



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**HEMORRAGIA INTRACRANEAL EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
Calata Valle Isaias**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD
EN: NEUROCIRUGÍA PEDIÁTRICA**

Tutores:

Dr. Alfonso Marx Bracho

Dra. Elvia Coballase Urrutia



Ciudad de México 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



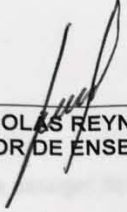
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**"HEMORRAGIA INTRACRANEAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
HEMOFILIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA"**



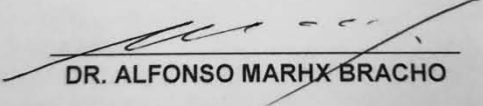
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



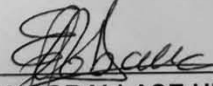
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. FERNANDO RUEDA FRANCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROCIRUGÍA



DR. ALFONSO MARX BRACHO
TUTOR DE TESIS



DRA. ELVIA COBALLASE URRUTIA
CO-TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por dejarme escoger libremente mi camino y por estar para apoyarme siempre.

A mis amigos que inyectan de alegría y creatividad mi vida.

Y a mis pacientes por ser mis mejores maestros.

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. ANTECEDENTES	
1.1 Definición y Epidemiología.....	3
1.2 Marco histórico.....	4
1.3 Caracterización clínica.....	5
1.4 Fisiopatología.....	5
1.5 Diagnostico.....	6
1.6 Manejo Terapéutico.....	7
1.7 Generación de inhibidores.....	9
1.8 Impacto de los inhibidores en los pacientes con hemofilia.....	10
1.9 Tratamiento en pacientes con inhibidores.....	10
1.10 Epidemiología de la hemorragia intracraneal en pacientes con hemofilia	11
1.11 Pronostico en paciente con hemofilia y hemorragia intracraneal.	11
2. JUSTIFICACIÓN	12
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION	12
4. OBJETIVOS	13
4.1. Objetivo general.....	13
4.2. Objetivos particulares.....	13
5. MATERIALES Y MÉTODOS	13
5.1. Clasificación de la investigación.....	13
5.2. Población de estudio.....	13
5.3. Métodos.....	14
5.4. Criterios de inclusión.....	14
5.5. Criterios de exclusión.....	14
5.6. Criterios de eliminación.....	14
5.7. Variables del estudio.....	14
5.8. Ubicación del estudio.....	18
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE DATOS	18
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
8. RESULTADOS	18
9. DISCUSIÓN	25
10. CONCLUSIONES	26
11. REFERENCIAS	27

RESUMEN

Antecedentes: La hemofilia es un desorden hemorrágico recesivo ligado al cromosoma "X", que produce la ausencia o disminución de las funciones de los factores de coagulación VIII (FVIII) y factor IX (FIX).¹ La prevalencia de hemofilia A es reportada en 1 de 5000 varones nacidos vivos La hemofilia B es mucho menos frecuente presentándose en 1 de cada 30 000 varones nacidos vivos.³ Dependiendo de la actividad en el Factor VIII o IX en plasma puede ser clasificada en severa menos del 1%, moderada 1-5%, leve más del 5% a menos de 40%.²

La detección directa de la mutación es el método para el diagnóstico de la hemofilia y puede tener una certeza del 100%. Las estrategias incluyen la amplificación del gen FVIII por la acción de la reacción en cadena de la polimerasa.⁶ El tratamiento profiláctico es aplicar preventiva y regularmente el factor deficiente a un hemofílico. Se acepta como el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave.⁶

La hemorragia intracraneal es una causa importante de mortalidad y morbilidad en pacientes con hemofilia, las recurrencias y las secuelas tales como crisis convulsivas, retraso mental y déficit motor son frecuentes.¹² La incidencia de hemofilia-hemorragia intracraneal se estima en 0.0054 casos por año en todas las edades. En pediatría la prevalencia e incidencia es de 12% y 2% respectivamente, aproximadamente el 16% al 30% de las hemorragias intracraneales son hematomas subdurales.¹²

Justificación: Aunque el estudio de la hemofilia a nivel mundial representa un tema de gran interés para la comunidad científica, son pocas las publicaciones que exponen las características clínica, demográficas y quirúrgicas de los pacientes con diagnóstico de hemofilia y hemorragia intracraneal, representado esta última la complicación más grave y una causa frecuente de discapacidad; conocer y analizar las características demográficas, clínicas y de imagen, de los pacientes diagnosticados con hemofilia y hemorragia intracraneal nos permitirá identificar factores comunes entre los paciente y posibles factores de riesgo.

Objetivo: Describir la presentación clínica, quirúrgica y epidemiológica, de los pacientes pediátricos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, con hemofilia y hemorragia intracraneal diagnosticados en el lapso 01 enero de 2007 al 01 enero de 2017.

Método: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal realizado en el Instituto Nacional de Pediatría. Población de 1 día hasta 18 años, con diagnóstico de hemorragia intracraneal y hemofilia diagnosticados en el lapso 01 enero de 2007 al 01 enero de 2017. En esta investigación en base a las variables de estudio, se

diseñó una hoja de recolección de datos, esta nos permitirá obtener y estandarizar la información correspondiente a las variables propuestas. Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos diagnosticados con hemofilia y hemorragia intracraneal. La recolección, captura y verificación de los datos se realizará través de los médicos e investigadores; donde previamente se unificaron los criterios de captura. El análisis estadístico será de tipo descriptivo.

Resultados: Los pacientes con diagnóstico de hemofilia A (n=49), fueron categorizados por el grado de severidad de la siguiente manera: hemofilia A leve 16(32.6530%), con hemofilia A moderada 5(10.2040%) y hemofilia A severa 28(57.1428%). Los pacientes con diagnóstico de hemofilia B(n=20) fueron clasificados de acuerdo con la severidad de la siguiente manera: hemofilia B leve 5(25%), hemofilia B moderada 4(20%), hemofilia B severa 11(55%). Se identificaron 11 pacientes con diagnóstico de hemofilia y hemorragia intracraneal, (hemofilia A n=8) (hemofilia B n=3) representado el 15.94%, todos del sexo masculino, de los cuales tres presentaron dos eventos hemorrágicos (14 eventos hemorrágicos totales). La edad media de presentación de la hemorragia fue de 46.5 meses con rango de 5 a 158 meses. El antecedente traumático estuvo presente en 10 pacientes (90.9090%). Se reporto 1 fallecimiento, el paciente desarrollo hemorragias bifrontales y fue sometido a craniectomía bifrontal y drenaje de hematoma presentado la muerte días después del evento quirúrgico. Los 11 pacientes fueron hospitalizados con una estancia media de hospitalización de 12.23 días con un rango de 2 a 47 días. Siete pacientes son originarios de Ciudad de México, 3 del Estado de México y 1 de Hidalgo. El sitio más común de la hemorragia intracraneal fue subaracnoideo presentado en 5 pacientes (45.45%).

Conclusiones: La población de estudio muestra características epidemiológicas similares a las reportadas en la literatura mundial, en cuanto sexo, causas de la hemorragia y desarrollo de secuelas. El manejo terapéutico coincide con el reportado en diferentes series siendo el manejo conservador el de elección para la población estudiada. Existen algunas diferencias respecto al sitio de más común de hemorragia, la edad de presentación de la hemorragia.

1. ANTECEDENTES

1.1 Definición y Epidemiología

La hemofilia es un desorden hemorrágico recesivo ligado al cromosoma "X", que produce la ausencia o disminución de las funciones de los factores de coagulación VIII (FVIII) y factor IX (FIX).¹

El factor VIII es una glucoproteína del plasma que consiste en seis dominios A1, A2, B, A3, C1, C2, se codificada en el gen localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28), la mayoría del FVIII es sintetizado en la células sinusoidales del hígado.² Muchas mutaciones han sido identificadas en el gen de la hemofilia A, la más común y que afecta a más de la mitad de los pacientes con hemofilia severa, es una larga inversión y traslocación de los exones 1-22 que fracciona completamente el gen.² Además se han detectado más de 300 mutaciones distintas en gen de la hemofilia B la mayoría de las cuales son mutaciones puntuales.³

La prevalencia de hemofilia A es reportada en 1 de 5000 varones nacidos vivos La hemofilia B es mucho menos frecuente presentándose en 1 de cada 30 000 varones nacidos vivos.³ Dependiendo de la actividad en el Factor VIII o IX en plasma puede ser clasificada en severa menos del 1%, moderada 1-5%, leve más del 5% a menos de 40%.² Aproximadamente el 30% de los casos de hemofilia se presentan de manera espontánea, sin tener antecedentes familiares.³ De acuerdo con estas cifras se calcula que hay 400 000 personas con hemofilia en el mundo .⁴ En México se estima que hay 6 300 paciente con diagnóstico de hemofilia; sin embargo la cifra no es precisa debido a que no se cuenta con un registro nacional confiable, el censo de la Federación de Hemofilia de la Republica Mexica registro en 2010 solo 4 527 caso de hemofilia lo que supone un subregistro del aproximadamente el 34%.⁴

En la tabla 1 se muestra el número de pacientes diagnosticados con hemofilia en diferentes países de Latinoamérica.

Tabla 1 Pacientes con diagnóstico de hemofilia en algunos países Latinoamerica

País	Población (habitantes)	Personas con hemofilia
Brasil	201 103 330	10 065
México	112 468 855	4 527

Argentina	41 343 201	2 264
Venezuela	27 223 228	1 915
Colombia	44 205 293	1 252
Chile	16 746 491	743
Perú	29 907 003	448

Tomado y modificado de: Garcia-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. *Gac Med Mex.* 2013;149:308-321

1.2 Marco histórico

La hemofilia cuenta con un largo pasado histórico, algunos autores adjudican el primer caso en el antiguo Egipto, algunos otros adjudican el primer caso a un texto hebreo del siglo II antes de Cristo; estos textos explican el deceso un niño durante la circuncisión el cual presenta el antecedente familiar de dos hermanos muertos durante el mismo procedimiento por hemorragia masiva.⁵

En el siglo XIX la hemofilia se volvió popular debido a que la reina Victoria de Inglaterra introdujo la hemofilia a las casa reales de Europa incluyendo a su ultimo hijo Leopoldo quien murió a la edad de 30 años después de un episodio de sangrado secundario a un trauma menor en la rodilla, entonces la hemofilia fue conocida como “enfermedad real”.⁵

El espectro clínico de la hemofilia severa ha ido evolucionando al paso del tiempo, de ser considerada una enfermedad catastrófica y frecuentemente fatal a ser considerada en las ultimas década como un padecimiento crónico. En 1940 el primer medicamento con resultados clínicos para tratar la hemofilia fue publicado en el “Lancet”, los avances producidos en la segunda guerra mundial en las técnicas de transfusión dio acceso a derivados plasmáticos que aumentaron la expectativa de vida de los pacientes con hemofilia.⁵

El descubrimiento de altas cantidades de factor VIII en crioprecipitados por Judith G Pool en 1964 mejoro la expectativa de vida y la calidad de vida de los paciente con hemofilia.⁵ En 1982 fue reportado el primer caso de un paciente con hemofilia diagnosticado con inmunodeficiencia humana adquirida, en 1992 se estimó que el 60% de los paciente diagnosticados con hemofilia estaban contagiados con el virus de hepatitis C secundario a la trasfusión repetida de crioprecipitados.⁵

A mediados de la década de 1980 la secuencia genética del Factor VIII fue descubierta, y pudo sintetizarse el factor VIII recombinante el cual no necesitaba ningún tipo de derivado plasmático para su producción, por lo que se eliminó la trasmisión del virus de hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana adquirida. En 1987 fue tratado el primer paciente con factor VIII recombinante.⁵

1.3 Caracterización clínica

Los rasgos clínicos característicos de los pacientes con hemofilia son hemorragias en articulaciones y músculos. Los hematomas intramusculares se presentan en aproximadamente 10% al 25% de los pacientes. Los sangrados en el sistema gastrointestinal urinario o sistema nerviosos central pueden presentarse, pero son menos comunes. El sangrado en sistema nervioso central es el más peligro y requiere manejo de urgencia; los síntomas comienzan poco después de un trauma, aun que pueden presentarse espontáneamente sobre todo en recién nacidos.²

En general el primer evento de sangrado en pacientes con hemofilia severa (A o B) ocurre en asociación con la circuncisión, o con trauma de tejidos blandos.³ Equimosis en tejidos blandos o sangrados intramusculares pueden presentarse en los primeros meses de vida, sin embargo la hemartrosis espontanea que es el signo característico de la hemofilia no se presenta hasta el primer año de vida cuando comienza con la bipedestación.³

En contraste la hemofilia leve (actividad del Factor VIII o Factor IX mayor al 5% pero menor al 40%) puede no ser reconocida hasta mucho tiempo después del nacimiento en relación a procedimientos quirúrgicos o cuando se realizan exámenes preoperatorios encontrando el tiempo parcial de tromboplastina elevado.³

1.4 Fisiopatología:

Los FVIII y FIX de la hemostasia participan en la generación de trombina que es un evento fisiológico de alto valor biológico, ya que esta enzima forma parte del complejo molecular que mantiene a la sangre dentro de los vasos luego de una lesión. La fase fluida de la hemostasia, en la cual el FVIII funciona como catalizador enzimático que acelera en varios órdenes de magnitud las reacciones que culminan en la generación de trombina. El FIX activado se une al FVIII activado en un ambiente lipídico rico en factor tisular (FT) y forma un complejo llamado «diezasa intrínseca», el cual genera trombina con una eficiencia 106 veces mayor que la de los FVIII y FIX por separado. Este complejo también supera a la «diezasa extrínseca», rica en FVII activado, en un orden de 50 veces para activar al FX. En términos netos, la diezasa intrínseca produce 90% de la trombina generada ante cualquier daño tisular.⁴ Esto explica por qué la ausencia de los FVIII y FIX se traduce clínicamente en las manifestaciones hemorrágicas características del hemofílico. Una visión simplista de la función de la trombina es que solo convierte al fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble), propiedad que permite una acción inicial puramente mecánica en la hemostasia. Por el contrario, la fisiología de la trombina es mucho

más compleja, ya que se trata de una enzima potente y pleiotrópica, con efectos inclusive antagónicos y altamente organizados, los cuales le permiten mantener el equilibrio hemostático y fibrinolítico además de promover la cicatrización y controlar la velocidad, amplitud y autolimitación de la actividad enzimática. Esta capacidad de magnificar, controlar y mantener la generación de trombina según los requerimientos fisiológicos no la pueden alcanzar los pacientes hemofílicos debido a la ausencia de los FVIII y FIX. ⁴

1.5 Diagnostico

El diagnostico específico de un defecto en los factores de la coagulación quizá no pueda realizarse solo con los hallazgos clínicos. Sin embargo las condiciones clínicas sugestivas de un trastorno de la coagulación son: hemartrosis en especial cuando es secundaria a un trauma moderado o sin antecedente de trauma, hematomas musculares profundos, hemorragia intracraneal en ausencia de trauma, cefalohematoma neonatal o hemorragia intracraneal, sangrado gastrointestinal inexplicable o hematuria.⁶

La evaluación de un individuo con sospecha de un trastorno de la coagulación incluye conteo plaquetario y análisis de la función plaquetaria, tiempo de sangrado, tiempo parcial de tromboplastina activado y tiempo de protombina. Los individuos con hemofilia suelen tener todos los resultados dentro de rangos normales excepto el tiempo parcial de tromboplastina activado que suele estar prolongado, aunque en los casos de hemofilia leve puede mantenerse normal.⁶

En pacientes con hemofilia A el nivel del factor VIII puede ser normal por lo que debe medirse el porcentaje de actividad del factor, el cual debe estar entre 50% hasta 150% para considerarse como normal, en los pacientes con hemofilia A el valor neto debe encontrarse por debajo del 40%.⁶

La detección directa de la mutación va en crecimiento como método para el diagnóstico de la hemofilia y puede tener una certeza del 100%. Las estrategias incluyen la amplificación del gen FVIII por la acción de la reacción en cadena de la polimerasa seguida de la detección de la mutación por diferentes pruebas como la prueba de amplificación de múltiples ligados.⁶ La inversión 22-A del intron F8 está presente en cerca de la mitad de las familias con hemofilia severa, y puede ser detectado por *Southern blotting*, la inversión del 1 intron F8 está presente en el 2% al 3% de las familias con hemofilia aunque en familias caucásicas y asiáticas puede

estar presente en más del 7% y típicamente puede ser detectado por reacción en cadena de la polimerasa.⁶

El diagnóstico prenatal suele llevarse a cabo entre la semana 11-14 de gestación realizando una biopsia de las vellosidades corionicas bajo guía sonográfica y secuenciación posterior, el riesgo de pérdida del producto posterior al procedimiento es menor al 1%. Si la madre es portadora de hemofilia debe recibir tratamiento sustitutivo profiláctico del factor deficiente, de preferencia con factores recombinados, para reducir la posibilidad de infección especialmente por parvovirus.⁴ La amniocentesis se realiza en el segundo trimestre durante la semana 15-20 de gestación, se usa la reacción en cadena de la polimerasa y la hibridación *in situ*, ambas con especificidad y sensibilidad mayor al 94%. Un tercer procedimiento diagnóstico es medir los factores hemostáticos en sangre fetal obtenida por cordocentesis durante la semana 18 a 20 de gestación.⁴

Tan solo en el 10% de los pacientes con hemofilia son diagnosticados en el periodo neonatal. El patrón de sangrado en los pacientes neonatales con hemofilia es diferente al patrón de sangrado en los niños, la mayoría de ellos son iatrogénicos debido en la mayoría de las ocasiones por venopunciones.⁷ Es importante recordar que los factores de la coagulación no atraviesan la placenta y son sintetizados por el feto desde etapas muy tempranas del desarrollo. El sistema de coagulación del neonato es fisiológicamente inmaduro al momento del nacimiento.⁷

1.6 Manejo Terapéutico

El tratamiento profiláctico es aplicar preventivamente y regularmente el factor deficiente a un hemofílico. Se acepta como el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave y es la primera opción para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia. Protege contra la hemorragia y el deterioro articular al inducir un fenotipo moderado en un hemofílico grave, con lo cual el paciente logra una vida casi normal, actividad física aceptable, asistencia escolar regular y reintegración social. Algunas dificultades para generalizar su uso son el acceso venoso, su costo elevado y el apego del paciente.⁴

El inicio del tratamiento profiláctico ha sido objeto de debate por mucho tiempo, la recomendación de inicio de profilaxis es “temprana”, definiendo temprano como el segundo evento de sangrado articular o el primer sangrado significativo de tejidos blandos. Se inicia la profilaxis con una infusión semanal, debe incrementarse la frecuencia de infusiones después de cada sangrado articular o muscular hasta un

máximo de tres infusiones para los pacientes con hemofilia A y dos infusiones semanales para los paciente con hemofilia B.⁸ La eficacia del inicio temprano de la profilaxis fue demostrada en dos estudios de cohorte abarcando 30 y 25 años, en los cuales se observó que el inicio de la profilaxis temprana y escalonada resulto en menor número de sangrados y lo más importante mostro mejoría clínica y radiológica de la funcionalidad articular.⁸

La dosis de inicio y el intervalo entre dosis en la profilaxis primaria es un tema de controversia. De acuerdo con la *World Federation of Hemophilia* (WFH), el régimen optimo es definido como el nivel de unidad por kilogramo de peso para mantener un nivel sanguíneo mayor a 0.01 U/dL, para logra dicho objetivo normalmente se requieren de 25 a 40 U/kg administradas tres veces por semana para los pacientes con hemofilia A y dos veces por semana en los pacientes con hemofilia B. Resulta lógico pensar que la profilaxis primaria debe continuarse en la vida adulta aunque deben considerarse ciertos factores antes de tomar la decisión, primero y mas importante la profilaxis tiene como objetivo prevenir las hemorragias articulares y con ello mejorar el pronóstico de la funcionalidad articular, sin embargo no revierte la artropatía, segundo el sangrado en los adultos esta menos relacionado en el nivel del factor en sangre, los niveles de 1% solo previenen los sangrados en el 54% de los pacientes comparado con el 90% presentado por los niños.⁹

La profilaxis secundaria tiene como objetivo retrasar la evolución de la artropatía. En algunos casos la profilaxis secundaria se utiliza por cortos periodos de tiempo, para disminuir la frecuencia de las hemorragias. En particular si existen articulaciones blanco.⁴

El primer tratamiento para la hemofilia consistía en la transfusión de sangre en 1840. en 1950 y 1960 los sangrados se trataban con plasma fresco congelado, en 1965 comenzó el tratamiento con crioprecipitados una fracción del plasma fresco congelado. Subsecuentemente la tecnológica permitió la separación del factor VIII y IX seco-congelado liofilizado. Desafortunadamente en 1970 y 1980 muchos pacientes con hemofilia fueron infectados con VIH y hepatitis C debido a derivados plasmáticos congelados. Para 1992 se logró la comercialización de proteínas recombinadas libres de patógenos sanguíneos para la hemofilia A y en 1997 para la hemofilia B.¹⁰

Desde entonces se han desarrollado diferentes productos recombinantes, sin embargo la mayor limitación es su vida media corta de 8 a 12 horas para el factor VIII y 18 a 24 para el factor IX, por lo que la administración frecuente es necesaria.¹⁰

En la tabla 2 se muestran esquemas de tratamiento de acuerdo con el sitio de sangrado.

Tabla 2 Esquema de tratamiento de acuerdo con el sitio de sangrado.

Tipo de hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel deseado	Duración (días)	Nivel deseado	Duración (días)
Articular	40-60% (20-30 U/KG)	1-2	40-60% (40-60 U/KG)	1-2
Muscular	40-60% (20-30 U/kg)	2-3	40-60% (40-60 U/kg)	2-3
Iliopsoas				
Inicial	80-100% (40-50 U/kg)	1-2	60-80% (60-80 U/kg)	1-2
Mantenimiento	30-60% (15-30 U/kg)	3-5	30-60% (30-60 U/kg)	1-2
SNC				
Inicial	80-100% (40-50 U/kg)	1-7	60-80% (60-80 U/kg)	1-7
Mantenimiento	40-60% (20-30 U/Kg)	8-21	30-60% (30-60 U/kg)	8-21
Cirugía mayor				
Pre-operatorio	80-100% (40-50 U/kg)	1 hora antes	60-80% (60-80 U/kg)	1 hora antes
Post-operatorio inmediato	60-80% (30-40 U/kg)	4-6	40-60% (40-60 U/kg)	4-6
Post-operatorio mediano	40-60% (20-30 U/kg)	7-14	30-50% (30-50 U/kg)	7-14

Tomado y modificado de: Garcia-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. Gac Med Mex. 2013;149:308-321

1.7 Generación de inhibidores

Una de las complicaciones más grave en el uso de remplazo de factores de coagulación es la generación de inhibidores. Un inhibidor es un anticuerpo IgG con alta afinidad que específicamente neutraliza la actividad procoagulante del factor en cuestión.¹⁰ Los inhibidores pueden ser categorizados en dos vías, los inhibidores de título y los de respuesta memoria. Los inhibidores de título es la capacidad del plasma de paciente de neutralizar el factor en plasma normal. Un respuesta

inhibitoria alta es considerada como mayor a 5 Unidades Bethesda y una respuesta inhibitoria baja es considerada de 0.6 unidades Bethesda a 5 unidades Bethesda.¹⁰

En los pacientes con hemofilia A severa, los inhibidores se forman en el 30% de los pacientes en los primeros 20 a 30 días posteriores a la exposición. Existen factores que influyen en la generación de los inhibidores y estos pueden ser divididos en factores propios del paciente y factores relacionados con el tratamiento, dentro de los factores relacionados con el paciente destacan la severidad de la hemofilia, la presencia de la mutación del gen F8, historia familiar de producción de inhibidores, ser de origen afroamericano. Dentro de los factores que intervienen en la generación de inhibidores dependientes del tratamiento destacan, numero de exposiciones, intensidad de las exposiciones, tipo de terapia recibida (derivados de plasma versus productos recombinados), edad de la primera exposición.¹⁰

El desarrollo de inhibidores está relacionado con el origen del factor que se administra, se estima que los pacientes que reciben derivados plasmático con 21% de incidencia de desarrollo de inhibidores y 27% de incidencia en paciente que reciben concertados recombinantes.¹¹

En la hemofilia B severa la aparición de inhibidores ocurre con menor frecuencia que en los pacientes con hemofilia A severa la incidencia acumulada de aparición de inhibidores es de aproximadamente 4-5% y el 80% de ellos son respondedores altos. En paciente con hemofilia B no severa muy rara vez producen inhibidores (0.05 por 100 tratamientos por año). Los inhibidores en la hemofilia B además aparecen en promedio 9 a 11 días después de la exposición y la incidencia de aparición con factor recombinado y con derivados plasmáticos es equivalente.¹⁰

1.8 Impacto de los inhibidores en los pacientes con hemofilia

El desarrollo de inhibidores es un evento de suma importancia para los pacientes con hemofilia y sus familias. Usualmente los inhibidores aparecen durante los primeros 20 días de exposición en los pacientes no tratados previamente, este problema afecta principalmente a pacientes de edad preescolar y sus padres.¹¹

El desarrollo de inhibidores puede significar una reducción de la funcionalidad física y de la calidad de vida de pacientes con hemofilia. El costo promedio del cuidado de por cada paciente con inhibidores está estimado en 1 800 euros por mes.¹¹

1.9 Tratamiento en pacientes con inhibidores

El objetivo del tratamiento en paciente con inhibidores está enfocado en dos aspectos: el control de los sangrados, y la eliminación de los inhibidores. para la mayoría de los paciente con respuesta inhibitoria alta es necesaria la aplicación de concentrados de complejo activado de protrombina y factor recombinado activado VII.¹¹ La inducción de tolerancia inmune debe ser llevada a cabo por periodos largos con el fin de erradicar los anticuerpos inhibitorios, debe persistir la aplicación de concentrados de Factor VIII. El primer protocolo de inducción de tolerancia inmune “Bonn Protocol” fue desarrollado por Brackmann et al en 1977, este protocolo utiliza dos dosis diarias de FVIII (100IU/kg de peso dos veces al día) en combinación con concentrado de complejo activado de protrombina (50IU/ kg de peso dos veces al día).¹¹ Se realizaron dos modificación a este protocolo la primera es la utilización de plasmaféresis seguida de altas de dosis de factor VIII y el uso concomitante de ciclofosfamida e inmunoglobulina a esta modificación se le llamo el “Malmö Protocol” actualmente poco utilizado, la segunda modificación consiste en utilizar dosis baja de factor VIII (25IU/ Kg de peso cada tercer día) a esta estrategia se le llamo “Van Creveld Protocol”.¹¹

1.10 Epidemiología de la hemorragia intracraneal en pacientes con hemofilia

La hemorragia intracraneal es una causa importante de mortalidad y morbilidad en pacientes con hemofilia, las recurrencias y las secuelas tales como crisis convulsivas, retraso mental y déficit motor son frecuentes.¹² La incidencia de hemofilia-hemorragia intracraneal se estima en 0.0054 casos por año en todas las edades. En pediatría la prevalencia e incidencia es de 12% y 2% respectivamente, aproximadamente el 16% al 30% de las hemorragias intracraneales son hematomas subdurales.¹²

Las hemorragias pueden ocurrir en cualquier sitio desde los hematomas subdurales que son los más comunes y que presentan síntomas tardíamente en promedio 4 ± 2.2 días; pueden ocurrir también en el espacio subaracnoideo, hemisferios cerebrales, hemisferios cerebelosos, tallo cerebral. Las hemorragias subdurales y subaracnoideas tienen mejor pronóstico funcional que las hemorragias intraparenquimatosas; además existe un mayor riesgo de resangrado y crisis convulsivas en paciente con hemorragias intracerebrales¹³. Otras series reportan la hemorragia intraparenquimatosa como el sitio más frecuente de sangrado.¹⁴

1.11 Pronostico en paciente con hemofilia y hemorragia intracraneal

La hemorragia intracraneal es una complicación rara pero sería en los pacientes con hemofilia, la mayoría de las hemorragias intracraneales suceden en la edad pediátrica siendo el mayor factor de riesgo el trauma al nacimiento.^{14,15} Las secuelas neurológicas son comunes, los déficit motores pueden presentarse en el 59%, retraso en el neurodesarrollo 52%, y parálisis cerebral en el 45%, y hasta el 14% puede presentar más de un difícil neurológico severo. El desarrollo de crisis convulsivas puede presentarse en el 63%.

La edad en el momento de la hemorragia intracraneal es el factor identificable con mayor influencia en pronóstico neurológico los pacientes más jóvenes parecen tener un mayor riesgo de presentar secuelas posteriores a la hemorragia.¹⁵

2. JUSTIFICACIÓN

Aunque el estudio de la hemofilia a nivel mundial representa un tema de gran interés para la comunidad científica, son pocas las publicaciones que exponen las características clínicas, demográficas y quirúrgicas de los pacientes con diagnóstico de hemofilia y hemorragia intracraneal, representado esta última la complicación más grave y una causa frecuente de discapacidad; conocer y analizar las características demográficas clínicas y de imagen, de los pacientes diagnosticados con hemofilia y hemorragia intracraneal nos permitirá identificar en factores comunes entre los paciente y posibles factores de riesgo.

Actualmente desconocemos la presentación clínica, manejo terapéutico y quirúrgico de este tipo de enfermedad en la población pediátrica atendida en el Instituto Nacional de Pediatría, por lo que es necesario el estudio de la incidencia/epidemiología, los tipos de abordaje tanto quirúrgicos como clínicos subsecuentes; la descripción de la praxis clínico-quirúrgica de nuestra población pediátrica específica y conocer la relación respecto a la literatura mundial. Además, la generación de este tipo de evidencia aportará información para mejorar la toma de decisiones clínicas, terapéuticas y quirúrgicas.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil clínico, quirúrgico y epidemiológico de los pacientes pediátricos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, con hemorragia intracraneal y hemofilia?

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Describir la presentación clínica, quirúrgica y epidemiológica, de los pacientes pediátricos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, con hemofilia y hemorragia intracraneal diagnosticados en el lapso 01 enero de 2007 al 01 enero de 2017.

4.2 Objetivos Particulares

1. Describir el género, edad, lugar de origen más frecuente
2. Describir la presentación clínica (manifestaciones neurológicas: cefalea, vómito, paresia/plejía, convulsiones, alteraciones pares craneales, estado de vigilia, e hidrocefalia, localización del sangrado.
3. Conocer las diferentes técnicas quirúrgicas (tipo de intervención) y numero de cirugías, en el manejo de la hemorragia intracraneal.
4. Conocer el manejo complementario dado a los pacientes operados con hemorragia intracraneal y hemofilia (profilaxis con factor VIII y IX, dosis de factor previo a procedimiento quirúrgico y dosis de factor postquirúrgico)
5. Definir las características hematológicas de los pacientes con hemorragia intracraneal y hemofilia (severidad de la hemofilia, tratamiento profiláctico, tratamiento con factor de coagulación VIII y IX previo a tratamiento quirúrgico, dosis de mantenimiento post quirúrgico y valores de la biometría hemática pre y post quirúrgicos).

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Clasificación de la investigación

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal realizado en el Instituto Nacional de Pediatría.

5.2 Población de estudio

Población de 1 día hasta 18 años, con diagnóstico de hemorragia intracraneal y hemofilia diagnosticados en el lapso 01 enero de 2007 al 01 enero de 2017.

5.3 Métodos

En esta investigación en base a las variables de estudio, se diseñó una hoja de recolección de datos, esta nos permitirá obtener y estandarizar la información correspondiente a las variables propuestas. Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos diagnosticados con hemofilia y hemorragia intracraneal. La recolección, captura y verificación de los datos se realizará través de los médicos e investigadores; donde previamente se unificaron los criterios de captura. El análisis estadístico será de tipo descriptivo.

5.4 Criterios de inclusión

1. Pacientes de edad pediátrica (1 día a 18 años), atendidos en el Servicio Neurocirugía Pediátrica del INP;
2. Ambos sexos;
3. Con diagnóstico de hemofilia y hemorragia intracraneal.
4. Con seguimiento en revisión clínica por medio de la consulta externa.

5.5 Criterios de exclusión

Pacientes que, aunque inicialmente sean diagnosticados con hemorragia intracraneal y hemofilia no se puedan obtener todas las variable.

5.6 Criterios de eliminación

1. Pacientes que abandonaron la consulta o no acudieron a controles subsecuentes de consulta externa de Neurocirugía pediátrica en el INP.

5.7 Variables del estudio

Las variables y sus características utilizadas en el estudio son descritas en el siguiente cuadro.

Cuadro 1: Variables del estudio, clínico quirúrgico y epidemiológico de la población pediátrica con hemorragia intracraneal y hemofilia.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Unidad de Medición
Género	Nominal	Del latín <i>genus / generis</i> , agrupación de los seres vivos, según características que comparten entre ellos	1. Masculino 2. Femenino	Femenino, masculino
Edad actual	Cuantitativa	Del latín <i>aetas</i> refiere al tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Años, meses y/o días cumplidos	Años, meses, días
Localización de la hemorragia intracraneal	Nominal	Ubicación de la zona en la que se desarrolla la hemorragia intracraneal	1.Frontal 2.Temporal 3.Parietal 4.Occipital 5.Tallo cerebral 6. Espacio subaracnoideo 7.Ventricular 8.-Subdural 9.Epidral	1.Frontal 2.Temporal 3.Parietal 4.Occipital 5.Tallo cerebral 6. Espacio subaracnoideo 7.Ventricular 8.-Subdural 9.Epidral
Hemofilia tipo A	Nominal	Desorden hemorrágico recesivo ligado al cromosoma "X", que produce la ausencia o disminución de las funciones del factor de coagulación VIII	1 Presente	1Presente
Hemofilia tipo B	Nominal	Desorden hemorrágico que produce ausencia o disminución de la función del factor de coagulación IX	1 Presente	1 Presente
Severidad de la hemofilia tipo A y B	Nominal	Grado de funcionalidad del factor de coagulación tipo VII	1 Leve: actividad el factor de VII mayor al 5% y menor al 40% 2 Moderada: actividad del factor menor al 5% mayor al 1% 3 severa actividad del factor menor al 1%	1 Leve 2Moderada 3 Severa
TAC	Nominal	"Tomografía axial computarizada, conocida por las siglas TAC o por la denominación escáner, es una técnica de diagnóstico utilizada en medicina. Tomografía viene del griego tomos que significa corte o sección y de grafía que significa representación gráfica. Por tanto la tomografía es la obtención de imágenes de cortes o secciones de algún objeto	Hallazgo en tomografía 1. Edema 2. Isquemia 3. Hidrocefalia 4. Presencia de masa intracraneal que desplaza estructuras en fosa posterior 5. Otro	Normal, Anormal Edema Isquemia Hidrocefalia Presencia de masa intracraneal que desplaza estructuras en fosa posterior No se realizó
Manejo neuroquirúrgico	Nominal	Manipulación de estructuras anatómicas de la	1. Drenaje total 2. Drenaje parcial	Presente, ausente

		cabeza, mediante instrumental quirúrgico, con la finalidad de realizar un tratamiento de las lesiones ocasionadas por la hemorragia intracraneal.		
Número de cirugías	Cuantitativa	Cantidad de cirugías	Cantidad	Escala 1 a 100
Cefalea	Ordinal	Dolor en la región de la cabeza	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
Vómito	Cuantitativo	Conocido como emesis, es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
Mareo	Nominal	Es un síntoma propio de las alteraciones del equilibrio, así como de otros trastornos, se refiere al malestar general; trae consigo palidez, cambio del ritmo cardíaco, sensación de náuseas y sudoración fría, pero no sensación de movimiento propio o del entorno	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
Estado de vigilia	Nominal	Estado fisiológico que indica reposo o estado de alerta	1 Normal entendimiento y vigilia preservada. 2 Obnubilación compromiso incompleto del conocimiento y vigilia se mantiene despierto pero desorientado. 3 Estupor estado de depresión completo de la vigilia del cual paciente puede ser despertado pero solo con estímulos intensos. 4 Coma constituye la depresión completa del estado de vigilia de la cual la paciente no puede ser despertado con ningún estudio.	1 Normal 2 Obnubilacion 3 Estupor 4 Coma
Ataxia	Nominal	Dificultad de coordinación de los movimientos, característica de una enfermedad neurológica	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
Alteración par craneal	Nominal	Anomalía en cualquiera de los pares craneales	1. Presente 2. Ausente	I Olfatorio II Óptico III Motor ocular común IV Patético V Trigémino VI Motor ocular externo VII Facial VIII Vestíbulo coclear IX Glossofarigio X Vago XI Accesorio espinal XII Hipogloso

Fuerza	Nominal	Es la capacidad de un músculo o un grupo de músculos de ejercer tensión contra una carga durante la contracción muscular.	<p>0 Ausencia de contracción</p> <p>1 Contracción visible o palpable</p> <p>2 Movimiento activo en todo el rango de movimiento sin vencer gravedad.</p> <p>3 Movimiento activo en todo el rango de movimiento venciendo gravedad.</p> <p>4 Movimiento activo contra gravedad y resistencia</p> <p>5 Movimiento activo contra gravedad y resistencia máxima.</p>		<p>0 Ausencia de contracción</p> <p>1 Contracción visible o palpable</p> <p>2 Movimiento activo en todo el rango de movimiento sin vencer gravedad.</p> <p>3 Movimiento activo en todo el rango de movimiento venciendo gravedad.</p> <p>4 Movimiento activo contra gravedad y resistencia</p> <p>5 Movimiento activo contra gravedad y resistencia máxima.</p>
Sensibilidad	Nominal	Capacidad por medio de la cual un organismo adquiere conocimiento de las modificaciones del medio que lo rodea, de su propia actividad y de sus efectos, permitiéndole a la vez protegerse de factores nocivos.	<p>0. normal</p> <p>1. alterada</p>		<p>0. normal</p> <p>1. alterada</p>
Crisis convulsivas	Nominal	Actividad eléctrica desorganizada en el cerebro que conlleva hallazgos físicos o cambios de comportamiento	<p>1. Presente</p> <p>2. Ausente</p>	<p>1. Generalizada</p> <p>2. Parcial</p> <p>3. Estado epiléptico</p>	Presente, ausente. Generalizada, parcial, estado epiléptico
Terapéutica de sustitución mantenimiento	Intervalo	Uso de factor VIII y IX de manera profiláctica	<p>1. Presente</p> <p>2. Ausente</p>	<p>1. Factor VIII</p> <p>2. Factor IX</p>	Numero de unidad administradas por unidad de tiempo
Terapéutica de sustitución pre quirúrgica	Intervalo	Uso de factor VIII y IX de manera profiláctica previo al tratamiento quirúrgico	<p>0 ausente</p> <p>1 presente</p>	<p>0 Factor VIII</p> <p>1 factor IX</p>	Numero de unidad administradas por unidad de tiempo
Terapéutica de sustitución post quirúrgica	Intervalo	Uso de factor VIII y IX de manera profiláctica posterior al tratamiento quirúrgico	<p>0 ausente</p> <p>1 presente</p>	<p>0 Factor VIII</p> <p>1 factor IX</p>	Numero de unidad administradas por unidad de tiempo
Días de estancia intrahospitalaria	Cuantitativo	Tiempo que el paciente pasa internado desde su ingreso	<p>1. Menos de 1 día</p> <p>2. De 1 a 4 días</p> <p>3. De 5 a 10 días</p> <p>4. Más de 10 días</p>		Menos de 1 día, de 1 a 4 días, de 5 a 10 días, más de 10 días
Defunción	Nominal	Muerte de una persona	<p>1. Presente</p> <p>2. Ausente</p>		Presente, ausente
			<p>3.</p>		

5.8 Ubicación del estudio

Esta investigación se realizará en conjunto con el investigador laboratorio de Neurociencias de la Torre de Investigación así como de Servicio de Neurocirugía del Edificio Hospital del INP.

6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE DATOS

El análisis estadístico de los datos obtenidos de forma retrospectiva corresponderá al análisis de las frecuencias simples y serán presentadas en proporciones; para las variables cuantitativas se presentarán las medidas de tendencia central (media \pm desviación estándar).

5.10 Consideraciones éticas

El estudio será conducido de acuerdo con los principios éticos originados en las guías de buenas prácticas clínicas (ICH y GCP), y en cumplimiento de los requerimientos regulatorios locales vigentes. Los datos recolectados durante la investigación serán estrictamente de carácter científico e informativo, manteniendo en todo momento la confidencialidad de los pacientes y de los profesionales de la salud involucrados.

6. RESULTADOS

De la revisión de expedientes referidos de pacientes diagnosticados con hemofilia (CIE-10 D66 Hemofilia A y D67 hemofilia B) fueron 179 de los cuales 97 tenían diagnóstico erróneo que representan el 54.1899%, 17(9.4972%) expedientes faltantes(en proceso de digitalización) y 69(38.5474%) expedientes con diagnóstico certero de hemofilia de los cuales 49(71.0144%) fueron de hemofilia A y 20(28.9855)% de hemofilia B (ver diagrama 1).

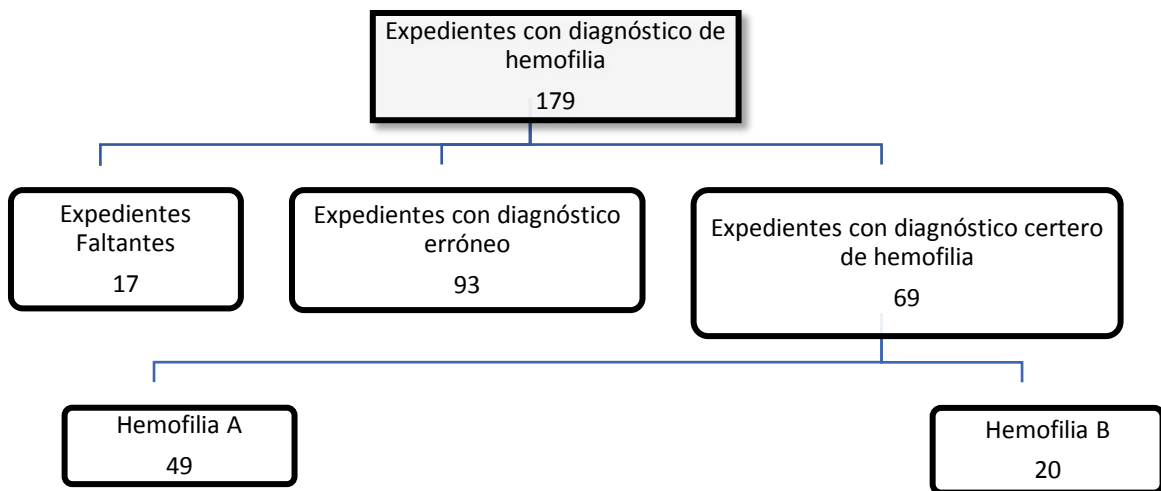
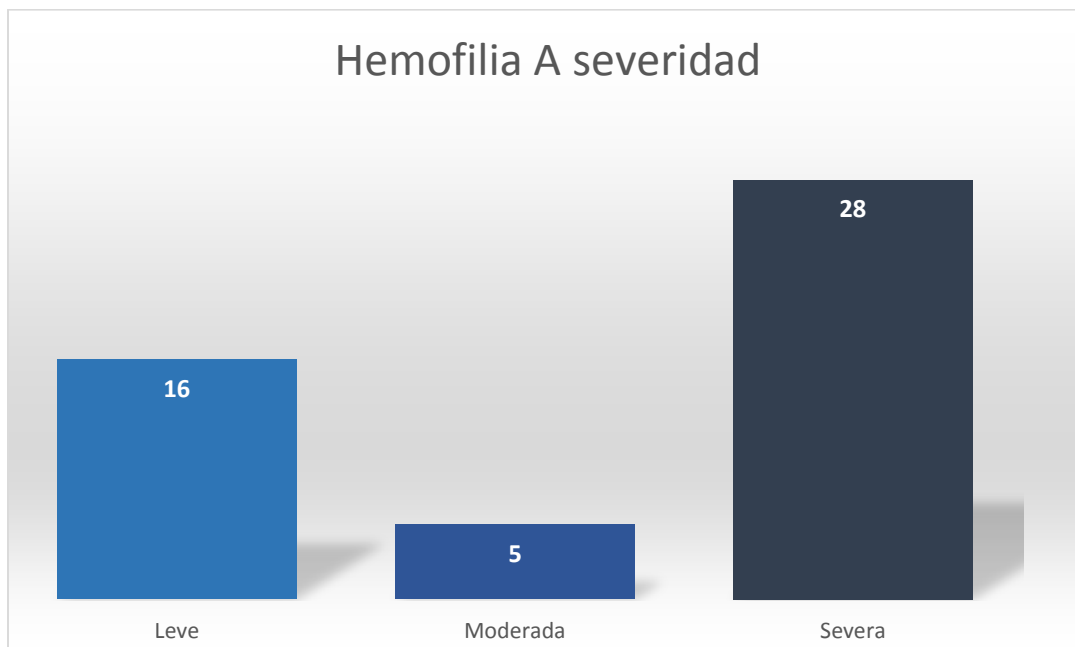


Diagrama 1. Diagrama de expedientes con diagnóstico de hemofilia.

Los pacientes con diagnóstico de hemofilia A (n=49), fueron categorizados por el grado de severidad de la siguiente manera: hemofilia A leve 16(32.6530%), con hemofilia A moderada 5(10.2040%) y hemofilia A severa 28(57.1428%), ver grafica 1.

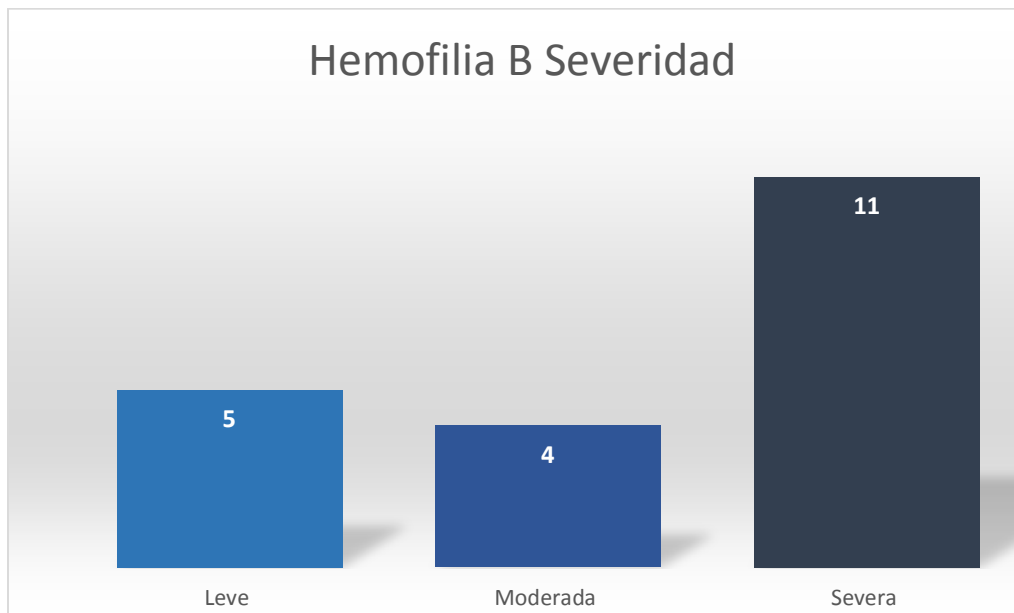


Grafica 1. hemofilia A clasificados por severidad.

Los pacientes con diagnóstico de hemofilia B(n=20) fueron clasificados de acuerdo con la severidad de la siguiente manera: hemofilia B leve 5(25%), hemofilia B moderada 4(20%), hemofilia B severa 11(55%), ver grafica 2.

Se identificaron 11 pacientes con diagnóstico de hemofilia y hemorragia intracraneal, (hemofilia A n=8) (hemofilia B n=3) representado el 15.94%, todos del sexo masculino, de los cuales tres presentaron dos eventos hemorrágicos (14 eventos hemorrágicos totales).

La edad media de presentación de la hemorragia fue de 46.5 meses con rango de 5 a 158 meses. El antecedente traumático estuvo presente en 10 pacientes (90.9090%). Se reporto 1 fallecimiento, el paciente desarrollo hemorragias bifrontales y fue sometido a craniectomía bifrontal y drenaje de hematoma presentado la muerte días después del evento quirúrgico. Los 11 pacientes fueron hospitalizados con una estancia media de hospitalización de 12.23 días con un rango de 2 a 47 días. Siete pacientes son originarios de Ciudad de México, 3 del Estado de México y 1 de Hidalgo.



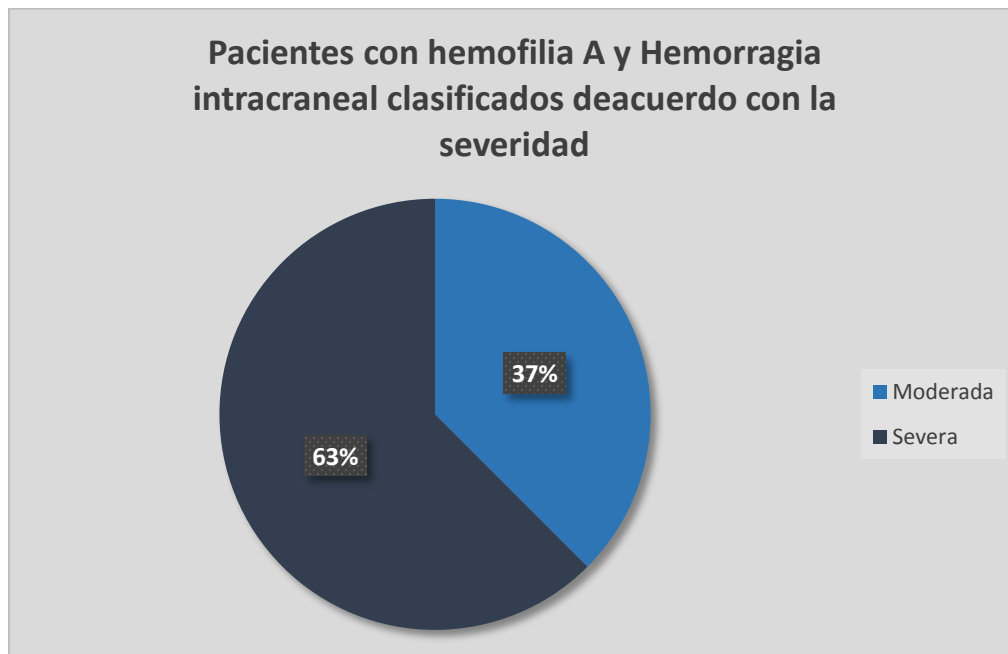
Grafica 2. Paciente con diagnóstico de hemofilia B clasificados por severidad.

El mecanismo de trauma más frecuente fue caída de su propia altura con 7, agente contundente 2, una caída de 1.5 metros(escalera), dos caída de 50cm(caída de la cama), y un paciente con hemorragia intracraneal espontanea en dos ocasiones. Ver gráfico 6.

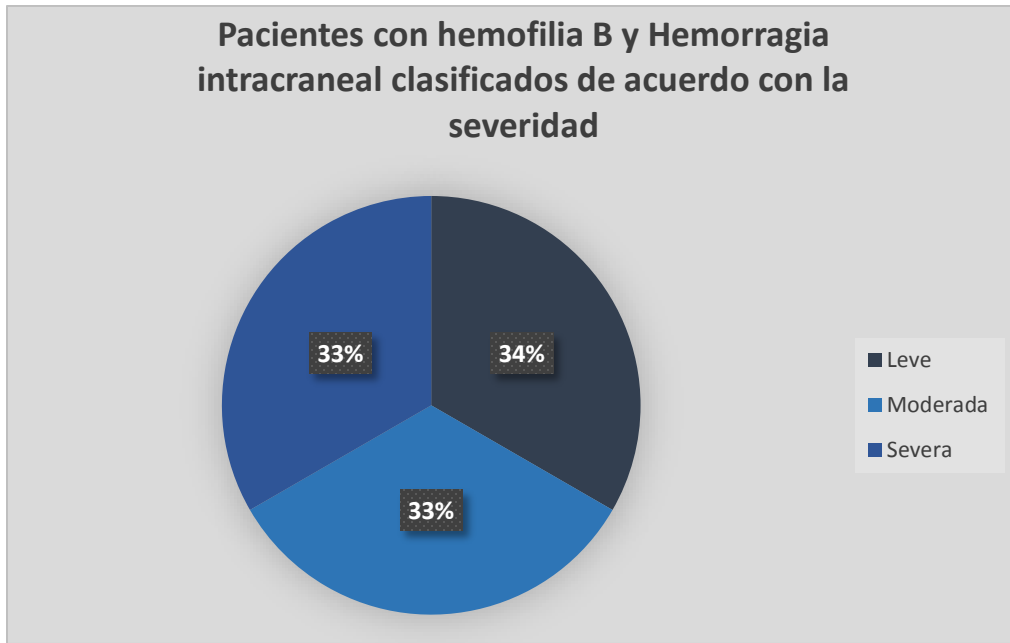
Los pacientes con diagnóstico de hemofilia A y hemorragia intracraneal (n=8) de acuerdo con la severidad se encontraron: con hemofilia A moderada y hemorragia intracraneal 3(37.5%) y con hemofilia A severa y hemorragia intracraneal 5(62.5%). Ver grafica 3.

El sitio más común de la hemorragia intracraneal fue subaracnoideo presentado en 5 pacientes (45.45%), en la tabla número 2, se especifica el sitio de sangrado y el procedimiento quirúrgico realizado los hallazgos agregados en la tomografía y la presencia de secuelas.

De los 11 pacientes con diagnóstico de hemorragia intracraneal y hemofilia 3 (27.2727%) de ellos tenían inhibidores positivos en sangre previo a la hemorragia intracraneal y dos de los cinco pacientes sometidos a cirugía desarrollaron anticuerpos inhibidores después del evento quirúrgico.



Grafica 4. Paciente con hemofilia A y hemorragia intracraneal clasificados según



Grafica 5. Pacientes con hemofilia y hemorragia intracranial clasificados de acuerdo con la severidad.

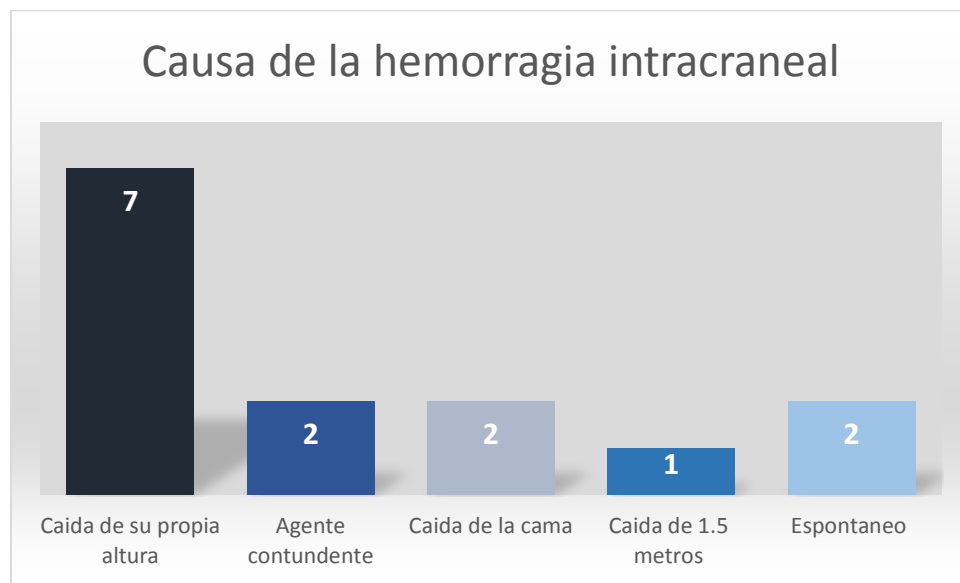


Grafico 6. Causa de la hemorragia intracranial (eventos hemorrágicos totales 14).

Tabla 2. Localización de la hemorragia, hallazgos agregados en la tomografía y procedimiento quirúrgico

Paciente	Numero de hemorragias intracraneales	Sitio de Hemorragia	Hallazgos agregados en la tomografía	Procedimiento Quirúrgico.
1	2	Subaracnoideo basal	Ninguno	Ninguno
1	2	Subaracnoideo basal	Ninguno	Ninguno
2	1	Subaracnoideo convexidad parietal derecha	Mega cisterna magna	Ninguno
3	1	Hemorragia intra parenquimatosa bifrontal	Edema cerebral bifrontal	Craniectomía descompresiva bifrontal
4	1	Hemorragia subaracnoidea basal	Ninguno	Ninguno
5	1	Subdural derecho	ninguno	Ninguno
6	2	Ventrículos laterales, hematoma subdural	Ninguno	Ninguno
6	2	Subaracnoideo basal	Ninguno	Ninguno
7	2	Hemorragia subaracnoidea basal, hematoma subdural parietal derecho, hematoma parenquimatoso parietal derecho, epidural derecho.	Ninguno	Ninguno
7	2	Hematoma Subdural derecho.	Edema cerebral difuso hemisférico derecho	Hemicraniectomia descompresiva fronto-temporo parietal derecha.
8	1	Hematoma epidural parietal derecho	Ninguno	Ninguno
9	1	Hemorragia parenquimatosa temporal y parietal derecha, hemorragia intraventricular en	Edema cerebral difuso hemisférico derecho	<u>Primer tiempo:</u> Craniectomía descompresiva fronto-temporo-parietal derecha,

		ventrículos laterales, hematoma subdural derecho, hematoma epidural derecho		drenaje de hematoma, colocación de ventriculostomía <u>Segundo tiempo:</u> retiro de ventriculostomía y colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal izquierda. <u>Tercer tiempo:</u> revisión valvular
10	1	Hematoma parequimatoso frontal, occipital parietal derecho.	Edema cerebral difuso	Hemicraniectomía descompresiva fronto-temporo-parietal derecha
11	1	Hematoma parenquimatoso frontal y temporal izquierdo, hemorragia intraventricular.	Ninguno	Craniectomía descompresiva izquierda.

Las secuelas posteriores a la hemorragia intracraneal se presentaron en 4 pacientes (36.3636%), debilidad motora en cuatro pacientes y uno presentó además epilepsia. (crisis convulsivas focales secundariamente generalizadas).

El sangrado estimado durante el procedimiento quirúrgico se presentó en un rango de 550cc hasta los 1710cc superando en todos los casos el sangrado permisible, requiriendo en todos los casos transfusión de hemoderivados.

Fue evaluado el estado clínico de los pacientes en los 14 eventos hemorrágicos, se valoró: el estado de alerta, taxia, alteración de pares craneales, fuerza (especificando la lateralidad de la deficiencia, la presencia de crisis convulsivas (focales, generalizadas, estado epiléptico), y las alteraciones de la sensibilidad (nociceptivo). En la tabla número dos se enuncian los hallazgos en el estado clínico de los once pacientes en los 14 eventos hemorrágicos.

Tabla 2 . Estado clínico de ingreso

Paciente	Evento hemorrágico	Estado alerta	Fuerza	Taxia	Pares craneales	Crisis convulsivas	Sensibilidad
1	1er	Normal	Normal	Normal	Normal	No	Normal
1	2do	Normal	Normal	Normal	Normal	No	Normal
2	Único	Normal	Normal	Normal	Normal	No	Normal
3	Único	Coma	No valorable	No valorable	3er par izquierdo	No	Ausente
4	Único	Normal	Normal	Normal	Normal	No	Normal
5	Único	Normal	Normal	Normal	Normal	No	Normal
6	1er	Normal	Normal	Normal	Normal	No	Normal
6	2do	Normal	Normal	Normal	Normal	No	Normal
7	1er	Normal	Normal	Normal	Normal	No	Normal
7	2do	Coma	No valorable	No valorable	3er par izquierdo	Generalizada	Alterada
8	Único	Normal	Normal	Normal	Normal	No	Normal
9	Único	Estupor	Normal	No valorable	3er par derecho	No	Normal
10	Único	Estupor	Paresia derecha	No valorable	3er par izquierdo	Generalizada	Alterada
11	Único	Obnubilado	Normal	Alterada	Normal	No	Normal

Se identificó la presencia de inhibidores previos a la hemorragia intracraneal en 3 pacientes (27.2727%) y 1 paciente (9.9009%) desarrolló anticuerpos inhibidores después de la hemorragia intracraneal.

7. DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio, la incidencia de hemorragia intracraneal en los pacientes con hemofilia en el Instituto Nacional de Pediatría diagnosticados en el lapso del 1 de enero de 2007 al 1 de enero de 2017, se reportaron 11(15.9420%)(n=69) pacientes con hemorragia intracraneal y hemofilia presentando 14 eventos hemorrágicos en total comparado con incidencia reportada

en la literatura mundial de 2% y prevalencia de 12 %¹⁴. La localización de la hemorragia intracraneal reportada como más frecuente varía según la serie citada, algunas lo localizan en el espacio subdural¹², otra series reportan el sitio más frecuente intraparenquimatoso¹⁴, en la serie reportada en el presente estudio el sitio con mayor frecuencia de sangrado fue el espacio subaracnoideo reportado en 6 de los 14 eventos hemorrágicos, representado 42%8571%.

El manejo conservador se sugiere como el manejo medica de elección en los pacientes con hemorragia intracraneal¹⁶, en nuestra serie 5(35.7142%) de los 14 eventos quirúrgicos requiere tratamiento quirúrgico de urgencias.

Las secuelas posteriores a la hemorragia intracraneal se presentaron en 4 pacientes (36.3636%), debilidad motora en cuatro pacientes y 1(9.0909%) presento además epilepsia. (crisis convulsivas focales secundariamente generalizadas). Según la literatura cita las secuelas motoras están presentes en el 59% y en desarrollo de crisis convulsivas en el 63%.

Se identifico la presencia de anticuerpos inhibidores previos a la hemorragia intracraneal en 3 pacientes (27.2727%) y 1paciente (9.9009%) desarrollo anticuerpos inhibidores después de la hemorragia intracraneal. Se reporta en la literatura el desarrollo de inhibidores en 21% en los pacientes con Hemofilia A. Para los pacientes con hemofilia B es de 4-5% aproximadamente⁹.

8.CONCLUSIONES

La población de estudio muestra características epidemiológicas similares a las reportadas en la literatura mundial, en cuanto sexo, causas de la hemorragia y desarrollo de secuelas. El manejo terapéutico coincide con el reportado en diferentes series siendo el manejo conservador el de elección para la población estudiada. Existen algunas diferencias respecto al sitio de más común de hemorragia, la edad de presentación de la hemorragia.

Conocer las características clínicas, epidemiológicas de los pacientes con hemofilia hemorragia intracraneal nos permitirá establecer áreas de oportunidad y generar estrategias para mejor la atención de los mismo y con ello modificar el pronóstico de los pacientes.

11. REFERENCIAS

1. Cho JY, Lee WS, Park YS, Lee SH, Koh JS. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Hemophiliacs with Intracranial Hemorrhage: A Single-Center, Retrospective Experience. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;32(4):488-493. doi:10.1007/s12288-016-0637-3.
2. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev.* 2013;27(4):179-184. doi:10.1016/j.blre.2013.06.002.
3. Carcao M, Moorehead P LD. Hemophilia A and B. *Hematol Basic Princ Pract.* 2012;6(1):2005-2007. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01776.x/full.
4. Garcia-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. *Gac Med Mex.* 2013;149:308-321.
5. Bricen F, Casas CP, David J. The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment : A Systematic Review. 2012. doi:10.1007/s12288-012-0209-0.
6. Tantawy AAG. Molecular genetics of hemophilia A: Clinical perspectives. *Egypt J Med Hum Genet.* 2010;11(2):105-114. doi:10.1016/j.ejmhg.2010.10.005.
7. Chalmers EA. Haemophilia and the newborn. *Blood Rev.* 2004;18(2):85-92. doi:10.1016/S0268-960X(03)00062-6.
8. Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. *Blood Cells, Mol Dis.* 2017. doi:10.1016/j.bcmd.2017.02.004.
9. Fischer K, Ljung R. PT SC Skåne University Hospital , Department of Paediatrics and Malmö Centre for Thrombosis and. *Blood Cells, Mol Dis.* 2017 doi:10.1016/j.bcmd.2017.02.004.
10. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet (London, England).* 2016;388(10040):187-197. doi:10.1016/S0140-6736(15)01123-X.
11. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C. Inhibitors in patients with haemophilia A. *Thromb Res.* 2014;134:S22-S26. doi:10.1016/j.thromres.2013.10.016.
12. Balak N, Kilic Y. Successful surgical treatment of a hemophiliac infant with nontraumatic acute subdural hematoma. 2007;68:537-540. doi:10.1016/j.surneu.2006.11.053.
13. Filatova I, Stratchko LL, Kanekar S. Central Nervous System Complications of Hemorrhagic and Coagulation Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(4):757-777. doi:10.1016/j.hoc.2016.03.003.
14. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, Torun YA. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. 2011:1963-1966. doi:10.1007/s00381-011-1519-5.
15. Disease VONW. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs ± a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). 1999:162-165.
16. Hospital QM, Kong H. The surgical management of intracranial hematomas in hemophiliac children. 1986:5-9.