



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**FRECUENCIA DE INHIBIDORES EN  
PACIENTES CON HEMOFILIA, EN EL  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRIA**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN:  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:  
DRA. VIRIDIANA ESTEFANIA VILLAGOMEZ**

**TUTOR:  
DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA  
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**



**CIUDAD DE MÉXICO.**

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**


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

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


FRECUENCIA DE INHIBIDORES EN PACIENTES CON  
HEMOFILIA, EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA




DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA  
PEDIATRICA



DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA  
TUTOR DE TESIS

<b>INDICE</b>	<b>PAGINAS</b>
<b>1. MARCO TEORICO</b>	<b>1-4</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>4</b>
<b>3. JUTIFICACION</b>	<b>4-5</b>
<b>4. PREGUNTAS DE INVESTIGACION</b>	<b>5</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>5.1 OBJETIVO GENERAL</b>	<b>5</b>
<b>5.2 OBJETIVO ESPECIFICO</b>	<b>5</b>
<b>6. HIPOTESIS</b>	<b>5</b>
<b>7. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>5-6</b>
<b>7.1 DISEÑO DE ESTUDIO</b>	<b>5-6</b>
<b>7.2 POBLACION OBJETIVO</b>	<b>6</b>
<b>7.3 POBLACION ELEGIBLE</b>	<b>6</b>
<b>7.4 UNIVERSO DE ESTUDIO</b>	<b>6</b>
<b>8. CRITERIOS</b>	<b>6</b>
<b>8.1 CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<b>6</b>
<b>8.2 CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	<b>6</b>
<b>8.3 CRITERIOS DE ELIMINACION</b>	<b>6</b>
<b>9. VARIABLES</b>	<b>7-8</b>
<b>10. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO</b>	<b>8</b>
<b>11. ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>9</b>
<b>12. RECURSOS</b>	<b>9</b>
<b>12.1 MATERIALES</b>	<b>9</b>
<b>12.2 HUMANOS</b>	<b>9</b>
<b>13. FINANCIOAMIENTO</b>	<b>9</b>
<b>14. ETICA</b>	<b>9-10</b>
<b>15. RESULTADOS</b>	<b>10-17</b>
<b>15.1 CASO 1</b>	<b>10-11</b>
<b>15.2 CASO 2</b>	<b>11-12</b>
<b>15.3 CASO 3</b>	<b>12-13</b>
<b>15.4 CASO 4</b>	<b>13-14</b>
<b>15.5 CASO 5</b>	<b>14-15</b>
<b>15.6 CASO 6</b>	<b>15-17</b>
<b>15.7 CASO 7</b>	<b>17-18</b>
<b>16. ANALISIS</b>	<b>18-22</b>
<b>17. CONCLUSIONES</b>	<b>23-24</b>
<b>18. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>25</b>

## **1. MARCO TEORICO:**

En épocas pasadas, la hemofilia A era considerada una enfermedad de la realeza: los hijos de la reina Victoria, portadora de hemofilia y clínicamente normal, transmitieron la enfermedad a varias familias de la realeza europea. <sup>(1)</sup> La hemofilia es una enfermedad hereditaria caracterizada por manifestaciones hemorrágicas causadas por las bajas concentraciones plasmáticas del factor de coagulación VIII o IX. A la deficiencia del factor VIII se le conoce como hemofilia A y a la deficiencia del factor IX como hemofilia B. Ambos tipos de hemofilia tienen un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X. <sup>(2)</sup> La deficiencia del factor XI (antes llamada hemofilia C) no se le considera hemofilia, ya que es menos común y en la mayor parte de los casos se caracteriza por hemorragias leves, con un patrón de herencia autosómico recesivo. <sup>(2)</sup> La prevalencia de la hemofilia A es de uno entre 5000 recién nacidos vivos del sexo masculino. La hemofilia B afecta a uno de 30 000 hombres recién nacidos vivos, proporción que se mantiene en todas las razas. <sup>(3,4)</sup>

El gen que codifica al factor IX de la coagulación se encuentra localizado en la banda distal del cromosoma X, específicamente en la porción Xq27. <sup>(4)</sup> Este gen tiene una longitud de 38 kb y consta de ocho exones y codifica un ARN mensajero de 3 kb que sintetiza al factor IX en forma de una proteína de 415 aminoácidos. El producto final contiene al menos dos regiones importantes dentro de su estructura, una región catalítica, la cual está diseñada para su sitio de unión al factor VIII, y una región Gla, que necesita un proceso de gammacarboxilación para activar al factor IX antes de su unión al factor VIII. <sup>(4-6)</sup> El gen que codifica al factor VIII se localiza en la banda distal del cromosoma X, específicamente en la porción Xq28.4 Este gen tiene una longitud de 186 kilobases (kb) y consta de 26 exones, el cual codifica un ARN mensajero de 9 kb que sintetiza al factor VIII. <sup>(5)</sup> El factor VIII maduro está integrado por 2332 aminoácidos. En su estructura hay una cadena pesada (compuesta por los dominios A1 y A2) y una cadena ligera (compuesta por los dominios A3, C1 y C2). En el centro del factor VIII hay un dominio B de función desconocida. <sup>(6)</sup> El factor VIII es una proteína lábil, susceptible de degradación proteolítica, por tal motivo siempre va unido al factor de von Willebrand, el cual le ofrece resistencia a la degradación proteolítica durante su forma inactiva; cuando el factor VIII se activa, se separa del factor von Willebrand y se convierte en blanco de otros factores de coagulación tales como los factores Xa y IXa, proteína C activada y trombina. <sup>(4-6)</sup> El factor VIII es indispensable para la activación del complejo tenasa por parte de la vía intrínseca de la cascada de coagulación, así como también en el modelo celular de la coagulación, ya que el factor VIII tiene una participación muy importante en la fase de propagación. Esto explica por qué un paciente con hemofilia A es incapaz de producir cantidades suficientes del factor Xa que puedan sobrepasar la vía del inhibidor del factor tisular y la hemorragia es inevitable. <sup>(7,8)</sup> La unión y activación bioquímica del factor VIII con el factor IX se lleva a cabo en la superficie de las

membranas celulares.<sup>7</sup> A su vez, el factor IX es activado durante la fase de iniciación del modelo celular por el complejo factor tisular-factor VIIa y por el factor XIa en la fase de propagación.<sup>(7,8)</sup> Al igual que en la hemofilia A, en la hemofilia B no se pueden producir cantidades suficientes del factor Xa, por la deficiencia del factor IX, y el paciente tiene tendencia a la hemorragia.<sup>(8)</sup>

La hemofilia es resultado de mutaciones de los genes que codifican a los factores VIII y IX. Hasta el momento hay múltiples mutaciones genéticas conocidas, sin embargo, la más importante en la hemofilia A es la mutación del intrón 22, causante más común de la hemofilia A severa (< 1 % de actividad del factor VIII).<sup>(9,10)</sup> Un tercio de todos los casos de hemofilia A es resultado de mutaciones espontáneas, sin antecedentes familiares previos.<sup>(10)</sup> Respecto a la hemofilia B también se han descrito múltiples mutaciones genéticas, sin embargo, un tipo interesante es el fenotipo Leiden. Los individuos con fenotipo Leiden de la hemofilia B sufren hemofilia moderada o severa hasta la pubertad, después de la cual los niveles del factor IX se incrementan significativamente. Los defectos genéticos de los pacientes con este fenotipo están relacionados con la región del nucleótido 40 de la secuencia promotora. Se cree que estas mutaciones afectan a regiones importantes para unirse a hormonas esteroideas, tales como los andrógenos, que incrementan la expresión del factor IX.<sup>(11,12)</sup>

La intensidad de la hemorragia en la hemofilia depende de los niveles plasmáticos del factor VIII o IX y tradicionalmente se ha clasificado como leve (> 5 % de actividad), moderada (de 1 a 5 % de actividad) y severa (< 1 % de actividad). En las pruebas se identifica prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), pero es necesario determinar los niveles plasmáticos del factor VIII o IX para establecer el diagnóstico de hemofilia A o B.<sup>(13)</sup> El tratamiento de esta enfermedad consiste en la reposición exógena con concentrados del factor VIII o IX. En el futuro, la terapia genética podría ser una opción para lograr la curación de la enfermedad. Las complicaciones de la hemofilia son el riesgo de infecciones relacionadas con las transfusiones, el pseudotumor hemofílico, la artropatía hemofílica y la presencia de inhibidores.<sup>(13)</sup>

## INHIBIDORES

Los inhibidores son anticuerpos IgG que reaccionan y se unen a dominios funcionales en el factor (F) VIII o molécula de FIX, neutralizando su actividad coagulante. Aproximadamente el 30% de los pacientes con hemofilia A severa desarrollan aloanticuerpos que surgen la mayoría de los inhibidores de FVIII en los primeros años de vida, la mayoría se produce entre 10-20 días exposiciones. Los inhibidores del FIX son infrecuentes, aproximadamente el 3% de los pacientes con hemofilia B severa. Dan lugar a hemartrosis mal controlada y mayor riesgo de hemorragias potencialmente mortales,

como hemorragia intracraneal, sangrado de tejidos blandos, síndrome compartimental, y la hemorragia post-procedimiento, con una probabilidad de muerte hasta en un 70%.<sup>(14)</sup> El desarrollo de inhibidores de factor IX puede relacionarse con eventos como: Una reacción alérgica leve o grave durante la administración de factor IX o al síndrome Nefrótico. Un inhibidor se debe sospechar siempre que un episodio de sangrado es no controlado rápidamente por dosis de reemplazo habitual o cuando el sangrado por disrupción aumenta en un paciente que está recibiendo profilaxis.<sup>(14)</sup>

El riesgo de desarrollar un inhibidor es mayor durante las primeras 50 exposiciones al factor VIII recombinante. Aunque el riesgo disminuye considerablemente después de 200 días de tratamiento, se ha documentado una baja tasa de desarrollo de nuevos inhibidores durante la sexta década de la vida.<sup>(14)</sup> Históricamente, con el uso de productos derivados de plasma humano, cerca del 80% de los inhibidores eran del tipo de alta respuesta. En estudios más recientes, posiblemente debido a una vigilancia más estrecha, se han observado más inhibidores del factor VIII transitorios o de baja respuesta. Mayor frecuencia en personas con un historial familiar de desarrollo de inhibidores. Tipo de Hemofilia: En pacientes con Hemofilia A severa o moderadamente severa. El origen étnico: las personas de ascendencia africana con hemofilia tienen más posibilidades de desarrollar inhibidores que las personas caucásicas. El desarrollo de inhibidores es más frecuente en pacientes que presentan alteraciones genéticas, sobre todo en las personas con mutaciones de supresión grandes, completas o múltiples que son más vulnerables, mutaciones del intrón 22 y e inversión del intrón 1. Actualmente las características de la interacción de las células T y las células B, así como de diversas proteínas indicadoras de inhibidores se han identificado como potencialmente importantes en el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Situaciones de tratamiento en algunas personas con hemofilia incluyen la profilaxis quirúrgica y otras exposiciones de gran intensidad al factor VIII (duración y dosis total). De manera opuesta, la profilaxis periódica podría disminuir el riesgo de desarrollo posterior de inhibidores. La influencia del tipo de producto, por ejemplo, recombinante en comparación con derivado de plasma, sigue siendo controvertida. Además de la edad de la primera exposición al factor también se considera como factor de riesgo. Sin embargo aún continúan las investigaciones sobre factores de riesgo y el desarrollo de inhibidores en hemofilia.<sup>(14-15)</sup>

Los inhibidores son cuantificados mediante el ensayo de Bethesda. Una unidad Bethesda (UB) se define como la cantidad de inhibidor necesaria para inactivar 50% de FVIII / FIX agrupado en plasma normal. Los inhibidores son clasificados como: De alta respuesta: > 5 UB. De baja respuesta: inferior o igual a 5 UB y representan aproximadamente el 80%.<sup>(14)</sup> Una vez que un inhibidor se desarrolla, la gestión clínica se divide: A) El tratamiento de hemorragia aguda: En pacientes con inhibidores de baja respuesta pueden controlarse

usualmente con dosis altas de concentrados de factores de coagulación (CFCs). En pacientes con inhibidores de alta respuesta el manejo se basa en la utilización de agentes puente: el concentrado de complejo protrombinico activado (CCPa) y el factor VIIa recombinante (rFVIIa). B) La erradicación de inhibidor a través de ITI: El estudio I-ITI encontró que un régimen de dosis altas de FVIII de 200 UI / kg diario redujo la hemorragia intercurrente y ha logrado una mayor tolerancia rápidamente que ITI-dosis baja (50 IU / kg tres veces por semana). ITI debe ser administrado de forma continua hasta que los parámetros de éxito son logrados. Todos los regímenes ITI se basan en el protocolo original descrito por Bonn Brackman y Gormsen en 1977. C) La prevención de la hemorragia: En pacientes con inhibidores la profilaxis que se utiliza es con agentes puente, en varios estudios se inicia dosis del rFVIIa a 90 mcg/kg o 270 mcg/kg/día, con una disminución de hemorragias aproximadamente del 50%. La dosis profiláctica de aPCC evaluada en dos estudios fue de 85 UKG 3 veces a la semana con una reducción de hemorragias en un 60% en otro estudio se utiliza una dosis de 85 UKG un día si y un día no, o a demanda, con una disminución de las hemorragias en un 72%.<sup>(15)</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La frecuencia a nivel mundial del desarrollo de inhibidores es de 30% en pacientes con hemofilia A severa y en Hemofilia B son infrecuentes, aproximadamente el 3%. El riesgo de desarrollo de inhibidores es complejo y multifactorial. Actualmente, debido a que es relativamente poco común, hay poca información sobre las características clínicas de los pacientes para el desarrollo de inhibidores. Sobre el tratamiento en caso de inhibidores de baja respuesta es más fácil y exitoso sin embargo en inhibidores de alta respuesta el riesgo de hemorragia mortal es alto con un tratamiento más difícil por la falta de respuesta y muy costoso.

En el INP se cuenta con 7 niños registrados con hemofilia y desarrollo de inhibidores de alta respuesta. Se desconoce de estos pacientes las características clínicas que tuvieron para el desarrollo de inhibidores, actualmente el tratamiento se basa en agentes puente, dos de ellos con secuelas severas por hemorragias continuas y de gravedad (hemorragia intracraneal).

## **3. JUSTIFICACIÓN**

En México no existe registro nacional en cuanto a la frecuencia del desarrollo de inhibidores en pediatría, ni de las características clínicas para su desarrollo y de los tratamientos utilizados en estos pacientes.



Este estudio plantea obtener un panorama del estado actual del desarrollo de inhibidores en hemofilia dentro del INP, que permita valorar las características clínicas para su desarrollo y el mejor tratamiento de utilidad reduciendo hemorragias severas, secuelas y costos.

#### **4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:**

- ¿Cuál es la frecuencia del desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia registrados en el INP?
- ¿Cuáles son las características clínicas que presentaron los pacientes con hemofilia registrados en el INP para el desarrollo de inhibidores?

#### **5. OBJETIVOS**

##### **5.1 Objetivo General:**

Analizar la frecuencia del desarrollo de inhibidores positivos en hemofilia en pacientes del INP.

##### **5.2 Objetivo Específico:**

Conocer las características clínicas para su desarrollo de inhibidores en hemofilia en pacientes del INP. Así como la efectividad del tratamiento en niños con inhibidores positivos con agentes puentes en hemorragias agudas y en profilaxis y las principales complicaciones y secuelas en los pacientes con inhibidores positivos y hemofilia en el INP.

#### **6. HIPÓTESIS**

**NULA:** El desarrollo de inhibidores en hemofilia en pacientes del INP tendrá relación con ciertas características clínicas como alteraciones genéticas, primera exposición, tratamientos previos, edad, antecedentes familiares además del uso de nuevos agentes en niños con inhibidores en el INP como la de otras series.

**ALTERNATIVA:** El tratamiento en hemorragias agudas y en profilaxis con agentes puente tendrá un éxito de entre 60-80% en pacientes con inhibidores y hemofilia en el INP. La frecuencia de resolución de inhibidores con TIT será >60% .

#### **7. MATERIAL Y MÉTODOS:**

##### **7.1 Diseño del estudio**

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

### **7.2 Población Objetivo**

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de hemofilia con inhibidores positivos por medio de la cuantificación del FVII y FIX y con determinaciones de inhibidores (Bethesda) registrados en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México.

### **7.3 Población elegible**

Expedientes de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 0 a 18 años.

### **7.4 Universo de estudio**

Todos los pacientes entre 0 a 18 años con diagnóstico de hemofilia con inhibidores positivos registrados en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México en los últimos 20 años.

## **8. CRITERIOS:**

### **8.1 Criterios de inclusión**

- Expedientes de pacientes <18 años de edad con diagnóstico de hemofilia.
- Expedientes de pacientes <18 años de edad con diagnóstico de hemofilia e inhibidores positivos en los últimos 20 años.
- Expedientes que cuenten con los siguientes datos: edad, número de hemorragias que ha presentado cada paciente, manejo en hemorragias agudas, manejo de profilaxis, complicaciones, tratamientos actuales.

### **8.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Pacientes que no sean del INP.
- Pacientes con inhibidores positivos transitorios

### **8.3 Criterios de eliminación**

- Pacientes que no cuenten con expediente completo, número de hemorragias, tratamientos, complicaciones.

## 9. VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE LA VARIABLE	CODIFICACION DE LA VARIABLE
VARIABLES INDEPENDIENTES			
EDAD	TIEMPO DEL NACIMIENTO A LA FECHA DEL ESTUDIO	NUMERICA CONTINUA	MESES
TIPO DE HEMOFILIA	CLASIFICACION DE LA HEMOFILIA	CUALITATIVA NOMINAL	1. HEMOFILIA A 2. HEMOFILIA B
FACTORES DE RIESGO	CIRCUNSTANCIA O SITUACIÓN QUE AUMENTA LAS PROBABILIDADES DE UNA PERSONA DE CONTRAER UNA ENFERMEDAD	CUALITATIVA NOMINAL	1. EDAD DE PRIMERA EXPOSICIÓN 2. ANTECEDENTE FAMILIAR DE DESARROLLO DE INHIBIDORES 3. ALTERACIONES GENETICAS 4. TIPO DE PRODUCTO UTILIZADO EN LAS PRIMERAS EXPOSICIONES 5. TIPO DE HEMORRAGIA EN LAS PRIMERAS EXPOSICIONES 6. DOSIS Y NUMERO DE DIAS DE LAS EXPOSICIONES DE RIESGO 7. ORIGEN ETNICO
TRATAMIENTO PROFILACTICO	TRATAMIENTO EN HEMOFILIA QUE SE ADMINISTRA PARA EVITAR QUE SE PRESENTE UNA HEMORRAGIA	CUALITATIVA NOMINAL	1. PRIMARIA 2. SECUNDARIA 3. TERCARIA
TRATAMIENTO A DEMANDA	TRATAMIENTO QUE SE ADMINISTRA EN HEMOFILIA AL MOMENTO DE LA HEMORRAGIA	CUALITATIVA NOMINAL	1. SI 2. NO
TIPOS DE HEMORRAGIA	SITIO DE HEMORRAGIA QUE PRESENTAN LOS PACIENTES	CUALITATIVA NOMINAL	1. RIESGO BAJO 2. RIESGO INTERMEDIO 3. RIESGO ALTO
CUANTIFICACION DE FACTORES VIII Y IX	NIVEL DE ACTIVIDAD DEL FACTOR QUE PRESENTA EL PACIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA	MEDIDA EN PORCENTAJE DE ACTIVIDAD DEL FACTOR
VARIABLE			

DEPENDIENTE			
PRESENCIA DE INHIBIDORES	<b>ANTICUERPOS IGG QUE REACCIONAN Y SE UNEN A DOMINIOS FUNCIONALES EN EL FACTOR (F) VIII O MOLÉCULA DE FIX</b>	<b>CUALITATIVA NOMINAL</b>	<b>1. SI 2. NO</b>
CUANTIFICACION DE INHIBIDORES	<b>MEDICION DEL INHIBIDOR PRESENTE EN UNIDADES BETHESDA</b>	<b>CUANTITATIVA CONTINUA</b>	<b>VALOR EN UNIDADES BETHESDA</b>
TIPO DE INHIBIDOR	<b>CLASIFICACION DEL INHIBIDOR PRESENTE DE ACUERDO A LA UNIDADES BETHESDA</b>	<b>CUALITATIVA NOMINAL</b>	<b>1. DE ALTA RESPUESTA: &gt; 5 UB. 2. DE BAJA RESPUESTA: INFERIOR O IGUAL A 5 UB</b>
TRATAMIENTO REQUERIDO EN PACIENTES CON INHIBIDORES	<b>TIPO DE TRATAMIENTO QUE REQUIEREN LOS PACIENTES CON PRESENCIA DE INHIBIDORES</b>	<b>CULITATIVA NOMINAL</b>	<b>1. TRATAMIENTO EN HEMORRAGIA AGUDA 2. LA ERRADICACIÓN DE INHIBIDOR A TRAVÉS DE ITI 3. PREVENCIÓN DE LAS HEMORRAGIAS</b>

#### **10. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

- Se solicitará la base de datos de los pacientes registrados en el programa de Seguro Popular en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría de los últimos 20 años.
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes que reúnan los criterios de inclusión.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, número de hemorragias que ha presentado cada paciente, manejo en hemorragias agudas, manejo de profilaxis, complicaciones, tratamientos actuales).
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribió toda la información recolectada para su análisis posterior estadístico.

## **11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

En el Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con 51 pacientes hemofílicos, de los cuales 38 se encuentran en profilaxis primaria, secundaria y terciaria, de estos pacientes 7 cuentan con inhibidores positivos de alta respuesta.

Se realizará un análisis de los seis pacientes menores de 18 años de edad pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Hemofilia con inhibidores positivos.

Se realizará el análisis de las características clínicas de cada paciente para el desarrollo de inhibidores. Se estudiará también tipo de tratamiento que se administra a los pacientes con inhibidores positivos en el Instituto Nacional de Pediatría, tipo de sangrados que presentan y manejo que se da en eventos de sangrado agudos y sus complicaciones.

## **12. RECURSOS**

### **12.1 MATERIALES:**

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos

### **12.2 HUMANOS:**

- Residente de Hematología Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectarán la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

## **13. FINANCIAMIENTO:**

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

## **14. ÉTICA**

La conducción del estudio así como el informe de sus resultados, acatarán en todo momento los principios éticos de la Declaración de Helsinki y el marco jurídico Mexicano, en particular la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia

de Investigación para la Salud así como la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

No existen consideraciones de bioseguridad al tratarse de una investigación documental. Dado que se trata de una documentación retrospectiva que no afecta directamente la integridad del paciente ni se tratan aspectos relacionados a la conducta, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud la categoriza en su artículo 17 como una investigación sin riesgos y, en virtud de lo estipulado en el artículo 23 del mismo Reglamento, no se requiere de una carta de consentimiento informado.

## **15. RESULTADOS:**

Dentro del Instituto Nacional de Pediatría se registraron 7 casos de pacientes con diagnóstico de Hemofilia e inhibidores positivos, los cuales reportamos a continuación:

### **CASO 1 (BJSM):**

Masculino de 5 años de edad, con fecha de nacimiento el 06.10.2011, originario y residente de la Ciudad de México, sin antecedentes heredofamiliares para Hemofilia, se hace diagnóstico por cuantificación de factores de coagulación de Hemofilia A severa (<1% de actividad) el 26.6.2013, sin embargo con datos de sangrado desde el 06.01.13, a la edad de 1 año 3 meses, con presencia de equimosis, sin ningún otro tipo de sangrado, con primera exposición a FVIII recombinante a la edad de 1 año 9 meses secundario a hemartrosis a dosis de 50UI/KG/DO por 3 días, se inicio con profilaxis primaria el 01.07.13, con FVIII recombinante a 50 UI/KG/SEMANA (1 vez por semana), con un tasa anualizada de 4 eventos hemorrágicos durante el primer año de inicio de profilaxis, por hemartrosis con manejo con tratamiento a demanda de FVIII recombinante a dosis de 50 a 60 UI/KG/DO por tiempo aproximado entre cada evento de 3-5 días de tratamiento a demanda, con evento el 16.12.13 de TCE secundario a caída de su propia altura por lo que recibió 5000 UI de FVIII recombinante en total (dosis supraterapéutica), con días de exposición antes de los inhibidores de 42 (última exposición supraterapéutica 10 veces de la dosis recomendada por TCE) posterior al evento de TCE se realiza cuantificación de inhibidores siendo positivos el 27.12.13, con títulos de 25 Unidades Bethesda, por lo que se cambia de tratamiento iniciando con TIT el 23.01.2014 con FVIII X 3 SEM (50UKG). Sin embargo con presencia de varios eventos de hemorragias que se describen más adelante. El 01.12.14 inicia manejo con profilaxis secundaria con FVIIa (90MVG/KG/DO) SEMANAL. EL 14.05.15 se cambia a tratamiento con profilaxis secundaria con FEIBA 75UKGD SEMANAL (por falta de FVIIa).

### **FECHA DE DX DE INHIBIDORES Y CUANTIFICACION**

25/12/2013	25UB
07/02/2014	12.8UB
23/06/2014	25.6UB
25/11/2014	37.1UB
09/03/2015	24.3UB

02/03/2016

8.76UB

**TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS LEVES O MODERADOS DESPUÉS DE DESARROLLO DE INHIBIDORES:**

04, 05 Y 18.02.2014 (HEMATOMAS EN ANTEBRAZO POR PUNCIÓN) FEIBA 50UI/KG/DIA POR 3 DIAS  
21.04.2014 (HEMATOMA BRAZO IZQ) FEIBA 75UI/KG/DIA POR 2 DIAS  
23.04.2014 (HEMATOMA DE ANTEBRAZO IZQ) FEIBA 75UI/KG C/12H POR 3 DIAS  
02.04.2015 (HEMARTROSIS DE TOBILLO IZQ) FVIIa 90 MCG/KG/DO POR 3 DIAS  
13.04.2015 (HEMARTROSIS DE HOMBRO DERECHO ) FEIBA 50UI/KG/DIA POR 3 DIAS  
22.12.2015 (HEMATOMA DE TOBILLO IZQ) FEIBA  
20.12.2015 (HEMATOMA EN ESPALDA) FEIBA 75UI/KG/DO POR 2 DIAS

**TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS GRAVES POSTERIOR AL DESARROLLO DE INHIBIDORES:**

25.12.2013 (SINDROME COMPARTIMENTAL DE ANTEBRAZO IZQUIERDO) FEIBA 75UI/KG c/8H + FVIIa 3 DOSIS  
28.12.2013 (CHOQUE HEMORRAGICO) FVIIa 260mgkgd X2 + FVIIa 90mcgkgd c/2hrs + FEIBA c/8hrs  
+ Rituximab 370mgm2scd + Crioprecipitados + PFC. TRATAMIENTO POR 14 DIAS TOTALES

**CASO 2 (PSCS):**

Masculino de 8 años de edad, con fecha de nacimiento el 18.05.2009, originario y residente de Guerrero, sin antecedentes heredofamiliares para Hemofilia, se hace diagnóstico por cuantificación de factores de coagulación de Hemofilia A moderada (<5% de actividad) el 26/05/2010, al año de edad, sin embargo con antecedentes de sangrado y de primera exposición desde los 9 meses de edad con HIC manejado en Acapulco con Plasma Fresco Congelado, se desconoce días de tratamiento y dosis, con secuelas secundarias, con días de exposición previo al desarrollo de inhibidores de 12, sin presencia de artropatía crónica, con primera cuantificación de inhibidores el 02.09.11 títulos de 9 unidades Bethesda. Se inicia con profilaxis secundaria el 03.05.12 con FVII recombinante a dosis de 133 mcg/kg/do una vez por semana, con una tasa anualizada de hemorragia de 2, se cambia de profilaxis el 06.04.15 con FEIBA a dosis de 78 U/KG/DO una vez por semana, con una tasa anualizada de hemorragia de 1, nuevamente se cambia a de manejo el 09.11.15 a profilaxis con FVIIr DOSIS DE 133 MCG/KG/DO una vez por semana, con tasa anualizada de hemorragia de 2, en la cual presento un evento de HIC que requirieron de manejo en terapia intensiva pediátrica, con desarrollo de artropatía crónica, después de dos HIC con secuelas secundarias por lo que hasta el momento continua con profilaxis con FVIIr a dosis de 133 MG/KG/DO 2 veces por semana. Paciente el cual no ha recibido TIT, actualmente sin eventos de hemorragia, con secuelas neurológicas psicomotoras secundarias a HIC.

**FECHA DE DX INHIBIDORES Y CUANTIFICACION:**

26/08/2011	115 UB
12/10/2011	204 UB
14/11/2011	192 UB
27/01/2012	358 UB
22/03/2012	179 UB
25/05/2012	306 UB
22/10/2012	179 UB
DIC/12	358 UB
03/05/2013	90 UB
10/03/2014	41.6 UB
10/08/2014	38.8 UB
28/11/2014	41.6 UB
27/02/2015	32 UB
18/01/2016	1116 UB

#### TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS SEVEROS DESPUÉS DE DESARROLLO DE INHIBIDORES:

27.05.12 (HEMATOMA SUBGALEAL FRONTAL) FEIBA SE DESCONOCE DOSIS  
 22.10.12 (HEMATOMA BRAZO IZQUIERDO Y HEMITORAX IZQUIERDO) 4 DOSIS DE FVII 90 MCG/KG/DO  
 24.10.2013 (HEMATOMA SUBGALEAL Y OCCIPITAL) 10 DOSIS DE FVII A 90 MCG/KG/DO  
 06.05.2014 (HEMATOMA FRONTAL) NO SE DIO TX EXTRA. SE DEJO SOLO CON PROFILAXIS  
 24.01.2016 (HEMORRAGIA INTRACRANEANA. HEMATOMA EPIDURAL LADO IZQUIERDO Y COLAPSO DE VENTRICULOS) FVII 2 MG CADA 2 HORAS POR 10 DIAS  
 28.01.2016 (HIC + SX COMPARTAMENTAL BRAZO IZQUIERDO + HEMATOMA YUGULAR DERECHO POR CATETER YUGULAR) FVIIr 2.5 MG CADA 3 HORAS + FEIBA 2000 UI CADA 12 HORAS POR 7 DIAS  
 03.02.2016 (HIC + SX COMPARTAMENTAL BRAZO IZQUIERDO + HEMATOMA YUGULAR DERECHO POR CATETER YUGULAR) TAC DE CRANEO CON DISMINUCION DE HEMATOMA SUBDURAL SIN CX FVIIr 2.5 MG CADA 6 HORAS  
 11.02.2016 (HIC) TAC CRANEO 10.02.2016 RESOLUCION DE HEMATOMAS PREVIOS FVIIr 2 MG CADA 12 HORAS (3 DOSIS)  
 11.03.2016 2DO INGRESO POR RESANGRADO DE HIC. POSOPERADO DE CRANECTOMIA EL 12.02.16. FVIIr 2.5 MG CADA 3 HORAS + FEIBA 2000 UI CADA 12 HORAS

#### CASO 3 (CSR):

Masculino de 17 años de edad, con fecha de nacimiento el 12.08.1999, originario y residente de la Ciudad de México, con antecedentes heredofamiliares para Hemofilia (tio), se hace diagnostico por cuantificación de factores de coagulación de Hemofilia A severa (<1% de actividad) el 26/01/2002, a los 2 años 3 meses, sin embargo con antecedentes de sangrado mucocutaneo fecha de primera exposición a los 2 años 5 meses de edad, se desconoce manejo, dosis y días del tratamiento (extra-INP), con días de exposición previo al desarrollo de inhibidores de 97 y 61 exposiciones de riesgo por tipo de tratamiento y dosis, con presencia de artropatía crónica, con primera cuantificación de inhibidores el 18.02.11 sin títulos únicamente con resultado positivo. Se inicia con profilaxis secundaria el 03.02.10 con FVII recombinante a dosis de 50 MCG/KG/DO tres veces por semana, con



una tasa anualizada de hemorragia de 4, se cambia dosis incrementándola el 20.01.12 con FVIIr a dosis de 90 MCG/KG/D una vez por semana, con una tasa anualizada de hemorragia de 2, nuevamente se cambia a de manejo el 07.05.12 a profilaxis con FEIBA DOSIS DE 50 U/KG/DO tres veces por semana, con tasa anualizada de hemorragia de 4, por lo que nuevamente se cambia a profilaxis con FVIII, por negativización de inhibidores a dosis de 50 U/KG/DO por semana. Paciente el cual no recibió TIT, actualmente con eventos de hemorragia en articulaciones y con presencia de artropatía crónica en rehabilitación, continúa con profilaxis con FVIIIr misma dosis a demás de tratamiento a demanda, con secuelas neurológicas (crisis convulsivas) secundarias a evento de HIC.

#### FECHA DE DX INHIBIDORES Y CUANTIFICACION:

18/02/2011	POSITIVOS
21/08/2011	2.6UB
30/09/2011	1.5UB
02/12/2011	11.4UB
28/02/2012	40UB
17/03/2012	6.4UB
03/07/2012	1.5UB
24/06/2013	NEGATIVOS
31/03/2014	3UB
23/05/2014	1.6UB
20/10/2014	NEGATIVOS
29/06/2015	NEGATIVOS
15/05/2016	NEGATIVOS

#### TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS LEVES O MODERADOS DESPUÉS DE DESARROLLO DE INHIBIDORES:

02.05.2011(HEMATOMA EN MUSLO) FVIII 80UI/KG/DO X 2DOSIS  
18.05.2011 (HEMATOMA MUSLO) FVIII 100 UI/KG/DO X 1 DOSIS  
09.06.2011 (HEMATOMA MUSLO DERECHO) FVIII 80 UI/KG/DO X 3 DOSIS  
18.07.2011 (HEMARTROSIS RODILLA IZQ) FVIII 60 UI/KG/DO X 2 DOSIS

#### TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS SEVEROS DESPUÉS DE DESARROLLO DE INHIBIDORES:

26.02.2012 (HEMORRAGIA INTRACRANEANA PARIETAL Y OCCIPITAL DERECHO + DRENAJE QX) FEIBA 100UIKGD + FVIIa 70MCGKGD PRE Y POSTQX. + FEIBA 100UIKG CADA 12HRS X6 DIAS  
13.03.2012 (RESANGRADO INTRACRANEANO SUGALEAL, EPIDURAL Y SUBDURAL DERECHO ESPONTÁNEO + OP DRENAJE Y PLASTIA

## **CASO 4 (NRA) HERMANO MAYOR:**

Masculino de 9 años de edad, con fecha de nacimiento el 24.01.2008, originario y residente del Estado de México, con antecedentes heredofamiliares para Hemofilia (hermano), se hace diagnóstico por cuantificación de factores de coagulación de Hemofilia A severa (<1% de actividad) el 26/05/2010, a los 2 años 4 meses, sin embargo con antecedentes de sangrado mucocutáneo fecha de primera exposición a los 4 años 4 meses de edad, secundario a traumatismo en cara, con manejo con FVIII se desconoce dosis y días de tratamiento, con días de exposición previo al desarrollo de inhibidores de 16 y 7 exposiciones de riesgo por tipo de tratamiento y dosis, con presencia de artropatía crónica, con primera cuantificación de inhibidores el 18.02.11 sin títulos únicamente con resultado positivo. Se inicia con profilaxis primaria el 05.12.12 con FVIIr a dosis de 133 MCG/KG/D dos veces por semana, con una tasa anualizada de hemorragia de 2, nuevamente se cambia a de manejo el 19.03.13 a profilaxis con FVIIr dosis de 133 MCG/KG/DO una vez por semana, con tasa anualizada de hemorragia de 1. Paciente el cual no recibió TIT, actualmente con eventos de hemorragia en articulaciones sin artropatía crónica, continúa con profilaxis con FVIIr a 2mg semanal.

### **FECHA DE DX INHIBIDORES Y CUANTIFICACION:**

30/01/2013	179 UB
29/04/2013	48 UB
11/11/2013	8.4 UB
14/04/2014	25.6 UB
08/09/2014	6.4 UB
04/05/2015	6 UB

### **TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS LEVES O MODERADOS DESPUÉS DE DESARROLLO DE INHIBIDORES:**

05.03.2014 (ARTROPATIA CODO IZQUIERDO) FEIBA 1500 UI X 2DO + PROFILAXIS  
29.10.2014 (SANGRADO TUBO DIGESTIVO BAJO) FVII 2MG DU + PROFILAXIS  
02.03.2015 (HEMARTROSIS RODILLA IZQUIERDA) FVII 2 MG X 3DO + PROFILAXIS  
29.06.2015 (HEMARTROSIS RODILLA IZQUIERDA) FEIBA 2000 UI X 2DO +  
PROFILAXIS

### **TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS SEVEROS DESPUÉS DE DESARROLLO DE INHIBIDORES:**

21.07.13 (EPISTAXIS + SANGRADO CAVIDAD ORAL // SHOCK HIPOVOLEMICO) FVII 2 MG + PROFILAXIS  
25.07.2013 (SANGRADO TUBO DIGESTIVO) FVII 2 MG X 5DO + PROFILAXIS

## **CASO 5 (NRA) HERMANO MENOR:**

Masculino de 7 años de edad, con fecha de nacimiento el 17.10.2009, originario y residente del Estado de México, con antecedentes heredofamiliares para Hemofilia (hermano), se hace diagnóstico por cuantificación de factores de coagulación de Hemofilia

A severa (<1% de actividad) el 25/10/2012, a los 3 años, sin embargo con antecedentes de sangrado mucocutáneo fecha de primera exposición a los 3 años 2 meses de edad, secundario a traumatismo craneoencefálico con HIC, con manejo con FVIIIr se desconoce dosis únicamente duración de 2 meses continuos de tratamiento, con días de exposición previo al desarrollo de inhibidores de riesgo por tipo de tratamiento y dosis con exposición aproximada de >50 secundario a HIC, posterior se dejó con profilaxis, tratamiento que recibió del 25.10.2012 al 22.12.2012 se administró FVIIIr por 2 días cada 8 horas, posteriormente cada 12 horas y a partir del 30.11.2012 cada 24 horas. A partir del 21.12.2012 se dejó profilaxis semanal con FVIIIr a 50UI/KG/DO una vez por semana, con una tasa anualizada de hemorragia de 11 eventos, nuevamente se cambió a de manejo el 01.07.16 a profilaxis con FVIIIr dosis de 50 UI/KG/DO dos veces por semana, con tasa anualizada de hemorragia de 7, con primera cuantificación de inhibidores el 21.01.13 sin títulos únicamente con resultado cualitativos positivos. Paciente el cual no se documenta TIT sin embargo estuvo en manejo con FVIIr posterior a inhibidores cualitativos positivos manejo extra INP, actualmente con eventos de hemorragia en articulaciones sin artropatía crónica, actualmente continúa con profilaxis con FVIIr a 2mg semanal.

#### FECHA DE DX INHIBIDORES Y CUANTIFICACION:

30/01/2013	179 UB
29/04/2013	48 UB
11/11/2013	8.4 UB
14/04/2014	25.6 UB
08/09/2014	6.4 UB
04/05/2015	6 UB

#### TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS LEVES O MODERADOS DESPUÉS DE DESARROLLO DE INHIBIDORES:

05.03.2014 (ARTROPATIA CODO IZQUIERDO) FEIBA 1500 UI X 2DO + PROFILAXIS  
29.10.2014 (SANGRADO TUBO DIGESTIVO BAJO) FVII 2MG DU + PROFILAXIS  
02.03.2015 (HEMARTROSIS RODILLA IZQUIERDA) FVII 2 MG X 3DO + PROFILAXIS  
29.06.2015 (HEMARTROSIS RODILLA IZQUIERDA) FEIBA 2000 UI X 2DO + PROFILAXIS

#### TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS SEVEROS DESPUÉS DE DESARROLLO DE INHIBIDORES:

21.07.13 (EPISTAXIS + SANGRADO CAVIDAD ORAL // SHOCK HIPOVOLEMICO) FVII 2 MG + PROFILAXIS  
25.07.2013 (SANGRADO TUBO DIGESTIVO) FVII 2 MG X 5DO + PROFILAXIS

#### **CASO 6 (FCB):**

Masculino de 17 años de edad, con fecha de nacimiento el 21.03.1999, originario y residente del Estado de México, sin antecedentes heredofamiliares para Hemofilia, se

hace diagnóstico por cuantificación de factores de coagulación de Hemofilia A severa (<1% de actividad) el 18/04/2000, al año de edad, con antecedentes de sangrados mucocutáneos y hematomas, fecha de primera exposición al año de edad, secundario a hemartrosis bilateral de rodillas, con manejo con crioprecipitados, se desconoce tiempo de duración del tratamiento, con días de exposición previo al desarrollo de inhibidores de 8 en el INP se desconoce exposiciones previas extra INP, con presencia de artropatía crónica bilateral de rodillas, con primera cuantificación de inhibidores el 05.08.11 con títulos de 70.4 Unidades Bethesda. Se inicia con profilaxis secundaria agosto del 2011 con FEIBA dosis de 75 UI/KG/DO una vez por semana, con una tasa anualizada de hemorragia de 11. Paciente el cual no recibió TIT, actualmente con eventos de hemorragia en articulaciones, con artropatías crónicas bilaterales de rodilla, dificultad a la de ambulación, secuelas en extremidades inferiores con deformidad de las mismas. Continúa en manejo profiláctico y a demanda con FEIBA.

#### FECHA DE DX INHIBIDORES Y CUANTIFICACION:

05/08/2011	70.4 UB
08/08/2013	230 UB
01/10/2012	512 UB
06/01/2014	7.2 UB
20/06/2014	1280 UB
02/07/2014	1228 UB
07/07/2014	768 UB
20/04/2015	89.6 UB
29/06/2015	358 UB
20/07/2015	154 UB
05/10/2015	332.8 UB
28/03/2016	143 UB

#### TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS LEVES O MODERADOS DESPUÉS DE DESARROLLO DE INHIBIDORES:

13.12.10 (ARTROPATIA CODO BILATERAL) FVIII 750 UI X1DO  
16.02.2011 (ARTROPATIA HOMBRO IZQUIERDO) FVIII 1000 UI X 4DO  
01.03.2011 (ARTROPATIA HOMBRO IZQUIERDO) FVIII 1000 UI X 2DO  
07.04.2011 (ARTROPATIA RODILLA ) FVIII 2000 UI X 1DO  
01/07/2011 (ARTROPATIA CODO) FVIII 1000 UI X 2DO  
05.07.2011 (ARTROPATIA HOMBRO IZQUIERDO) FVIII 1500 UI X 2DO  
5.08.2011 (EPISTAXIS) FEIBA 2000 UI X 1DO  
16.08.2011 (HEMARTROSIS RODILLA DERECHA) FVIII 90MGKG X 3DO  
19.03.2012 (HEMARTROSIS TOBILLO IZQUIERDO) FVIII 1500 UI X 1DO  
13.04.2012 (ARTROPATIA RODILLA DERECHA) FVII 5MG X 2DO  
27.04.2015 (ARTROPATIA RODILLA IZQUIERDA) FVII 18 MG X 1DO + FVII 6 MG X 2DO

16.02.2016 (ARTROPATIA RODILLA IZQUIERDA) FEIBA 5000 UI X 2DO  
29.02.2016 (ARTROPATIA RODILLA IZQUIERDA) FEIBA 5000 UI X 3DO  
02.04.2016 (ARTROPATIA RODILLA IZQUIERDA) FEIBA X 4DO

#### TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS SEVEROS DESPUÉS DE DESARROLLO DE INHIBIDORES:

23.09.2011 (HEMATOMA PSOAS IZQUIERDO) FEIBA 100 UKG CADA 12 HORAS X 4DO  
05.10.2011 (HEMATOMA PSOAS IZQUIERDO) FEIBA 5000 UI CADA 12 HORAS X 2 DO  
2/07/2013 (FRACTURA DISTAL FEMUR DERECHO) FEIBA 50U/KG X 1 DO Y FEIBA 100 U/KG X 1DO  
04/07/2013 (RAFI DE FEMUR DERECHO) FVII 7MG PREQX Y 5 MG POSTQX POSTERIORMENTE SE MANTIENE CON FEIBA 5000 UI CADA 12 HORAS X 6DO  
11.07.2013 (POSTQX DE FX FEMUR + FERULA DE FIBRA DE VIDRIO) FEIBA 5000 UI CADA 24 HORAS X 10DO  
19.07.2013 (FERULA DE FIBRA DE VIDRIO CON SANGRADO ACTIVO) FEIBA 3500 UI CADA X 3DO  
09.08.2013 (FX FEMUR DERECHO) FEIBA 5000 UI CADA 24 HORAS X 7DO  
15.08.2013 (FX FEMUR DERECHO) FEIBA 4000 UI CADA 24 HORAS X 7DO  
22.08.2013 (FX FEMUR INMOVILIZACION) FEIBA 4000 UI CADA 24 HORAS RETIRO DE OSTEOSINTESIS  
05.09.2013 (ASEO QUIRURGICO + EPISODIO DE CRISIS CONVULSIVAS) FVII 5 MG X 8DO  
12.09.2013 (OSTEOMELITIS + HEMATOMA BRAZO IZQUIERDO) FVII 5 MG X 4DO  
17.09.2013 (OSTEOMELITIS + ASEO QUIRURGICO) FEIBA X 12DO + FVII 5 MG X4DO  
19.09.2013 (OSTEOMELITIS + ENDOCARDITIS) FVII 5 MG X 3DO  
25.09.2013 (OSTEOMELITIS + ENDOCARDITIS) FVII X 2DO  
19.06.2014 (HEMATOMA SUBDURAL FRONTAL Y PARIETOOCIPITAL IZQUIERDO CON DESVIACION DE LINEA MEDIA) FEIBA 5000 UI X 1DO + FVV 5 MG X3DO  
26.06.2014 (HEMATOMA SUBDURAL E INTERHEMISFERICO ASI COMO OCCIPITAL NO QX) FEIBA 5000 UI CADA 8 HORAS X 5DIAS + FVII 6MG IV CADA 8 HORAS X 4 DIAS  
03.07.2014 (HEMATOMA INTRACRANEAL EN REDUCCION) FEIBA 5000 UI CADA TECER DIA (PROFILAXIS) + COMPLETO FEIBA 90UIKGD CADA 12 HORAS POR 11 DIAS  
28.08.2015 (HEMATOMA GASTROCNEMIO) FEIBA 5000 UI CADA 12 HORAS POR 14 DIAS

#### **CASO 7 (SJA):**

Masculino de 4 años de edad, con fecha de nacimiento el 07.09.2012, originario y residente de la Ciudad de México, con antecedentes heredofamiliares para Hemofilia (Hermano de 3 años y 4 finados por hemorragia), se hace diagnostico por cuantificación de factores de coagulación de Hemofilia A severa (<1% de actividad) el 12/10/2012, al mes de edad, con antecedentes de sangrados y hematomas, fecha de primera exposición al año de edad, secundario TCE parietooccipital, con manejo con FVIIIr se desconoce dosis, se desconoce tiempo de duración del tratamiento, con días de exposición previo al desarrollo de inhibidores de 12, con primera cuantificación de inhibidores el 20.04.15 con títulos de 52 Unidades Bethesda. Se inicia con profilaxis primaria 30.09.13 con FVIIIr a dosis de 50 U/KG/DO 1 vez por semana, con una tasa anualizada de hemorragia de 2. Paciente el cual no recibió TIT, actualmente con eventos de hemorragia en articulaciones, órgano blanco codo derecho, paciente que se cambia de profilaxis por presencia de

inhibidores positivos el 20.04.15 con FVIIr 90 MCG/KG/DO una vez por semana, actualmente en manejo con FEIBA a 50 UI/KG/DO con persistencia de inhibidores.

## **16. ANALISIS:**

De nuestros 7 pacientes diagnosticados con Hemofilia e inhibidores positivos, la mayoría de ellos presentaron características clínicas similares, tales como edad de exposición a plasma fresco congelado, crioprecipitados o factores de coagulación antes de los 3 años de edad, incluso en alguno de ellos con dosis supra terapéuticas o con días de riesgo por el tiempo de duración de tratamientos.

Se observa en el estudio que algunos de nuestros pacientes no tuvieron ningún antecedente familiar de hemofilia en un 42.8% (3 pacientes), en lo cual en revisión de literatura se ha visto que hasta un 30% de los pacientes no tienen historia familiar, su enfermedad está causada por alteraciones de Novo, sin embargo en la mayor parte de nuestros pacientes se cuenta con antecedente familiar sean tíos o hermanos en un 57.1% (4 pacientes). Se observa en nuestro estudio que el 100% de nuestros pacientes con desarrollo de inhibidores son Hemofilia tipo A, siendo resultados similares a la literatura revisada, en donde es más frecuente el desarrollo de inhibidores en Hemofilia A hasta en un 20-30% más que en Hemofilia B en el cual se describe únicamente en un 4% de los pacientes.

Los inhibidores surgen con mucha más frecuencia en casos de hemofilia severa que en caso de hemofilia leve o moderada, de nuestros 7 pacientes únicamente uno de nuestros pacientes presenta Hemofilia A moderada (14.2%), los otros 6 pacientes son Hemofilia A severa (85.8%). (GRAFICA 1).

Los inhibidores son particularmente frecuentes (30-40%) en pacientes con mutaciones que evitan la formación del factor de coagulación, tales como supresiones de grandes porciones del gen, mutaciones sin sentido que producen codones de terminación, e inversión del gen del FVIII. Con otras mutaciones menos drásticas puede sintetizarse una pequeñísima cantidad o una sección de la molécula relevante. Algunas mutaciones de sentido único que causan la hemofilia leve están relacionadas con una elevada frecuencia de inhibidores. Una de tales mutaciones en el FVIII evita la unión de las células T al FVIII, interfiriendo así con el desarrollo de la tolerancia durante la vida fetal. Esto ocasionaría que los anticuerpos inhibidores muy fuertes se desarrollen en una etapa temprana de la vida, luego del tratamiento exógeno de factores de coagulación en solo unas cuantas ocasiones, lo cual en este estudio se observó, debido a que de los 7 pacientes el 100% presentaron desarrollo de inhibidores en etapas tempranas de la vida y la mayoría de ellos secundario a la exposición del tratamiento exógeno posterior a un traumatismo severo, con tratamiento a altas dosis e incluso con varios días del mismo, lo que posteriormente pudo a ver ocasionado el desarrollo de inhibidores, por lo que no se puede descartar el hecho de que alguno de nuestros pacientes pudiera incluso presentar mutaciones genéticas que los estén predisponiendo al desarrollo de inhibidores.

La fuerte tendencia hereditaria familiar de los inhibidores se debe, en parte, a la mutación similar pero, también en parte, a otras circunstancias que todavía no han sido bien definidas. En pacientes con inhibidores, algunos fenotipos HLA son ligeramente más comunes que otros. En Estados Unidos, la incidencia de inhibidores en pacientes de ascendencia afro-americana con hemofilia A es dos veces mayor que en pacientes caucásicos. Aquí en el estudio llama la atención que se encuentra dos pacientes (28.5%) con Hemofilia A severa y desarrollo de inhibidores a temprana edad, los cuales son hermanos, con persistencia de los inhibidores, sangrados severos en alguna ocasión en su vida, en ellos podría pensarse que el desarrollo de sus inhibidores es secundario a alguna mutación genética, algún fenotipo de HLA determinado que los este predisponiendo al desarrollo de inhibidores, por lo que sería de utilidad poder investigar alguna mutación genética en estos hermanos.

El papel que desempeña el número de exposiciones de alto riesgo previas al desarrollo de Inhibidores, se sabe que el riesgo de desarrollar un inhibidor es mayor durante las primeras 50 exposiciones al factor VIII recombinante. Aunque el riesgo disminuye considerablemente después de 200 días de exposición, en nuestro estudio se obtuvieron resultados similares de nuestros 7 pacientes se observó que en 6 de ellos (85.7%) se desarrollaron los inhibidores antes de las 50 exposiciones, incluso en 4 de ellos (57.3%) se desarrollaron antes de las 25 exposiciones. Solo en un paciente (14.2%) se desarrollo a las 97 exposiciones. De estos 5 pacientes (71.5%) tuvieron exposiciones de alto riesgo secundario a altas dosis de tratamiento, días de duración del mismo (>5 días), e incluso en uno de ellos se observó manejo supra terapéutico. (GRAFICA 2 Y 3).

El tipo de concentrado que se utiliza, también se ha visto en un papel importante para el desarrollo de inhibidores, aunque aún no se documenta del todo, en nuestro estudio se obtuvo que el tipo de concentrado que se utiliza como primera exposición en nuestro 7 pacientes que desarrollaron inhibidores es: en 4 pacientes (57.3%) se utilizó Factor VIII recombinante, en 1 paciente (14.2%) se utilizó plasma fresco congelado, en 1 paciente (14.3%) se utilizó crioprecipitados, en un paciente (14.2%) se desconoce tipo de tratamiento que se administró. (GRÁFICA 4).

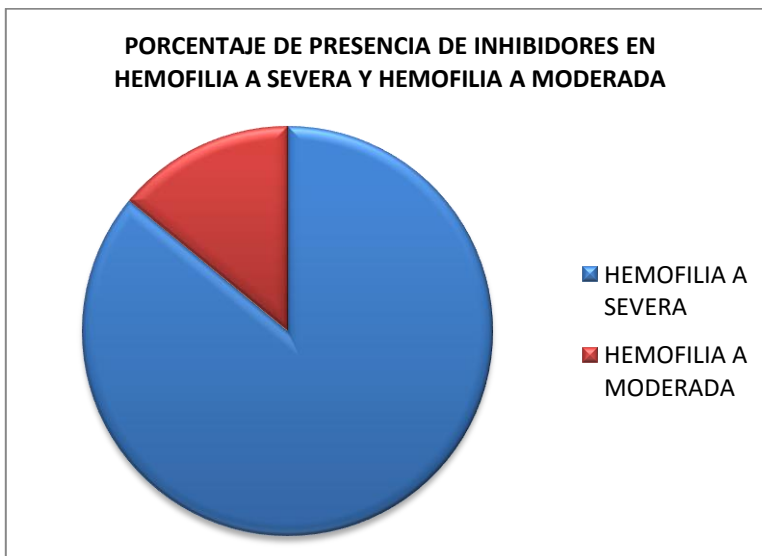
En cuanto a la edad de la primera exposición se ha comprobado que una exposición a edades tempranas antes de los 2 años de edad incrementa el riesgo de desarrollar inhibidores, en nuestro estudio de los 7 pacientes se obtuvo que 1 paciente (14.2%) presentó exposición a los 9 meses de edad secundario a Hemorragia Intracraneal, 3 pacientes (42.8%) presentaron exposición al año de edad de estos uno de ellos con exposición con dosis supra terapéuticas (10 veces la dosis recomendada) secundarias a traumatismo craneoencefálico, un paciente (14.2%) a los 2 años 5 meses de edad secundario a hemorragia intracraneana, un paciente (14.2%) a los 3 años 2 meses de edad secundario a hemorragia intracraneana en este paciente se utilizó FVIIIr a alta dosis en ese evento por dos meses. En un paciente (14.2%) a los 4 años 4 meses. (GRAFICA 5).

En cuanto al tipo de inhibidores que se desarrollaron en nuestros pacientes se observó que en 6 de ellos (85.7%) desarrollaron inhibidores de alta respuesta es decir de >5UB. Únicamente en uno de ellos se desarrollo inhibidores de baja respuesta (14.2%). Lo cual es importante ya que los

inhibidores de alta respuesta tienen la capacidad de neutralizar el factor rápidamente, además de que exposiciones repetidas al factor en estos pacientes desencadenará nuevos inhibidores rápidamente, con peor respuesta al tratamiento e incremento de los eventos de hemorragias en los pacientes e incluso presencia de hemorragias severas que pueden dejar graves secuelas o incluso la muerte.

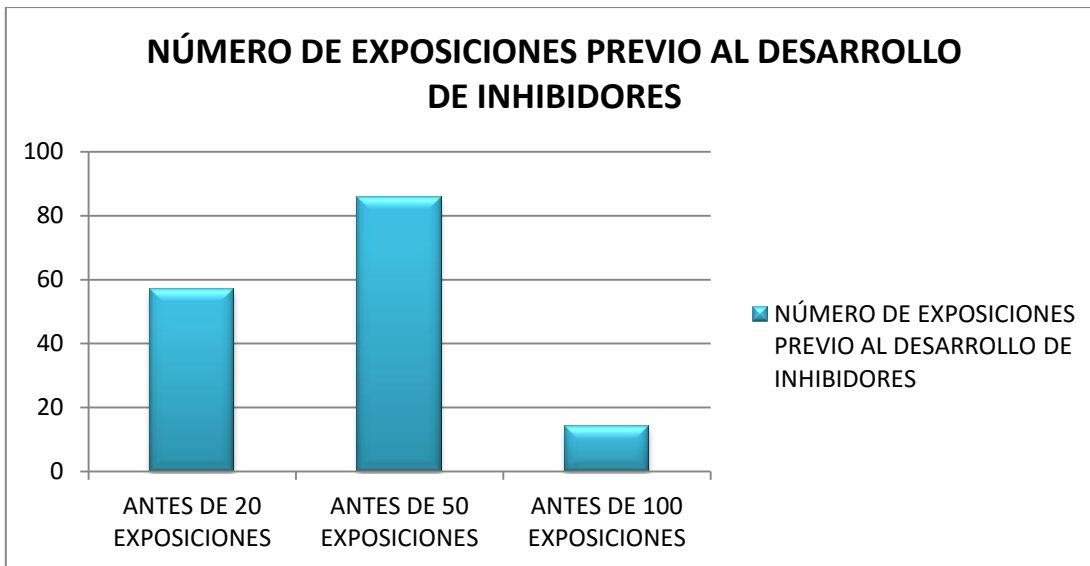
También se pudo observar en este estudio que el incremento de los eventos de hemorragias en pacientes con hemofilia e inhibidores positivos se incrementa en un alto grado, con requerimientos de tratamientos a demanda, los cuales incrementan el costo del manejo en estos pacientes además de las secuelas lo cual también incrementará el costo de su manejo por requerimientos de terapias como rehabilitación, en este estudio se observó mayor frecuencia de hemorragias severas en los pacientes con inhibidores de estos 4 pacientes (57.3%) presentan artropatías crónicas, uno de ellos incluso con incapacidad para de ambulación con requerimiento de aparatos ortopédicos, y disminución de la calidad de vida y funcionalidad, 5 pacientes (71.4%) presentan continuamente hematomas que requieren de manejo con alta dosis de FVIIr o FEIBA, 4 pacientes (57.3%) han presentado traumatismos craneoencefálicos severos, con hemorragia intracraneal secundaria, requerimientos de cirugías y dos de ellos incluso con manejo en terapia intensiva pediátrica, 3 pacientes (42.8%) presentaron shock hipovolémico secundaria a eventos de hemorragias de difícil control, dos pacientes presentaron síndrome compartimental secundario a punciones y colocación de catéter. En la actualidad de los 7 pacientes 3 de ellos (42.8%) presentan secuelas neurológicas como crisis convulsivas, retraso psicomotor secundaria a hemorragias intracraneales, 4 pacientes ya con artropatía crónica que les disminuye la funcionalidad y deterioro de calidad de vida.

**GRAFICA 1: DESARROLLO DE INHIBIDORES EN HEMOFILIA A SEVERA 85.8% Y EN HEMOFILIA A MODERADA 14.2%.**

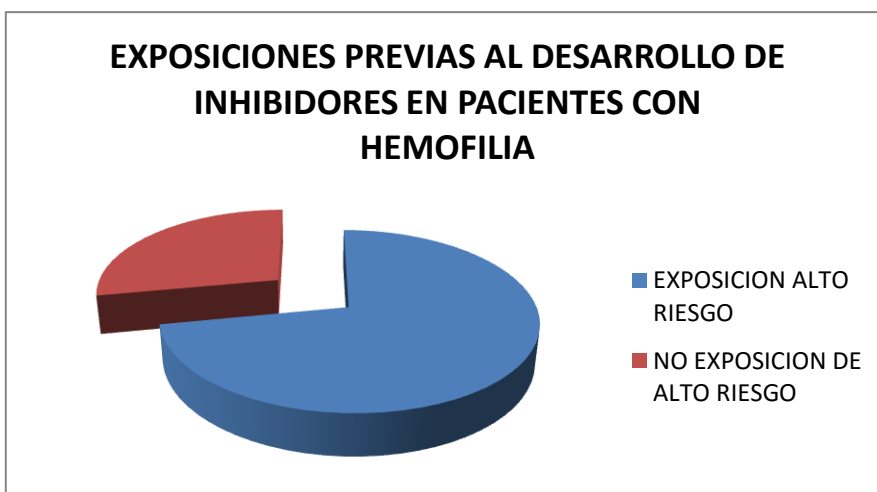




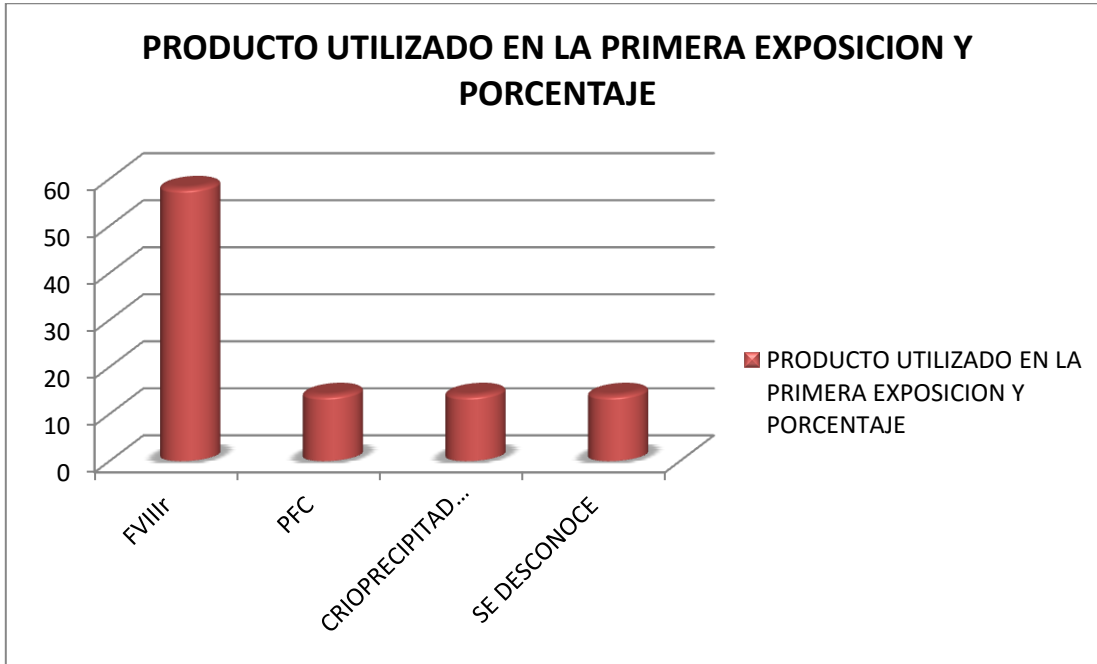
**GRAFICA 2: NÚMERO DE EXPOSICIONES PREVIO AL DESARROLLO DE INHIBIDORES EN NUESTROS 7 PACIENTES: 57.1% (4 PACIENTES) DE ELLOS FUE ANTES DE LAS 20 EXPOSICIONES, 85.7% DE ELLOS FUE ANTES DE LAS 50 PRIMERAS EXPOSICIONES (6 PACIENTES DE LOS CUALES 4 FUE ANTES DE LAS 20 EXPOSICIONES), 12.4% (1 PACIENTE) DE ELLOS FUE ANTES DE LAS 100 EXPOSICIONES.**



**GRAFICA 3: DE LOS 7 PACIENTES 5 PACIENTES (71.5%) TUVIERON EXPOSICIONES DE ALTO RIESGO PREVIO AL DESARROLLO DE INHIBIDORES Y 2 PACIENTES (28.5%) NO TUVIERON EXPOSICIONES DE ALTO RIESGO.**



**GRAFICA 4: EL TIPO DE PRODUCTO QUE SE UTILIZO EN LA PRIMERA EXPOSICION EN NUESTROS SIETE PACIENTES FUE: EN 4 PACIENTES (57.3%) FVIIIr, EN UN PACIENTE (14.2%) PFC, EN UN PACIENTE (14.2%) CRIOPRECIPITADOS, EN UN PACIENTE (14.2%) SE DESCONOCE TIPO DE PRODUCTO QUE SE UTILIZO.**



**GRAFICA 5: LA EDAD DE LA PRIMERA EXPOSICION EN NUESTROS PACIENTES FUE DE EN UN PACIENTE (14.2%) ANTES DEL AÑO DE EDAD, 3 PACIENTES (42.8%) AL AÑO DE EDAD, 1 PACIENTE (14.2%) A LOS 2 AÑOS DE EDAD, 1 PACIENTE (14.2%) A LOS 3 AÑOS DE EDAD, 1 PACIENTE (14.2%) A LOS 4 AÑOS DE EDAD.**



## 17. CONCLUSIONES:

Con base en varios estudios internacionales, se estima que la frecuencia del desarrollo de anticuerpos en personas con hemofilia A severa o moderadamente severa se encuentra entre 20 y 33% siendo más frecuente en hemofilia A severa que en hemofilia A moderada. Entre las personas con hemofilia B los inhibidores son mucho menos frecuentes y sólo afectan al 1-6%.

El riesgo de desarrollar un inhibidor no permanece igual a lo largo de la vida de una persona con hemofilia. Históricamente, se ha informado que la mayoría de los inhibidores se desarrollan durante la infancia. No obstante, en estudios realizados durante los pasados 20 años, principalmente en personas con hemofilia A severa, el desarrollo de inhibidores ocurrió a una edad promedio de entre 1 y 2 años. Después de un promedio de 9-12 tratamientos. El riesgo de desarrollar un inhibidor es mayor durante las primeras 50 exposiciones al factor VIII recombinante. Se ha visto que otros riesgos asociados al desarrollo de inhibidores es la edad de la primera exposición, el tipo de tratamiento, dosis y duración del tratamiento, además de exposiciones de alto riesgo como exposiciones con altas dosis, cirugías, edades menores de 2 años, otros riesgos son la raza, el antecedente familiar de desarrollo de inhibidores, así como posiblemente alteraciones genéticas.

Al desarrollo de inhibidores en los pacientes se observa incremento de los eventos de hemorragia, además de hemorragias severas, con riesgo elevado de hemorragias intracraneales, hematomas, hemorragias que pueden poner en peligro la vida del paciente y a su vez dejar grandes secuelas. Otro problema con el desarrollo de inhibidores es el costo debido a que los pacientes con inhibidores requerirán de mayor tratamiento a demanda por incremento de eventos hemorrágicos, a su vez los tratamientos para este tipo de pacientes se deben hacer con FEIBA o FVIIr los cuales incrementan el costo del tratamiento y en caso de terapia para erradicación de inhibidores el costo aun se eleva más al utilizar TIT.

En el INP se cuenta con 7 pacientes con inhibidores positivos, 6 con hemofilia severa y solo uno con hemofilia moderada, la mayoría con inhibidores de alta respuesta lo que dificulta su manejo, en nuestros pacientes igual que en la literatura revisada se obtuvieron resultados similares en donde se observa que las principales características clínicas que presentaron los pacientes fueron edades tempranas para la primera exposición, además de exposiciones de riesgo por la utilización de dosis elevadas o tratamientos largos secundarios sobre todo a hemorragias intracraneales, se vio antecedentes familiares en la mayoría de hemofilia y en algunos casos incluso se observa antecedentes de muertes en familiares de primer grado secundarios a hemorragias, en dos de nuestros pacientes que son hermanos se podría decir que probablemente se deba a mutaciones genéticas que estén incrementando el riesgo de desarrollar inhibidores.

También se observó que nuestros pacientes con inhibidores presentan una tasa de hemorragias más elevadas, con hemorragias incluso severas la mayoría de ellos como hemorragias intracraneanas secundarias a traumatismos craneoencefálicos, requiriendo de manejos intensivos, con riesgo de muerte, también se observó incremento en hemorragias a nivel de articulaciones lo que predispone en estos paciente las secuelas con desarrollo de artropatías, que incluso en uno de ellos es severa con alteración en la funcionalidad. También se observó secuelas neurológicas secundarias a los eventos de hemorragias intracraneanas, algunos pacientes incluso con varios eventos de hemorragias intracraneanas.

Otro punto importante es que de 7 pacientes únicamente 2 pacientes han estado con TIT debido al costo que esta terapia implica al utilizar dosis la mayoría de las veces altas, diariamente de FVIIIr por tiempo indefinido, de la misma manera se observa que la mayoría de nuestros pacientes se encuentra en manejo con FVIIr sin embargo en varias ocasiones se ha tenido que cambiar de profilaxis a FEIBA por la inexistencia del FVIIr a causa de los costos elevados de este tipo de factor.

Por lo que se concluye que el paciente con hemofilia e inhibidores positivos es un reto en su manejo, con altas probabilidades de sangrados severos que compromete la vida, deja secuelas importantes en los niños, además de la elevación de los costos en las terapias de estos pacientes tanto profilácticas como a demandas.

## 18. BIBLIOGRAFIA:

1. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias —from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1773-9.
2. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-9.
3. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012;379(9824):1447-56.
4. Pruthi RK. Hemophilia: a practical approach to genetic testing. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(11):1485-99.
5. Jayandharan,G, Srivastava A, Srivastava A. Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(1):6478.
6. Lenting PJ, van Mourik JA, Mertens K. The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function. *Blood*. 1998;92(11):3983-96.
7. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85:958-65.
8. Quintana-González S, Martínez-Murillo C. Modelo celular de la coagulación. *Rev Hemo Trombo*. 2008; 2(1):59-65.
9. Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, Schneppenheim R, Spannagl M, Schwaab R. Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. *Nat Rev Genet*. 2005;6(6):488-501.
10. Rossetti LC, Radic CP, Abelleiro MM, Larripa IB, De Brasi CD. Eighteen years of molecular genotyping the hemophilia inversion hotspot: From Southern blot to inverse shifting-PCR. *Int J Mol Sci*. 2011;12 (10):7271-85
11. Reijnen MJ, Peerlinck K, Maasdam D, Bertina RM, Reitsma PH. Hemophilia B Leyden: substitution of thymine for guanine at position -21 results in a disruption of a hepatocyte nuclear factor 4 binding site in the factor IX promoter. *Blood*. 1993;82(1):151-8. 12.
12. Reijnen MJ, Maasdam D, Bertina RM, Reitsma PH. Haemophilia B Leyden: the effect of mutations at position +13 on the liver-specific transcription of the factor IX gene. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1994;5 (3):341-8.
13. Lauro Fabián Amador-Medina,a Ángel Gabriel Vargas-Ruiza: “Hemofilia, temas de actualidad”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(6):638-43.

14. D. Lillicrap, K. Fijnvandraat and E. Santagostino. Review Article: Inhibitors genetic and environmental factors. *Haemophilia* (2014), 20 (Suppl. 4), 87–93.
15. Cindy A. Leissinger. Advances in the clinical management of inhibitors in hemophilia A and B. *Seminars in Hematology* 53 (2016), 20-27.