. (Gráfica 1)

El 87% (93 pacientes) de los estudiados corresponden a hemofilia A y 13% (14 pacientes) corresponden a hemofilia B. (Gráfica 2)

De la Hemofilia A el 55% (51 pacientes) corresponden hemofilia grave, 29% (27 pacientes) corresponden hemofilia moderada, 16% (15 pacientes) a hemofilia leve. (Gráfica 3)

En cuanto a la Hemofilia B el 42% (7 pacientes) corresponden a grave, 23% (3 pacientes) moderada, 36% (5 pacientes) corresponden a hemofilia leve. (Gráfica 4)

El 80% de los pacientes en nuestro estudio (correspondientes a 85 pacientes) son diagnosticados por presentar un primer evento de sangrado y el 20% restante (22) fueron diagnosticados por tamizaje por familiares con el diagnóstico. (Gráfica 5)

Para considerar los episodios de sangrado se asignaron tres grupos, de acuerdo a el número de sangrados/año siendo el primer grupo el correspondiente a más de 12 sangrado/año, segundo grupo de 6 a 12 sangrado/año y el último grupo corresponde a quienes sangran menos de 6 sangrados/año.

En Hemofilia A Grave no se ubicaron pacientes en el grupo de 12 sangrado o más, 2 pacientes que corresponden a 4% pertenecen al grupo de 6 a 12 sangrados y el resto 96% (48) corresponden al grupo de menos de 6 sangrados/año. (Gráfica 6)

En el caso de Hemofilia A moderada y leve el 100%, correspondiente a 10 y 15 pacientes respectivamente se ubicaron en el grupo de menos de 6 sangrado año.

En los pacientes con Hemofilia B la totalidad de pacientes incluyendo graves, moderados y leve se ubicaron en su totalidad en el subgrupo de menos de 6 sangrados/año.

En lo referente a los tipos de sangrado identificamos que el 63% de los eventos corresponden con hemartrosis en el caso de los pacientes hemofílicos A y en el caso de los hemofílicos B solo el 36% del total de sangrados corresponde a hemartrosis. (Gráfica7)

El 48 % de los pacientes con hemofilia A que cursaron con hemartrosis presentaron eventos que pueden considerarse en articulación diana. Mientras en los hemofílicos B solo el 21 % de las hemartrosis se corresponden con sangrado de articulación diana. De los sangrados totales para este grupo el 37% corresponden a hemartrosis, el resto a otros sangrados. (Gráfica 8)

En cuanto a los episodios de sangrado de SNC estos solo 1% del total de sangrados correspondiendo a 23 eventos de sangrado de SNC, del total de sangrados que fue de 1738. (Gráfica 9)

DISCUSIÓN

La principal motivación para realizar mi estudio de tesis sobre las características del sangrado en los pacientes hemofílicos diagnosticados y tratados en nuestro hospital fue la carencia de estudios previos que describan el comportamiento de los mismos, sobre todo porque se tiene la percepción que nuestros pacientes presentan incluso un mayor número de ingresos al servicio de urgencias para aplicación de factor por eventos de sangrado, de lo que uno esperaría considerando las estimaciones de sangrado/año descritas internacionalmente.

Sin embargo, después de revisar los expedientes de los últimos 15 años los resultados que obtuvimos sugieren que nuestra población presenta eventos de sangrado/año inferiores de manera importante a los descritos por organismos internacionales como esperado, como ejemplo la Federación Mundial de la Hemofilia en su protocolo para tratamiento de Hemofilia y Enfermedad de von Willebrand tercera edición, menciona que los pacientes con hemofilia A Grave pueden sangrar entre 1 a 2 veces por semana o de otra forma podría expresarse 4 a 8 veces por mes u hasta 48 a 96 sangrados al año, sin embargo en nuestra muestra los pacientes hemofílicos A graves fueron los únicos que presentaron un porcentaje situado en el subgrupo de 6 a 12 episodios de sangrado/año, mientras que el resto de la muestra permanecieron en el rango de menos de 6 sangrados/año.

Con estos resultados alejados de lo esperado surgen preguntas de investigación con respecto a los resultados obtenidos y como referente para futuros estudios.

¿Realmente corresponderá el número de formatos u notas de alta con el número de ingresos al servicio de urgencias para administración de factor? ¿Existirá un número importante de paciente quienes reciben atención adecuada intrahospitalaria con administración de factor, pero no se les realiza nota u hoja de alta por la celeridad de la atención médica? ¿Qué cantidad de pacientes diagnosticados y tratados en nuestro hospital reciben atención aguda de episodios de sangrado en otras unidades médicas debido a la cercanía a su hogar?

En cuanto al tipo de sangrado la relación entre hemartrosis y otros tipos de sangrado mantuvieron relación a lo descrito, sin embargo, se encontró una presencia significativa de hemartrosis en articulación diana en 48% de los pacientes hemofílicos A y 21% en los pacientes hemofílicos B, en estos caso ninguno de ellos recibió tratamiento con protocolo para articulación diana que requiere elevar el nivel de factor al doble de lo deseado en una hemartrosis convencional, así como dos dosis posteriores a 50% de la dosis inicial, con espacio de 24 hrs entre cada una, siendo esta una estrategia sugerida por la Federación Mundial de la Hemofilia⁽¹⁰⁾, consideramos que este es un hallazgo que podría ser motivo de futuras investigaciones y valoración de implementación de su uso.

CONCLUSIONES

A pesar de encontrar diferencia entre lo descrito internacionalmente y los episodios de sangrado /año en nuestra institución, es importante considerar que al tratarse el Hospital Infantil de México Federico Gómez de un Hospital de tercer nivel de atención medica que funciona como centro de referencia y siendo el creador del primer programa a nivel nacional de diagnóstico y atención de Hemofilia en el país, cuenta con peculiaridades a tomar en cuenta como son el hecho de que la mayoría de nuestros pacientes goza con cobertura de Seguro Popular y pertenecen a los estratos más vulnerables de nuestra sociedad, siendo muchos de ellos residentes de estados circundantes al Distrito Federal.

Razones que podrían y afectan en la atención inmediata de los episodios de sangrado de nuestros pacientes, inclusive conllevando que muchos de ellos por situaciones diversas decidan no atender todos los episodios presentados.

Es una consideración importante implementar nuevas estrategias que permitan brindar una atención de mayor efectividad para las hemartrosis en articulaciones diana, que incluyan estudios de costo-beneficio y estudios prospectivos para determinar el impacto de estas, así como estudios que permitan determinar si existen factores sociales estén involucrados en la evolución y numero de sangrados/año en nuestros pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

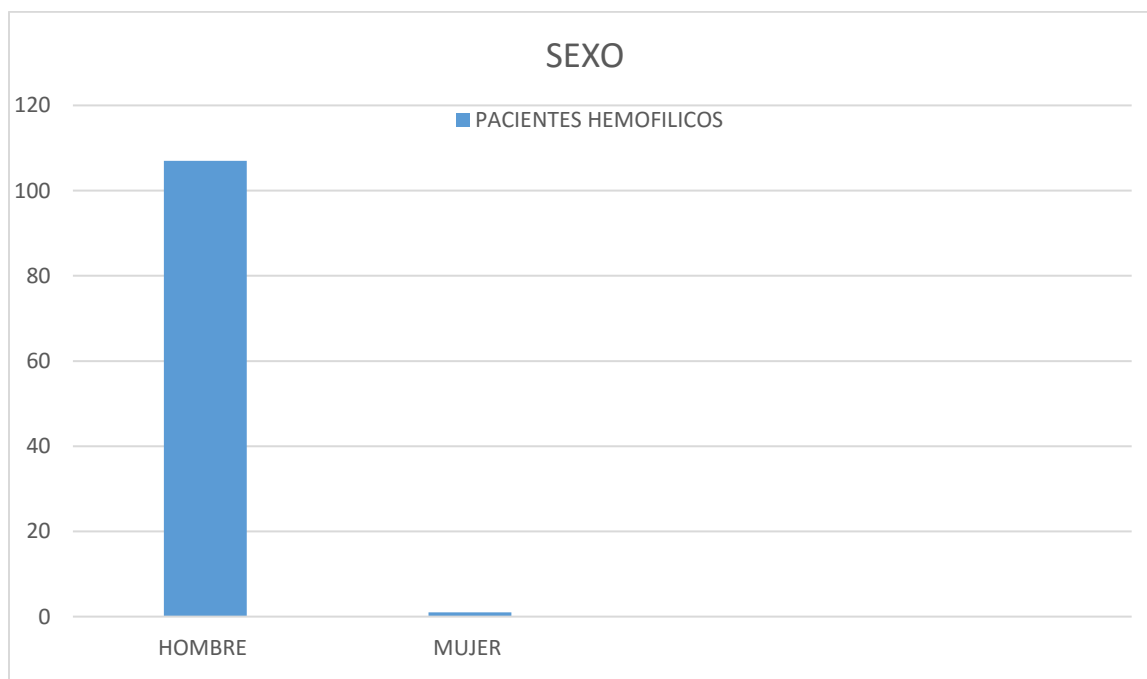
Es importante considerar que los criterios de exclusión elegidos con la intención de eliminar la posibilidad de sesgo, siendo por ejemplo el eliminar a los pacientes con inhibidores de alta respuesta quienes presentan un número significativo de sangrado/año sea una de las causas de la discrepancia entre nuestra percepción y los ingresos documentados para administración de factor, a la vez se eliminaron pacientes quienes perdieron seguimiento sin embargo algunos de ellos también presentaban un número considerable de sangrados/año.

BIBLIOGRAFIA:

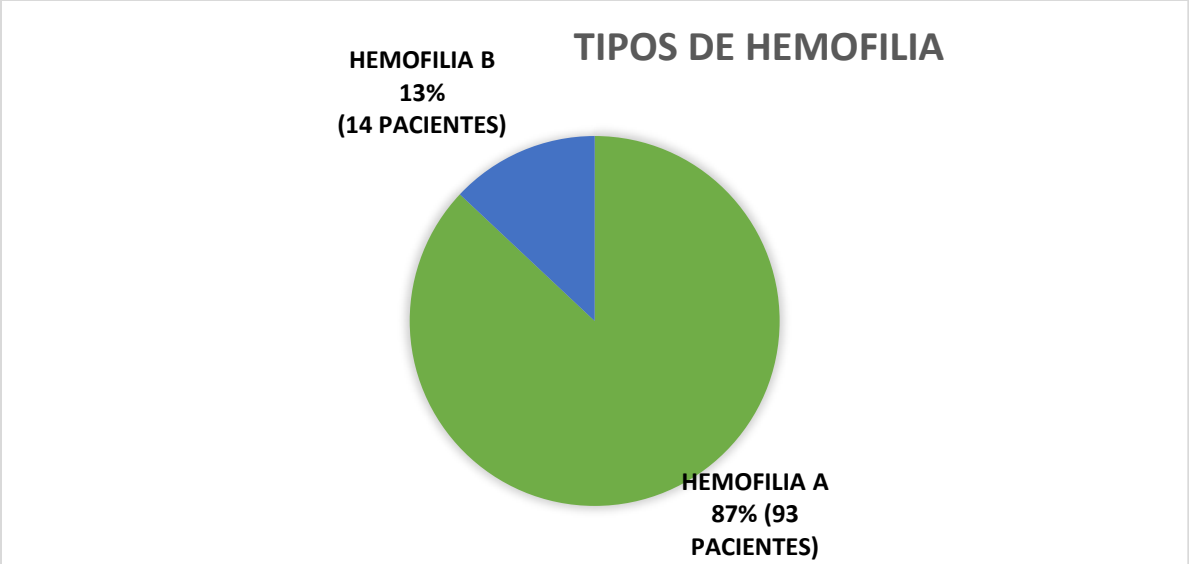
1. **Paula H. B. Bolton-Maggs, K John Pasi.** Haemophilias A and B. [ed.] The Lancet Publishing Group. 24 de Mayo de 2003, The Lancet, Vol. 361, págs. 1801-09.
2. **Carlos Martínez-Murillo, Aurora de la Peña Díaz,** Actualización en Hemostasia y trombosis, grupo Claht, 2013, págs.:25-31,
3. **Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M.** A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. Haemophilia 2010;16(1):20-32.
4. **R. Castillo, S. Maragall, J. Monteagudo.** Hipocoagulabilidades congénitas. Hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y procesos afines. [aut. libro] C. Besses-Raebel, J.L. Vives-Corróns J. Sans-Safraben. Hematología Clínica. España : Harcourt, 2001, pág. 641.
5. **Paula H. B. Bolton-Maggs, K John Pasi.** Haemophilias A and B. [ed.] The Lancet Publishing Group. 24 de Mayo de 2003, The Lancet, Vol. 361, págs. 1801-09.
6. **Lawson JH, Mann KG.** Cooperative activation of human factor IX by the human extrinsic pathway of blood coagulation. 1991, J Biol Chem, Vol. 266, pág. 11317.
7. **Repke D, Gemmell CH, et al.** Haemophilia as a defect of the tissue factor pathway of blood coagulation effect of factors VIII and IX on factor X activation in a continuous-flow reactor. 1990, Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 87, pág. 7623.
8. **Marlar RA, Kleiss AJ, Griffin JH.** An alternativ extrinsic pathway of human blood coagulation. 1982, Blood, Vol. 60, pág. 1353.
9. **Carol K. Kasper,** trastornos hereditarios de los factores de coagulación plasmáticos y su manejo, quinta edición, abril del 2008, volumen 5.
10. Guidelines for the managemente of hemophilia. World Federation of Hemophilia. www.wfh.org.
11. **Carlos Martínez-Murillo, Aurora de la Peña Díaz,** Diagnóstico y tratamiento de hemofilia en niños, Guía de Práctica Clínica en México. grupo Claht, 2013, págs.:25-31,

ANEXO 1 (GRAFICAS)

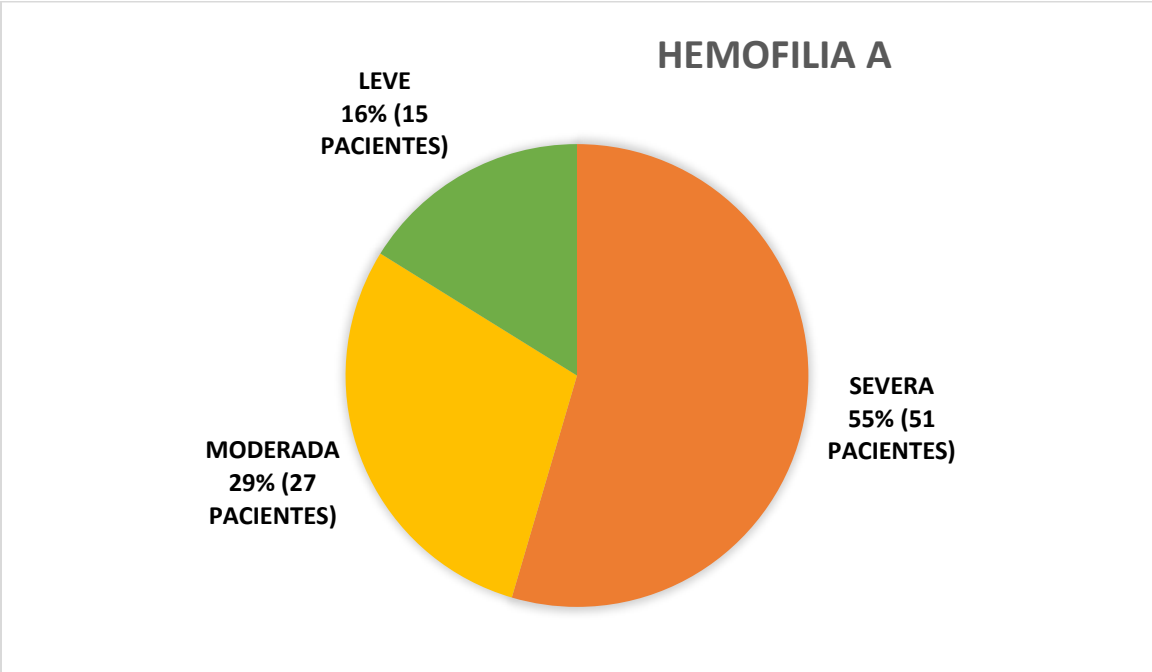
GRAFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE HEMOFILIA POR SEXOS



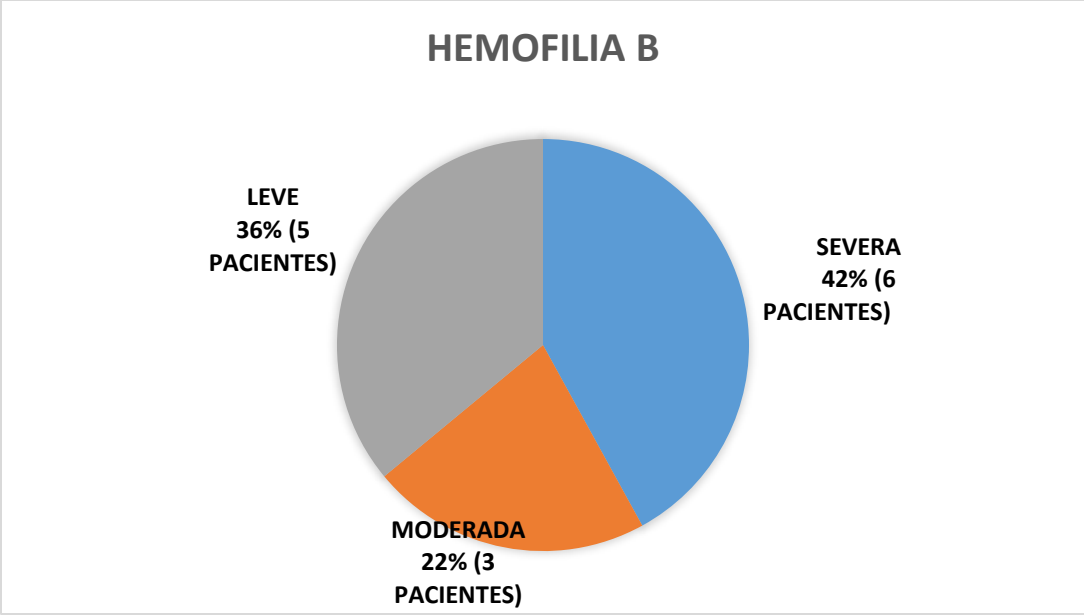
GRAFICA 2. DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE HEMOFILIA



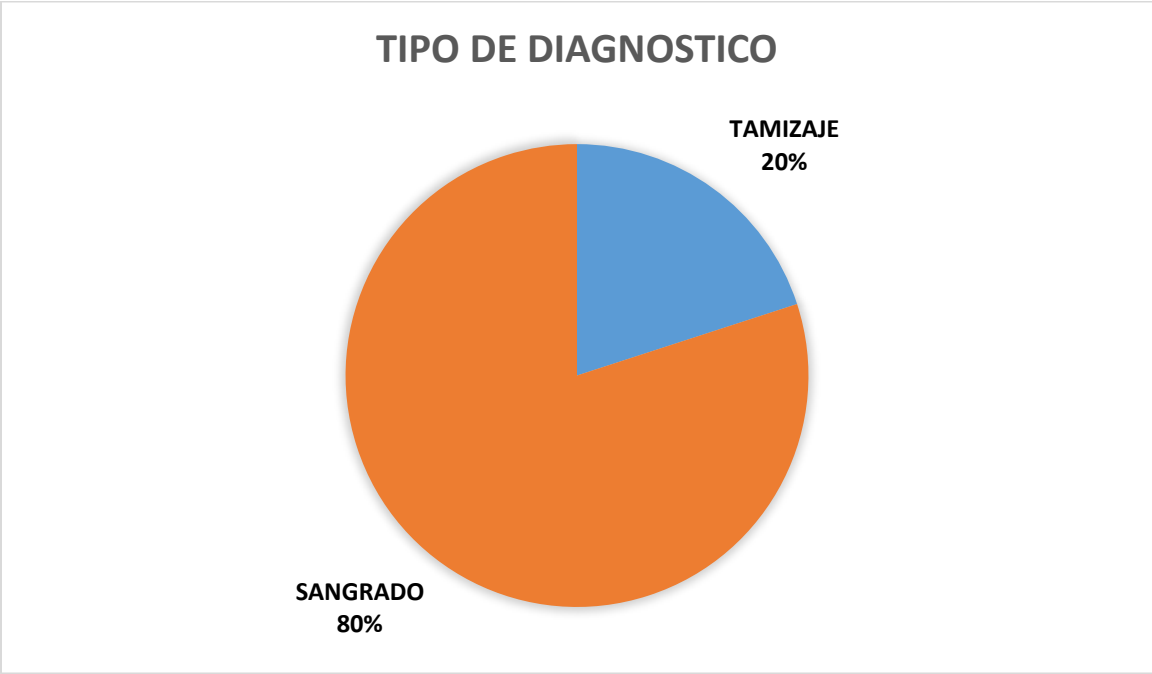
GRAFICA 3. PORCENTAJE DE PACIENTES CON HEMOFILIA A DE ACUERDO A SEVERIDAD.



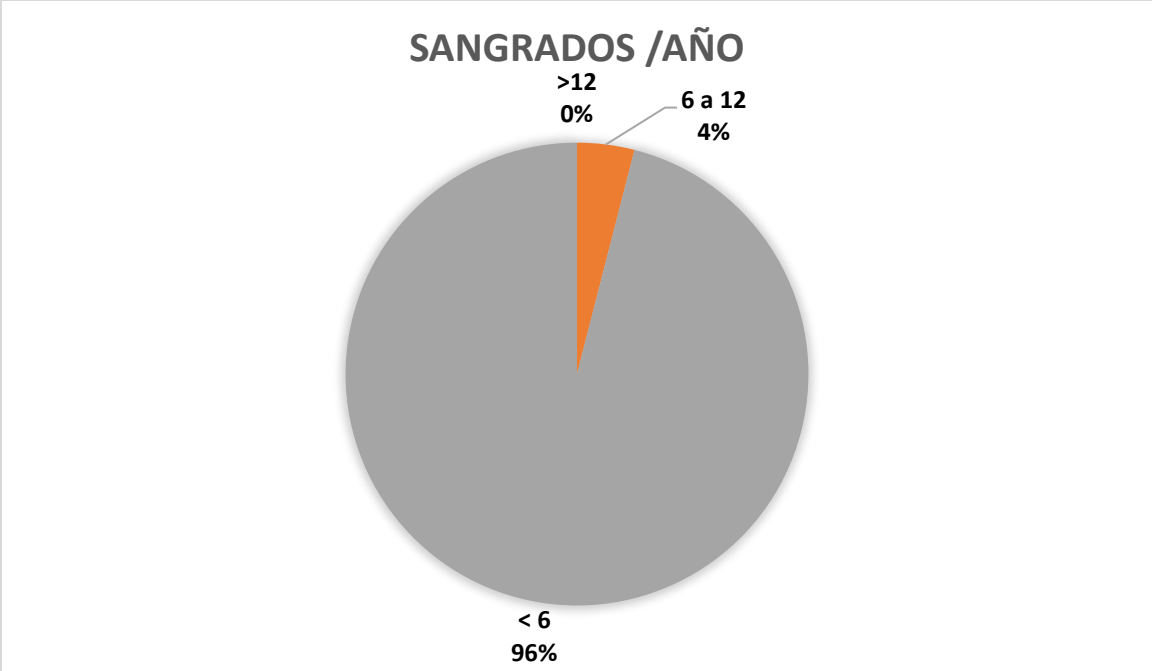
GRAFICA 4. PORCENTAJE DE PACIENTES CON HEMOFILIA B DE ACUERDO A SEVERIDAD



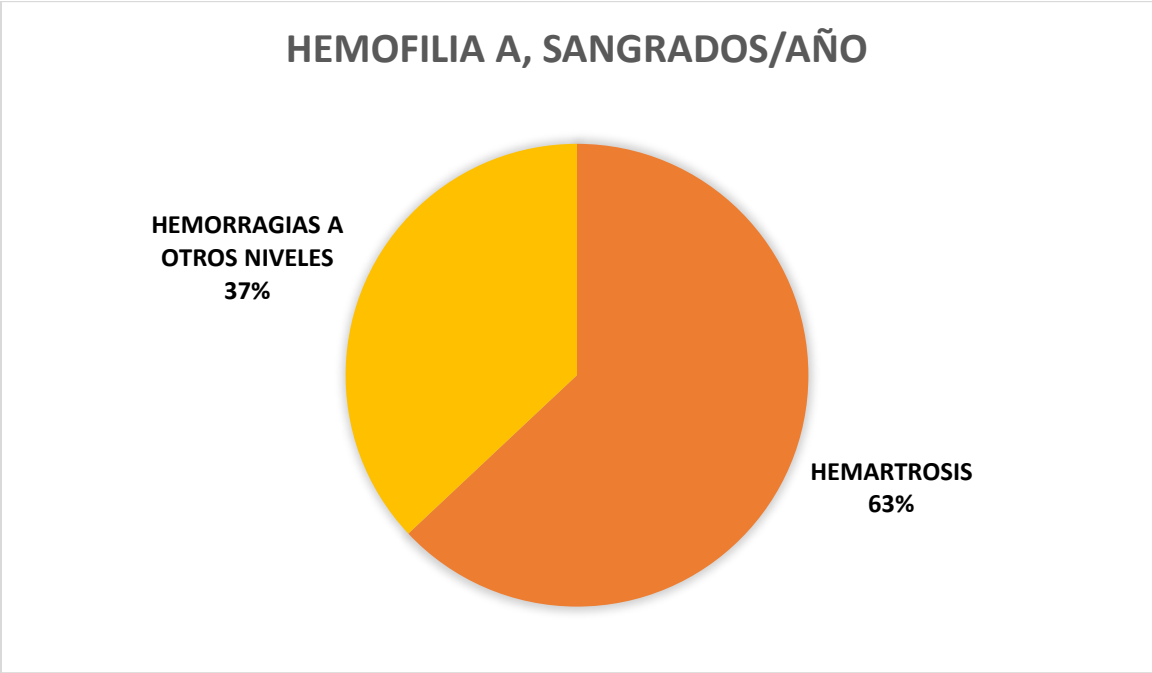
GRAFICA 5. TIPOS DE DIAGNOSTICOS: TAMIZAJE VS PRIMER EVENTO DE SANGRADO.



GRAFICA 6. NUMERO DE SANGRADOS AÑO EN PACIENTES HEMOFILICOS A GRAVES.

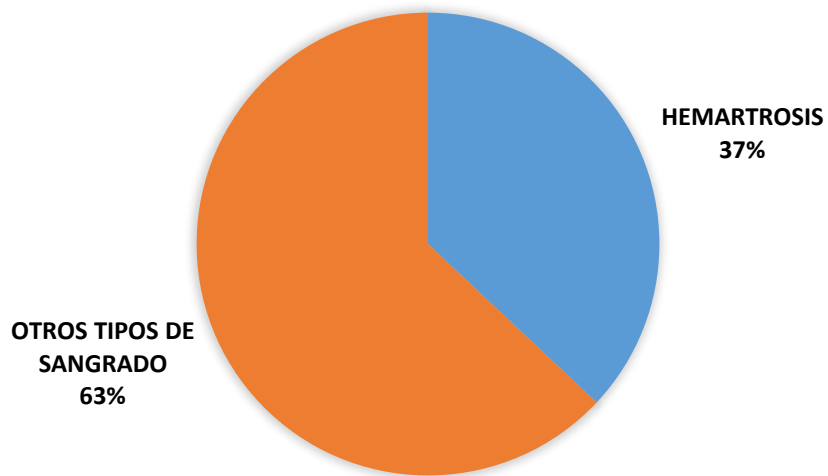


GRAFICA 7. TIPOS DE HEMORRAGIA EN PACIENTES CON HEMOFILIA A



GRAFICA 8. TIPOS DE HEMORRAGIA EN PACIENTES CON HEMOFILIA A

HEMOFILIA B, SANGRADOS/AÑO



GRAFICA 9. PORCENTAJE DE SANGRADO DE SNC DE LOS EVENTOS TOTALES DE SANGRADO

