



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

“ANÁLISIS DEL COSTO Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON HEMOFILIA A QUE RECIBEN EMICIZUMAB EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Brenda Lissette Ventura López

TUTORES:

Dra. Aida Máshenka Moreno González

Dr. José Antonio Orozco Morales

CIUDAD DE MÉXICO





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Ciudad de México, Febrero 2023

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**“ANÁLISIS DEL COSTO Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON
HEMOFILIA A QUE RECIBEN EMICIZUMAB EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ”**

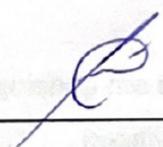
Aída Máshenka

TUTOR ACADÉMICO DE TESIS

DRA. AIDA MÁSHENKA MORENO GONZÁLEZ

JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TUTOR METODOLÓGICO DE TESIS

DR. JOSÉ ANTONIO OROZCO MORALES

MEDICO ADSCRITO A LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

A Dios, quien me dio la fuerza y la valentía para llegar hasta aquí.

A mi mamá, quien siempre confió en mí y que con su amor, paciencia y esfuerzo me ha permitido llegar a cumplir un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía.

A mi familia, quienes han sido siempre mi apoyo incondicional.

A mis compañeras y amigas hematólogas que me acompañaron en estos dos años, por compartir conmigo todos los buenos y malos momentos.

Mi profundo agradecimiento a mis maestras, quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pueda crecer cada día como profesional, gracias a cada una de ustedes por su paciencia, dedicación, apoyo y amistad.

Y finalmente a mis pacientes quienes me enseñaron a ser valiente y a ver el lado positivo de las situaciones más complicadas.

ÍNDICE

1. Antecedentes.....	1
2. Marco teórico.....	3
3. Planteamiento del problema.....	25
4. Pregunta de investigación.....	25
5. Justificación.....	26
6. Hipótesis.....	26
7. Objetivos.....	27
8. Métodos.....	27
9. Plan de análisis estadístico	30
10.Descripción de variables	31
11.Resultados	32
12.Discusión.....	37
13.Conclusión	41
14.Cronograma de actividades	43
15.Limitación del estudio.....	43
16.Referencias bibliográficas	44
17.Anexos.....	47

ANTECEDENTES

La hemofilia A es una enfermedad hemorrágica hereditaria por deficiencia de factor VIII (FVIII), el tratamiento estándar actual en los pacientes con hemofilia A es el tratamiento profiláctico sustitutivo con FVIII; alrededor del 30% de pacientes pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes frente al FVIII, lo que disminuye la eficacia de la infusión de factor VIII, y su presencia se relaciona con eventos hemorrágicos graves, mayor morbi/mortalidad, efecto negativo sobre la calidad, además de aumentar el costo del tratamiento, al requerir tratamiento con agentes puente como el factor VII activado recombinante (FVIIr) o concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa); recientemente se ha iniciado profilaxis con terapias de sustitución sin factor dentro de las cuales se encuentra el emicizumab, el cual es un anticuerpo recombinante humanizado de administración subcutánea, que imita la actividad del factor VIIIa; fue aprobado inicialmente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) indicado tanto para pacientes adultos como para pacientes pediátricos, en la profilaxis de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A grave con inhibidores frente al FVIII. Actualmente también ya se ha aprobado por parte de la EMA y la FDA con indicación para la hemofilia A grave sin inhibidores frente al FVIII; además se ha demostrado que el emicizumab reduce significativamente el número de episodios de sangrado, aunque no es útil en el sangrado agudo, y tiene como ventaja añadida su uso por vía subcutánea. Se han publicado diversos estudios que analizan el costo del tratamiento de la Hemofilia A con inhibidor utilizando diversas estrategias terapéuticas, pero no se encontraron estudios comparativos con emicizumab en México. La comparación con estudios de otros países es difícil de realizar al variar el peso corporal de referencia, número de episodios hemorrágicos, pautas terapéuticas, costo de los fármacos, aunque no son muy diferentes.

Cuando el paciente con hemofilia no recibe un tratamiento adecuado en cantidad y seguridad biológica, se pueden presentar limitaciones en las actividades diarias, continuas e inesperadas hospitalizaciones o visitas ambulatorias frecuentes; las cuales pueden provocar afectaciones dramáticas en la vida cotidiana de los pacientes pediátricos y por ende en su calidad de vida, causando elevado índice de

ausentismo de estos niños a la escuela debido al dolor y hemorragias, lo que implica un rendimiento escolar generalmente irregular y pobre desarrollo de las relaciones interpersonales con sus compañeros.

El estudio periódico de la calidad de vida relacionada con la salud es un indicador útil en los pacientes pediátricos que padecen este trastorno, ayudando a medir el impacto que puede tener sobre la calidad de vida.¹⁸

La calidad de vida, es un constructo que implica aspectos subjetivos y objetivos; y puede ser entendida como el bienestar del paciente dentro de su contexto de enfermedad o tratamiento; a pesar de no haber consenso con una definición universal del concepto, las definiciones operativas señalan como dominios más importantes: el estado funcional, el estado físico, psicológico y social, en ésta última área están implicadas las esferas familiar, escolar ó laboral.²¹

La investigación sobre la calidad de vida (CV) en niños y adolescentes con hemofilia es un área emergente en la evaluación de los resultados de la hemofilia. Una de las primeras herramientas de autoinforme es el instrumento Haemo-QoL, que es un conjunto de cuestionarios específicos de enfermedades y relacionados con la edad para medir la calidad de vida en niños y adolescentes con hemofilia.¹⁹ Otro de las herramientas utilizadas es el cuestionario de calidad de vida en pacientes pediátricos con hemofilia México (QoLHMex) test que surge en México, para responder a una necesidad planteada principalmente por la Federación de Hemofilia de la República Mexicana (FHRM), la cual fue creada con el objetivo de tener un instrumento específico para medir los niveles de calidad de vida de estos pacientes. Las características psicométricas que hacen del QoLHMex, un instrumento idóneo para medir la calidad de vida en pacientes pediátricos con Hemofilia son: su consistencia interna elevada, la correlación existente con un instrumento conocido en la literatura mundial como el EuroQoL, los niveles de consistencia interna de cada una de sus áreas y las correlaciones significativas entre cada una de ellas; la capacidad y sensibilidad que presenta el instrumento de detectar las diferencias que existen entre los diversos niveles de calidad de vida (bajo, medio y alto), y sobretodo, la sensibilidad a los indicadores de morbilidad.¹⁷

MARCO TEÓRICO

1. Generalidades

La hemofilia es un trastorno raro de la coagulación ligado al cromosoma X caracterizado por una deficiencia del factor VIII de la coagulación (FVIII) llamado hemofilia A ó factor IX de la coagulación (FIX) llamado hemofilia B. Las deficiencias de los factores son el resultado de variantes patogénicas en los genes F8 y F9 de los factores de coagulación.

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 considerando nacimientos y decesos. 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.¹

2. Historia

Las primeras referencias sugestivas de hemofilia datan del siglo II a.C., con descripciones en Babilonia de varones fallecidos tras una circuncisión. Sin embargo, se cree que la primera descripción moderna de hemofilia data de 1803 cuando el médico estadounidense John Conrad Otto, describió un trastorno hemorrágico hereditario en varias familias en las que sólo los hombres eran afectados con una transmisión a través de mujeres no afectadas. La palabra “hemofilia” parece haber sido documentado por primera vez en 1828 por los médicos alemanes Johann Lukas Schönlein y Friedrich Hopff, quienes describieron la condición en la tesis “Acerca de la hemofilia o la hereditaria predisposición a la hemorragia mortal”.³

En 1820 se describe por primera vez el patrón de transmisión genética a través de mujeres no afectadas a sus hijos varones. La hemofilia se ha llamado “la enfermedad de los reyes”, ya que varios miembros de la familia real europea estaban afectados por la condición. La reina Victoria de Inglaterra (1837-1901) fue portadora de hemofilia B y se lo heredó a su hijo Leopoldo, quien tenía sangrados

frecuentes y murió de una hemorragia cerebral a los 31 años. La condición se extendió a otras familias de la realeza en Alemania, España y Rusia a través de las hijas de la reina.³

En 1828 el médico Johann Lukas Schönlein, junto a sus estudiantes, realiza una publicación de un artículo sobre la predisposición al sangrado fatal. Sin embargo, fue en 1947 cuando se determinó la fisiopatología de la hemofilia gracias a las investigaciones de Pavlovsky y subsecuentemente de Biggs y colaboradores; cuyos estudios permitieron la clasificación actual de hemofilia A también conocida como hemofilia clásica, asociada a la deficiencia de factor VIII, y hemofilia B o enfermedad de Christmas relacionada con deficiencia del factor IX.

Avances del tratamiento.

A principios del siglo XX, no había forma de almacenar sangre y las personas con hemofilia que necesitaban una transfusión generalmente recibían sangre entera fresca de un familiar, logrando una esperanza de vida de 13 años.

Para 1926, el Catálogo del Cirujano General de EE. UU. contenía una sección completa sobre el uso de transfusiones de sangre para reemplazar los factores de coagulación faltantes. Los médicos descubrieron que los pacientes respondían rápidamente a las infusiones de plasma cuando se administraban inmediatamente después de sufrir hemorragias espontáneas en las articulaciones y los músculos.

En 1937, los médicos de Harvard, Arthur Patek y FHL Taylor, publicaron un artículo que describía la globulina antihemofilia que se encuentra en el plasma y podría disminuir el tiempo de coagulación en pacientes con hemofilia.

En 1965, la Dra. Judith Graham Pool, investigadora de la Universidad de Stanford, publicó un artículo sobre el crioprecipitado. En un gran avance, descubrió que el precipitado que quedaba al descongelar el plasma era rico en factor VIII. Debido a que el crioprecipitado contenía una cantidad sustancial de factor en un volumen más pequeño, podía infundirse para controlar hemorragias graves. Los bancos de sangre podrían producir y almacenar el componente, haciendo que la cirugía de emergencia y los procedimientos electivos para pacientes con hemofilia fueran mucho más manejables.²³

En la década de 1970, estuvieron disponibles concentrados en polvo liofilizados que contenían factor VIII y IX. Los concentrados de factor revolucionaron el cuidado de la hemofilia porque podían almacenarse en casa, lo que permitía a los pacientes “autoinfundirse” productos de factor, lo que disminuía los viajes al hospital para recibir tratamiento.

En Estados Unidos en 1973, la Fundación Nacional de Hemofilia lanzó una campaña para establecer la creación de una red nacional de centros de diagnóstico y tratamiento de la hemofilia. En la actualidad, existen alrededor de 141 centros y programas de tratamiento financiados con fondos federales en todo el país.

El desarrollo de la atención integral en los últimos 30 años ha mejorado en gran medida la calidad de vida de las personas con trastornos hemorrágicos, ayudándolas a tener vidas más independientes y productivas.²³

En México hace 30 años se fundó la Federación de Hemofilia de la República Mexicana (FHRM), la cual es una organización sin fines de lucro formada por y para personas con Hemofilia y otros trastornos hereditarios de la coagulación; con el objetivo de que las personas que se encuentran viviendo con hemofilia en México, tengan un tratamiento adecuado, independientemente de la institución de salud en la cual se atienden.

3. Epidemiología en México

La incidencia mundial de hemofilia A es de 1/5000 varones nacidos y de 1 en 30,000 para hemofilia B. Actualmente se calcula que existen 400,000 pacientes con hemofilia en el mundo; el primer reporte mundial con información demográfica de tratamiento y complicaciones de pacientes con hemofilia fue publicado en 1999 por la Federación Mundial De Hemofilia, bajo la denominación de Annual Global Survey que en la última publicación con datos del 2020 informó un total de 209,614 pacientes con hemofilia, en México se reportaron 5,852 pacientes: 4,825 con hemofilia A y 722 con hemofilia B, sin reporte de porcentaje de pacientes que se encuentran en profilaxis con FVIII; así mismo, se desconoce la cantidad de

pacientes que utilizan emicizumab en México ó el porcentaje de pacientes con inhibidores.⁴

De acuerdo al Registro Mexicano de Coagulopatías (RMC) de la Federación de Hemofilia de la Republica Mexicana (FHRM) existen 5,892 personas con hemofilia; siendo el 82% Hemofilia tipo A, el 12.3% de hemofilia tipo B y 5.04% Hemofilia sin tipificar.

En México la prevalencia general de inhibidores varía considerablemente entre centros hospitalarios; un estudio realizado en el año 2020 incluyendo 20 centros, con un total de 1,455 pacientes entre 0 y 84 años, de los cuales 83% tenían hemofilia A y 17% con hemofilia B; entre los pacientes con hemofilia A se informaron inhibidores en 97 de 1208 pacientes (8%), de los cuales el 8% tenían inhibidores de baja respuesta (< 5UB/mL) y 92% eran respondedores altos (>5UB/mL).²²

4. Cuadro clínico

Se debe sospechar hemofilia en individuos que presentan antecedentes de cualquiera de estos síntomas: fácil aparición de hematomas; sangrado espontáneo (sin aparente o razón conocida), particularmente en las articulaciones, músculos y tejidos blandos; sangrado excesivo después de un trauma o cirugía. Los primeros síntomas de hemorragias articulares en niños a una edad muy temprana son un indicador clave de la hemofilia grave.

Las personas con hemofilia leve podrían no necesariamente presentar hemorragias anormales o prolongadas hasta que experimenten un traumatismo grave o se sometan a una cirugía.

Las personas con hemofilia grave generalmente presentan hemorragias en articulaciones, músculos y órganos internos.

En recién nacidos y niños menores de 2 años con hemofilia grave, los tipos de hemorragias comunes abarcan los siguientes:

- Hemorragias intramusculares y en tejidos blandos
- Hemorragias relacionadas con un procedimiento médico (ej. Venopunción, colocación de línea central, circuncisión, punción de talón neonatal);
- Hemorragias mucocutáneas (ej.: oral, nasal)

- Hemorragia extracraneal

Algunos tipos de hemorragias pueden poner en peligro la vida y requerir atención médica y tratamiento inmediato, por ejemplo:

Hemorragias graves:

- Articulaciones (hemartrosis)
- Músculos, particularmente compartimientos profundos (iliopsoas, pantorrilla, antebrazo)
- Membranas mucosas de la boca, nariz y tracto genitourinario.

Hemorragias que ponen en peligro la vida:

- Intracraneal
- Cuello/garganta
- Gastrointestinal

4.1. Manifestaciones hemorrágicas.

El fenotipo característico de la hemofilia es la tendencia al sangrado; la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia generalmente se correlaciona con el grado de deficiencia del factor de coagulación. ¹

Las hemorragias más frecuentes son, por mucho, las hemartrosis (en las articulaciones de carga: rodillas, tobillos y codos), y le siguen los hematomas musculares superficiales y profundos. La hemorragia de la hemofilia suele ser tardía, es decir, no sigue inmediatamente a la lesión, sino que inicia unos minutos después del traumatismo; esto se explica porque el paciente tiene íntegra la hemostasia primaria.⁵

Las hemofilias se caracterizan clínicamente por una tendencia hemorrágica proporcional al grado de deficiencia del factor hemostático, aunque suele haber excepciones. El nivel funcional del factor deficiente permite clasificar la enfermedad en: grave (< 1% de la actividad), moderada (entre 1-5%) y leve (entre 5-40%). En la hemofilia grave, las hemartrosis inician generalmente en los primeros 2 años de vida como efecto del aumento de la movilidad y estrés articular. Las formas leves suelen transcurrir clínicamente silenciosas sin ameritar terapia de reemplazo de factor de coagulación, hasta que un evento traumático lo pone de manifiesto, ⁵

Los episodios hemorrágicos están relacionados con el nivel de factor de coagulación:

Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos
Grave	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) ó < 1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables.
Moderada	1-5 UI/dL(0.01-0.05 UI/mL) ó 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismo o cirugías menores.
Leve	5-40 UI/dL (0.05-0.4 UI/mL) ó 5-40% de lo normal	Hemorragias graves por traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes.

4.1.1. Hemorragia articular

Los pacientes a menudo sienten la presencia de una hemorragia en una articulación como un aura, descrita como una sensación de hormigueo y tensión dentro de la articulación que precede a la aparición de signos clínicos. La hemorragia en una articulación (hemartrosis) se define como un episodio caracterizado por una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas:

- Inflamación en aumento o sensación de calor en la piel que cubre la articulación,
- Dolor en aumento; o
- Pérdida progresiva del rango de movimiento ó dificultad para utilizar la extremidad, en comparación con el estado inicial

4.1.2. Hemorragia intracraneal

Todas las lesiones en la cabeza, presuntas o confirmadas, dolores de cabeza importantes, inclusive los que duran varias horas, y la somnolencia en algunas instancias, deberían tratarse como hemorragias intracraneales. Un fuerte dolor de espalda repentino podría ser síntoma de hemorragia en médula espinal.

4.1.3. Hemorragia en cuello y garganta

La hemorragia en cuello y garganta podría deberse a una patología, a un traumatismo local o una tos grave y podría presentarse con inflamación ó dolor. Esta constituye una emergencia médica porque puede dar lugar a la obstrucción de las vías respiratorias.

4.1.4. Hemorragia gastrointestinal/abdominal

La hemorragia gastrointestinal aguda puede presentarse como hematemesis, hematoquecia o melena,

Una hemorragia abdominal aguda puede presentarse con dolor y distensión y puede confundirse con diversos trastornos infecciosos o quirúrgicos. También puede presentarse como íleo paralítico.

4.1.5. Hemorragia renal

La hemorragia renal puede ocurrir de manera espontánea o después de una trauma. La hemorragia en el tracto urinario puede ser el primer signo de un tumor maligno en la vejiga principalmente en personas de edad avanzada.

Los síntomas pueden abarcar dolor e inflamación abdominal, dolor grave en costados y espalda y hematuria.

4.1.6. Hemorragia oftálmica

La hemorragia oftálmica es poco común a menos que este relacionada con un traumatismo o infección en el ojo.

4.1.7. Hemorragia oral

Las causas más comunes de una hemorragia en la boca son extracciones dentales, hemorragias gingivales (a menudo debido a mala higiene oral), y traumatismos.

La hemorragia en las encías es un signo de enfermedad gingival inflamatoria, y puede prevenirse y debe recibir tratamiento en personas con hemofilia.

4.1.8. Epistaxis

La epistaxis puede ocurrir debido a lesiones o irritación de la membrana mucosa nasal. Las personas con hemofilia pueden presentar hemorragias nasales frecuentes y prolongadas que podrían resultar, ya sea en molestias menores o eventos importantes que requieran atención médica hospitalaria.

4.1.9. Laceraciones y abrasiones

Laceraciones y abrasiones son hemorragias extensas causadas por cortes o rasguños superficiales o profundas en la superficie de la piel las cuales deberán recibir tratamiento inmediato.¹

5. Diagnóstico.

Los aspectos claves para el diagnóstico son la historia clínica con énfasis en antecedentes heredofamiliares y el patrón de herencia, la semiología de la hemorragia, la exploración física y los exámenes de laboratorio tanto de escrutinio como confirmatorios.⁵

El diagnóstico de la hemofilia se basa en los siguientes tres principios:

- Comprender las características clínicas de la hemofilia y la idoneidad del diagnóstico clínico;
- Usar pruebas de detección como el tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcialmente activado (TTPa) o pruebas de función plaquetaria para identificar la causa potencial del sangrado (teniendo en cuenta que los resultados normales de la prueba de detección no excluyen la posibilidad de que esté presente un trastorno hemorrágico clínicamente relevante); y
- Confirmar el diagnóstico mediante análisis de factores y otras investigaciones específicas como ensayos de coagulación cromogénicos y fluorogénicos.¹

Pruebas de detección

Pueden usarse el recuento plaquetario, TP y TTPa cuando se sospecha un trastorno de la coagulación. La sensibilidad de las pruebas tanto de TP como de TTPa a las deficiencias de factor se ve afectada por el tipo de reactivo utilizado.

La FMH recomienda que un TTPa dentro del rango de referencia no se utilice para descartar la presencia de hemofilia A.

Por tanto en base al resultado de las pruebas de detección es posible caracterizar parcialmente la categoría de trastorno de la coagulación:

Diagnostico posible	TP	TTPa
Normal	Normal	Normal
Hemofilia A o B	Normal	Prolongado

La prueba que mejor refleja la actividad de los factores VIII y IX es el TTPa, el cual se encontrará prolongado en los casos de deficiencia de factores VIII, IX, XI y XII.

Estudios de corrección

Las muestras de plasma que presenten resultados anormales en las pruebas de rastreo, es decir TP y TTPa pueden estudiarse con mayor profundidad a fin de determinar la causa de la anomalía mediante ensayos de mezcla.

En primer lugar, es importante verificar que el defecto del plasma de un paciente se corrige con plasma normal a fin de descartar la presencia de un inhibidor. Si la anomalía se corrige mediante el añadido de uno de los reactivos descritos (plasma normal, plasma envejecido, plasma adsorbido, plasma deficiente en factor VIII o IX) es muy probable que ese reactivo contenga la sustancia deficiente en la muestra de prueba. El plasma obtenido de pacientes con deficiencias graves aisladas (<1UI/dL) de factores VIII o IX resulta muy útil para los ensayos de mezcla. Cuando sea posible, se preferirá el uso de plasma deficiente en FVIII o IX en lugar de plasma envejecido y del plasma adsorbido.

Ensayos de factor

Se encuentran disponibles varios tipos de ensayos de FVIII, entre ellos ensayos de coagulación cromogénicos y fluorogénicos. Los ensayos de coagulación de una etapa basados en el TTPa son las técnicas más comunmente utilizadas en la mayoría de las regiones.

El plasma desprovisto de FVIII y FIX debe estar completamente desprovisto de FVII y FIX, respectivamente, es decir, debe contener <1UI/dL, y tener niveles normales de otros factores de coagulación.

En algunos casos de hemofilia A leve genéticamente confirmados muestran actividad normal cuando se utiliza un ensayo de una sola etapa para el diagnóstico, pero muestran actividad reducida en ensayos de coagulación cromogénicos y de dos etapas.

La FMH recomienda el uso tanto del ensayo de una etapa de FVIII como del ensayo cromogénico de FVIII:C en el chequeo diagnóstico inicial. Ambos ensayos deberían realizarse aún cuando el resultado de uno de ellos muestre actividad del FVIII dentro del rango normal.

- Ensayos de una etapa

El ensayo compara la capacidad de las diluciones del plasma estándar y plasma prueba para corregir el TTPa de un plasma que se sabe que es totalmente deficiente en FVIII pero contiene los demás factores de coagulación.

- Ensayos de coagulación de dos etapas

Este ensayo fue descrito por primera vez en 1955 y se basa en el principio que establece que la cantidad de FVIII presente en el sistema tiene un efecto limitante durante la coagulación de una mezcla de prueba que contiene FX, factor IX activado, fosfolípido, calcio y exceso de factor V. Las diluciones de plasma estándar y plasma de prueba adsorbidos se incuban con un reactivo combinado en la primer etapa, lo que genera factor Xa. En la segunda etapa, se añaden protrombina y fibrinógeno del pool de plasma normal, lo que permite la formación del coágulo. El tiempo de coagulación resultante depende de la cantidad inicial del factor VIII:C.

- Ensayo por método cromogénico

Se ha descrito un ensayo por método cromogénico modificado, resulta adecuado para el análisis de niveles muy bajos de factor VIII y se ha informado que el método de ensayo permite una medición exacta y precisa del factor VII en el rango de 0.1 a 2 UI/dL (0.1 a 2% de factor VIII).

En gran parte de los ensayos cromogénicos, aunque no en todos, la totalidad del factor VIII presente en la muestra es activada por la trombina. El factor VIII activado acelera la conversión del factor X a factor Xa en presencia de factor IX activado, fosfolípidos e iones de calcio. La actividad del factor Xa es evaluada mediante la hidrólisis de un sustrato p-nitroanilina específico del factor Xa.

El diagnóstico definitivo de la hemofilia y su clasificación se realizan midiendo el nivel funcional de FVIII o FIX; la mayoría de los pacientes tiene <30% de la función del factor en cuestión. La Organización Mundial de la Salud definió que una unidad internacional (UI) es la actividad del factor presente en 1 ml de plasma y dependiendo de la nomenclatura de cada lugar se puede expresar de manera equivalente como: 1 UI/dl, 0.01 UI/ml o 1%.⁶

Otra parte del diagnóstico incluye el abordaje prenatal. Generalmente, las familias con historia conocida de trastornos en la coagulación acuden a consejería médica y eligen hacer un diagnóstico prenatal en muestras de vellosidades coriónicas o líquido amniótico. Así mismo, se pueden realizar las pruebas posparto, tomando una muestra sanguínea del cordón umbilical.⁷

5.1. Clasificación

La gravedad de la hemofilia se clasifica de acuerdo con la actividad del nivel plasmático circulante en:

- Grave (<1UI/dL), quienes presentan sangrados espontáneos en músculos y/o articulaciones;
- Moderada (1-5 UI/dL) con episodios de sangrado espontáneo ocasional; sangrados prolongados con trauma menor o cirugía, y
- Leve (5-40 UI/dL) con episodios de sangrado severo con trauma o cirugía mayor, el sangrado espontáneo es raro.

Aunque esta clasificación fue descrita en primer lugar por Biggs y MacFarlane en 1958 y adoptado por White y col en 2001, continúa como la definición actual. Se reconoce que una limitación de esta clasificación es que no tiene en cuenta

la heterogeneidad clínica del fenotipo hemorrágico que se observa en individuos con hemofilia grave, o entre hemofilia A y B.⁹

6. Tratamiento

Es importante comprender que el objetivo principal sobre el cual se enfoca el tratamiento es evitar el daño articular a largo plazo y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Adicionalmente, el tratamiento está enfocado en prevenir y tratar las hemorragias reemplazando el factor de coagulación deficiente.

La base del tratamiento actual de la hemofilia A es la reposición del factor VIII, de modo profiláctico principalmente, en su defecto como tratamiento oportuno a demanda; este último consiste en la infusión a la brevedad del factor VIII en dosis suficiente de acuerdo a la severidad de la lesión.⁸

6.1. Profilaxis en hemofilia A

La profilaxis se define como el tratamiento por vía intravenosa de concentrado de factor en anticipación y para evitar el sangrado. Así definida, la profilaxis puede variar desde una sola dosis antes de la cirugía u otro sangrado anticipado, a la profilaxis a largo plazo iniciada en la infancia y continuada hasta la edad adulta.

La profilaxis primaria se inicia antes del desarrollo del daño articular, mientras que la profilaxis secundaria se inicia después del inicio del daño articular u otro sangrado significativo.²⁴

En un estudio realizado por Manco-Johnson y colaboradores se encontró que el mejor momento para comenzar la profilaxis va desde antes de la primera hemorragia en una articulación antes de los 1 o 2 años de edad hasta antes de la aparición de cinco hemartrosis. En este ensayo, la profilaxis se inició entre los 6 y los 30 meses de edad y se basó en la historia de hemorragia articular más que en la edad y fue eficaz para disminuir el sangrado y el daño articular después de hasta cinco hemartrosis.²⁵

La FMH propone una nueva definición de profilaxis basado en resultados, en lugar de dosis de productos terapéuticos o tiempo para el inicio del régimen de tratamiento: la administración regular de un agente o agentes hemostáticos con el

objetivo de prevenir sangrado en personas con hemofilia que les permite llevar una vida activa y lograr una calidad de vida comparable a la de las personas no hemofílicas.

Con el advenimiento de las innovadoras terapias de reemplazo sin factor, que en su mayor parte se puede administrar por vía subcutánea, la profilaxis se está redefiniendo como la administración regular de un agente hemostático para mejorar la hemostasia y prevenir eficazmente el sangrado en personas con hemofilia.¹

El objetivo de la profilaxis había sido convertir a una persona con hemofilia grave (nivel inicial de FVIII <1 UI/dL) a un fenotipo hemorrágico típico de la hemofilia moderada o leve manteniendo niveles de factor arriba de 1 UI/dL en todo momento. Actualmente reconociendo que con un nivel mínimo de 1%, los pacientes siguen teniendo riesgo de hemorragia, se prefiere lograr niveles objetivos mínimos más altos (3% a 5% o más).¹ En general, cuanto más altos sean los niveles de factor en todo momento, menor será la tasa de sangrado.

Por cada 1% de aumento en los niveles de factor de referencia hay una disminución en frecuencia de sangrado y cuando los niveles basales de FVIII están por encima 15 UI/dL (15%), el sangrado espontáneo es poco común.

La profilaxis se ha caracterizado según el momento en que se inicia y según su intensidad; de acuerdo a cuando se inicia la profilaxis la podemos clasificar en:

PRIMARIA: Profilaxis continua regular iniciada en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada por examen físico y/o estudios de imagen, y antes del segundo sangrado articular clínicamente evidente; y antes los 3 años de edad

SECUNDARIA: Profilaxis regular continua iniciada después de 2 o más hemorragias articulares pero antes del inicio de la enfermedad articular; posterior a los 3 o más años de edad

TERCIARIA: Profilaxis regular continua iniciada después del inicio de la enfermedad articular documentada, normalmente se aplica iniciada la edad adulta.¹

Ha habido varios enfoques con respecto a cómo iniciar profilaxis convencional con terapia de reemplazo de factor. Las dos formas principales (altas dosis de profilaxis y dosis baja escalonada) se diferencian principalmente en la frecuencia de

administración de concentrados de factor de coagulación (CFC) y menos en las dosis utilizadas.¹⁰

Todas las formas de profilaxis (dosis alta/intermedia/baja con CFC) o profilaxis con agentes de reemplazo sin factor) proporcionan beneficios superiores a la terapia episódica.

Profilaxis convencional de dosis alta y dosis intermedia, iniciada en etapas temprana en la vida, se han asociado con más del 90% de reducción en tasas de sangrado articular, tasas anualizadas de sangrado articular a 3 por año, y una reducción significativa en el deterioro de las articulaciones y enfermedad degenerativa de las articulaciones.

6.1.1. Tipos de profilaxis

El estándar de oro es el sueco, que utiliza FVIII 25-40 UI/kg 3 veces/semana o FIX 30-40 UI/kg 2 veces/semana; se inicia antes de 2 años de edad previo al inicio de las hemartrosis, y se mantiene toda la vida en dosis completas. Las cohortes alemana y holandesa consolidaron estos datos, aunque en Holanda se usan dosis menores (FVIII 20-40 UI/kg 2-3/semana y FIX 30-40 UI/kg 1-2/semana), ajustándolas a la tendencia hemorrágica.

Profilaxis con dosis altas y con dosis intermedias

El método de profilaxis con dosis altas implica la administración de, por lo general, 25-40 UI/kg por dosis, administrada cada tercer día o 3 veces a la semana (en el caso de concentrados de FVIII de vida media estandar), o dos veces por semana (en caso de concentrados de vida media prolongada) a fin de garantizar la protección contra hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento.

La profilaxis con dosis intermedias difiere de la profilaxis con dosis altas principalmente en que las dosis administradas son menores (15-25 UI/kg), pero generalmente con frecuencias de infusión similares.

Esquema canadiense

El grupo del Estudio canadiense de profilaxis de la hemofilia (CHPS) examinó la relación costo-efectividad de un régimen de profilaxis personalizado y de frecuencia escalonada. Esta forma de profilaxis es generalmente menos costosa que la profilaxis de dosis completa.

Los sujetos inscritos en este estudio fueron tratados con 3 pasos de tratamiento y criterios específicos para escalar. Todos los pacientes comenzaron con el paso 1, 50 UI/kg de peso corporal de concentrado de FVIII de vida media estándar recombinante (FVIIIr) administrado por vía intravenosa una vez por semana. Cuando se cumplían los criterios de aumento, los pacientes pasaban al paso 2 (30 UI/kg dos veces por semana), luego al paso 3 (25 UI/kg en días alternos o al menos 3 veces por semana). Después de una hemorragia importante en las articulaciones o en los tejidos blandos, el régimen de profilaxis se complementó con un programa de tratamiento episódico mejorado (a pedido), que consistió en una infusión de 40 UI/kg de FVIIIr en el momento de un episodio de hemorragia y dosis adicionales de 20 UI/kg en el primer y tercer día después del sangrado.²⁶

Esquema sueco tradicional

Establece el inicio de la profilaxis antes de la primera hemorragia articular, con una dosis de 25-40 UI/kg, 3 veces por semana.

Profilaxis individualizada (PK sueco)

Los regímenes profilácticos individualizados se adecúan a las necesidades de cada paciente; esto quiere decir que las personas reciben un régimen profiláctico adaptado a sus necesidades, en lugar de un régimen genérico que se administra a todos. Esto permite la posibilidad de asignar los concentrados de factor de forma más eficiente, de manera que no se desperdicien en pacientes que pudieran no requerir tanto, y que no se nieguen a pacientes que podrían necesitar más. No existe un parámetro único para evaluar el comportamiento o fenotipo hemorrágico de cada paciente. El índice o tasa anual de sangrado (TAS) representa un parámetro cuantitativo de medición de los eventos hemorrágicos y esta reconocido como un

indicador para evaluar la respuesta al tratamiento profiláctico combinándolo con estudios de farmacocinética del factor de coagulación administrado.¹

Profilaxis con terapias de sustitución sin factor

La terapia sin factor de reemplazo difiere de la terapia de reemplazo con factor de coagulación en que proporcionan hemostasia mediante un mecanismo diferente al reemplazo del FVIII. Al momento, la única terapia sin factor de reemplazo autorizada para el tratamiento de hemofilia A es el emicizumab. El emicizumab imita la actividad cofactor del FVIII y se administra por vía subcutánea.

La mayoría de pacientes con hemofilia A que cambiaron a terapia de reemplazo con emicizumab experimentan tasas anuales de sangrado bajo, con pocas hemorragias intercurrentes y mejoría subjetiva de la salud. Emicizumab es bien tolerado y efectivo en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores; además contribuye a prevenir el sangrado y permite que los pacientes con hemofilia A con inhibidores se sometan a procedimientos quirúrgicos.

Emicizumab

Es un anticuerpo monoclonal biespecífico que une el factor IX activado y el factor X para reemplazar la función del factor VIII activado faltante, restaurando así la hemostasia. A diferencia del FVIII, emicizumab difiere en su actividad, ya que no tiene un sistema de autocontrol y su efecto de activación es permanente. La administración subcutánea de emicizumab muestra un incremento proporcional en relación a la dosis entre 0,3 a 6 mg/kg una vez por semana. Cuando se administró una dosis semanal de 1 a 3 mg/kg, se observó una meseta en la concentración plasmática a partir de las 12 semanas. Con dosis semanales de 3 mg/kg se alcanzan niveles plasmáticos de emicizumab de 52,6 µg/ml a la semana 5; por tanto se ha establecido el uso de emicizumab a 3 mg/kg/semana subcutáneo (SC) durante 4 semanas, seguido de una dosis 1,5 mg/kg SC semanal²⁰; el tiempo promedio de absorción es 1.6 días y la biodisponibilidad absoluta de 1 mg/kg/dosis es de 80.4 - 93.1%. La vida media es aproximadamente de 27 días. Su eliminación se da a través de mecanismos proteolíticos y su efecto continúa hasta 150 días.¹¹

Estudios HAVEN

Estudios multicéntricos se diseñaron para evaluar el uso de emicizumab en personas con hemofilia A severa y se denominaron HAVEN.

Las diferentes líneas fueron: en pacientes mayores de 12 años con inhibidor (HAVEN 1) , en pacientes menores de 12 años (HAVEN 2), en niños y adultos sin inhibidor en dosis semanal (HAVEN 3) y en niños y adultos sin inhibidor en dosis cada 4 semanas (HAVEN 4).

En el estudio HAVEN 1 los pacientes en tratamiento con emicizumab recibían tratamiento a demanda ante eventos hemorrágicos con FVIIa o CCPa. ¹¹

El estudio HAVEN 5 demostró que las dosis de emicizumab a 1,5 mg/kg una vez a la semana y 6 mg/kg cada 4 semanas mejoró el control de las hemorragias en esta población de estudio y fue bien tolerado por la población.

Los datos del estudio HAVEN 6 indican que emicizumab tiene un perfil de seguridad favorable y es eficaz en la prevención de hemorragias en personas con Hemofilia A leve o moderada.

En todos los estudios HAVEN se observó una disminución marcada de la TAS y un porcentaje elevado de pacientes con cero sangrados.

Uno de los factores limitantes en la utilización de este fármaco es su elevado costo económico, la administración de emicizumab, comparada con los costos del tratamiento con FVIII en altas dosis y de los fármacos bypass, podría generar un incremento del 10% del costo directo bianual del tratamiento farmacológico del paciente, aunque también podría suponer una disminución de los costos de hospitalización y pruebas diagnósticas, por la notoria reducción de los episodios hemorrágicos.¹⁵

Siendo importante recalcar la disminución de los costos indirectos, concretamente, los costos derivados del ausentismo laboral provocado por la búsqueda de atención en caso de una hemorragia. Si bien es el componente que menos aporta al costo total (< 1%), es muy probable que se encuentre subestimado: en las entrevistas con los expertos clínicos, se puso de manifiesto que los pacientes evitan al máximo ser ingresados para recibir atención hospitalaria, sobre todo debido a que la base del

tratamiento es la corrección en los niveles del factor de coagulación deficiente y, dado el carácter crónico de la enfermedad, con frecuencia el paciente acude a la unidad médica exclusivamente para la búsqueda del factor. En este contexto, es posible pensar en escenarios en los que los pacientes no estén en condiciones de desempeñar sus actividades laborales pero tampoco acepten ser hospitalizados.

6.2. Inhibidores.

Los inhibidores en la hemofilia A son aloanticuerpos IgG contra el factor de coagulación VIII (FVIII) exógenos que neutralizan la función de los concentrados de factor de coagulación (CFC). Los inhibidores son detectados y cuantificados por el Bethesda modificado por ensayo Nijmegen.¹²

Alrededor del 30% de los pacientes con hemofilia A grave desarrollan anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII, lo que disminuye la eficacia de su infusión. La presencia de estos inhibidores se relaciona con eventos hemorrágicos graves, mayor morbi/mortalidad, efecto negativo sobre la calidad de vida, además de aumentar el costo del tratamiento.¹⁵

La presencia de un nuevo inhibidor debe sospecharse en cualquier paciente con hemofilia que no responde clínicamente al tratamiento de reemplazo de CFC, particularmente en pacientes que respondían anteriormente. Los inhibidores se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con hemofilia grave que en aquellos con hemofilia moderada o leve, y más comúnmente en pacientes con hemofilia A. La definición de un inhibidor positivo es un título de Bethesda de $>0,6$ unidades Bethesda (UB) para FVIII; un inhibidor de baja respuesta es un inhibidor < 5.0 UB, los cuales tienden a ser transitorios; mientras que un inhibidor de alta respuesta es un inhibidor ≥ 5.0 UB, estos tienden a ser persistentes y pueden caer o volverse indetectable después de un largo período sin exposición a CFC; sin embargo, aumentan de 3 a 5 días después de la reexposición a CFC.^{1;12-13}

Para pacientes con hemofilia A con inhibidores de FVIII que presentan una hemorragia aguda, la Federación Mundial de Hemofilia recomienda que el tratamiento debe basarse en si el inhibidor es de baja respuesta o de alta respuesta. El tratamiento de los pacientes con inhibidores gira en torno a dos principios básicos: erradicación del inhibidor y manejo de sangrado.

6.2.1. Opciones terapéuticas para pacientes con inhibidores del FVIII

Terapia de reemplazo de concentrados de factor (CFC).

Para inhibidores de baja respuesta se prefiere la terapia de reemplazo con CFC de FVIII para hemorragias agudas, si se lograrán niveles cuantificables de factor.

En caso de inhibidores de alta respuesta, para el tratamiento de hemorragias debe usarse la terapia con agentes puente (FVII activado recombinante y complejo protrombínico activado) y también han demostrado ser eficaces como profilaxis.

A menudo se elige FVIIa recombinante como agente puente de primera línea para pacientes con hemofilia A con inhibidores debido al riesgo potencial de anamnesis y reacción alérgica con CCPa resultante de pequeñas cantidades de FVIII.²⁷

Los dos principales agentes puentes son el factor VIIa recombinante (Novoseven) y el complejo protrombínico activado (FEIBA), que también contiene factores dependientes de la vitamina K (Factor II, VIIa, IX, X). Ambos agentes puente eliminan la necesidad del complejo de "tenasa" originado en la ruta intrínseca que activa el factor X.

El factor VIIa recombinante activa directamente el factor X, mientras que FEIBA proporciona precursores para el factor X, por lo que ambos agentes eluden a la ruta que requiere factor VIII. FEIBA se considera un agente de derivación eficaz que controla los episodios hemorrágicos, sin embargo conlleva a un riesgo de trombosis. Algunos pacientes pueden responder mejor a un agente que al otro, destacando la necesidad de individualizar la terapia; si la hemostasia no es satisfactoria con FVIIa o CCPa como agentes individuales, cada uno puede alternarse cada 6 horas.

6.2.2. Emicizumab

La terapia de sustitución de factor, emicizumab, se usa cada vez más para prevenir hemorragias en pacientes con inhibidores del FVIII. Este agente es efectivo para la prevención de hemorragias (profilaxis) en pacientes con hemofilia A con inhibidor, pero no está indicado para el tratamiento de hemorragias; fue aprobado inicialmente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA). Sin embargo, uno de los factores limitantes en la utilización de este fármaco es su elevado coste económico.

En los pacientes que reciben terapia sin factor para la profilaxis (emicizumab), la FMH prefiere el FVIIa recombinante en caso de hemorragia intercurrente al CCPa, debido al riesgo de microangiopatía trombótica cuando se usa CCPa con emicizumab.¹

Un aspecto importante es que como se demostró en ensayo de HAVEN 1 la mediana de sangrados fue significativamente inferior cuando se comparaba con el tratamiento a demanda con agentes bypass y se reproducen datos muy similares en estudios de estudio HAVEN 2, 3 y 4; teniendo en cuenta esto, se estarían evitando muchos costos indirectos asociados comparado con el resto de estrategias terapéuticas; por lo tanto además de aportar mejoras clínicas y calidad de vida a los pacientes con Hemofilia A, ofrece ventajas económicas en determinadas situaciones.

6.2.3. Inducción de la inmunotolerancia. (ITI)

La inducción de tolerancia inmunológica se considera el tratamiento estándar para la erradicación de inhibidores en pacientes con hemofilia A. ITI se refiere a la exposición frecuente y regular a concentrados de FVIII, a menudo en dosis altas durante el transcurso de varios meses para años, como método para inducir tolerancia. Después de una ITI exitosa, los pacientes son capaz de reanudar el uso de terapias de reemplazo de factor para la profilaxis y el sangrado agudo.

Los pacientes con títulos bajos e inhibidores de baja respuesta (<5 UB/mL) a menudo pueden continuar recibiendo terapia de reemplazo de factor, aunque en dosis más altas, para la profilaxis y el tratamiento de hemorragias. Este grupo de inhibidores puede incluir inhibidores transitorios que a menudo se resuelven dentro de los 6 meses. Los inhibidores de título alto se definen como aquellos con títulos de inhibidor de 5 UB/mL o más. En general, a los pacientes con títulos de inhibidores entre 5 y 10 UB/mL se les recomienda iniciar la ITI con dosis altas de FVIII lo antes posible. Tradicionalmente, el uso de agentes puente durante la ITI se ha reservado para pacientes con títulos de inhibidores superiores a 10 UB/mL y síntomas hemorrágicos persistentes a pesar de altas dosis de reemplazo de FVIII. Dado que la profilaxis con agentes puente antes del inicio de la ITI se ha vuelto más rutinaria, muchos la continúan con el inicio de la ITI.²⁷

7. Calidad de vida

La hemofilia también se considera una enfermedad crónica cuyas secuelas físicas se manifiestan con indicadores de morbilidad como los siguientes: limitación en las actividades diarias, inesperadas hospitalizaciones o visitas ambulatorias frecuentes; además este padecimiento requiere de cuidados específicos diarios, lo que conlleva a que no siempre las personas que la padecen puedan participar en actividades cotidianas ocasionando dificultad en su crecimiento y desarrollo integral.

En las últimas décadas, la investigación y los avances en el conocimiento y tratamiento integral de la enfermedad, han permitido que la calidad de vida de las personas que padecen hemofilia se eleve de manera considerable, lo que ha cambiado el concepto clásico de la hemofilia como una enfermedad crónica discapacitante.

La calidad de vida se conceptualiza como el bienestar resultante de una construcción personal (subjetiva), en la que interactúan múltiples dimensiones o subsistemas, como los esquemas valorativos, cognitivo-emocionales y de comportamiento en los que se relacionan las creencias, las actitudes, las prácticas espirituales, la dieta, el ejercicio físico y las pautas de comunicación familiar y social, lo cual proporciona como resultado una realidad dinámica y cambiante.

El concepto calidad de vida relacionado con la salud (CVRS) se introdujo al campo sanitario debido a que el bienestar de los pacientes es un importante punto a tomarse en cuenta en su tratamiento y en todo el proceso de salud y enfermedad. Por tanto la evaluación de la calidad de vida en un paciente, representará el impacto que la enfermedad, el diagnóstico, el tratamiento y la prognosis tengan sobre la percepción de su bienestar.¹⁷

En la atención de pacientes con hemofilia, se han realizado algunos cuestionarios de medición de calidad de vida en pacientes pediátricos como el cuestionario de calidad de vida en pacientes pediátricos con hemofilia México (**QoLHMex**), se elaboró en 3 formas, la forma A para niños de 4 a 7 años, la forma B para pacientes de 8 a 16 años y la forma P para padres, el último con la finalidad de corroborar las respuestas dadas por los pacientes; las 3 versiones tienen los mismos factores, solo que la redacción es de acuerdo con la edad del paciente; este cuestionario fue

desarrollado en el 2005 por un grupo de investigadores de la Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital Infantil de México Federico Gómez y de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, (FHRM), con el apoyo de pacientes, padres y trabajadores sanitarios (médicos, trabajadores sociales, psicólogos, enfermeras); con el objetivo de tener un instrumento específico para medir los niveles de calidad de vida de estos pacientes y desde entonces se ha venido perfeccionando.

El instrumento está constituido por 63 reactivos con diferentes subíndices, para un total de 162 ítems, con dos opciones de respuesta (Si y No) y cuenta con 13 dimensiones: concentración, autoestima, apoyo familiar, nivel de actividad, conocimiento sobre la enfermedad, riesgos, molestias físicas, sentimientos sobre la enfermedad, área social, área emocional, futuro, ausentismo escolar, y problemas articulares.^{17,18}

Otro de las herramientas ampliamente utilizada es el instrumento Haemo-QoL, que es un conjunto de cuestionarios específicos para la enfermedad relacionados con la edad para medir la calidad de vida en niños y adolescentes con hemofilia; fue desarrollado en el transcurso del proyecto **Haemo-QoL**, un proyecto transcultural europeo estudiado en seis países basado en la definición de salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el bienestar y la función percibidos por el paciente en los dominios físico, emocional, mental, social y conductual de la vida; fueron simultáneamente creado en seis idiomas de los socios del proyecto (holandés, inglés, francés, alemán, italiano y español); el Haemo-QoL es un cuestionario autoadministrado para niños en los rangos de edad de 4–7 años (I: 21 ítems), 8–12 (II: 64 ítems), 13–16 años (III: 77 ítems) así como para la calificación de los padres que contiene 9–11 subescalas (dependiendo del grupo de edad). Las pruebas psicométricas implicaron la examen de fiabilidad y validez. Las versiones de los tres grupos de edad del Haemo-QoL tienen aceptables valores de consistencia interna y confiabilidad de retest, como así como poseer suficiente discriminación y validez convergente; la versión completa de Haemo-QoL disponible para niños de tres grupos de edad y sus padres y está listo para su uso en la investigación clínica (<https://haemoqol.de>).^{16,19}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La hemofilia es un padecimiento que impone una carga económica y social considerable, no solamente para la persona que vive con hemofilia y su familia, sino también a las instituciones públicas que proporcionan servicios médicos a los pacientes; teniendo un mayor costo económico los pacientes con hemofilia A con inhibidores por las opciones terapéuticas utilizadas. Actualmente el uso de terapias de no reemplazo como el emicizumab implican un costo económico aún más elevado, sin embargo ha demostrado una notoria reducción de eventos anuales de sangrado con los consiguientes ahorros.

Por otro lado, los pacientes con hemofilia A pueden experimentar discapacidad crónica a temprana edad con restricciones físicas y psicológicas que afectan la calidad de vida, principalmente daño articular por hemartrosis recurrente; aunque actualmente no existe una cura para la hemofilia, existen tratamientos que permiten alcanzar niveles funcionales aceptables y una calidad de vida más alta. Siendo importante valorar la percepción de los pacientes y de sus padres respecto a los niveles de calidad de vida para conocer de primera mano cómo viven y de qué manera dan cuenta de las dificultades que afrontan.

Tomando en cuenta lo explicado anteriormente, para evaluar la calidad de vida de un paciente con hemofilia, se requiere de un instrumento especializado, dado que una prueba general no tendría en cuenta las necesidades y dificultades que tiene esta población; por lo que se utilizó el QoLHMex, cuestionario que fue desarrollado por un grupo de investigadores de la Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital Infantil de México Federico Gómez y de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es el impacto socioeconómico de los pacientes con hemofilia A que reciben emicizumab en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?
2. ¿Cómo es la calidad de vida en pacientes con hemofilia A que reciben emicizumab en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

La complicación más importante del tratamiento con hemofilia A es el desarrollo de inhibidores asociado con alta morbilidad así como un aumento de los costos, existen diferentes estrategias terapéuticas para estos pacientes, recientemente el anticuerpo monoclonal emicizumab se ha validado para profilaxis de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores, sin embargo este posee un mayor costo por lo que es importante analizar el impacto económico que éste conlleva; también es importante tener en cuenta que hay pocos estudios realizados para evaluar de manera confiable la calidad de vida de estos pacientes, y así considerar todas las repercusiones emocionales, conductuales y sociales que influyen decisivamente en la calidad de vida de los pacientes con hemofilia; ya que la calidad de vida, como objeto de estudio de la psicología y de las ciencias del comportamiento, es un componente central del bienestar humano y se relaciona con la salud y la funcionalidad de las habilidades de interacción interpersonales o sociales en la familia, la escuela, el trabajo y la comunidad; considerando lo anterior se decidió aplicar el cuestionario calidad de vida en pacientes pediátricos con hemofilia (QoLHMex) en los pacientes con hemofilia A que reciben emicizumab en el Hospital Infantil de México Federico Gómez ya que hasta el momento de la realización de este trabajo, no se encontró ningún reporte similar.

HIPÓTESIS

- Los pacientes con hemofilia A que reciben emicizumab tienen un nivel de calidad de vida alto.
- El emicizumab aporta mejoras clínicas y de calidad de vida a pacientes con hemofilia A
- El costo anual de emicizumab es más alto comparándolo con las alternativas terapéuticas disponibles a demanda para pacientes con hemofilia A que utilizan otras estrategias terapéuticas.
- La utilización de emicizumab en pacientes con hemofilia A evitará costos indirectos asociados frecuentes con las otras estrategias terapéuticas.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Estimar el impacto económico y el nivel de calidad de vida de los pacientes con hemofilia A que reciben emicizumab en el Hospital Infantil de México.

Objetivos específicos:

- Estimar el impacto económico del emicizumab en pacientes con hemofilia A en Hospital Infantil de México comparándolo con las estrategias terapéuticas que recibían previamente.
- Realizar una descripción detallada de los resultados obtenidos en los diferentes ítems del cuestionario QoLHMex
- Comparar el nivel de calidad de vida obtenido mediante el QoLHMex entre los pacientes con hemofilia A que reciben emicizumab y sus padres.

MÉTODOLOGÍA

Lugar de realización

Servicio de Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

Tipo estudio

Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

Población

Pacientes con diagnóstico de Hemofilia A con y sin inhibidores que reciben emicizumab en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión

Pacientes con Hemofilia A con y sin inhibidores que reciben emicizumab

Criterios de exclusión

Pacientes con Hemofilia A con y sin inhibidores que no reciben emicizumab

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Calidad de vida.

Durante el período comprendido de mayo 2022 se llevó a cabo la aplicación del instrumento QoLHMex en consulta externa de hematología en el Hospital Infantil de México a los 5 pacientes con hemofilia A que reciben emicizumab; la forma A (4 a 7 años) , se realizó mediante entrevista directa; para la forma B (8 a 16 años) el cuestionario autoadministrado; al mismo tiempo se aplicó la forma P (para padres de familia).

Instrumento: El instrumento QoLHMex esta constituido por 162 reactivos, subdivididos en incisos tipo inventario a los cuales se debia responder SI o NO.

Las áreas teoricas que evalua son:

1. Concentración
2. Autoestima
3. Apoyo familiar
4. Nivel de actividad
5. Conocimiento sobre la enfermedad
6. Riesgos
7. Molestias físicas
8. Sentimientos sobre la enfermedad
9. Área social
10. Área emocional
11. Futuro
12. Ausentismo escolar
13. Problemas articulares.

Existen 3 formas paralelas:

- La forma A dirigida a niños de 4 a 7 años de edad, la cual esta está redactada en tercera persona. (Anexo 1)
- La forma B, dirigida a niños de 8 a 16 años, la cual está redactada en primera persona ya que puede ser autoadministrada (Anexo 2)

- La forma P (Padres), elaborada con la finalidad de validar las respuestas dadas por los sujetos. (Anexo 3)

El QoLHMex es una escala aditiva, por lo que para su calificación únicamente se tienen que sumar las respuestas que da el paciente de acuerdo a lo siguiente:

- Cuando los ítems son positivos la opción “SI” se califica con 2 puntos, mientras que la opción “NO” se califica con 1 punto.
- Cuando los ítems son negativos la opción “SI” se califica con 1 punto, mientras que la opción “NO” se califica con 2 puntos.

Interpretación

El instrumento QoLHMex permite tener dos tipos de datos teóricos sobre calidad de vida, uno general y 13 particulares (áreas que comprenden el instrumento).

En la siguiente tabla se marcan los diferentes intervalos que catalogan a cada una de las áreas del QoLHMex en calidad de vida baja, media y alta. Así mismo se muestra el total del puntaje de la prueba.

Clasificación de la calidad de vida en intervalos del QoLHMex

ÁREA		CALIDAD DE VIDA		
		BAJA	MEDIA	ALTA
I	Concentración	7-9	10-12	13-14
II	Autoestima	12-15	16-20	21-24
III	Apoyo familiar	18-23	24-30	31-36
IV	Autocuidado/ nivel de actividad	15-19	20-25	26-30
V	Conocimiento sobre enfermedad	8-10	11-13	14-16
VI	Riesgos	6-7	8-10	11-12
VII	Molestias físicas	34-35	36-57	58-68
VIII	Sentimientos sobre la enfermedad	9-11	12-15	16-18
IX	Área social/escolar	11-14	15-18	19-22
X	Área emocional	12-15	16-20	21-24
XI	Futuro	4-5	6-7	8
XII	Ausentismo escolar	6-7	8-10	11-12
XIII	Problemas articulares	20-26	27-33	34-40
	TOTAL	162-215	216-270	271-324

Análisis de costo.

Para realizar el estudio farmacoeconómico se revisaron los expedientes de los pacientes con hemofilia A que reciben emicizumab, en búsqueda de episodios de sangrados 3 años previo al inicio de emicizumab y las estrategias terapéuticas utilizadas, para comparar los medicamentos que recibieron entre 2018 y 2021 con las dosis recibidas de emicizumab en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se determinaron los costos medios anuales de cada uno de los tratamientos.

Dentro de esta estrategia, el estudio considera cuatro opciones de tratamiento: emicizumab, complejo protrombinico activado, factor VII recombinante (Novoseven) y FVIII recombinante (turoctocog alfa).

Para calcular el coste del tratamiento de los episodios hemorrágicos, se clasificaron por frecuencia en 5 posibles localizaciones: articulares, músculos y tejidos blandos, intracraneales, mucosas y otras áreas; se llevó a cabo un registro minucioso de los eventos hemorrágicos tomando en cuenta los agentes puente utilizados.

Los costes de los episodios de sangrado con la estrategia a demanda se obtuvieron del análisis del costo anual nacional, teniendo en cuenta los costos unitarios de nuestro hospital de los diferentes factores empleados, en el momento de realizar el análisis: \$16.64 /UI para complejo protrombinico activado FEIBA, \$11.38/ μ g para FVIIa NOVOSEVEN, y \$2.69/UI para FVIII recombinante Turoctocog.

Para estimar el impacto económico de EMICIZUMAB, se emplearon las dosis aprobadas del medicamento y los precios netos a fecha de realización del análisis: vial 30 mg/ml = \$28,200; vial 60 mg/0.4 ml = \$56,400; vial 105 mg/0.7 ml = \$98,700; vial 150 mg/ml = \$141,000; estimandose en 940 mg por miligramo.

Para estimar los costos indirectos, se empleo el tabulador de cuotas del año 2019 1 día de hospitalización: \$1,611, monitoreo electrónico no invasivo: \$2,030, realización de ultrasonido de tejidos blandos: \$501, realización de tomografía de cráneo: \$845.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una estadística descriptiva de las variables de estudio por medio de las frecuencias, medidas de tendencia central (medianas) y medidas de dispersión.

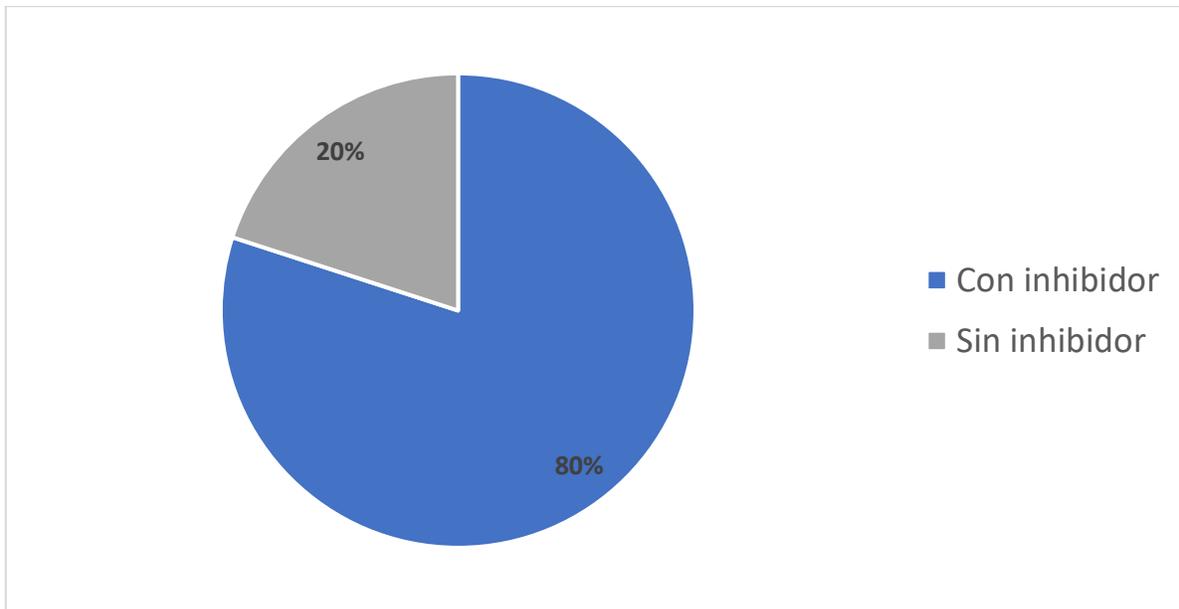
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Calidad de vida	Evaluación objetiva y subjetiva de al menos los siguientes elementos: salud, alimentación, educación, trabajo, vivienda, seguridad social	Se clasificara de acuerdo a puntaje de cuestionario de HoLHMex, en baja (162-215 puntos), media (216-270 puntos), alta (271-324).	Cualitativa	Baja Media Alta
Costo del emicizumab	Se define como el costo monetario que se genera de la compra de emicizumab	Costo monetario	Cuantitativa	Pesos mexicanos
Costo de agentes puente	Se define como el costo monetario que se genera de la compra de FVII recombinante o complejo protrombinico activado	Costo monetario	Cuantitativa	Pesos mexicanos
Hemofilia A	Deficiencia cuantitativa o funcional del factor VIII	Deficiencia de FVIII	Cualitativa	SI NO
Severidad de la hemofilia	De acuerdo a la cantidad de FVIII al diagnóstico	Grave: actividad <1% Moderada: actividad del 1 al 5% Leve: actividad del 5 al 40%	Cualitativa cuantitativa	Grave Moderada Leve
Inhibidores de FVIII	Presencia de anticuerpos anti FVIII	Presencia de inhibidores	Cuantitativa	Con inhibidores Sin inhibidores
Eventos de sangrado	Hemorragias ocurridas fuera de las articulaciones, en cualquier sitio del organismo que puedan poner o no en riesgo la vida del paciente	Evaluación clínica, estudios de imagen	Cualitativa	SNC Mucosas Muscular
Hemartrosis	Acumulación de sangre extravasada en una articulación o cavidad sinovial	Dolor, aumentos de volumen, rubor, calor, imposibilidad para utilizar articulación afectada	Cualitativa	Presente Ausente
Tratamiento a demanda con FVIIr	Tratamiento proporcionado con FVIIr posterior a un evento de hemartrosis o hemorragia	Administración de FVIIr a dosis de 90 mcg/kg/día en dosis única o cada 3 a 6 horas hasta resolución de sangrado	Cuantitativa	Dosis requerida
Tratamiento a demanda con CCPa	Tratamiento proporcionado con CCPa posterior a un evento de hemartrosis o hemorragia	Administración de CCPa a dosis de 50U/kg/día 2 a 3 veces por día hasta resolución de sangrado	Cuantitativa	Dosis requerida
Tratamiento profiláctico con emicizumab	Tratamiento proporcionado en forma regular con emicizumab para evitar eventos de hemartrosis	Administración de emicizumab a 3mg/kg/día cada semana por 4 semanas y posteriormente dosis de 3 mg/kg/día cada 15 a 30 días	Cuantitativa	Semanal Cada 2 semanas Cada 4 semanas

RESULTADOS.

La media de edad de los pacientes entrevistados fue de 10.4; siendo el paciente de menor edad 5 años y el de mayor edad 15 años, en relación al grado clínico el 100% padece hemofilia grave, de los cuales el 80% tienen inhibidores de alta respuesta y el 20% no tiene inhibidores, encontrándose en terapia de sustitución sin factor por ser paciente de difícil acceso venoso; respecto al número de hospitalizaciones en los últimos 3 años previo al inicio del emicizumab, el 40% tuvo 2 hospitalizaciones al año, 40% tuvo 1 hospitalización al año y 20% tuvo 4 hospitalizaciones un año previo al inicio de terapia sustitutiva sin factor, siendo la principal causa de ingreso hematoma del psoas.

Gráfico 1. Características de pacientes con hemofilia A que reciben emicizumab de acuerdo a presencia de inhibidores.



El costo promedio anual de los episodios de sangrado por paciente en nuestro hospital, teniendo en cuenta la localización del mismo, así como el agente puente empleado, se estimó en \$7,591.74 para hemorragia oral tratado con FVIIa recombinante hasta los \$601,813.33 para hematoma del psoas tratado con CCPa.

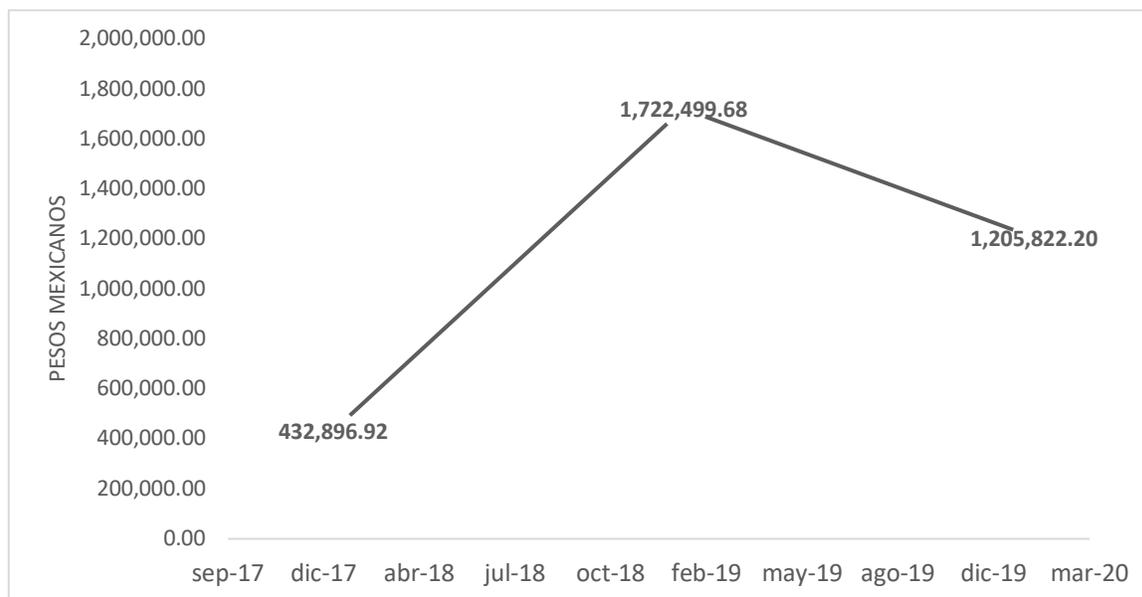
Tabla 1. Costo medio anual por episodio de sangrado según la estrategia terapéutica

	FVIIa	CCPa	FVIIIr
HEMORRAGIA ORAL	\$7,591.74	\$16,640.00	0
HEMORRAGIA GI	\$68,325.72	0	0
PSOAS	\$341,628.40	\$601,813.33	\$4,035.00
HEMARTROSIS	\$91,100.96	\$149,760.00	\$6,725.00
HEMORRAGIA SNC	\$17,081.43	0	\$9,415.00

Tabla 2. Costo medio anual por paciente de acuerdo a estrategia terapéutica

COSTO MEDIO ANUAL POR PACIENTE					
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
FVIIa	\$185,997.80	0	\$7,591.74	\$75,917.46	\$417,546.00
CCPa	\$41,600.00	0	\$13,866.66	\$58,240.00	\$1,980,160.00
FVIIIr	0	\$7,173.30	0	0	\$660,053.33

Gráfico 2. Costo medio anual utilizando agentes puente del año 2018-2020



Por otro lado el costo promedio anual del tratamiento a demanda de un paciente que previamente recibía agentes puentes oscila desde \$7,173.33 hasta \$1,077,599.40; respecto al costo medio anual en pacientes con hemofilia A sin inhibidores utilizando FVIII recombinante fue \$2,391.10 y para pacientes con hemofilia A con inhibidores el costo máximo fue de \$515,289.81.

En relación a los costos indirectos, teniendo en cuenta el costo de 1 día de hospitalización: \$1,611; monitoreo electrónico no invasivo de \$2,030 durante estancia en urgencias; se estimó costo medio anual entre 2018-2020 en \$46,548.00; sabiendo que los principales motivos de ingreso de los pacientes fueron hematoma del psoas y hemartrosis, se realizaron 8 ultrasonidos de tejidos blandos con un costo total de \$4,008.00, obteniendo un costo medio anual de \$1,336.00.

Tabla 3. Costo medio anual de estrategias terapéuticas en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores previo al inicio de emicizumab.

Costo medio/ paciente con HA sin inhibidores	
FVIII recombinante	\$2391.10
Costo medio/ paciente con HA con inhibidores	
FVIIa	\$515,289.81
CPPa	\$580,320.00

Por otro lado el costo promedio del tratamiento con *emicizumab* de forma profiláctica para un paciente fue de \$446,688.00 para la dosis de carga calculada a 3 mg/kg/dosis, oscilando entre costos mínimos y máximos de \$225,600.00 a \$654,240.00 posteriormente se iniciaron dosis de mantenimiento a 3 mg/kg/do cada 4 semanas obteniendo un costo medio por paciente de \$183,300.00, actualmente con dosis mensuales a 6 mg/kg/dosis con costo medio de \$233,657.00; con base a estos datos se obtuvo costo anual de \$1,633,156.00 al utilizar emicizumab.

Con respecto al nivel de calidad de vida referidos por los pacientes de manera general, el 60% de los pacientes obtuvieron un nivel medio, mientras que ninguno de los pacientes evaluados obtuvo un nivel de calidad de vida bajo; al corroborar los datos brindados con los padres, el 80% de los padres refieren un nivel de calidad de vida medio en sus hijos.

Tabla 4. Niveles de calidad de vida según los pacientes en cada una de las áreas del QoLHMex

ÁREA	BAJO	MEDIO	ALTO
1. CONCENTRACIÓN			100%
2. AUTOESTIMA		20%	80%
3. APOYO FAMILIAR	20%	40%	40%
4. NIVEL DE ACTIVIDAD		20%	80%
5. CONOCIMIENTO SOBRE LA ENFERMEDAD			100%
6. RIESGOS		80%	20%
7. MOLESTIAS FÍSICAS		60%	40%
8. SENTIMIENTOS SOBRE LA ENFERMEDAD		40%	60%
9. ÁREA SOCIAL	20%	60%	20%
10. AREA EMOCIONAL		40%	60%
11. FUTURO	20%	60%	20%
12. AUSENTISMO ESCOLAR		20%	80%
13. PROBLEMA ARTICULAR		20%	80%

Tabla 5. Niveles de calidad de vida según los padres en cada una de las áreas del QoLHMex

ÁREA	BAJO	MEDIO	ALTO
1. CONCENTRACIÓN		20%	80%
2. AUTOESTIMA		80%	20%
3. APOYO FAMILIAR		80%	20%
4. NIVEL DE ACTIVIDAD		40%	60%
5. CONOCIMIENTO SOBRE LA ENFERMEDAD	20%		80%
6. RIESGOS		80%	20%
7. MOLESTIAS FÍSICAS		100%	
8. SENTIMIENTOS SOBRE LA ENFERMEDAD		40%	60%
9. ÁREA SOCIAL		80%	20%
10. ÁREA EMOCIONAL		60%	40%
11. FUTURO		40%	60%
12. AUSENTISMO ESCOLAR	20%	40%	40%
13. PROBLEMA ARTICULAR			100%

En lo que se refiere al apoyo familiar la mayoría de pacientes y la totalidad de padres de pacientes manifestaron buena comunicación familiar; el nivel de calidad de vida con respecto al autocuidado de los pacientes con hemofilia encuestados corresponde en 80% a nivel alto, sin tener limitaciones importantes para realizar actividades cotidianas.

Con base a las medias obtenidas del QoLHMex, el área que representa la mayor fortaleza es el conocimiento sobre la enfermedad, puesto que el 100% de los niños indicaron saber qué hacer ante un evento de hemorragia; sin embargo, solo 1 de los 5 pacientes afirmó saber autoinfundirse.

Respecto a los padres, el 60% confirmaron nivel alto de calidad de vida en relación al futuro de sus hijos, todos los padres afirmaron que al tener mayor edad ayudarán a personas con hemofilia y poseen expectativas altas de vida; lo cual es concordante con lo que afirman los pacientes.

El 80% de los pacientes con hemofilia A que reciben emicizumab negaron realizar deportes de alto impacto, obteniendo un nivel de calidad de vida medio con respecto a riesgos; las molestias físicas en el último mes fueron nulas, ya que el 100% de los pacientes negó sentir dolor en la semana previo a la realización del cuestionario y con relación a los problemas articulares el 80% de los pacientes obtuvieron nivel de calidad de vida alto, expresaron no tener problemas en las articulaciones y no tener problemas de flexión en alguna de las articulaciones.

Uno de los aspectos importantes dentro del QoLHMex es la valoración de la calidad de vida acerca del ausentismo escolar, en este estudio el 80% de los pacientes con hemofilia confirmó un alto nivel de calidad de vida, al negar ausentismo en sus actividades escolares debido a su enfermedad.

DISCUSIÓN.

La hemofilia A es una enfermedad que tiene un gran impacto económico, además de sanitario y social; siendo una de las complicaciones más graves el desarrollo de inhibidores, los cuales están asociados a una alta morbilidad así como aumento de los costos directos e indirectos.

Existen diversas estrategias terapéuticas para aquellos que los desarrollan, siendo la ITI la opción terapéutica capaz de erradicar los inhibidores y cuando no es posible utilizarla o en casos de hemorragias agudas se requerirán agentes puente como factor VII recombinante activado o complejo protrombínico activado; recientemente el anticuerpo monoclonal *emicizumab* se ha incorporado al arsenal terapéutico de hemofilia A como profilaxis en pacientes con y sin inhibidores; el emicizumab reduce significativamente el número de episodios de sangrado, y de acuerdo a todos los estudios HAVEN se observó una disminución marcada de la tasa anual de sangrado y un porcentaje elevado de pacientes con cero sangrados.

Se han publicado diversos estudios que analizan el costo del tratamiento de la hemofilia A con inhibidor utilizando las diferentes estrategias terapéuticas, pero no se encontraron estudios comparativos con emicizumab en el país.

El análisis de costo realizado en esta investigación es favorable para el emicizumab, al evidenciarse ahorro de costos indirectos como: días de hospitalización, realización de estudios de imagen y/o monitoreo de signos vitales; ya que se observó que la totalidad de los pacientes que se encuentran en profilaxis con emicizumab tienen tasa anual de sangrado de cero, por tanto la cantidad de hospitalizaciones, el ausentismo escolar y laboral de los padres es nulo, lo cual pudo ser verificado a través de nuestro cuestionario QoLHMex; a pesar de que el costo del emicizumab es mayor con costo medio anual por paciente de \$ 1,633,156.00 pesos mexicanos en comparación a tratamiento a demanda utilizado en ellos con costo medio anual de \$1,348,004.06, determinando un gasto anual del 18% cuando se compara emicizumab con los agentes puentes; y que este efecto aumenta cuando se analiza cada estrategia de forma individual, la diferencia de costos fue de 72.1% para el FVIIa, 60% para el CCPa, con respecto al FVIII recombinante solo

fue utilizado por 1 de los 5 pacientes con emicizumab siendo poco confiable la comparación con él.

En este aspecto, con emicizumab, tal y como se muestra en los estudios HAVEN , la mediana anual de sangrados fue de cero cuando se compara con el tratamiento a demanda con agentes bypass, disminuyendo las hemorragias repetitivas y por ende el riesgo de atropatía hemofílica; lo cual se refleja en las mínimas limitaciones en las actividades diarias de los pacientes que reciben profilaxis con emicizumab, a diferencia de cuando recibían tratamiento a demanda con agentes puente cuando presentaban continuas hospitalizaciones o consultas frecuentes; las cuales pueden provocar afectaciones dramáticas en la vida de los pacientes y por ende en su calidad de vida, causando elevado índice de ausentismo de estos niños a la escuela debido al dolor y hemorragias.

Teniendo en cuenta estos datos, con emicizumab estaríamos ahorrando los costos indirectos asociados a las otras estrategias terapéuticas, que en promedio en nuestro estudio fue de \$46,548.00 al año, así como el ahorro de realización de estudios de imagen al no presentar eventos de hemorragia aguda; por otro lado de acuerdo a investigaciones realizadas en otros países¹⁵ se evidenció que hay un ahorro significativo cuando se compara emicizumab con la estrategia ITI; por tanto emicizumab además de aportar mejoras clínicas ofrece ventajas económicas en determinadas situaciones y es el primer tratamiento subcutáneo autorizado para hemofilia A, con una administración que puede ser semanal o cada 2 a 4 semanas, lo cual supone una ventaja sobre todo en pacientes pediátricos, evitando los inconvenientes de la vía intravenosa y facilitando su manejo por los cuidadores y/o pacientes.

Evaluar la calidad de vida en pacientes con hemofilia que reciben emicizumab y sus padres tiene considerable importancia ya que en México, hasta el momento de la realización de este trabajo, no se encontró ningún reporte similar.

Además, la importancia de proyectos como el presente radica en que la hemofilia ha sido abordada desde otras perspectivas, dejando de lado las repercusiones emocionales, conductuales y sociales que influyen decisivamente en la calidad de vida de los pacientes, la cual ha mejorado considerablemente en los últimos años.

Es esencial reiterar que el cuestionario utilizado en esta investigación QoLHMex fue desarrollado por un grupo de investigadores de la Universidad Nacional Autónoma de México en conjunto con el Hospital Infantil de México Federico Gómez y la Federación de Hemofilia de la República Mexicana con el objetivo de tener un instrumento específico para medir los niveles de calidad de vida de estos pacientes. En este estudio se reportó un nivel de calidad alto en el 80% de los pacientes, de acuerdo al cuestionario QoLHMex los puntajes más altos son en las áreas de concentración, autoestima, conocimiento sobre la enfermedad, nivel de actividad, problemas articulares y ausentismo escolar. De la misma manera los puntajes de los padres de la muestra estuvieron por poco inferior de los puntajes de los pacientes en las mismas áreas.

Con base en las medias obtenidas del cuestionario QoLHMex, se puede afirmar que una de las mayores fortalezas es el nulo ausentismo escolar, promoviendo de esta manera un mejor rendimiento escolar y una mejoría de las relaciones interpersonales con sus compañeros, manifestando que no tienen problemas para faltar a la escuela o evaluaciones porque tienen que acudir al hospital; datos que fueron corroborados por los padres observando nivel de calidad de vida medio-alto en la mayoría de los pacientes.

La media que le sigue es la de conocimiento sobre la enfermedad, evidenciando que los pacientes conocen sobre su enfermedad, deben hacer cuando tienen un evento hemorrágico y el tipo de factor que necesitan; sin embargo es importante recalcar que solo 1 de los 5 pacientes sabe como autoinfundirse, lo cual esta relacionado a la media de edad de los pacientes entrevistados, siendo este aspecto de suma importancia para la autonomía del paciente; en nuestra institución como parte de la educación continua sobre Hemofilia se realizan cursos de educación para padres y educadores de pacientes con hemofilia, con el objetivo de promover y/o mejorar el conocimiento en saber que hacer ante una situación de evento hemorrágico, así como promover talleres de autoinfusión para mejorar el apego al tratamiento y evitar complicaciones crónicas de la enfermedad como la artropatía hemofílica.

Por otro lado las áreas que representan mayor problema es el apoyo familiar ya que muchos manifestaron no poder expresarle sus sentimientos a su círculo familiar cercano, sin embargo manifestaron que sus padres saben como actuar ante un evento hemorrágico; otra de las áreas deficientes encontradas fue el área social pues tanto pacientes como padres confirmaron no pertenecen a grupos sociales, debido al riesgo de presentar evento hemorrágico y no estar bajo supervisión de los padres, algunos pacientes también manifestaron no poder pertenecer a un grupo escolar ya que muchas de las actividades escolares se han restringido a causa de la pandemia por COVID19, sin embargo afirmaron conocer los riesgos que su enfermedad conlleva y una minoría de ellos practica algun deporte como basquetbol o fútbol; debido a que según los padres desde pequeños se les restringió la capacidad de realizar actividades físicas de alto impacto y actualmente no poseen la habilidad para realizar algún deporte, siendo importante recalcar que el sedentarismo en pacientes con hemofilia puede influir en su morbilidad, actuando como factor de riesgo para osteoporosis, atrofia muscular lo que puede llevar a mayor cantidad de hemartrosis y enfermedades cardiovasculares. Dicho resultado implica que los pacientes con hemofilia A y sus padres son conscientes de la importancia de practicar deportes o actividades físicas para mantenerse con una buena calidad de vida.

CONCLUSIONES.

Los pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores que reciben emicizumab en el Hospital Infantil de Mexico poseen una nula tasa de sangrado lo que conlleva a una disminución importante de los costos indirectos frecuentemente asociados con el resto de estrategias terapéuticas como FVII activado, complejo protrombínico activado ó FVIII recombinante.

El costo anual promedio del emicizumab es mayor respecto al costo anual medio del tratamiento a demanda en los tres años previos al inicio de la nueva estrategia terapéutica, sin embargo al iniciarla se observa ABR de cero, disminuyendo el ausentismo escolar y laboral en las familias de los pacientes.

La mayoría de pacientes con hemofilia A que actualmente reciben emicizumab en el Hospital Infantil de México poseen un nivel alto de calidad de vida, al compararlo con el estudio de investigación realizada en el año 2016 en esta institución, se verifica que han mantenido un nivel de calidad de vida medio/alto desde antes de iniciar la profilaxis con emicizumab, lo cual podría ser debido al hábito tanto de padres y pacientes de vivir con una enfermedad crónica como Hemofilia, siendo conocedores de las consecuencias e implicaciones de la enfermedad desde muy temprana edad, cabe recalcar que de acuerdo a los padres el mayor logro desde el inicio del emicizumab es la ausencia de sangrados presentados.

Los pacientes perciben mejorías en áreas sensibles para su desarrollo, como el área escolar y el área emocional, y mencionan pocas dificultades que tienen que ver con su desempeño como alumnos, y relacionadas directamente con el tratamiento de su enfermedad al no faltar a clase por asistir al hospital.

Los padres de los pacientes afirmaron que las principales áreas de fortaleza de acuerdo al cuestionario QoLHMex, incluyen: problemas articulares y molestias físicas, notando que según su percepción no poseen dificultades para realizar sus actividades cotidianas en casa y/o en la escuela y que en la última semana de acuerdo al cuestionario no presentaron molestias físicas como: artralgiyas espontáneas ante la realización de actividades físicas diarias o de bajo impacto.

En relación a la evaluación del cuestionario aplicado a los padres de los pacientes se observó que ellos consideran que sus hijos cuentan con una mejor expectativa de calidad de vida, catalogándolo como nivel alto con respecto al reportado por sus hijos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	Año 2021-2022													
	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABRIL	MAY	JUN
Planteamiento y formulación del problema														
Revisión de bibliografía														
Presentación del proyecto de tesis														
Formulación de objetivos														
Formulación de marco teórico														
Formulación de variables														
Presentación de resultados														
Interpretación y análisis de resultados														
Entrega de tesis														

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.

- Se estudiarán solo aquellos pacientes con hemofilia A que utilizan emicizumab.
- Tamaño de la muestra pequeña y la información obtenida no puede ser extrapolada a otras poblaciones
- El cuestionario aplicado contiene muchos reactivos, por lo que el tiempo de aplicación fue prolongado, lo que puede influir con las respuestas dada por los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition, *Haemophilia*, 26 (Suppl 6), 2020, 1–158, Aug doi: 10.1111/hae.14046.
2. Federacion de Hemofilia de Republica Mexicana. Reporte de hemofilia en México.
3. Schramm W. The history of haemophilia, a short review. *Thromb Res.*2014;134(Suppl 1):S4-9.
4. Hemophilia WF of. Report on the Annual Global Survey; 2020
5. Garcia-Chavez, J. y Majluf,A. Hemofilia. *Gaceta Médica de México.* 2013;149:308-21
6. Blanchette VS, Srivastava A. Definitions in hemophilia: resolved and unresolved issues. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Nov;41(8):819-25. doi: 10.1055/s-0035-1564800. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26479892.
7. Chuansumrit A, Sasanakul W, Promsonthi P, Sirachainan N, Panburana P, Kadegasem P, et al. Prenatal diagnosis for haemophilia: The Thai experience. *Haemophilia.* 2016;22(6):1-6.
8. Martínez-Sánchez LM, Álvarez-Hernández LF; Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo LI, Builes-Restrepo LN, Villegas-Álzate JD. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública.* 2018;36(2):85-93. doi:10.17533/udea.rfnsp.v36n2a11
9. Chávez-Aguilar, Lénica. Consenso de hemofilia en México. *Gaceta medica de Mexico.* 157. 1-37. 10.24875/GMM.M20000451.
10. Gouw SC , van den Berg HM , Fischer K , et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study . *Blood .* 2013 ; 121 (20): 4046 - 4055.
11. Arbesu M.G. Emicizumab: nuevo tratamiento para personas con hemofilia A con y sin inhibidor. Servicio de Hematología. Hospital Humberto Notti. Mendoza. Argentina. *HEMATOLOGÍA • Volumen 23 N° 3: 81-90, 2019*

12. Meijer P , Verbruggen B . The between- laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation . *Semin Thromb Hemost* .2009 ; 35 (8): 786 – 793.
13. Verbruggen B , van Heerde WL , Laros-van Gorkom BA . Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen . *Semin Thromb Hemost* . 2009 ; 35 (8): 752 - 759 .
14. Astermark J , Donfield SM , DiMichele DM , et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study . *Blood*. 2007 ; 109 (2): 546 – 551.
15. García-Sacristán A, Domínguez-Pinilla N, Cuesta-Tovar J, García-Palomo M. Impacto económico de emicizumab en pacientes con hemofilia a con inhibidor en un hospital de tercer nivel. *Rev. OFIL·ILAPHAR* 2021, 31;2:167-171. DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210002000010>
16. Pollak E, Mühlhan H, VON Mackensen S, Bullinger M; HAEMO-QOL GROUP. The Haemo-QoL Index: developing a short measure for health-related quality of life assessment in children and adolescents with haemophilia. *Haemophilia*. 2006 Jul;12(4):384-92. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01292.x. PMID: 16834738.
17. Osorio, G. M., Luque, C. M., Bazán, R. G.E., Gaitán, F. C. (2012). Propiedades psicométricas del Cuestionario Calidad de Vida en Pacientes Pediátricos con Hemofilia México (QoLHMex). *Rev.Elec.Psic.Iztacala*. 15 (3), 1112-1128.
18. Osorio M, Olvera S, Bazán G, Gaitán R. Calidad de vida percibida por pacientes pediátricos con hemofilia y sus padres. *Psicología y Salud*, 2016; Vol. 26, Núm. 1: 15-23.
19. Trindade GC, Viggiano LGL, Brant ER, Lopes CAO, Faria ML, Ribeiro PHNS, Silva AFDC, Souza DMR, Lopes AF, Soares JMA, Pinheiro MB. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-Qol questionnaires. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019 Oct-Dec;41(4):335-341. doi: 10.1016/j.htct.2019.03.010. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31409581; PMCID: PMC6978543.

20. Juarez-Gimenez, J; Martinez, M; Arevalo, A, Broto, M; Caso clinico: Emicizumab en el tratamiento de la hemofilia A con inhibidores. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
21. Osorio M; Marín T; Bazán G; Ruiz N; Calidad de Vida de Pacientes Pediátricos con Hemofilia. Consulta Externa de un Hospital Público de la Ciudad de México. Universidad Nacional Autónoma de México - Hospital General Centro Médico La Raza / México. Revista de Psicología GEPU Vol. 4 No. 1 by Grupo Estudiantil y Profesional de Psicología. Vol. 4 No. 1 – Junio de 2013
22. Villarreal-Martínez, L, García-Chávez, J, Sánchez-Jara, B, et al. Prevalence of inhibitors and clinical characteristics in patients with haemophilia in a middle-income Latin American country. *Haemophilia*. 2020; 26: 290– 297. <https://doi.org/10.1111/hae.13951>
23. History of hemophilia. <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/overview/history>
24. Berntorp E, Astermark J, Björkman S, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia*. 2003;9(Suppl 1):1–4. doi:10.1046/j.1365-2516.9.s1.17.x
25. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al (2007) Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 357(6):535–544
26. S. Dover, V.S. Blanchette, D. Wrathall, E. Pullenayegum, D. Kazandjian, B. Song, et al. Hemophilia prophylaxis adherence and bleeding using a tailored, frequency-escalated approach: the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *Res Pract Thromb Haemost*, 4 (2) (2020), pp. 318-325. doi: 10.1002/rth2.12301. PMID: 32110763; PMCID: PMC7040543
27. Meeks, S. L., & Batsuli, G. (2016). Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2016(1), 657–662. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.657>.

ANEXOS.

ANEXO 1

FOLIO _____

CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS CON HEMOFILIA A (QoLHMex).

FORMA A para niños de 4 a 7 años

Instrucciones para el entrevistador: Realice las siguientes preguntas al entrevistado y determine si está en condición de responder el presente instrumento.

PREGUNTAS FILTRO:

¿Cómo te llamas?

¿Cuántos años tienes?

¿Qué día es tu cumpleaños?

¿Dónde estamos en este momento?

Lea las siguientes instrucciones. Te voy a leer los siguientes enunciados, contesta de acuerdo a lo que te ha pasado el último mes.

CONCENTRACIÓN		
1. ¿Entiendes las intrucciones que te dan?:	SI	NO
a) Tus papás		
b) Tus doctores		
c) Las enfermeras		
d) Tus hermanos (as)		
2. ¿Te puedes acordar de lo que pasa en?:		
a) Una telenovela		
b) Una pelicula		
c) Un documental		
AUTOESTIMA		
3. Tu eres bueno para:	SI	NO
a) Pensar		
b) Bailar		
c) Jugar al aire libre		
d) Jugar a la loteria, memoria, cartas,etc		
e) Decir lo que sientes		
f) Nadar		
g) Ayudar a otros		
h) Aguantar tus malestares		
i) Hablar y conversar		
j) Quedarte quieto		
4. ¿Eres tan inteligente como cualquier otro niño?		
5. ¿Te sientes rechazado por tu enfermedad?		
APOYO FAMILIAR		
6. ¿Le puedes decir lo que sientes a?:	SI	NO
a) Tus papás		
b) Tus hermanos (as)		
7. ¿Te gustan como te tratan?:	SI	NO
a) Tus papás		
b) Tus hermanos (as)		
8. Cuando tienes algun accidente tu mamá:	SI	NO
a) Te regaña		
b) Te comprende		
c) Te lleva al hospital		
d) Se asusta		
e) Te consiente como siempre		
f) Actua tranquilamente		
g) Se comunica de inmediato con tu médico		

9. Cuando tienes algún accidente tu papá:	SI	NO
a) Te regaña		
b) Te comprende		
c) Te lleva al hospital		
d) Se asusta		
e) Te consiente como siempre		
f) Actúa tranquilamente		
g) Se comunica de inmediato con tu médico		
NIVEL DE ACTIVIDAD	SI	NO
10. ¿Tu puedes?		
a) Bañarte solo		
b) Comer solo		
c) Cambiarte solo		
d) Ir al baño solo		
e) Lavarte los dientes solo		
f) Preparar tu uniforme		
11. ¿Tu puedes?	SI	NO
a) Ayudar a tu papá en los trabajos que hace en tu casa		
b) Ir al parque		
c) Jugar fuera de tu casa		
d) Hacer algún deporte		
e) Caminar con tu mamá a la escuela		
f) Ayudar en los quehaceres del hogar		
g) Cargar tu mochila		
h) Subir las escaleras		
i) Ir a visitar a tus vecinos		
CONOCIMIENTO SOBRE LA ENFERMEDAD	SI	NO
12. ¿Conoces el nombre de tu enfermedad?		
13. ¿Sabes qué hacer cuando tienes una hemorragia?		
14. Cuando tienes un evento hemorrágico severo ¿sabes?		
a) El tipo de factor que necesitas		
b) A qué hospital tienes que ir		
c) A quién se lo tienes que informar		
15. ¿Sabes qué debes hacer si te golpeas?		
16. ¿Te das cuenta cuando tienes una hemorragia?		
17. ¿Sabes autoinfundirte?		
RIESGOS	SI	NO
18. ¿Conoces los medicamentos que pueden dañar tu salud? (aspirina)		
19. ¿Haces alguna de las siguientes actividades?		
a) Jugar fútbol		
b) Jugar fútbol americano		
c) Jugar basquetbol		
20. ¿Haces cosas peligrosas, solo por divertirte?		
21. ¿Eres muy precavido?		
MOLESTIAS FISICAS		
22. Durante la semana pasada:	SI	NO
a) ¿Has sentido dolor?		
b) ¿Has tenido fiebre?		
c) ¿Te has sentido débil?		
d) ¿Se te han inflamado las articulaciones?		
e) ¿Te ha dado hambre?		
f) ¿Has podido dormir?		
g) ¿Has tenido dolor muscular?		

23. Cuando tienes dolor ¿como lo sientes?	SI	NO
a) Forma de calambre (como toque electrico)		
b) En forma de piquete (como si te pican con agujas)		
c) En forma de ardor (como si te quedaras)		
d) En forma de cosquilleo (como cuando se te duerme un pie)		
24. ¿Ante que situaciones sientes dolor?		
a) Cuando haces movimientos fuertes o bruscos		
b) Cuando haces movimientos leves		
c) Cuando estas nervioso		
d) Cuando estas solo		
e) Cuando tienes una hemorragia		
25. El dolor esta presente:		
a) Solo en la mañana		
b) Solo en la tarde		
c) Solo en la noche		
d) Todo el dia		
e) Cada semana		
f) Cada mes		
26. Cuando tienes dolor ¿Qué haces para que no te duela tanto?		
a) Tomar medicinas		
b) Dormir		
c) Descansar		
d) Ver TV		
e) Tranquilizarte		
f) Oír musica		
g) Leer		
h) Aplicarte el factor		
27. ¿Qué haces cuando tienes dolor?		
a) Te enojas		
b) Te aguantas		
c) Te da miedo		
d) Te desesperas		
SENTIMIENTOS SOBRE LA ENFERMEDAD	SI	NO
28. Cuando tienes algun evento hemorrágico ¿te sientes?		
a) Culpable		
b) Apoyado		
c) Rechazado		
d) Asustado		
e) Tranquilo		
f) Desesperado		
g) Enojado		
29. ¿Sufres a causa de tu enfermedad?		
30. ¿Te da vergüenza tener hemofilia?		
AREA SOCIAL		
31. ¿Tienes muchos amigos?		
32. ¿Te gusta estar con otros niños?		
33. ¿Tus amigos te visitan casi todos los días?		
34. Estas en grupos:		
a) De niños con hemofilia		
b) Donde practicas algun deporte		
c) Donde te enseñan alguna actividad recreativa		
35. ¿Puedes hacer tu tarea sin ayuda?		
36. ¿Aprendes igual de rápido que tus compañeros?		
37. ¿Te gusta cómo te tratan tus compañeros?		

38. ¿Tus compañeros saben que estas enfermo?		
39. ¿ Tu maestro sabe que estas enfermo?		
AREA EMOCIONAL	SI	NO
40. ¿Le tiene miedo?		
a) Al hospital		
b) A los medicos		
c) A que te inyecten		
d) A quedarte en el hospital		
e) A estar solo		
41. ¿Te sientes triste en la escuela?		
42. ¿Piensas que nadie se preocupa por ti?		
43. ¿Te sientes solo?		
44. ¿Te pones triste cuando alguien se enoja contigo?		
45. ¿Te sientes triste?		
46. En la mañana ¿te dan gasn de levantarte?		
47. ¿Te averguenzas de ti mismo?		
FUTURO	SI	NO
48. Viviras muchos años		
49. ¿Cuándo seas grande seras muy importante?		
50. ¿Cuándo seas grande quieres tener esposa e hijos?		
51. ¿Cuándo seas grande ayudaras a las personas con hemofilia?		
AUSENTISMO ESCOLAR	SI	NO
52. ¿Faltas a la escuela por tu enfermedad?		
53. ¿ Pides que tus papás te recojan temprano de la escuela cuando tienes dolor?		
54. ¿Has dejado de presentar exámenes por tu enfermedad?		
55. ¿Faltas a la escuela cuando realizan actividades peligrosas para ti?		
56. ¿Puedes hacer todas las cosas que hacen tus compañeros?		
57. ¿Asiste a las actividades que se realizan fuera de la escuela?		
PROBLEMAS ARTICULARES	SI	NO
58. ¿Puedes caminar?		
a) Solo		
b) Con ayuda		
59. ¿Cuándo caminas presentas dolor en las articulaciones?	SI	NO
60. ¿Puedes flexionar?		
a) Manos		
b) Codos		
c) Brazos		
d) Piernas		
e) Rodillas		
f) Tobillos		
g) Pies		
61. ¿ Puedes correr?		
62. ¿Tienes problemas en las articulaciones?		
a) Ninguno		
b) Leves		
c) Moderados		
d) Graves		
e) Totalmente inmovil		
63. ¿Tu puedes?		
a) Amarrarte las agujetas de tus zapatos		
b) Abotonarte la ropa		
c) Meter una llave en la cerradura		
d) Agacharte a recoger objetos		

ANEXO 2

FOLIO _____

CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS CON HEMOFILIA A (QoLHMex) FORMA B para niños de 8 a 16 años

Instrucciones. Lee los siguientes enunciados y contesta. De acuerdo a lo que te ha pasado en el último mes.

CONCENTRACIÓN		
1. ¿Entiendo las instrucciones que me dan?:	SI	NO
e) Mis papás		
f) Los doctores		
g) Las enfermeras		
h) Mis hermanos (as)		
2. ¿Me puedo acordar de lo que pasa en?:		
d) Una telenovela		
e) Una película		
f) Un documental		
AUTOESTIMA		
3. Yo soy bueno para:	SI	NO
k) Pensar		
l) Bailar		
m) Jugar al aire libre		
n) Jugar a la lotería, memoria, cartas, etc		
o) Decir lo que sientes		
p) Nadar		
q) Ayudar a otros		
r) Aguantar tus malestares		
s) Hablar y conversar		
t) Quedarte quieto		
4. ¿Soy tan inteligente como cualquier otra persona?		
5. ¿Me siento rechazado por mi enfermedad?		
APOYO FAMILIAR		
6. ¿Le puedo decir lo que siento a?:	SI	NO
c) Mis papás		
d) Mis hermanos (as)		
7. ¿Me gustan como me tratan?:	SI	NO
c) Mis papás		
d) Mis hermanos (as)		
8. Cuando tengo algún accidente mi mamá:	SI	NO
h) Me regaña		
i) Me comprende		
j) Me lleva al hospital		
k) Se asusta		
l) Me consiente como siempre		
m) Actúa tranquilamente		
n) Se comunica de inmediato con tu médico		
9. Cuando tienes algún accidente tu papá:	SI	NO
h) Me regaña		
i) Me comprende		
j) Me lleva al hospital		
k) Se asusta		
l) Me consiente como siempre		

m) Actua tranquilamente		
n) Se comunica de inmediato con tu médico		
NIVEL DE ACTIVIDAD	SI	NO
10. ¿Yo puedes?		
g) Bañarme solo		
h) Comer solo		
i) Cambiarme solo		
j) Ir al baño solo		
k) Lavarme los dientes solo		
l) Preparar tu uniforme/ropa		
11. ¿Yo puedo?	SI	NO
j) Ayudar a mi papá en los trabajos que hace en casa		
k) Ir al parque		
l) Jugar fuera de mi casa		
m) Hacer algun deporte		
n) Caminar con mi mamá a la escuela		
o) Ayudar en los quehaceres del hogar		
p) Cargar mi mochila		
q) Subir las escaleras		
r) Ir a visitar a mis vecinos		
CONOCIMIENTO SOBRE LA ENFERMEDAD	SI	NO
12. ¿ Conozco el nombre de tu enfermedad?		
13. ¿Se que debo hacer cuando tengo una hemorragia?		
14. Cuando tengo un evento hemorragico severo, sé:		
d) El tipo de factor que necesito		
e) A que hospital tengo que ir		
f) A quien se lo tengo que informar		
15. ¿ Se que debo hacer si me golpeas?		
16. ¿Me doy cuenta cuando tengo una hemorragia?		
17. ¿Se autoinfundirte?		
RIESGOS	SI	NO
18. ¿Conozco los medicamentos que pueden dañar mi salud? (aspirina)		
19. ¿Realizo alguna de las siguientes actividades?		
d) Jugar futbol		
e) Jugar futbol americano		
f) Jugar basquetbol		
20. ¿ Hago cosas peligrosas, solo por divertirme?		
21. ¿ Soy muy precavido?		
MOLESTIAS FISICAS		
22. Durante la semana pasada:	SI	NO
h) ¿He sentido dolor?		
i) ¿ He tenido fiebre?		
j) ¿Me has sentido débil?		
k) ¿Se me han inflamado las articulaciones?		
l) ¿Me ha dado hambre?		
m) ¿He podido dormir?		
n) ¿He tenido dolor muscular?		
23. Cuando tengo dolor, lo siento:	SI	NO
e) Forma de calambre (como toque electrico)		
f) En forma de piquete (como si te pican con agujas)		
g) En forma de ardor (como si te quedaras)		
h) En forma de cosquilleo (como cuando se te duerme un pie)		
24. ¿Ante que situaciones aparece dolor?		
f) Cuando hago movimientos fuertes o bruscos		

g) Cuando hago movimientos leves		
h) Cuando estoy nervioso		
i) Cuando estoy solo		
j) Cuando tengo una hemorragia		
25. El dolor esta presente:		
g) Solo en la mañana		
h) Solo en la tarde		
i) Solo en la noche		
j) Todo el dia		
k) Cada semana		
l) Cada mes		
26. Cuando tengo dolor ¿Qué hago para que no me duela tanto?		
i) Tomar medicinas		
j) Dormir		
k) Descansar		
l) Ver TV		
m) Tranquilizarme		
n) Oír musica		
o) Leer		
p) Aplicarme el factor		
27. ¿Qué haces cuando tienes dolor?		
e) Me enojo		
f) Me aguanto		
g) Me da miedo		
h) Me desespero		
SENTIMIENTOS SOBRE LA ENFERMEDAD	SI	NO
28. Cuando tengo algun evento hemorrágico, me siento:		
h) Culpable		
i) Apoyado		
j) Rechazado		
k) Asustado		
l) Tranquilo		
m) Desesperado		
n) Enojado		
29. ¿Sufro a causa de mi enfermedad?		
30. ¿Me da vergüenza tener hemofilia?		
AREA SOCIAL	SI	NO
31. ¿Tengo muchos amigos?		
32. ¿Me gusta estar con otras personas?		
33. ¿Tus amigos me visitan casi todos los días?		
34. Estoy en grupos:		
d) De niños con hemofilia		
e) Donde practico algun deporte		
f) Donde me enseñan alguna actividad recreativa		
35. ¿Puedo hacer mis actividades sin ayuda?		
36. ¿Aprendo igual de rápido que tus compañeros?		
37. ¿Me gusta cómo me tratan tus compañeros?		
38. ¿Mis compañeros saben que estoy enfermo?		
39. ¿Mi maestro sabe que estoy enfermo?		
AREA EMOCIONAL	SI	NO
40. ¿Le tengo miedo?		
f) Al hospital		
g) A los medicos		
h) A que te inyecten		

i) A quedarte en el hospital		
j) A estar solo		
41. ¿Me siento triste en la escuela?		
42. ¿Pienso que nadie se preocupa por mi?		
43. ¿Me siento solo?		
44. ¿Me pongo triste cuando alguien se enoja conmigo?		
45. ¿Me siento triste?		
46. En la mañana ¿me dan ganas de levantarme?		
47. ¿Me avergüenzo de mi mismo?		
FUTURO	SI	NO
48. Vivire muchos años		
49. ¿Cuándo sea adulto sere muy importante?		
50. ¿Cuándo sea adulto quiero tener esposa e hijos?		
51. ¿Cuándo seas adulto ayudare a las personas con hemofilia?		
AUSENTISMO ESCOLAR	SI	NO
52. ¿Falto a la escuela por mi enfermedad?		
53. Les pido a mis papás que me recojan temprano de la escuela cuando tengo dolor?		
54. ¿He dejado de presentar exámenes por mi enfermedad?		
55. ¿Falto a la escuela cuando realizan actividades peligrosas para mi?		
56. ¿Puedo hacer todas las cosas que hacen mis compañeros?		
57. ¿Asisto a las actividades que se realizan fuera de la escuela?		
PROBLEMAS ARTICULARES	SI	NO
58. ¿Puedo caminar?		
c) Solo		
d) Con ayuda		
59. ¿Cuándo camino presento dolor en las articulaciones?	SI	NO
60. ¿Puedo flexionar?		
h) Manos		
i) Codos		
j) Brazos		
k) Piernas		
l) Rodillas		
m) Tobillos		
n) Pies		
61. ¿ Puedo correr?		
62. ¿Tengo problemas en las articulaciones?		
f) Ninguno		
g) Leves		
h) Moderados		
i) Graves		
j) Totalmente inmovil		
63. ¿Yo puedo?		
e) Amarrarme las agujetas de mis zapatos		
f) Abotonarme la ropa		
g) Meter una llave en la cerradura		
h) Agacharme a recoger objetos		

ANEXO 3.

FOLIO _____

CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS CON HEMOFILIA A (QoLHMex)**FORMA P para padres**

Lea las siguientes instrucciones. De los siguientes enunciados, consteste de acuerdo a lo que ha pasado a su hijo el último mes.

Nombre: _____

Nombre de su hijo: _____

CONCENTRACIÓN		
1. Su hijo, ¿Entiende las instrucciones que le dan?:	SI	NO
i) Ustedes		
j) Los doctores		
k) Las enfermeras		
l) Sus hermanos (as)		
2. Su hijo, ¿se puede concentrar para decirle de que trato?:		
g) Una telenovela		
h) Una película		
i) Un documental		
AUTOESTIMA		
3. Su hijo, es bueno para:	SI	NO
u) Pensar		
v) Bailar		
w) Jugar al aire libre		
x) Jugar a la lotería, memoria, cartas, etc		
y) Decir lo que siente		
z) Nadar		
aa) Ayudar a otros		
bb) Aguantar sus malestares		
cc) Hablar y conversar		
dd) Quedarse quieto		
4. Su hijo, ¿Es tan inteligente como cualquier otro niño/persona?		
5. Su hijo, ¿se siente rechazado por su enfermedad?		
APOYO FAMILIAR		
6. Su hijo, ¿Le puede decir lo que siente a?:	SI	NO
e) Usted		
f) Sus hermanos (as)		
7. A su hijo, ¿le gustan como lo tratan?:	SI	NO
e) Ustedes		
f) Sus hermanos (as)		
8. Cuando su hijo tiene algún evento hemorrágico, usted:	SI	NO
o) Lo regaña		
p) Lo comprende		
q) Lo lleva al hospital		
r) Se asusta		
s) Lo consiente como siempre		
t) Actúa tranquilamente		
u) Se comunica de inmediato con su médico		
9. Cuando tiene algún accidente, su esposo:	SI	NO
o) Lo regaña		
p) Lo comprende		
q) Lo lleva al hospital		
r) Se asusta		
s) Lo consiente como siempre		

t) Actua tranquilamente		
u) Se comunica de inmediato con su médico		
NIVEL DE ACTIVIDAD	SI	NO
10. Su hijo es capaz de:		
m) Bañarse solo		
n) Comer solo		
o) Cambiarte solo		
p) Ir al baño solo		
q) Lavarte los dientes solo		
r) Preparar tu uniforme		
11. Su hijo:	SI	NO
s) Ayuda a su papá en los trabajos que hace en casa		
t) Va al parque		
u) Juega fuera de casa		
v) Hace algun deporte		
w) Camina con usted a la escuela		
x) Ayuda en los quehaceres del hogar		
y) Carga su mochila		
z) Sube las escaleras		
aa) Visita a los vecinos		
CONOCIMIENTO SOBRE LA ENFERMEDAD	SI	NO
12. Su hijo, ¿Conoce el nombre de su enfermedad?		
13. Su hijo, ¿Sabe que hacer cuando tiene una hemorragia?		
14. Cuando su hijo tiene un evento hemorragico severo ¿sabe?		
g) El tipo de factor que necesita		
h) A que hospital tiene que ir		
i) A quien se lo tiene que informar		
15. Su hijo, ¿Sabe que debe hacer si se golpeas?		
16. Su hijo, ¿se da cuenta cuando tiene una hemorragia?		
17. Su hijo, ¿Sabe autoinfundirse?		
RIESGOS	SI	NO
18. Su hijo, ¿Conoce los medicamentos que pueden dañar su salud? (aspirina)		
19. Su hijo, ¿Hace alguna de las siguientes actividades?		
g) Jugar futbol		
h) Jugar futbol americano		
i) Jugar basquetbol		
20. Su hijo, ¿ Hace cosas peligrosas, solo por divertirse?		
21. Su hijo, ¿Es muy precavido?		
MOLESTIAS FISICAS		
22. Su hijo, durante la semana pasada:	SI	NO
o) ¿Ha sentido dolor?		
p) ¿ Ha tenido fiebre?		
q) ¿Se ha sentido débil?		
r) ¿Se le han inflamado las articulaciones?		
s) ¿Le ha dado hambre?		
t) ¿Ha podido dormir?		
u) ¿Ha tenido dolor muscular?		
23. Cuando su hijo tiene dolor ¿como lo siente?	SI	NO
i) Forma de calambre (como toque electrico)		
j) En forma de piquete (como si te pican con agujas)		
k) En forma de ardor (como si te quedaras)		
l) En forma de cosquilleo (como cuando se te duerme un pie)		
24. Su hijo, ¿Ante que situaciones siente dolor?		

k) Cuando hace movimientos fuertes o bruscos		
l) Cuando hace movimientos leves		
m) Cuando esta nervioso		
n) Cuando esta solo		
o) Cuando tiene una hemorragia		
25. En su hijo, el dolor esta presente:		
m) Solo en la mañana		
n) Solo en la tarde		
o) Solo en la noche		
p) Todo el dia		
q) Cada semana		
r) Cada mes		
26. Cuando su hijo tiene dolor ¿Qué hace para que no le duela tanto?		
q) Toma medicinas		
r) Duerme		
s) Descansa		
t) Ve TV		
u) Se tranquiliza		
v) Escucha musica		
w) Leer		
x) Se aplica el factor		
27. Su hijo, ¿Qué hace cuando tiene dolor?		
i) Se enoja		
j) Se aguanta		
k) Le da miedo		
l) Se desespera		
SENTIMIENTOS SOBRE LA ENFERMEDAD	SI	NO
28. Cuando su hijo tiene algun evento hemorrágico, como se sientes:		
o) Culpable		
p) Apoyado		
q) Rechazado		
r) Asustado		
s) Tranquilo		
t) Desesperado		
u) Enojado		
29. Su hijo, ¿Sufre a causa de su enfermedad?		
30. Su hijo, ¿tiene vergüenza de tener hemofilia?		
AREA SOCIAL		
31. Su hijo, ¿Tiene muchos amigos?		
32. Su hijo, ¿le gusta estar con otros niños?		
33. A su hijo, ¿sus amigos lo visitan casi todos los días?		
34. Su hijo, esta en grupos:		
g) De niños con hemofilia		
h) Donde practica algun deporte		
i) Donde le enseñan alguna actividad recreativa		
35. Su hijo, ¿Puede hacer su tarea sin ayuda?		
36. Su hijo, ¿Aprende igual de rápido que sus compañeros?		
37. A su hijo, ¿le gusta cómo lo tratan sus compañeros?		
38. ¿Los compañeros de su hijo saben que esta enfermo?		
39. ¿El maestro de su hijo sabe que esta enfermo?		
AREA EMOCIONAL	SI	NO
40. Su hijo, ¿Le tiene miedo?		
k) Al hospital		
l) A los medicos		

m) A que le inyecten		
n) A quedarse en el hospital		
o) A estar solo		
41. Su hijo, ¿se siente triste en la escuela?		
42. Su hijo, ¿Piensa que nadie se preocupa por el?		
43. ¿Te sientes solo?		
44. ¿Te pones triste cuando alguien se enoja contigo?		
45. Su hijo, ¿se siente solo?		
46. En la mañana su hijo, ¿tiene ganas de levantarse?		
47. Su hijo, ¿se avergüenza de si mismo?		
FUTURO	SI	NO
48. Su hijo, vivira muchos años		
49. Su hijo, ¿Cuándo sea grande sera muy importante?		
50. Su hijo, ¿Cuándo sea grande quiere tener esposa e hijos?		
51. Su hijo, ¿Cuándo seas grande ayudara a las personas con hemofilia?		
AUSENTISMO ESCOLAR	SI	NO
52. Su hijo, ¿Falta a la escuela por su enfermedad?		
53. Su hijo, ¿ Pide que lo recojan temprano de la escuela cuando tiene dolor?		
54. Su hijo, ¿Ha dejado de presentar exámenes por su enfermedad?		
55. Su hijo, ¿Falta a la escuela cuando realizan actividades peligrosas para el?		
56. Su hijo, ¿Puede hacer todas las cosas que hacen sus compañeros?		
57. Su hijo, ¿Asiste a las actividades que se realizan fuera de la escuela?		
PROBLEMAS ARTICULARES	SI	NO
58. Su hijo, ¿Puede caminar?		
e) Solo		
f) Con ayuda		
59. ¿Cuándo su hijo camina presenta dolor en las articulaciones?	SI	NO
60. Su hijo, ¿Puede flexionar?		
o) Manos		
p) Codos		
q) Brazos		
r) Piernas		
s) Rodillas		
t) Tobillos		
u) Pies		
61. Su hijo, ¿ Puede correr?		
62. Su hijo, ¿Tiene problemas en las articulaciones?		
k) Ninguno		
l) Leves		
m) Moderados		
n) Graves		
o) Totalmente inmovil		
63. Su hijo, puede:		
i) Amarrarse las agujetas de los zapatos		
j) Abotonarse la ropa		
k) Meter una llave en la cerradura		
l) Agacharse a recoger objetos		