



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

**“PREVALENCIA DE HEMORRAGIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON HEMOFILIA A GRAVE CON INHIBIDOR EN EL HOSPITAL DE
PEDIATRÍA UMAE CMNO”**

TESIS

Que para obtener el título de:
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Lydia Elizabeth González Pérez

INVESTIGADOR RESPONSIBLE:

Dra. Janet Margarita Soto Padilla.

COORDINADOR DE TESIS:

Dra. Rosa Ortega Cortés

Guadalajara, Jalisco. Junio de 2019



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.

IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES:

ALUMNO

Dra. Lydia Elizabeth González Pérez.
Residente de Hematología Pediátrica.
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO.
Av. Belisario Domínguez No. 735. Col. Independencia
CP. 44340. Guadalajara Jalisco.
Matricula: 99015954
Teléfono: 2225229947
Correo electrónico: gonzalezlydia88@gmail.com

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Janet Margarita Soto Padilla.
MNF Hematólogo Pediatra.
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO.
Av. Belisario Domínguez No. 735. Col. Independencia
CP. 44340. Guadalajara Jalisco.
Matricula: 11415274
Teléfono: 3316026537
Correo electrónico: sirenajanet@hotmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Rosa Ortega Cortés.
MNF Pediatra, Doctora en Ciencias Médicas, Jefatura de Educación en Salud.
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO.
Av. Belisario Domínguez No. 735. Col. Independencia
CP. 44340. Guadalajara Jalisco.
Matricula: 9951873
Teléfono: 36170060 ext. 32696,
Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com

ÍNDICE

I.	Resumen	4
II.	Marco teórico	7
III.	Justificación	20
IV.	Planteamiento del problema	22
V.	Objetivos	23
VI.	Material y métodos	24
	A) Tipo y diseño	24
	B) Universo y lugar de trabajo	24
	C) Cálculo muestral	24
	D) Criterios de selección	24
	E) Variables del Estudio	24
	F) Definición de variables	25
	G) Operacionalización de variables	26
	H) Desarrollo de estudio o procedimientos	26
	I) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos	26
VII.	Aspectos éticos	27
VIII.	Recursos, financiamiento y factibilidad	28
IX.	Cronograma de actividades	29
X.	Referencias bibliográficas	30
XI.	Anexos	32
	1 Hoja de recolección de datos (Cuestionario)	32
	2 Carta de Consentimiento informado	33
	3 Carta de confidencialidad y resguardo de la información	35

I. RESÚMEN

“PREVALENCIA DE HEMORRAGIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A GRAVE CON INHIBIDOR EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA UMAE CMNO”

ANTECEDENTES:

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del Factor VIII (Hemofilia A) o del Factor IX (Hemofilia B) de la coagulación, causado por un defecto en los genes localizados en el brazo largo del cromosoma X, los cuales codifican estos factores. Los hombres son los principales afectados y las mujeres, en la gran mayoría de los casos, solo son portadoras. La hemofilia tiene una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos. Según las estimaciones que surgen de las encuestas mundiales que realiza la Federación Mundial de Hemofilia cada año, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo es de aproximadamente 400.000 individuos. La hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia. El diagnóstico definitivo dependerá de la cuantificación del factor para demostrar la deficiencia de FVIII o FVIX. Es fundamental contar con un diagnóstico preciso de hemofilia para poder elaborar un plan de tratamiento adecuado.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la Prevalencia de Hemorragias en los pacientes pediátricos con hemofilia A grave con inhibidor en el Hospital de Pediatría UMAE CMNO.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Determinar los sitios más frecuentes de Hemorragia en los pacientes pediátricos con hemofilia A grave con inhibidor en el Hospital de Pediatría UMAE CMNO, que utilizan terapia con agente puente y/o inmunotolerancia.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizará un estudio retrospectivo descriptivo.

Universo y criterios de selección: Pacientes de 6 meses a 15 años 11 meses de edad con el diagnóstico definitivo de hemofilia A grave con inhibidor en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, para su evaluación de eventos de Hemorragia en un periodo de Enero de 2018 a Enero de 2019, ser derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, porcentaje de actividad del factor VIII menor al 1%, presencia de inhibidor, tratamiento con agentes puente o inmunotolerancia.

Las variables a incluir: Edad al diagnóstico del inhibidor, cuantificación inicial del inhibidor, última cuantificación de inhibidor, tiempo de evolución del inhibidor, eventos hemorrágicos en un año, dosis promedio de complejo coagulante protrombínico activado (aPCC) administrado, dosis promedio del factor VII (FVII) administrado, Edad, Peso, inhibidor de baja respuesta, inhibidor de alta respuesta.

La escala de medición: la edad por años, el peso por kilogramos, la respuesta al tratamiento mala, regular, buena y muy buena, número de hemorragias al año, inhibidor de alta o baja respuesta, agente puente utilizado (FVII, CPPa).

Para el Desarrollo del estudio: se identificarán pacientes pediátricos que cumplan con los criterios de de selección y se procederá a la revisión de expedientes clínicos para elaborar el cuestionario, donde se obtendrán datos como edad, fecha de diagnóstico, tratamiento utilizado, eventos de hemorragia por año, sitios de hemorragia, el uso de FVII y el aPCC. El cuestionario será analizado de acuerdo a las técnicas estandarizadas. Se procederá al análisis estadístico. Los datos serán obtenidos de la hoja de recolección de datos, capturados con el programa Microsoft Office Excel 2010. Los resultados se analizarán mediante el programa estadístico SPSS versión 23 para Windows y se presentarán en tablas y gráficos. Para estadística descriptiva se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión como mediana y/o rangos, media y desviación estándar de acuerdo a la distribución de los datos, así como frecuencias y porcentajes.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:

Se requiere de material de papelería, cómputo que serán cubiertos por investigador principal, asociado y revisores; los cuales son parte del equipo de investigación de la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO. La infraestructura propia de la unidad. No requiere financiamiento extra institucional.

EXPERIENCIA DEL GRUPO:

El equipo de investigación cuenta con la experiencia necesaria para llevar a cabo el presente trabajo, está formado por personas capacitadas en el tema a tratar, así como en la elaboración y revisión de estudios de investigación.

TIEMPO PARA DESARROLLARSE:

Desde el desarrollo del protocolo, recolección de la información y análisis estadístico se espera completar 12 meses.

II. MARCO TEÓRICO

La coagulación representa el cese fisiológico de la hemorragia, por medio de un mecanismo complejo que involucra un cambio de estado físico, de líquido a sólido con la formación de fibrina, y el enlace del coágulo en una malla insoluble. La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del Factor VIII (Hemofilia A) o del Factor IX (Hemofilia B) de la coagulación, causado por un defecto en los genes localizados en el brazo largo del cromosoma X, los cuales codifican estos factores. Los hombres son los principales afectados y las mujeres, en la gran mayoría de los casos, solo son portadoras.¹

La hemofilia tiene una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos. Según las estimaciones que surgen de las encuestas mundiales que realiza la Federación Mundial de Hemofilia cada año, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo es de aproximadamente 400.000 individuos. La hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia.²

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Moisés Maimónides (1135-1204): notable médico y filósofo judío, establece claramente, el patrón y tipo de la herencia de la hemofilia, en las leyes bíblicas y talmúdicas. Las manifestaciones de la hemorragia, como enfermedad, heredada por la madre y padecida por los hijos varones, se encuentran muy bien descritas en los libros sagrados de las leyes judías como en el Talmud de Jerusalén y en el Talmud Babilónico, en donde hacen referencias a la hemofilia mediante los eventos hemorrágicos graves, que pueden ocasionar la muerte: “Si una mujer circuncida a su primer hijo y éste muere (como consecuencia de la hemorragia por la operación) y un segundo hijo también muere, no se debe circuncidar a su tercer hijo”.³

La primera descripción moderna de la hemofilia se atribuye al doctor John Conrad Otto, un médico de Filadelfia que en 1803 publicó un tratado titulado “Recuento de una disposición hemorrágica existente en ciertas familias”, en el que describió claramente las tres características cardinales de la hemofilia, una tendencia hereditaria a las hemorragias en varones que podía ser transmitida a través de sus

hijas, quienes no eran afectadas, a sus nietos. Otto rastreó la genealogía de la familia de un paciente con hemorragias al que estaba estudiando, hasta una ancestra que vivió cerca de Plymouth, New Hampshire, a más de 500 km de distancia, casi 100 años antes.⁴ Las características de las hemorragias de la hemofilia, se describieron poco a poco, por los médicos europeos y norteamericanos, hasta establecer el término de hemofilia, en 1839, por el doctor Johann L Schönlein.⁵

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 intracraneal 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.⁴ Por esta razón la hemofilia ha sido frecuentemente llamada como “Enfermedad de los reyes” o “Enfermedad real”. La enfermedad se extendió a otras familias reales Europeas, el caso más conocido fue el de Tsarevich Alexei, el hijo del Zar Ruso Nicolás II. Hoy se sabe que la “Enfermedad real” en Europa fue Hemofilia B.³

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.⁴ En 1936, Arthur Patek, realizó un descubrimiento al demostrar que el plasma de un individuo sano corregía el tiempo de coagulación del plasma de un paciente con hemofilia y de esta manera, se convivió la idea de un factor anti hemofílico, en el plasma de los individuos sanos.⁴

Numerosos descubrimientos sucedieron en el siglo XX en todos los campos y la hematología no fue ajena a ello. Los estudios de la coagulación por los doctores Arman Quick, Kenneth Brinkhous, Rosemary Biggs, Douglas, Macfarlane, Landell 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.⁵

Alfredo Pavlovsky, postuló en 1947, la existencia de dos tipos de hemofilia, al demostrar que el plasma de un paciente con hemofilia acortaba el tiempo de la coagulación del plasma de otro paciente con hemofilia, así en 1952 Rosemary Biggs, Douglas y Mcfarlane informaron una enfermedad diferente a la hemofilia A y la denominaron hemofilia B o Enfermedad de Christmas.⁵

INTRODUCCIÓN

Es fundamental contar con un diagnóstico preciso de hemofilia para poder elaborar un plan de tratamiento adecuado. Puede considerarse la posibilidad de padecer hemofilia en casos de pacientes con antecedentes de Hemorragias, como aparición de hematomas durante la primera infancia; hemorragias “espontáneas” (hemorragias sin razón aparente o conocida), en especial en las articulaciones, músculos y tejidos blandos; hemorragia excesiva posterior a un traumatismo o una cirugía. Alrededor de dos tercios de los pacientes presentan antecedentes familiares de hemorragias.²

El diagnóstico definitivo dependerá de la cuantificación del factor para demostrar la deficiencia de FVIII o FVIX. La gravedad de las hemorragias por hemofilia por lo general guarda relación con el nivel del factor de coagulación, Leve; actividad del Factor VIII de 5 a <40%, Moderada; 1 a 5% de actividad de FVIII y Severa <1% de actividad del FVIII.²

El tratamiento de la Hemofilia es multidisciplinario, incluye administración del factor deficiente así como; educación al paciente y a su familia, manejo del dolor, terapia física y rehabilitación. La administración del Factor VIII puede ser a demanda; dependiendo de la severidad de la hemorragia, o incluir al paciente en profilaxis, ya que el objetivo de ésta es prevenir las hemorragias y la destrucción de las articulaciones para preservar las funciones músculo- esqueléticas normales.²

El desarrollo de inhibidores son reconocidos en la actualidad como la mayor complicación de la terapia de reemplazo de factor VIII, los cuales son resultado de una respuesta inmune compleja de origen multifactorial que involucra tanto a factores específicos de los pacientes como factores relacionados con el tratamiento.⁶ Antes

de la disponibilidad y adopción de la profilaxis, la artropatía ha sido la complicación más prevalente y costosa de la hemofilia. La artropatía hemofílica es causada por la hemorragia recurrente a nivel de las articulaciones resultando en artritis causada por cambios en los tejidos blandos con hipertrofia sinovial cargado de hemosiderina y consecuentes cambios osteocondrales de erosiones subcondrales, formación de quistes y pérdida de cartílago.⁴

GÉNETICA DE LA HEMOFILIA A

La Hemofilia A es una deficiencia del factor VIII de la coagulación, el cual es un trastorno congénito ligado al cromosoma X. La falta o reducción del FVIII da como resultado la pérdida de la hemostasia normal y se manifiesta con hemorragias espontáneas o inducidas según la gravedad de la enfermedad. En el modelo celular de la coagulación, el FVIIIa y FIXa forman el complejo tenasa, que activa al FX y finalmente conduce a la formación de fibrina a través de la activación de trombina. El fondo genético de la hemofilia está bien caracterizado por defectos genéticos en el gen del factor 8 (F8).⁷

El gen del F8 se encuentra en la porción distal del cromosoma X (Xq28) abarca 186kb y codifica un ARNm de 9kb, consiste en 26 exones y 25 intrones. Los intrones son de tamaño variable.⁷ El intrón 22 es el más grande y es de especial interés ya que la inversión en éste constituye la mutación más frecuente para el desarrollo de la hemofilia, así como también es un importante riesgo genético para el desarrollo de inhibidores.⁸ La inversión del intrón 22, se presenta aproximadamente en el 50% de los pacientes con Hemofilia A y cerca del 2 al 5% de los casos severos de hemofilia A transportan la inversión del intrón 1 y las mutaciones de "inversión cruzada", aproximadamente el 20% de estos pacientes son susceptibles de desarrollar inhibidores de anticuerpos que neutralizan la función del coagulante del factor VIII.⁹ En algunos casos de hemofilia, no existen antecedentes familiares de la enfermedad, y al menos el 30% de los casos de hemofilia son el resultado de mutaciones espontáneas (de novo). La mayoría de las mutaciones en estos pacientes ocurre en los dinucleótidos CpG en el gen del factor VIII.⁹

La hemofilia A en las mujeres es extremadamente rara, aunque se ha informado una descendencia femenina afectada de un padre hemofílico y madre portadora. La

hemofilia A puede aparecer en mujeres con anomalías cromosómicas X como el síndrome de Turner, mosaicismo cromosómico X y otros defectos del cromosoma X. Si el cromosoma X normal se inactiva desproporcionadamente ("inactivación X desequilibrada") en una mujer portadora, los niveles de Factor VIII pueden ser lo suficientemente bajos como para causar manifestaciones de hemorragia. Por lo general, estas manifestaciones son leves, pero pueden ser graves durante los procedimientos quirúrgicos o después de un trauma significativo.⁹

CLASIFICACIÓN DE LA HEMOFILIA A

La gravedad de la Hemofilia se clasifica en base a la actividad del Factor VIII.

(Cuadro 1).

GRAVEDAD	NIVEL DE FACTOR DE COAGULACION	EPISODIOS HEMORRAGICOS
Severa	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) o < 1 % del valor normal	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable.
Moderada	1 a 5 UI/dl (0,01 a 0,05 UI/ml) o 1 a 5% del valor normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
Leve	5 a 40 UI/dl (0,05 a 0,40 UI/ml) o 5 a <40% del valor normal	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes.

Cuadro 1. Relación entre la gravedad de las Hemorragias y el nivel del factor de coagulación.

El fenotipo hemorrágico guarda relación con el nivel del factor de coagulación. Las hemorragias se pueden presentar desde el inicio de la vida, sin embargo, algunos niños con hemofilia severa podrían no presentar síntomas hemorrágicos hasta que empiezan a caminar o correr. Los pacientes con hemofilia leve pueden ser asintomáticos toda la vida, o sangrar sólo con lesiones severas o en cirugías, y raramente tendrán problema articular; en la hemofilia moderada pueden presentar hemorragia ante lesiones menores, se describe aproximadamente 1 vez por mes, y pueden tener alguna articulación afectada; y los pacientes con hemofilia severa pueden tener hemorragias espontáneas, podrían sangrar con frecuencia de 1 a 2 veces por semana, y es característico el daño articular crónico (hemartrosis).²

Las hemorragias pueden aparecer en cualquier sitio anatómico y en relación al sitio de sangrado y la intensidad es la gravedad clínica, no obstante la característica

distintiva de la enfermedad es el sangrado articular o hemartrosis, ésta es la manifestación más frecuente, corresponde a un 70 a 80% de los eventos hemorrágicos, seguido en frecuencia por hemorragias musculares o de tejidos blandos y menos frecuentes otros sangrados incluyendo sistema nervioso central.²

DIAGNÓSTICO DE LA HEMOFILIA A

Es fundamental el diagnóstico temprano y preciso para poder llevar a cabo todas las medidas preventivas y abordaje terapéutico de manera oportuna. Los estudios publicados de forma observacional y las guías publicadas por la Federación Mundial de Hemofilia, establecen que el diagnóstico de la hemofilia debe efectuarse durante el primer año de vida. 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 primera fase deben realizar las pruebas de escrutinio con: Citometría hemática, tiempo de sangrado, tiempo de tromboplastina activada, tiempo de protrombina y tiempo de trombina. La segunda fase, se realiza cuando el tiempo de tromboplastina activada se encuentra prolongado y corrige con plasma fresco congelado, incluye la deficiencia de factor VIII de la coagulación. Los métodos para la determinación de factores deben ser coagulométricos o cromogénicos. La importancia del diagnóstico oportuno radica en la prevención de las complicaciones de la enfermedad mediante el tratamiento eficiente, ya que de lo contrario el riesgo es alto para el desarrollo de complicaciones graves, como la artropatía hemofílica.²

TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA A

En la época antes del tratamiento con sustitución de factor, la tasa de mortalidad en la Hemofilia era alta, secundaria a hemorragias intracraneales y otras hemorragias que comprometían la vida, estos pacientes rara vez vivían más de 10 años.¹⁰ El tratamiento de la hemofilia ha mejorado, con un enfoque preventivo y multidisciplinario, actualmente hay pacientes que cuentan con un tratamiento eficiente y se ha reducido en gran medida la presencia de complicaciones, logrando que puedan tener una buena calidad de vida y desarrollarse de forma prácticamente normal, con un bajo riesgo de discapacidad.¹¹

De acuerdo a las guías internacionales, es importante que se realice un expediente clínico completo al momento del diagnóstico para permitir el seguimiento integral. Los principales parámetros que deberían registrarse: fecha de nacimiento, género, peso, grupo étnico, grupo sanguíneo, historia familiar de Hemofilia e inhibidores, diagnóstico (tipo de hemofilia, severidad, genética y estado del inhibidor), edad al momento del diagnóstico, edad al primer episodio de hemorragia, edad al primer sitio de hemartrosis, edad del primer tratamiento, la edad de inicio de profilaxis. La edad de presentación y la frecuencia de la hemorragia están influidas por la gravedad de la afección.² Los objetivos del tratamiento moderno de la hemofilia se basan en la prevención de los eventos hemorrágicos, el tratamiento oportuno de las hemorragias agudas (menos de 2 horas), educación a la familia y al paciente sobre la enfermedad, los cuidados, el diagnóstico y el tratamiento oportuno de las complicaciones. La terapia de sustitución del factor coagulante es clave tanto en la prevención como en tratamiento de los eventos agudos.¹¹

La Federación Mundial de Hemofilia recomienda enfáticamente el uso de concentrados derivados de plasma sometidos a procesos de inactivación viral o concentrados recombinantes en lugar de crioprecipitados o plasma fresco congelado para el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos hereditarios de la coagulación.² Ante la ausencia de un inhibidor, cada unidad de FVIII por kilogramo de peso corporal que se infunda por vía intravenosa elevará el nivel plasmático de FVIII alrededor de 2 UI/dl. La vida media del FVIII es de 8 a 12 horas aproximadamente. Las hemorragias en los pacientes con hemofilia pueden producirse en diferentes lugares y cada una requiere un tratamiento específico, recomendación deseada y duración de la administración del FVIII según el sitio de hemorragia.² Además de la sustitución del factor coagulante es importante llevar a cabo otras medidas terapéuticas de apoyo de acuerdo al sitio de la hemorragia y la condición clínica.²

PROFILAXIS DE LA HEMOFILIA A

El tratamiento moderno con los concentrados liofilizados de los factores VIII y IX (1970), mejoró de manera muy importante el tratamiento y la calidad de vida de las personas con hemofilia ya que el manejo de los concentrados liofilizados

permitió el tratamiento en casa y dió inicio a la Profilaxis iniciada por Suecia. Con el auge del desarrollo tecnológico en 1970 y 1980, que permitieron la producción de los concentrados liofilizados de FVIII de mediana y alta pureza, recibieron profilaxis en casa, todas las personas con hemofilia de los países desarrollados.¹²

La profilaxis ha sido recomendada por la Organización Mundial de la Salud y La Federación Internacional de la Hemofilia desde 1994, la cual se define como la administración de factor deficiente antes de la presencia y prevención de hemorragias. 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 de vida.⁴ La clave de esta modalidad de tratamiento es mantener un nivel de actividad constante del factor coagulante superior a 1%, que cambia la severidad de la presentación clínica; se clasifica en primaria, secundaria y terciaria, de acuerdo a la presencia previa de sangrado, o daño articular.⁴

La profilaxis primaria es el tratamiento ideal, ya que esta consiste en la administración regular y continua que comienza a aplicarse ante la ausencia de una enfermedad articular osteo-cartilaginosa documentada, determinada mediante un examen físico y/o estudios con imágenes, y antes de que exista evidencia clínica de una segunda hemorragia en alguna articulación grande, a partir de los 3 años.² Las publicaciones más recientes señalan que la profilaxis debe iniciarse a más tardar inmediatamente o poco después de la primera hemorragia articular o muscular, con la edad media de algunas revisiones de 1 año 3 meses, ya que disminuye el riesgo de complicación esqueléticas y por consiguiente una mejor calidad de vida.¹³ La profilaxis secundaria es el tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse después de que se han producido 2 o más hemorragias en alguna articulación grande y antes del inicio de una enfermedad articular documentado mediante un examen físico y estudios con imágenes.² La profilaxis terciaria es el tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse a continuación del inicio de la enfermedad articular que se ha documentado mediante un examen físico y radiografías simples de las articulaciones afectadas.²

Existen distintos regímenes para inicio de profilaxis, varían de acuerdo al programa de cada país o de cada institución de salud. El protocolo de Malmö: 25 a 40 UI/kg por dosis administrada 3 veces por semana a los pacientes con hemofilia A. El protocolo de Utrecht: 15 a 30 UI/kg por dosis administrada 3 veces por semana a los pacientes con hemofilia A, y 2 veces por semana a los pacientes con hemofilia B. Sin embargo, se siguen muchos otros protocolos de profilaxis, incluso dentro de un mismo país, por lo que no se ha definido el régimen ideal. El protocolo deberá ser lo más individualizado posible, en función de la edad, el acceso venoso, el fenotipo hemorrágico, la actividad y la disponibilidad de concentrados de factor de coagulación, con el objetivo de iniciar oportunamente para evitar daño articular y otorgar mejor calidad a los pacientes con hemofilia.¹⁴

DESARROLLO DE INHIBIDORES.

El desarrollo de inhibidores se considera la complicación más grave de la hemofilia, y es consecuencia de la administración de factor coagulante exógeno que genera algún estímulo antigénico de la producción de anticuerpos anti FVIII o FIX, son anticuerpos tipo IgG que neutralizan la actividad coagulante de los factores. Se presentan en mayor frecuencia en hemofilia A con una incidencia de 10 a 30% para hemofilia A grave y del 5 al 10% de leve a moderada.² Las variaciones de riesgo entre los grupos raciales y étnicos han sido un hallazgo consistente en varios estudios, por ejemplo, la ascendencia africana y latina representa un mayor riesgo de desarrollo de inhibidor. Factores relacionados en el paciente incluyen la gravedad de la hemofilia, el tipo de mutación genética presente, raza, etnia, antecedentes familiares de inhibidores, el genotipo del antígeno leucocitario humano (HLA), la edad del paciente y edad de primera exposición al tratamiento. Otros factores incluyen exposiciones de riesgo, como cirugías, vacunación, número de exposiciones y los momentos pico de tratamiento. Los Inhibidores de FVIII suelen desarrollarse en la edad pediátrica con detección inicial después de una media de 14 a 16 días de tratamiento y rara vez después de 50 días de tratamiento. No se ha observado el desarrollo de inhibidores cuando se hacen cambios entre los diferentes productos. Las citoquinas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 10 (IL -10) o linfocitos T citotóxicos y cooperadores también muestran importancia.¹⁵

Respuesta inmune del factor VIII: La iniciación de una respuesta inmune y la formación de anticuerpos de alta afinidad hacia FVIII requiere endocitosis de la molécula infundida por células presentadoras de antígeno (APCs), por ejemplo, células dendríticas, macrófagos y/o células B, procesamiento intracelular en los endosomas, y presentación de péptidos derivados de antígenos a través de las moléculas de HLA de clase II en la superficie de células T CD4. En pacientes no tratados previamente la respuesta inmune tiene lugar presumiblemente a través de vías de células dendríticas, mientras que entre los pacientes con una respuesta inmune establecida, las células B parecen ser las células presentadoras de antígenos.¹⁵

Existe un riesgo de desarrollar inhibidor si previamente este ha sido identificado dentro de la familia. Estos hallazgos sugieren una predisposición genética para el desarrollo de anticuerpos inhibidores. Hay más de 500 mutaciones sin sentido reportados en los pacientes con hemofilia A las cuales predisponen al desarrollo de inhibidores, que se agrupan en el dominio A2 y los dominios C1-C2, por ejemplo, Arg593Cys, Asn618Ser, Asp274Gly, Arg2150His, Arg2159Cys, Trp2229Cys, parece que un cambio en la sustitución de aminoácidos aumenta el riesgo inhibitor. El gen polimórfico más consistentemente asociado con el riesgo inhibitor es el gen de IL-10, el cual parece ser un mediador inmune, con mecanismos que modifican la proliferación de células T, producción de citoquinas, proliferación de células Treg, proliferación y maduración de células B y acción sobre la APCs.¹⁵⁻¹⁶ Los inhibidores se clasifican de alta respuesta por arriba de 5 unidades Bethesda (UB) o de baja respuesta por debajo de 5 UB. Una unidad Bethesda se define como la cantidad de inhibidor necesaria para inactivar el 50% de FVIII. Los pacientes con inhibidores de baja respuesta pueden ser tratados con concentrados de FVIII a dosis convencionales o dosis mayores. En los casos de alta respuesta los concentrados de factores son típicamente ineficaces y se utilizan agentes con terapias de vía alterna, como complejo de protrombina activado o factor VII.¹⁷

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO EN HEMOFILIA

La mayoría de los pacientes con hemofilia A son tratados con terapia de reemplazo a base de FVIII utilizando ya sea derivado plasmático o productos recombinantes.¹⁸⁻¹⁹ Los derivados plasmáticos fueron los primeros productos disponibles comercialmente, los cuales derivan de grandes pools de plasma humano. La principal discusión hasta

la fecha ha sido su seguridad en cuanto a la transmisión de patógenos. Con el uso de nuevos métodos de inactivación y eliminación viral, la transmisión de patógenos de hepatitis B y C y el VIH han mejorado notablemente la seguridad. Hasta la fecha no se ha reportado transmisión de patógeno por productos recombinantes. Los factores recombinantes de primera generación contenían albúmina de suero humano o bovino, la segunda generación tenían estabilizadores no proteicos, pero todavía se utiliza pequeñas cantidades de material derivado de humano/animales, mientras que la tercera generación de Factor VIII carecen totalmente proteína bovina/humana. El Factor VIII puede ser "de dominio completo" o "dominio B suprimido", producido en riñón de hámster bebe o en células de ovario de hámster chino.¹⁸⁻¹⁹

Inducción de la tolerancia inmune (ITI): Se refiere a la exposición del paciente con el factor de manera regular, frecuente y prolongada con el objetivo de inducir la tolerancia inmune. ITI es actualmente el pilar del tratamiento para erradicar el inhibidor, particularmente en pacientes con hemofilia A grave. Los posibles mecanismos que inducen a la tolerancia incluyen, inhibición de la memoria en las células B e inducción de anergia en las células T. En general, ITI es exitoso en 70% de los pacientes con hemofilia A y 30% de aquellos con hemofilia B. Cuando se tiene éxito, los pacientes pueden volver a utilizar concentrados de factor para la prevención y tratamiento de los eventos de hemorragia.²⁰

En México, la mayoría de los pacientes con hemofilia reciben terapia a demanda, pero el número de nuevos pacientes que reciben profilaxis primaria o secundaria de acuerdo a las guías clínicas recientes está aumentando en los principales centros de atención de salud. Cuando los pacientes desarrollan inhibidores, son tratados con agentes de vía alterna (aPCC o FVII) de acuerdo con los criterios internacionales. En los últimos años, este tipo de terapia no era disponible en México de manera rutinaria, de forma alternativa, los pacientes con inhibidores eran tratados con dosis elevadas de factor VIII en bolo o infusión continua, y en algunas ocasiones aunado al uso de esteroides. Aunque este no es el tratamiento de elección en algunos casos la hemorragia se pudo resolver y en los casos en los que no había respuesta se utilizaba la terapia de vía alterna.²¹

A pesar de que la terapia de tolerancia inmune puede erradicar los inhibidores, este tratamiento es ineficaz en aproximadamente el 30% de los pacientes y puede ser

costoso. Por lo que el empleo de agentes de vía alterna, son bien tolerados y eficaces en la gestión de episodios hemorrágicos en pacientes con inhibidores. En la actualidad los productos disponibles para el tratamiento y prevención de los eventos hemorrágicos en pacientes con inhibidores son el FVII recombinante (FVII) y complejo coagulante protrombínico activado (aPCC). FVII recombinante promueve la hemostasia mediante la amplificación del factor tisular inicial siendo capaz de activar FX directamente sobre la superficie de las plaquetas activadas independientes de FVIIIa o FIXa. El aPCC contiene FII, FIX, FX, complejo de protrombinasa (FII-FXa) y una pequeña cantidad de FVII activado. Su mecanismo de acción no se comprende completamente, pero hay una fuerte evidencia de su efecto sobre la protrombina y el complejo de protrombinasa para el efecto hemostático. La variación en la respuesta al tratamiento y la falta de métodos validados para evaluar y monitorizar la respuesta del efecto hemostático en pacientes con inhibidores es incierto.²²

La profilaxis usando aPCC. En el estudio de Pro-FEIBA, realizado en pacientes >2años de edad con un inhibidor de alta respuesta y eventos hemorrágicos frecuentes, fueron tratados con la terapia de vía alterna y asignados al azar, en dos grupos. El primero tratado con profilaxis con aPCC a dosis 85 UI/kg 3 veces por semana y el segundo con tratamiento a demanda. Entre los 26 pacientes incluidos en el análisis, las hemorragias articulares se redujeron de 10.8 a 4.2 eventos en un período de 6 meses. Se observó pobre respuesta en un 38%. Los que presentaron buena respuesta a aPCC también demostraron mejoras en la calidad de vida.²²

Profilaxis usando FVII: Un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de 22 pacientes con hemofilia A e inhibidor de alta respuesta fueron asignados al azar para recibir FVII a dosis de 90 o 270 mg/kg /día durante un período de 3 meses. Durante los 3 meses los episodios de sangrado se redujeron de 5.6 a 3.0. Las hemorragias articulares se redujeron 61% al 41%. La calidad de vida también mejoró, así como las hospitalizaciones y días perdidos de la escuela o el trabajo. Actualmente, el uso de FVII o aPCC para la profilaxis durante ITI es reservado para los pacientes con hemorragia a pesar de un régimen de ITI de dosis alta y un título de inhibidor al inicio >10 UB. Una vez que el título del inhibidor cae a < 10 UB o cuando hay recuperación del factor medible, la indicación clínica para la profilaxis debe ser reevaluado.²²

Elección del agente. Tanto aPCC y FVII pueden reducir la frecuencia de los episodios de sangrado. La elección del agente dependerá de la situación clínica actual y la eficacia individual. Debido a que el aPCC contiene una pequeña cantidad del FVIII, que puede conducir a un aumento en el título del inhibidor, su uso se evita a menudo antes del inicio de la ITI. Dada la falta de eficacia de vista en algunos pacientes, en los estudios ProFEIBA y FENOC, la capacidad de respuesta de un paciente a un agente de vía alterna específico necesita ser evaluado y ajustado a las condiciones individuales de cada paciente. Por último, el tratamiento diario con FVII, dada su vida media más corta, es difícil y costoso cuando se usa durante períodos prolongados, lo que favorece una ventaja del aPCC comparado con el FVII en la profilaxis de rutina.²²

La eficacia de los agente puente continua siendo insuficiente y ambas opciones implican infusiones intravenosas frecuentes que dependen del acceso adecuado de las venas , por lo tanto se necesitan tratamientos más eficaces y menos gravosos. Emicizuman es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado bioespecifico que une al factor IX activado y al factor X para restaurar la falta de la función del factor VIII activado, que es necesaria para la hemostasia eficaz. Debido a su exclusiva estructura, no se espera que emicizumab se vea afectado por los inhibidores del factor VIII existentes o que induzca un nuevo desarrollo de esos inhibidores. En un estudio se Fase 1, no se presentaron eventos tóxicos que limitaran la dosis, con la administración subcutánea de emicizumab una vez por semana; dicho tratamiento redujo notablemente la tasa de episodios de hemorragia entre los participantes con Hemofilia A con inhibidor.¹⁵ El estudio de fase 3 evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética de la profilaxis subcutánea con emicizumab una vez a la semana en pacientes con hemofilia A con inhibidor. El objetivo primario era comparar las tasas de hemorragia entre los participantes que previamente habían recibido tratamiento episódico con agentes puente, que recibieron profilaxis con emicizumab, frente a los que no recibieron profilaxis. La tasa anualizada de hemorragia fue de 2.9 eventos con profilaxis con emicizumab contra 23.3 eventos sin profilaxis.²³

III. JUSTIFICACIÓN

La Hemofilia A es uno de los trastornos genéticos hereditarios más frecuentes debidos a la deficiencia del Factor VIII. Las personas que presentan los padecimientos tienen como la principal manifestación clínica hemorragias en cualquier sitio del cuerpo, preferentemente en articulaciones, y siendo las principales afectadas, las articulaciones mayores como rodillas, codos y tobillos (por orden de frecuencia). De acuerdo a la Federación Mundial de Hemofilia en el 2013 se estimó un total de 176,211 personas con hemofilia. En México hay un total de 4 776 pacientes con hemofilia de los cuales, 3 847 tienen hemofilia A; de éstos el 32% son menores de 18 años y 194 (5%) presentan inhibidor positivo.

La manifestación principal de los pacientes con hemofilia A son los eventos hemorrágicos y de estos el más común la Hemartrosis, que pueden ser fatales y condicionar discapacidad permanente en caso de no establecer una terapia oportuna y adecuada, siendo esto aún más complejo en el caso de pacientes con presencia de inhibidor, ya que los riesgos de morbilidad y mortalidad así como los costos de atención se incrementan de manera sustancial, causando un impacto no sólo en el paciente sino en sus familias, afectando de manera directa la calidad de vida. Por tal motivo en los últimos años se ha establecido un manejo específico e individualizado de los pacientes con hemofilia A e inhibidor, mejorando los eventos hemorrágicos y la calidad de vida

Actualmente, el tratamiento habitual para pacientes con Hemofilia A con un fenotipo hemorrágico severo son las infusiones profilácticas intravenosas de factor VIII de 2 a 3 veces por semana, sin embargo la exposición a los concentrados de factor VIII se asocia con el desarrollo de aloanticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII, lo cual origina que el factor de reemplazo sea ineficaz en el 30% de los pacientes con Hemofilia A. Los inhibidores causan complicaciones médicas y disminuyen la calidad de vida por predisponer a eventos hemorrágicos. Los tratamientos para la Hemofilia A en pacientes con un alto nivel de inhibidores ($> = 5$ unidades Bethesda por mililitro) incluyen erradicación con inducción de la tolerancia inmunológica y tratamiento episódico o profiláctico con agentes puente (factor VII activado recombinante o concentrado de complejo de protrombina activada). Con estos nuevos productos se ha reducido la frecuencia de eventos hemorrágicos sin embargo aun con

este tratamiento dirigido, la eficacia de los agentes puente continúa siendo insuficiente, además de que implica infusiones intravenosas frecuentes y alto costo para la institución.

La prevalencia de eventos Hemorrágicos en pacientes con Hemofilia A grave con inhibidor, nos permite evaluar la eficacia de los agentes puente, o bien la inmunotolerancia en ambos casos, por tal motivo la prevalencia de eventos hemorrágicos representa una herramienta útil para determinar la necesidad de tratamientos más eficaces y menos invasivos como el uso de anticuerpos monoclonales. Esto a su vez, debería reducir el costo de la atención para los pacientes con hemofilia A con inhibidor al optimizar el recurso terapéutico, disminuir los eventos hemorrágicos, prevenir la discapacidad secundaria y mejorar la calidad de vida.

Al ser la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, un centro de referencia en el Occidente de nuestro país, y contar con los recursos humanos y farmacológicos necesarios, así como pacientes con estas características, se plantea conocer la respuesta de cada paciente hacia las terapias de vía alterna por medio de los eventos hemorrágicos, lo cual aportaría información valiosa sobre el efecto del agente puente en la terapia de reemplazo.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Hemofilia A es uno de los trastornos genéticos hereditarios más frecuentes debidos a la deficiencia del Factor VIII. Los inhibidores causan complicaciones médicas y disminuyen la calidad de vida por predisponer a eventos hemorrágicos. La prevalencia de eventos Hemorrágicos en pacientes con Hemofilia A grave con inhibidor, nos permite evaluar la eficacia de los agentes puente, o bien la inmunotolerancia en ambos casos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la prevalencia de Hemorragias en pacientes Pediátricos con Hemofilia A grave con inhibidor en el Hospital de Pediatría UMAE CMNO?

V. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la prevalencia de Hemorragias en los pacientes Pediátricos con hemofilia A grave con inhibidor en el Hospital de Pediatría UMAE CMNO.

Objetivos Específicos

- 1) Determinar los sitios más frecuentes de Hemorragia en los pacientes pediátricos con hemofilia A grave con inhibidor en el Hospital de Pediatría UMAE CMNO, que utilizan terapia con agente puente y/o inmunotolerancia.

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

Por ser un estudio descriptivo no se considera la formulación de hipótesis.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Tipo y Diseño: Se realizará un estudio retrospectivo, descriptivo.

b) Universo de Trabajo: Pacientes pediátricos de 6 meses a 15 años 11 meses de edad con el diagnóstico definitivo de hemofilia A grave con inhibidor en UMAE Hospital de Pediatría CMNO, para su evaluación de eventos de Hemorragia. En un periodo de un año de Enero de 2018 a Enero de 2019.

c) Cálculo muestral:

- Es una muestra por conveniencia, en la cual se incluirán a todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A grave con inhibidor, dados de alta en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.
- La prevalencia es una proporción que indica frecuencia de un evento en un momento dado, la cual se denominará únicamente como prevalencia (p). Como todas las proporciones, no tiene dimensiones y nunca puede tomar valores menores de 0 o mayores de 1.
- El tamaño de la muestra se calculará con la prevalencia poblacional en un periodo de un año que comprende de Enero de 2018 a Enero de 2019.
- Por lo tanto no se conoce en forma precisa la población expuesta en el periodo de tiempo mencionado.
- Mediante la fórmula de prevalencia puntual.

$$\text{Prevalencia puntual} = Ct/Nt$$

Ct= número de casos existentes(prevalentes) en un momento o edad determinados.

Nt= número total de individuos en la población en ese momento o edad determinados.

d) Criterios de Selección

Criterios de Inclusión:

- Ser derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social
- Edad entre 6 meses a 15 años 11 meses
- Porcentaje de actividad del factor VIII menor al 1%
- Presencia de inhibidor

- Tratamiento con agentes puente o inmunotolerancia.

Criterios de no Inclusión:

- Hemofilia A leve o moderada
- Hemofilia A severa sin inhibidor
- Otras alteraciones de la coagulación asociadas con Hemofilia A severa con inhibidor

e) Variables de Estudio

- Edad al diagnóstico del inhibidor
- Cuantificación inicial del inhibidor
- Última cuantificación de inhibidor
- Eventos hemorrágicos por año
- Dosis promedio de complejo coagulante anti-inhibidor (aPCC) administrado
- Dosis promedio del factor VII (FVII) administrado
- Edad
- Peso
- Inhibidor de baja respuesta
- Inhibidor de alta respuesta

f) Definición de Variables

- **Edad:** Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento, (Años).
- **Peso:** Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades (Kilogramos).
- **Eventos de Hemorragia:** Cantidad de sangrados en determinado tiempo, (número de Hemorragias)
- **Inhibidor:** Anticuerpo presente contra FVIII (Alta respuesta y baja respuesta)
- **Agente Puente:** Agente bypassing que genera trombina sin necesidad de FVIII (FVII, CPPa)

g) Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	ESCALA DE MEDICIÓN	DESCRIPCIÓN	PRUEBA ESTADÍSTICA
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Media o mediana y DE o rangos
Peso	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades	Media o mediana y DE o rangos
Eventos de hemorragia	Cualitativa	Ordinal	Número de Hemorragias	Cantidad de sangrados en determinado tiempo	Numeros y porcentajes
Inhibidor	Cualitativa	Ordinal	1. Alta respuesta 2. Baja Respuesta	Anticuerpo presente contra FVIII	Frecuencia y porcentaje
Agente Puente	Cualitativa	Ordinal	1. FVII 2. cPPa	Agente bypassing que genera trombina sin necesidad de FVIII	Frecuencia y porcentaje

h) Desarrollo del Estudio o procedimientos

Se identificarán pacientes pediátricos que cumplan con los criterios de selección y se procederá a la revisión de expedientes clínicos para elaborar el cuestionario, donde se obtendrán datos como edad, fecha de diagnóstico, tratamiento utilizado, eventos de hemorragia por año, sitios de hemorragia, el uso de FVII y el aPCC. El cuestionario será realizado por el alumno responsable del protocolo de estudio.

i) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos:

El cuestionario será analizado de acuerdo a las técnicas estandarizadas. Se procederá al análisis estadístico. Los datos serán obtenidos de la hoja de recolección de datos, capturados con el programa Microsoft Office Excel 2010. Los resultados se analizarán mediante el programa estadístico SPSS versión 23 para Windows y se presentarán en tablas y gráficos. Para estadística descriptiva se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión como mediana y/o rangos, media y desviación estándar de acuerdo a la distribución de los datos, así como frecuencias y porcentajes.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

Con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se dará cumplimiento a los artículos 13 y 14, del título segundo y de acuerdo con el artículo 17 de la misma ley, se considera un estudio sin riesgo.

De acuerdo a los artículos 20, 21 y 22 en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se realizará carta de consentimiento informado. A pesar de que se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, como revisión de expedientes clínicos se contara con consentimiento informado.

Respetando la confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes. Se resguardará los documentos en electrónico con claves y contraseñas, el nombre de los pacientes se registrará con sus iniciales. En 5 años se eliminará archivo muerto electrónico y se quemará material físico.

El estudio se apega a los lineamientos de Las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización, los cuales se basan en la Declaración de Helsinki Finlandia en 1969 y sus actualizaciones; de la asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

El protocolo será sometido al Comité evaluador 1310, con sede en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia CMNO para su evaluación y registro.

VIII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Humanos

Investigadores participoantes en la elaboracion del protocolo, recolección y análisis de la información (Alumno, investigador responsable e investigador asociado).

Materiales

Hojas tamaño carta, bolígrafos, computadora, cuestionarios en hojas de papel, impresora. Software Microsoft Office, Windows XP (Word, Excel y Power Point).

Financiamiento o recursos Financieros

No se requiere financiamiento externo, todo el material requerido será proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

Infraestructura

Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con el personal hospitalario a evaluar de quienes se obtendrán los datos para la revisión y análisis de resultados.

Factibilidad

El estudio es factible ya que la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente cuenta con una población activa de personal clínico y no clínico suficiente para la muestra del presente estudio. Por lo cual se cuenta con todos los elementos tanto materiales como de recursos humanos para poder realizar el estudio.

XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Enero-febrero	Marzo-abril	Mayo-junio	Julio-agosto	Septiembre-octubre	Noviembre-diciembre
Revisión bibliográfica						
Elaboración de protocolo						
Revisión por el comité						
Recopilación de datos o trabajo de campo						
Codificación, procesamiento y análisis de información						
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados						

X. BIBLIOGRAFÍA.

1. Oskin SH, Nathan DG, editores. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed./ [edited by] Stuart H. Oskin [et al.]. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009. 1841 p.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
3. Schramm W. The history of haemophilia - a short review. *Thromb Res*. 2014;134:S4-9.
4. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017;129 (17):2368-74.
5. Franchini M, Mannucci P. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):24.
6. Wolfhart Kreuz, Carmen Escuriola Ettingshausen." Inhibitors in patients with haemophilia A". *Thrombosis Research*. 2014; 134; 22–26
7. Oldenburg J, Pezeshkpoor B, Pavlova A. Historical Review on Genetic Analysis in Hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(08):895-902.
8. Seck M, Costa C, Faye BF, Sy Bah D, Touré SA, Dieng N, et al. Molecular diagnosis of haemophilia A in patients from Senegal. *Haemophilia*. 2017;23(3):e225-7.
9. Kaushansky K, editor. *Williams hematology*. Ninth edition. New York: McGraw-Hill; 2016. 2 p.
10. Ling G, Nathwani AC, Tuddenham EGD. Recent advances in developing specific therapies for haemophilia. *Br J Haematol*. 2018
11. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia: FOLLOW-UP OF HAEMOPHILIA PATIENTS. *Haemophilia*. 2012;18(3):319-25.
12. Franchini M. The modern treatment of haemophilia: a narrative review. *Blood Transfus [Internet]*. 2013;
13. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia

- without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):1105-9.
14. Coppola A, Franchini M. Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. *Blood Transfus.* 2013;
 15. Jan Astermark. "FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance" *Blood*; 26 march 2015; Volume 125; Number 13; 2045-2051.
 16. D. W. Scott. "Inhibitors cellular aspects and novel approaches for tolerance". *Haemophilia.* 2014; 20; 80–86.
 17. Cindy A. Leissing, Tammueella Singleton and Rebecca Kruse-Jarres. "How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors". *Blood.* 2015; Volume 126; Number 2;
 18. Thierry Calvez, Herve Chambost, Segolene Claeysens-Donade. "Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A". *Blood.* 2014; Vol.124; number 23; 3398-3408.
 19. Berntorp E, Shapiro AD. "Modern haemophilia care". *Lancet.* 2012; 379(9824):1447-1456.
 20. H. Luna Zaizar, C. P. Beltran-miranda, M. Esparza Flores. "Thrombin generation as objective parameter of treatment response in patients with severe haemophilia A and high-titre inhibitors". *Haemophilia.* 2014; 20; 7-14.
 21. H. T. T. Tran, B. Sorensen, S. Bjornsen, A. H. Pripp. "Monitoring bypassing agent therapy a prospective crossover study comparing thromboelastometry and thrombin generation assay". *Haemophilia*; 2015; 21; 275–283
 22. Christine L. Kempton and Shannon L. Meeks. "Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia". *Blood.* 2014; Volume 124; Number 23; 3365-3372
 23. Johannes Oldenburg, M.D., Johnny N. Mahlangu, M.D., Benjamin Kim, M.D., Christophe Schmitt, Pharm. D, Michael U. Callaghan, M.D., et al. Tratamiento profilactico con emicizumab en hemofilia A con inhibidor. *The New England Journal of Medicine.* Vol 377; No 9; August 2017; 809-817.

XI. ANEXOS:

ANEXO 1.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
UMAE PEDIATRÍA CMNO**

**“PREVALENCIA DE HEMORRAGIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
HEMOFILIA A GRAVE CON INHIBIDOR EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA UMAE
CMNO”**

Clave de identificación: (Números ordinales) _____

Peso: _____

Edad: _____

Edad al diagnóstico de la hemofilia: _____

Edad al diagnóstico del inhibidor: _____

Cuantificación inicial de inhibidor: _____

Cuantificación del último inhibidor: _____

Inhibidor de baja respuesta: _____ Inhibidor de alta respuesta: _____

Eventos hemorrágicos por año: _____

Sitios de Hemorragia _____

Dosis promedio del aPCC utilizado en los eventos hemorrágicos: _____

Dosis promedio del FVII utilizado en los eventos hemorrágicos: _____

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN ELABORO LA ENCUESTA

Anexo 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

 <p style="text-align: center;"> INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD) </p>	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	“PREVALENCIA DE HEMORRAGIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A GRAVE CON INHIBIDOR EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA UMAE CMNO”
Patrocinador externo	No aplica
Número de registro:	
Lugar y fecha	UMAE Hospital de Pediatría CMNO, Departamento de Hematología Pediátrica, Av. Belisario Domínguez No.735. Esq. Salvador Quevedo y Zubieta. Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 36683000 Extensión 32621. Día_ de_____ del 2019
Número de folio del participante	
Teléfono de la participante	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>La Hemofilia A es uno de los trastornos genéticos hereditarios más frecuentes debidos a la deficiencia del Factor VIII. Tienen como la principal manifestación clínica hemorragias. La prevalencia de eventos hemorrágicos representa una herramienta útil para determinar la necesidad de tratamientos más eficaces y menos invasivos.</p> <p>Determinar la Prevalencia de Hemorragias en los pacientes pediátricos con hemofilia A grave con inhibidor en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.</p>
Procedimientos:	1.- Revisión de expedientes clínicos y recolección de los datos en un cuestionario
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Eventos de Hemorragia para evaluar el tratamiento administrado y determinar la necesidad de tratamientos más eficaces y menos invasivos
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados del estudio le serán entregados y explicados en su consulta médica.
Participación o retiro:	Se le informará que en caso de no querer participar o retirarse del estudio, la atención dentro del Instituto no se verá afectada, ya que su participación es voluntaria.
Privacidad y confidencialidad:	En caso de aceptar su participación voluntaria, se procederá a la revisión del expediente clínico, se otorgará un Folio a la hoja de registro de los datos con numero ordinal de esta forma su datos personales no serán revelados y estarán en un archivo tanto físico como electrónico el cual solo tendrán acceso los

	investigadores del proyecto y al termino del mismo se eliminarán de manera física y electrónica. Solicitamos su autorización para que los resultados puedan ser utilizados para publicación en revistas especializadas y en congresos relacionados a la enfermedad con propósitos científicos, sin dar a conocer ningún dato personal de su hijo(a).
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No Aplica, ya que solo se revisará expediente clínico, no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio
Beneficios al término del estudio:	Eventos de Hemorragia para evaluar el tratamiento administrado y determinar la necesidad de tratamientos más eficaces y menos invasivos
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Janet Margarita Soto Padilla. Hematólogo Pediatra.UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735. Col. Independencia CP. 44340. Guadalajara Jalisco. Matricula: 11415274, Teléfono: 3316026537 Correo electrónico: sirenajanet@hotmail.com
Investigador Asociado:	Dra. Rosa Ortega Cortés. MNF Pediatra, Doctora en Ciencias Médicas, Jefatura de Educación en Salud. UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735. Col. Independencia CP. 44340. Guadalajara Jalisco. Matricula: 9951873 Teléfono: 36170060 ext. 32696, Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com
Colaboradores:	Dra. Lydia Elizabeth González Pérez. Residente de Hematología Pediátrica. UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735. Col. Independencia CP. 44340. Guadalajara Jalisco. Matricula: 99015954, Teléfono: 2225229947 Correo electrónico: gonzalezlydia88@gmail.com
<p>Nombre y firma del padre o tutor</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> <p>Testigo 1</p> <p>Testigo 2</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx Clave: 2810-009-013	

ANEXO 3.- CARTA DE CONFIDENCIALIDAD Y RESGUARDO DE LA INFORMACIÓN.

Guadalajara, Jalisco. Junio de 2019



El C. Dra. Janet Margarita Soto Padilla (Investigador responsable), Dra. Rosa Ortega Cortés y Dra. Lydia Elizabeth González Pérez (colaboradores) del proyecto titulado **“PREVALENCIA DE HEMORRAGIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A GRAVE CON INHIBIDOR EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA UMAE CMNO”** con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a 26 de Junio de 2019 me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Nombre y Firma