



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

FACTORES DE RIESGO PARA FORMACIÓN DE INHIBIDORES EN  
PACIENTES CON HEMOFILIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. LUIS GUILLERMO MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE TESIS: DRA. AIDA MASHENKA MORENO GONZÁLEZ

ASESOR METODOLÓGICO: D. en C. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA



Ciudad de México, Febrero 2018





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.

**HOJA DE FIRMAS**

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

*Aida Mashenka.*  
**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. AIDA MASHENKA MORENO GONZALEZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

  
**ASESOR DE TESIS**

**DRA. EN C. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA  
PSICÓLOGA ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y  
MEDICINA DEL ADOLESCENTE  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

A mis padres; Guillermo y Virginia.

A mi hermana; Paulina.

A mis tutores y maestros.

A mis amigos, compañeros y resto de personas que en algún momento me han considerado capaz de  
esto y de muchas cosas más.

Dedico este trabajo a ustedes; porque sin su apoyo, insistencia y buenos pensamientos, alcanzar este  
logro habría sido una tarea ardua, extenuante y casi imposible de lograr.

Gracias a ustedes he podido superarme y culminar una meta más; de muchas que espero seguir  
alcanzando en compañía de ustedes.

Gracias por todo el apoyo que me han brindado.

## ÍNDICE

RESÚMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	
HEMOFILIA	7
INHIBIDORES EN HEMOFILIA	9
ANTECEDENTES	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS	20
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	
DISEÑO/POBLACIÓN/CRITERIOS	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	24
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	26
RESULTADOS	27
CONCLUSIÓN	30
DISCUSIÓN	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXOS	41

## RESÚMEN

**INTRODUCCIÓN:** La hemofilia es una enfermedad congénita con alteración en una proteína de la coagulación que dará lugar a un trastorno hemorrágico. En 25-35% de los pacientes aparecerá un anticuerpo específico frente al factor infundido, denominado inhibidor. En los pacientes con presencia de inhibidores el manejo será diferente y estará encaminado al control del sangrado con alternativas terapéuticas específicas más costosas y de difícil acceso. **OBJETIVOS:** Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de inhibidores en pacientes con diagnóstico de hemofilia del Hospital Infantil de México Federico Gómez. **METODOLOGIA:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se estudió una población de pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia e inhibidores, en manejo y seguimiento por el servicio de hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 1997 a 2016. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, así como una estadística inferencial del coeficiente de correlación de Spearman ( $r^\circ$ ) con un intervalo de confianza del 95 % con un margen de error de 0.05 ( $p < 0.05$ ). **RESULTADOS:** Se realizó diagnóstico de inhibidores con una mediana de edad de 74 meses (20 a 155 meses), con una media de aplicación de factor VIII previo al diagnóstico de 77 aplicaciones (3 a 160 aplicaciones). Cuatro pacientes presentaban eventos quirúrgicos previos al diagnóstico (30.8%). Contaban con el antecedente de familiar de diagnóstico de hemofilia e inhibidores en un 46.8% ( $n=6$ ). Se encontró una relación positiva entre la primera aplicación de factor VIII con el diagnóstico de inhibidores a menor edad ( $r^\circ 0.721$ ,  $p 0.005$ ) y una muy buena relación positiva entre mayor número de aplicaciones con el diagnóstico de inhibidores ( $r^\circ 0.787$ ,  $p 0.001$ ). El principal evento de sangrado presentado en los pacientes fue la hemartrosis ( $r^\circ 0.897$ ,  $p 0.001$ ). **CONCLUSIONES:** La totalidad de los pacientes incluidos en el estudio presentó algún factor de riesgo descrito. En algunos de los casos se identificó la presencia de más de un factor de riesgo. El factor de riesgo que se encontró con mayor prevalencia fue la presencia de una exposición intensa al factor VIII, el cual se identificó en doce de los trece pacientes valorados.

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad congénita con alteración en una proteína (factor VIII o XI de la coagulación) que dará lugar a un trastorno hemorrágico. Afecta alrededor de 1:5,000 varones. El cuadro clínico dependerá de la actividad del factor circulante, pudiendo producir cuadros de sangrado moderado hasta potencialmente mortales. En un 25-35% de los pacientes con hemofilia aparecerá un anticuerpo específico frente al factor infundido; denominado inhibidor. Un inhibidor tendrá la capacidad de neutralizar la adecuada función del factor infundido en el tratamiento de pacientes con hemofilia. La formación de inhibidores en pacientes con hemofilia se encuentra relacionada con factores de riesgo modificables (procedimientos quirúrgicos, factor administrado, tiempo de manejo, etc.) y no modificables (mutaciones genéticas, herencia, etnia, etc.). En los pacientes con presencia de inhibidores el manejo será diferente y estará encaminado al control del sangrado con opciones terapéuticas específicas que conllevan una alternativa más costosa y de difícil acceso. En la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez no se han realizado estudios de los factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores que se encuentran en los pacientes con hemofilia. Este estudio se encamina a la identificación de factores de riesgo asociados al desarrollo de inhibidores en estos pacientes.

## MARCO TEÓRICO

### HEMOFILIA

La hemostasia es el proceso activo y dinámico que coagula la sangre en las zonas donde se haya producido una lesión de los vasos sanguíneos; a la vez que limita el tamaño del coágulo únicamente al área lesionada. Con el paso del tiempo, el coágulo es lisado o destruido por el sistema fibrinolítico y vuelve a restaurarse el flujo sanguíneo normal. Si la coagulación o hemostasia es defectuosa se producirá una hemorragia. Si por el contrario es excesiva, se producirán complicaciones trombóticas <sup>(1,2)</sup>.

Cuando se produce una lesión vascular, se desencadena una vasoconstricción y el flujo de sangre se pone en contacto con la matriz subendotelial de la pared vascular. El factor de vonWillebrand (FvW) de la sangre cambia su conformación cuando se pone en contacto con las proteínas de la matriz subendotelial y proporciona el pegamento al que se unen los receptores de FvW presentes en la pared de las plaquetas. Este proceso desencadena la adhesión y la agregación de otras plaquetas para formar un coágulo plaquetario. Simultáneamente a la unión entre las proteínas de la matriz subendotelial expuestas y el FvW, se libera el factor tisular, que se une al factor VII y activa la cascada de la coagulación. En la cascada, los factores de la coagulación inactivos; designados con números romanos, se activan. Los factores de coagulación activados iniciarán la activación del siguiente factor de la coagulación de una manera sucesiva y sistemática. Dichas reacciones ocurren en la superficie plaquetaria; en donde se juntarán, la enzima activa, el cofactor activado y el cimógeno; los cuales formarán la próxima enzima activa de la cascada. El resultado es una amplificación del proceso para producir un despliegue de la coagulación. Este proceso que se lleva a cabo por las proteínas procoagulantes, está equilibrado por las proteínas anticoagulantes que regulan o inhiben la función procoagulante; así limitando la formación del coágulo <sup>(1)</sup>.



Una vez formado el coágulo fibrinoplaquetario estable, el sistema fibrinolítico limita su magnitud y lisa el coágulo (fibrinólisis) para restablecer la integridad vascular <sup>(1)</sup>.

La deficiencia congénita de una proteína procoagulante aislada dará lugar a un trastorno hemorrágico, mientras que la deficiencia de un anticoagulante (inhibidor de factor de coagulación) predispone al paciente a trombosis extensa <sup>(1,2)</sup>.

Las deficiencias de los factores VIII o IX son las enfermedades hemorrágicas hereditarias graves más frecuentes, las cuales se conocen como Hemofilia A y Hemofilia B, respectivamente. En la hemofilia, la formación del coágulo se retrasa y éste es débil debido a una inadecuada generación de trombina lo cual impedirá la formación de un coágulo de fibrina firme que soporte el tapón plaquetario <sup>(1,2)</sup>.

La hemofilia afecta a alrededor de 1:5,000 varones, de los que un 85% tiene deficiencia de factor VIII y entre un 10 y un 15%, de factor IX. La enfermedad no muestra una predilección racial aparente y afecta a todos los grupos étnicos; sin embargo, en ciertos estudios se ha demostrado cierta predilección por la raza hispana y afroamericana <sup>(1,3)</sup>.

Su gravedad se clasifica en función de la concentración basal del paciente de factor VIII o de factor IX. Por definición, 1 unidad internacional (UI) de cada factor se define como la cantidad presente en 1 mL de plasma normal frente un estándar establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), por lo que 100 mL de plasma normal contendrán 100 UI/dL (actividad de 100%) de cada factor. Según el nivel funcional de factor de la coagulación (VIII o IX) se clasifica la hemofilia en:

- Leve: 5% a 40%; >0.05-0.40 UI/mL
- Moderada: 1 a 5%; 0.01-0.05 UI/mL
- Grave: <1%; <0.01 UI/mL

Para la mayoría de los factores de coagulación, el límite normal se sitúa entre 50-150 UI/dL (50 a 150%). El límite inferior de concentración de los factores VIII y IX en la población normal es aproximadamente del 50% <sup>(2,3,4,5)</sup>.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el paciente con hemofilia se va a caracterizar por la presencia de hemorragias en diversos sitios del organismo, principalmente en articulaciones y músculos; el comportamiento clínico del paciente va a depender del nivel de actividad del factor circulante. En la hemofilia grave las hemorragias suelen ser espontáneas. En los enfermos con hemofilia moderada las hemorragias suelen producirse a causa de traumatismos leves. Mientras que en los casos de hemofilia leve pueden pasar muchos años antes de que el cuadro se diagnostique y a menudo se necesitan traumatismos importantes o retos a la hemostasia (procedimientos quirúrgicos) para que las hemorragias ocurran <sup>(1,2)</sup>.

El tratamiento precoz y adecuado es la base del cuidado de los pacientes hemofílicos. Cuando se produce una hemorragia leve o moderada, se debe incrementar la concentración del factor VIII o del factor IX hasta niveles hemostáticos del 35-50%. En las hemorragias graves o potencialmente mortales se debe intentar alcanzar niveles de actividad del 100%. Este manejo se realiza con la administración de factor VIII y IX; según sea el caso de la enfermedad, hasta lograr niveles adecuados de actividad <sup>(3)</sup>.

### **INHIBIDORES EN HEMOFILIA**

En el 25-35% de los pacientes con hemofilia tratados con transfusiones de factor VIII o factor IX aparece un anticuerpo específico frente al factor en cuestión. En los pacientes con hemofilia A o B estos anticuerpos se conocen como inhibidores de los factores VIII o IX y aparecen tras la exposición al tratamiento sustitutivo. Un inhibidor es una inmunoglobulina G (IgG) policlonal de alta afinidad que está

dirigida contra el factor VIII y IX <sup>(3-7)</sup>.

La presencia de inhibidores en un paciente con hemofilia se debe sospechar ante un cambio súbito en el patrón de sangrado o ante la falta de respuesta de un episodio hemorrágico al tratamiento sustitutivo adecuado. Los inhibidores van a interferir en la adecuada función del factor infundido. Un inhibidor neutraliza la habilidad de controlar el sangrado del producto utilizado como tratamiento <sup>(5-7)</sup>.

Para cuantificar la cantidad de inhibidor presente, se efectúa un análisis clínico estandarizado de estos inhibidores llamado análisis Bethesda. Una unidad Bethesda se define como la cantidad que inhibe al 50% del factor de coagulación en el plasma normal. Para la realización de este estudio, se realiza una dilución 1:1 entre el plasma del paciente y plasma normal por 2 horas y una posterior revaloración de la actividad residual de factor VIII, obteniendo así un valor al inhibir el 50% del factor del plasma normal; esto se conocerá como el título de inhibidor. Títulos altos de inhibidor se consideran cuando el resultado se reporta >5 UB/mL, y un título bajo cuando es <5 UB/mL. Hasta un 25-50% de pacientes con inhibidores tendrán títulos bajos, y de éstos un 10% serán transitorios, pudiendo desaparecer en semanas a meses <sup>(6,7)</sup>.

Un inhibidor se clasifica como de alta o baja respuesta, dependiendo de la forma en la que estimule al sistema inmune de una persona después de repetidas exposiciones al factor VIII ó IX. Si el sistema inmune presenta una reacción rápida y fuerte, la cantidad de inhibidores dirigida contra el factor VIII ó IX puede elevarse rápidamente a niveles muy altos (título >5UB). El título del inhibidor puede descender a un nivel bajo, pero para que este proceso ocurra podrían pasar meses o años. Un inhibidor con estas características generalmente se denomina de alta respuesta. Por otro lado, el sistema inmune puede ser estimulado de manera que su respuesta a la exposición al factor sea más lenta y débil, y el título del inhibidor permanezca bajo (<5UB). En general, este tipo de inhibidor se conoce como de baja respuesta <sup>(7)</sup>.

La frecuencia del desarrollo de anticuerpos en personas con hemofilia A severa o moderada se encuentra entre 25 y 35%. Entre las personas con hemofilia B los inhibidores son mucho menos frecuentes y sólo afectan del 1 al 6% de los pacientes. No obstante, el desarrollo de inhibidores de factor IX se encuentra principalmente relacionado con la presencia de reacciones alérgicas leves a graves durante la administración de factor IX <sup>(3-7)</sup>.

Se sabe que la formación de inhibidores se presentará principalmente en pacientes con Hemofilia A, con enfermedad grave en comparación de enfermedad leve o moderada. Habrá mayor prevalencia en pacientes con antecedentes de hemofilia con inhibidores en familiares, así como aquellos con descendencia afroamericana o hispana en comparación de pacientes con descendencia caucásica. Todos estos datos sugieren un factor hereditario para la formación de inhibidores. Se ha descrito también como factor de riesgo para desarrollo de inhibidores la presencia de mutaciones genéticas de supresiones grandes, completas o múltiples en los genes relacionados con la formación de los factores VIII y IX. La principal mutación asociada es la inversión del intron 22, dando como resultado la ausencia de la formación de la proteína del factor VIII y de esta manera es responsable de la formación de inhibidores hasta en 21% de los pacientes. Deleciones largas que incluyan múltiples dominios del gen de la proteína del factor VIII tendrán una incidencia de hasta un 88% en la formación de inhibidores. Las mutaciones que permiten la formación de la proteína del factor VIII, pero sin una función adecuada, solo representarán un 3-10% de riesgo para formación de inhibidores. El sistema inmune de una persona también desempeña un papel importante en la reacción del organismo al factor VIII o IX <sup>(7-12)</sup>.

En el desarrollo de inhibidores, se han reportado factores genéticos y no genéticos; dentro de los factores de riesgo genéticos se encuentra una historia familiar de inhibidores, raza étnica, genotipo HLA y polimorfismos de genes de la respuesta inmune del paciente <sup>(11)</sup>.

Dentro de los factores de riesgo no genéticos para el desarrollo de inhibidores se encuentran principalmente los relacionados con la forma del tratamiento con el factor deficiente. Se ha propuesto la teoría de peligro, la cual sugiere que el desarrollo de inhibidores se encontrará relacionado con la cantidad de tejido dañado al momento de la infusión del factor VIII; ocasionando que, durante un episodio de sangrado extenso o una cirugía, el paciente se encontrará expuesto a un manejo con mayor cantidad de factor aunado a mayor cantidad de tejido dañado e inflamación, propiciando así un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores <sup>(7-10,12)</sup>.

De igual manera, se ha sugerido que el tipo de factor infundido pudiera ser un factor de riesgo para la formación de inhibidores, siendo los factores recombinantes los que tendrán un mayor riesgo inmunogénico en comparación a factores derivados de plasma, lo cual actualmente se encuentra en controversia <sup>(12,14)</sup>.

Otro factor de riesgo que ha sido relacionado con el desarrollo de inhibidores es el inicio de terapia sustitutiva en edades jóvenes; menores a 6 meses de edad al momento de su primer episodio hemorrágico. De igual manera se ha relacionado al desarrollo de los mismos en los primeros 50 días de exposición al factor infundido <sup>(7-10)</sup>.

En resumen, de todos los estudios que se han realizado sobre inhibidores en pacientes con hemofilia, se ha llegado a ciertos puntos básicos <sup>(5)</sup>:

- La mayoría de los inhibidores ocurren en pacientes con hemofilia A grave.
- La mayoría de los inhibidores se desarrollan tras pocos días de exposición al factor infundido (mediana de 9-11 días).
- La mayoría se desarrollará durante la infancia.
- Los inhibidores se clasifican en inhibidores de alta respuesta e inhibidores

de baja respuesta.

- Muchos de los inhibidores; principalmente aquellos frente al factor VIII, pueden ser suprimidos o erradicados con un régimen de inducción a la tolerancia inmune adecuado.

Dentro del manejo establecido para pacientes con presencia de inhibidores, las terapias actuales se encuentran enfocadas a la prevención de los factores de riesgo descritos en la literatura. De esta manera, la gran mayoría de las terapias están encaminadas a prevenir situaciones que propicien un manejo intensivo con terapias sustitutivas de factor VIII; posponer cirugías o procedimientos no necesarios <sup>(7,8)</sup>.

El manejo con una profilaxis a base de dosis pequeñas continuas de factor VIII se ha visto relacionada con una menor incidencia de desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave, siendo una propuesta de manejo preventivo en pacientes en riesgo de desarrollo de inhibidores. Otros métodos se han utilizado para prevenir el desarrollo de inhibidores como terapias inmunosupresoras con poco o nulo efecto sobre el desarrollo de inhibidores. Actualmente el uso de agentes bypass son el tratamiento de elección en pacientes hemofílicos con inhibidores ante la presencia de hemorragia <sup>(7,8)</sup>.

Los factores de coagulación activados, como el Xa ó VIIa pueden activar cierto grado de coagulación en ausencia de factor VIII ó IX ó en presencia de un inhibidor de uno de éstos, por lo que pueden ser utilizados como agentes bypass. El concentrado de complejo protrombínico activado contiene los factores de la coagulación II (protrombina), VII, trazas de VIII, IX y X, que no se separan durante el fraccionamiento del plasma, siendo éstos también utilizados como agentes bypass en la actualidad <sup>(7,8,19)</sup>.

## ANTECEDENTES

Dentro del estudio de inhibidores en pacientes con Hemofilia se reporta que la primera aparición de inhibidores posterior a la transfusión de factor VIII en pacientes con hemofilia fue reportada por Lawrence y Johnson en 1941, éste fue documentado por su habilidad de prolongar el tiempo de coagulación en sangre sana <sup>(6)</sup>.

Estudios posteriores ayudaron a la identificación de los inhibidores. En 1947, Craddock y Lawrence establecieron que el factor anticoagulante era un anticuerpo que reconocía a la proteína de la “globulina antihemofílica”, ahora conocida como factor VIII <sup>(6)</sup>.

Con la identificación de los inhibidores, se inició la búsqueda de factores de riesgo que propiciarán la aparición de este en pacientes con hemofilia. Múltiples estudios se han realizado en décadas recientes, como se muestra en la Figura 1. Dentro de los principales estudios que se han realizado para identificar factores de riesgo se encuentran los siguientes:

En 2009, un estudio de 78 pacientes de descendencia afroamericana con hemofilia A grave encontró que presentaban el doble de riesgo de desarrollo de inhibidores que pacientes caucásicos <sup>(13)</sup>.

En un estudio de cohorte de 2013, en 574 pacientes con hemofilia A grave durante sus primeros 75 días de exposición, se buscó la asociación del desarrollo de inhibidores con el tipo de factor infundido. Se encontró, un riesgo similar del desarrollo de inhibidores en pacientes tratados con factor derivado de plasma y factor recombinante de tercera generación, pero menor incidencia en factores recombinantes de segunda generación. De igual manera, se encontró que el cambio de un producto a otro no aumentaba el riesgo del desarrollo de inhibidores <sup>(14,15)</sup>.

En 2013 en un estudio de cohorte con 288 pacientes con hemofilia A grave durante sus primeros 200 días de exposición se buscó la asociación con el desarrollo de inhibidores con inicio de terapias con factor infundido antes de los tres meses de edad, así como el riesgo entre factores recombinantes contra derivados de plasma. Se encontró, una mayor incidencia de desarrollo de inhibidores cuando el manejo con factor infundido se iniciaba previo a los tres meses de edad. El riesgo era igual con factores derivados de plasma y recombinantes <sup>(15,16)</sup>.

Más recientemente en el estudio RODIN en 2015; un estudio de cohorte en pacientes con hemofilia A grave durante sus primeros 75 días de exposición encontró que altas dosis de factor VIII como tratamiento se asociaba con un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores, en comparación a dosis bajas de factor <sup>(17)</sup>.

De los últimos estudios realizados, se encuentra el estudio SIPPET en 2016. En este ensayo aleatorizado se incluyeron 303 pacientes con diagnóstico de hemofilia sin inhibidores, a los cuales en forma aleatoria se les dio manejo con factor VIII derivado de plasma o factor VIII recombinante. Se concluyó que los pacientes tratados con factor VIII recombinante tenían el doble de riesgo de desarrollo de inhibidores (25%) en comparación de aquellos manejados con factor VIII derivado de plasma (12.5%) <sup>(20)</sup>. Sin embargo, el estudio no se consideró relevante por presentar múltiples sesgos metodológicos.

En la actualidad aún se encuentran en estudio los diferentes factores de riesgo asociados a la presencia de inhibidores; con énfasis en factores genéticos relacionados a mutaciones en la formación del factor VIII y IX <sup>(11,14)</sup>.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez existe un gran porcentaje de pacientes con diagnóstico de Hemofilia A, los cuales reciben un tratamiento y un seguimiento por el Servicio de Hematología. Dentro del manejo inicial de estos pacientes se debe dar un adecuado asesoramiento acerca de su enfermedad, así como medidas preventivas ante golpes, caídas y accidentes que pudieran propiciar la aparición de eventos hemorrágicos.

Si existiera algún evento hemorrágico en un paciente con hemofilia, la institución se encuentra preparada y capacitada para el adecuado manejo con factor VIII o IX como manejo sustitutivo, así como la disponibilidad del Servicio de Hematología para una valoración de urgencia del paciente.

El adecuado manejo y control de los eventos hemorrágicos en pacientes con hemofilia ofrecerá una calidad de vida al paciente. Si, por el contrario, no existe un adecuado control de los eventos hemorrágicos, los pacientes estarán propensos a la presencia de comorbilidades y complicaciones propias de la historia natural de la enfermedad; pudiendo llegar a eventos fatales. Dentro de estas complicaciones, la principal es un mal control de la hemorragia.

El mal control de un evento hemorrágico va a estar dado en parte por un mal manejo ante el evento y; en cierto porcentaje de pacientes, por la presencia de inhibidores, siendo una de las complicaciones que se puede encontrar en la enfermedad. En este porcentaje de pacientes el manejo será diferente y estará encaminado al control del sangrado con alternativas terapéuticas específicas para el manejo de inhibidores. Debido a que el manejo en pacientes con inhibidores es de alto costo por el uso de agentes bypass, la principal preocupación está encaminada a la prevención de la formación de inhibidores y evitar el uso de agentes bypass para el control de la hemorragia.

Existen identificados cierto número de factores de riesgo en la población de paciente con hemofilia, de los cuales se pueden encontrar tanto factores modificables como no modificables. Dentro de los factores no modificables se encuentran las mutaciones en los genes que codifican el factor de la coagulación, aspectos inmunológicos, herencia, etnia, etc. Dentro de los factores modificables se encuentran los procedimientos quirúrgicos, el tipo de factor administrado, tiempo de manejo sustitutivo, eventos hemorrágicos, etc. Es así, que una adecuada identificación de factores de riesgo permita la identificación de pacientes en riesgo de desarrollo de inhibidores, y, por consiguiente, pacientes proclives de un manejo más agresivo y costoso ante la presencia de eventos hemorrágicos.

Existen estudios en las diferentes poblaciones; tanto europeas como americanas, en las cuales se han identificado cuales son los factores de riesgo con mayor prevalencia. En la población mexicana, específicamente en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez, no se han realizado estudios para identificar factores de riesgo presentes en dicha población.

Este estudio tiene como finalidad la identificación de los factores de riesgo presentes en pacientes con diagnóstico de hemofilia con presencia de inhibidores del Hospital Infantil de México Federico Gómez. De esta manera realizar una valoración de la prevalencia de dichos factores de riesgo y a su vez identificar áreas con posibilidad de prevención en el resto de la población con diagnóstico de hemofilia sin presencia de inhibidores.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores en la población con diagnóstico de Hemofilia del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## **JUSTIFICACIÓN**

La presencia de inhibidores en paciente con hemofilia amerita un tratamiento diferente, más agresivo y con un mayor costo económico para la institución que brinda el manejo al paciente con hemofilia.

Al ser un manejo diferente; y por lo tanto no utilizado con frecuencia, al que norman las guías para pacientes sin inhibidores existirá el riesgo de que se desconozca el adecuado manejo en estos pacientes por parte de los médicos de primer contacto en la institución.

En la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez no se han realizado estudios de los factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores que se encuentran presentes en los pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B, para poder implementar medidas de prevención para el desarrollo de los mismos.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVOS GENERALES:**

- Identificar la presencia de inhibidores en los pacientes con el diagnóstico de hemofilia del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de inhibidores en pacientes con diagnóstico de hemofilia del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Describir el/los factor(es) de riesgo con mayor prevalencia para el desarrollo de inhibidores en pacientes con diagnóstico de hemofilia.
- Describir la presencia de factores de riesgo modificables y no modificables para el desarrollo de inhibidores en pacientes con diagnóstico de hemofilia.

## **METODOLOGIA DEL ESTUDIO**

### **DISEÑO:**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

La población de estudio estuvo conformada por pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia con diagnóstico de inhibidores, que se encontraban en manejo y seguimiento por el servicio de hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 1997 al 2016.

### **SELECCIÓN DE LA MUESTRA:**

La muestra se seleccionó mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### ▪ **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Pacientes pediátricos con el diagnóstico de hemofilia y con presencia de inhibidores.

Pacientes que se encontraban en seguimiento por el Servicio de Hematología Pediátrica al momento del estudio.

#### ▪ **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Pacientes que no tenían un seguimiento por el Servicio de Hematología Pediátrica al momento del estudio, a pesar de haber desarrollado inhibidores.

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

Pacientes que no contaran con un expediente clínico completo para los fines del estudio.

**DESARROLLO DEL ESTUDIO:**

Se realizó una extensa revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección en busca de factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia. Los datos de las variables consideradas se registraron en una hoja de recolección de datos diseñada para este estudio (Figura 2).

**CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo a la Ley General de Salud, ésta se considera una investigación sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En primer lugar se analizó la distribución de las variables para determinar la estadística pertinente a utilizar.

### **ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:**

Medidas de tendencia central y dispersión en todas las variables del estudio:

Media, mediana, desviación estándar, porcentajes.

### **ESTADÍSTICA INFERENCIAL:**

En virtud de que el tamaño de muestra fue pequeño como para poder obtener los factores de riesgo, se buscó la existencia de una relación entre las variables por medio del coeficiente de correlación de Spearman ( $r^{\circ}$ ) con un intervalo de confianza del 95 % con un margen de error de 0.05 ( $p < 0.05$ ).



## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION
<b>EDAD</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Años
<b>TIPO DE HEMOFILIA</b>	Según el factor de la coagulación afectado (VIII o IX) se clasificará en hemofilia A; factor VIII afectado, o hemofilia B; factor IX afectado.	Cualitativa ordinal	Hemofilia A Hemofilia B
<b>CLASIFICACION DE HEMOFILIA</b>	Según el nivel funcional de factor de la coagulación (VIII o IX) se clasificará la hemofilia en: Leve (> 5% a 40%; >0.05-0.40UI/ml), moderada (1 a 5%; 0.01-0.05UI/ml) o grave (<1%; <0.01UI/ml).	Cualitativa ordinal	Grave Moderada Leve
<b>EDAD DE DIAGNOSTICO</b>	Edad del individuo al momento del diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa discreta	Años
<b>EDAD DE PRIMERA APLICACIÓN</b>	Edad del individuo al momento de la primera aplicación de Factor VIII.	Cuantitativa discreta	Meses
<b>DIAS DE EXPOSICION</b>	Numero de aplicaciones de factor VIII como manejo terapéutico desde el diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa discreta	Días
<b>CIRUGIAS MAYORES</b>	Procedimiento quirúrgico que amerita hospitalización y manejo con hemoderivados.	Cualitativa nominal	No Si
<b>EVENTOS DE SANGRADO</b>	Presencia de evento hemorrágico que amerite administración de factor VIII para control del mismo.	Cuantitativa discreta	Número de eventos

	(Hemartrosis, epistaxis, contusión, etc.)		
<b>TIPO DE SANGRADO</b>	Clasificación de evento hemorrágico según tipo y área de sangrado.	Cualitativa nominal	Hemartrosis Mucosa nasal u oral Hematoma Cabeza y cuello Otro
<b>ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES</b>	Presencia de antecedente de familiares del individuo con diagnóstico de hemofilia con inhibidores.	Cualitativa nominal	No Si
<b>TIPO DE INHIBIDORES</b>	Características de inhibidores según la presencia de unidades Bethesda: Alta respuesta $\geq 5$ unidades Bethesda, Baja respuesta $< 5$ unidades Bethesda.	Cualitativa nominal	Alta respuesta Baja respuesta

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

La realización de este estudio se programó para ser realizado en el periodo comprendido de Octubre 2015 a Marzo 2017, con su posterior entrega de resultados a la Dirección de Enseñanza del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

A continuación se esquematizan las actividades que se realizaron durante la elaboración de este proyecto:

<b>FECHA</b>	<b>ACTIVIDAD</b>
<b>OCTUBRE – DICIEMBRE 2015</b>	Planteamiento de proyecto de tesis y metodología
<b>ENERO – DICIEMBRE 2016</b>	Recolección de datos
<b>ENERO – FEBRERO 2017</b>	Análisis de datos
<b>MARZO 2017</b>	Planteamiento de resultados y conclusiones
<b>PRIMER TRIMESTRE 2017</b>	Entrega de tesis

## RESULTADOS

Se realizó el actual estudio en una población de 13 pacientes con mediana de edad 14 años (3 a 20 años), los cuales contaban con diagnóstico de hemofilia A (Tabla 1) con diferente grado de actividad. Se recolectaron datos provenientes del expediente clínico de estos pacientes y se vació dicha información en el formato de base de datos elaborado para la finalidad del estudio, Figura 2, 3 y 4. El diagnóstico de la enfermedad fue realizado con una mediana de edad de 21 meses (9 a 55 meses). A la edad de diagnóstico con actividad de factor VIII con mediana de 1.1% (0.3 a 11.9%). En la Tabla 1 se muestra la distribución de la clasificación de hemofilia al momento del diagnóstico de los pacientes estudiados.

**Tabla 1.** Clasificación de hemofilia al momento de diagnóstico.

CLASIFICACION DE HEMOFILIA	(n)	PORCENTAJE (%)
Grave	5	38.5
Moderada	7	53.8
Leve	1	7.7
Total	13	100.0

De la población estudiada se le realizó diagnóstico de inhibidores a una mediana de edad de 74 meses (20 a 155 meses), de los cuales presentaban una media de aplicación de factor VIII previo al diagnóstico de inhibidores de 77 aplicaciones (3 a 160 aplicaciones). Al momento de diagnóstico de la aplicación 8 pacientes con hemofilia A grave (Tabla 2) y 0 con hemofilia A leve. En la Tabla 2 se muestra la distribución de la clasificación de hemofilia al momento del diagnóstico de los inhibidores en los pacientes estudiados.

**Tabla 2.** Clasificación de hemofilia al momento del diagnóstico de inhibidores.

CLASIFICACION DE HEMOFILIA AL DIAGNOSTICO DE INHIBIDORES	(n)	PORCENTAJE (%)
Grave	8	61.5

<b>Moderada</b>	5	38.5
<b>Total</b>	13	100.0

De los 13 pacientes estudiados 11 presentaban inhibidores de alta respuesta (84.6%) y 2 con inhibidores de baja respuesta (15.4%), con media de unidades Bethesda al diagnóstico de 10 unidades (2 a 336 unidades).

En los pacientes estudiados se valoraron varios factores de riesgo previamente descritos en la literatura. De los 13 pacientes estudiados, 4 presentaban eventos quirúrgicos previo al diagnóstico de inhibidores (30.8%); de éstos, uno con más de un evento quirúrgico (7.7%). En todos los pacientes con presencia de administración de factor VIII durante el evento quirúrgico. En la población estudiada con una media de eventos de sangrado previo al diagnóstico de inhibidores de 10 eventos (3 a 61 eventos), de los cuales la media de eventos de sangrado mayor fue de 3 eventos (0 a 6 eventos). Los eventos de sangrado encontrados con una media de presentación presentada en Tabla 3. Los pacientes estudiados contaban con antecedente de algún familiar con diagnóstico de hemofilia en un 76.9% (n=10); de éstos, 6 del total de los familiares con diagnóstico de inhibidores (46.8%). Los principales familiares afectados con inhibidores fueron hermanos varones en un 83.3% (n=5).

**Tabla 3.** Tipo de sangrado presentado en pacientes con Hemofilia A.

<b>TIPO DE SANGRADO</b>	<b>MEDIANA (n)</b>	<b>RANGO (n)</b>
<b>Hemartrosis</b>	31	1 a 97
<b>Mucosa nasal u oral</b>	16	0 a 14
<b>Hematoma</b>	5	0 a 22
<b>SNC</b>	6	0 a 10
<b>Lesiones no especificadas</b>	4	0 a 6

Se identificó por medio del cociente de correlación de Spearman ( $r^\circ$ ) la relación de variables con la presencia de inhibidores de los pacientes con diagnóstico de hemofilia, se encontraron las siguientes relaciones positivas y negativas en los

mismos. Se encontró una buena relación entre tipo de hemofilia A grave al diagnóstico de inhibidores con una mayor edad al diagnóstico de inhibidores ( $r^{\circ}$  0.718,  $p$  0.006). Con una relación positiva al momento de la primera aplicación de factor VIII con el diagnóstico de inhibidores a una menor edad ( $r^{\circ}$  0.721,  $p$  0.005), de igual manera con una relación positiva al momento de aplicación de factor VIII con presencia de hemartrosis como principal evento de sangrado ( $r^{\circ}$  0.652,  $p$  0.016). Existe una muy buena relación positiva entre mayor número de aplicaciones con el diagnóstico de inhibidores ( $r^{\circ}$  0.787,  $p$  0.001), de igual manera entre mayor número de aplicaciones con gravedad del tipo de hemofilia ( $r^{\circ}$  0.761,  $p$  0.003).

Existió una muy buena relación positiva entre el número de aplicaciones al diagnóstico de inhibidores, con la presencia de eventos de sangrado previos al diagnóstico de inhibidores; a mayor número de aplicaciones, mayor número de eventos de sangrado presentados por los pacientes ( $r^{\circ}$  0.962,  $p$  0.001). Se encontró una muy buena relación entre la gravedad de la enfermedad con los eventos de sangrado presentados por el paciente ya con diagnóstico de inhibidores, pacientes con hemofilia A grave presentando un mayor número de eventos de sangrado totales ( $r^{\circ}$  0.842,  $p$  0.001).

Finalmente se encontró que el principal evento de sangrado de todos los eventos de sangrado presentados en los pacientes con hemofilia se encontraba en relación a hemartrosis de extremidades ( $r^{\circ}$  0.897,  $p$  0.001), seguido por los sangrados de tipo hematoma con una adecuada relación ( $r^{\circ}$  0.574,  $p$  0.040), sin encontrarse una relación de importancia con otros tipos de eventos de sangrado.

## CONCLUSIÓN

En el presente estudio fue posible identificar la presencia de factores de riesgo en pacientes con diagnóstico de Hemofilia A con inhibidores del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se encuentran identificados un total de trece pacientes con diagnóstico de inhibidores en la población hemofílica de la institución.

Dentro de los factores de riesgo descritos en la literatura se encontraron tanto factores genéticos y factores no genéticos. En el presente estudio se realiza un abordaje de los factores no genéticos de la población con diagnóstico de Hemofilia A. Los factores ambientales descritos incluyen los siguientes: raza, gravedad de la enfermedad, edad de primera aplicación, días de exposición, antecedente de exposición intensa al factor, antecedente de familiares con presencia de inhibidores y antecedentes de eventos quirúrgicos.

De los trece pacientes estudiados, se infirió que la totalidad cumplía el criterio de ser perteneciente a la raza hispana. Un factor de riesgo ya descrito en comparación con otras poblaciones como la asiática o caucásica. Sin embargo, para realizar la valoración ideal de este factor se debe realizar estudio genético para corroborar la ascendencia de los pacientes, actualmente no contamos con el recurso para la realización del mismo.

Se encuentra una mayor relación entre la gravedad de la enfermedad con un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores, esto es esperado ya que el paciente estará expuesto a mayor cantidad de infusiones del factor por las complicaciones propias de la gravedad de su enfermedad. Así mismo, en pacientes con hemofilia grave la cantidad de factor propio es mínima ocasionando que se identifique como una sustancia extraña del individuo, a la cual es esperado se monte una respuesta inmune. Al momento del diagnóstico de inhibidores un 61.5% (n=8) de los pacientes presentaba diagnóstico de Hemofilia A grave con una mediana de actividad de factor VIII de 0.5%. En los 5 pacientes restantes con clasificación de

Hemofilia A moderada al diagnóstico de inhibidores no puede ser adecuadamente valorable debido a que no se conocía la condición clínica ni el antecedente de exposición reciente al momento de la toma de muestra para el porcentaje de actividad de factor VIII; ya que, por la fisiopatología de un inhibidor, para poder ser determinado, la actividad del factor VIII debe ser mínima.

La literatura refiere un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores cuando la edad de primera aplicación es menor a 6 meses. De la población estudiada, únicamente un paciente presentó aplicación de factor previo a los 6 meses de edad. El resto de los pacientes contaba con una edad mayor a 6 meses al momento de la primera aplicación de factor VIII, por lo que este factor no pudo ser valorado.

Otro factor de riesgo descrito en los estudios de pacientes con presencia de inhibidores son la intensidad y la duración de exposición a factor infundido, describiéndose que en pacientes que presentan más de 50 días de exposición o el antecedente de haber presentado una exposición intensa de factor VIII tienen un riesgo aumentado de desarrollo de inhibidores. En los pacientes valorados se encontró un paciente que contaba con antecedente de profilaxis primaria con factor VIII (250UI 2 veces por semana) con duración de un año, previo a la detección de inhibidores. Un 61.5% (n=8) de los pacientes evaluados presentaba más de 50 aplicaciones de factor al momento del diagnóstico de inhibidores. Sin embargo, de los cinco pacientes restantes, cuatro presentaban antecedente de haber recibido un manejo intensivo con factor VIII previo al desarrollo de inhibidores al igual que los otros 8 pacientes, únicamente un paciente sin ninguno de estos dos antecedentes al momento del diagnóstico de inhibidores.

Otro factor de riesgo para desarrollo de inhibidores que ha sido estudiado es la presencia de familiares de primer grado con diagnóstico de Hemofilia A con presencia de inhibidores. Del total de la población estudiada 10 (76.9%) pacientes contaban con el antecedente de presentar algún familiar con Hemofilia A. De los



10 pacientes, 6 (46.8%) presentaba diagnóstico de inhibidores. El principal familiar afectado siendo un hermano en cinco de los seis casos.

Cuatro de los trece pacientes evaluados presentaba antecedente de evento quirúrgico de importancia; entre los cuales se incluían procedimientos como laparotomía exploradora, craneotomía descompresiva, resección de hematoma y drenaje de absceso submandibular. En todos los eventos quirúrgicos contando con el antecedente de administración de factor VIII durante los mismos.

La totalidad de los pacientes incluidos en el estudio presentó alguno de los factores de riesgo ya descritos para el desarrollo de inhibidores. En algunos de los casos se identificó la presencia de más de un factor de riesgo al momento del diagnóstico de inhibidores. El factor de riesgo que se encontró con una mayor prevalencia fue la presencia de una exposición intensa al factor VIII, el cual se identificó en doce de los trece pacientes valorados.

## DISCUSIÓN

Los factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores se encuentran ampliamente descritos en la literatura. En el 2012, Collins P, et.al. elaboró un meta análisis en el cual realiza una extensa recopilación de estudios en los cuales se asocian las relaciones entre el desarrollo de inhibidores con ciertos factores, tanto genéticos como no genéticos <sup>(3)</sup>.

Los principales estudios de factores no genéticos que se han realizado han ido enfocados en el tiempo, duración y tipo de exposición de factor infundido <sup>(14,15,16,17)</sup>. La gran mayoría de los estudios coincide en que estos factores, tanto separados como en conjunto, tienen un riesgo elevado de desarrollo de inhibidores. Del actual estudio de una población ya conocida con diagnóstico de inhibidores es posible identificar la presencia de estas mismas conclusiones. Encontramos que casi la totalidad de los pacientes presentó, previo al diagnóstico de inhibidores, una exposición importante a factor infundido como se ha descrito en la literatura. Sin embargo, la causa de la exposición intensa puede variar de un paciente a otro. En los pacientes estudiados el principal evento de sangrado que se asociaba a una exposición intensa eran aquellos relacionados a sangrados de sistema nervioso central y cuello; dentro de los que se incluían desde gingivorragias, extracciones de piezas dentarias, hasta traumatismos craneoencefálicos con hemorragia intracraneal no quirúrgica, todos estos eventos ameritando manejos con factor infundido de más de un día de duración con dosis de factor para alcanzar 100% de actividad de factor VIII. Existen guías de manejo en las cuales ya se encuentra una dosis de factor a infundir predeterminada acorde a los diferentes tipos de sangrado tomando en cuenta si el paciente se encuentra en un hospital con restricción o no de recursos <sup>(2,5,21)</sup>. En el actual estudio no se valora la razón por la cual se indicó un manejo de más de un día de duración o con un porcentaje de factor al 100%, sin embargo, éste queda en la mayoría de las ocasiones a criterio del personal encargado del paciente al momento de la valoración en los servicios de urgencias y puede diferir entre un médico y otro. En

las instituciones donde se manejan pacientes con hemofilia se debería implementar un manejo acorde a las guías de la Federación Mundial de Hemofilia para poder sistematizar un adecuado manejo de los eventos de sangrado y de esta manera disminuir la exposición innecesaria al factor VIII, logrando el control de la hemorragia con el tratamiento mínimo necesario.

Otro factor que se ha estudiado ampliamente es la edad al inicio de la terapia con factor VIII <sup>(14,16,17)</sup>. Se ha reportado en pacientes menores de 6 años de edad un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores <sup>(17)</sup> siendo mayor el riesgo en pacientes menores de 6 meses <sup>(3)</sup>. En la población estudiada no fue la regla, ya que únicamente un paciente contaba con una edad menor a 6 meses, sin embargo, hasta 6 pacientes contaba con una edad menor de 6 años al momento del diagnóstico de inhibidores. El resto de los pacientes con diagnóstico de inhibidores con edad mayor a 6 años no contaba con registros secuenciales de inhibidores en plasma en los expedientes clínicos revisados, pudiendo ser por falta de reactivo o por la falta de disponibilidad de dicha prueba.

El tipo de factor infundido ha sido ampliamente estudiado, pudiendo ser este derivado de plasma o factor recombinante. No se ha encontrado una diferencia significativa entre la aplicación de uno u otro, con un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en la mayoría de los estudios realizados <sup>(14,15,17,20)</sup>. Se ha reportado riesgo asociado a la administración de factor VIII recombinante en algunos estudios, sin embargo, sin validez de los mismos por sesgos dentro de su metodología <sup>(20)</sup>. En el presente estudio no fue posible valorar este dato debido a que la totalidad de los pacientes con manejo en la institución recibe manejo con factor VIII derivado de plasma. De igual manera, no fue posible valorar el riesgo asociado a cambios en el tratamiento con factor VIII recombinante o derivado de plasma, debido a que al no contar con factor VIII recombinante en la institución nunca se han realizado dichos cambios de manejo terapéutico en los pacientes.

El actual estudio no valora la presencia de factores genéticos en la población estudiada debido a que no se cuenta con el recurso necesario para el análisis de los mismos. Se han reportado la presencia de factores genéticos que incrementan el riesgo del desarrollo de inhibidores a una menor edad <sup>(11,14)</sup>. Sin embargo, seis de los 13 pacientes estudiados contó con algún familiar con diagnóstico de hemofilia A con presencia de inhibidores, pudiendo suponer que exista algún factor genético compartido entre dichos familiares que explique esta relación. Este estudio puede ser complementado en estudios posteriores que incluyan la valoración de factores genéticos en pacientes con diagnóstico de Hemofilia A con presencia de inhibidores. Los factores genéticos que pudieran ser buscados de manera inicial y dirigida en estos pacientes deberían incluir la inversión del intron 22 y la presencia de deleciones largas en el gen de la proteína de factor VIII, debido a que estas dos son las principales mutaciones reportadas en la literatura <sup>(7-12)</sup>. A valorar extender la búsqueda de dichas mutaciones en aquellos pacientes con hemofilia con sospecha de presencia de inhibidores.

La principal complicación de un paciente con presencia de inhibidores estará en relación a un peor pronóstico de la enfermedad y a un difícil control de los eventos de sangrado. En la actualidad ya es posible encontrar terapias alternativas para el manejo de inhibidores, sin embargo, éstas tienen un costo elevado que no son compatibles con un programa de salud gubernamental, como es el caso de los servicios de salud en México. Por esta razón es necesario identificar pacientes que están en riesgo de desarrollo de inhibidores y enfocar las terapias en la prevención del desarrollo de los mismos. La adecuada valoración de los factores de riesgo en pacientes con hemofilia A nos ayudará a iniciar programas preventivos dirigidos a ellos, enfocadas en el autocuidado y prevención de eventos de sangrado, así como programas dirigidos al personal médico para una adecuada valoración y un manejo más minucioso por parte del mismo.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez ya se cuenta con programas encaminados a la prevención del desarrollo de inhibidores por medio del

adecuado cuidado del paciente con hemofilia. Existen en la actualidad programas implementados en el servicio de Hematología como el “Curso de educación para padres para el cuidado del niño con Hemofilia” encaminado a la enseñanza del autocuidado y medidas preventivas en el paciente hemofílico, así como manejo inicial en casos de sangrado. De igual manera, programas de rehabilitación con dispositivos electrónicos (Microsoft Kinect) como “Set up of pediatric rehabilitation to prevent functional limitations in children with hemophilia” el cual implementa la realización de ejercicios para fortalecimiento de articulaciones. Así mismo, existen elementos impresos y de fácil comprensión para niños y familiares. Todos estos programas con la finalidad de fortalecer los conocimientos de la enfermedad en los pacientes hemofílicos y así poder prevenir complicaciones que propicien exposiciones intensas o manejos prolongados con factor VIII.

Otras posibilidades terapéuticas que se encuentran implementadas a nivel mundial son los programas de profilaxis primaria <sup>(7,8,19,21)</sup>. En la institución ya se cuenta con pacientes que reciben profilaxis primaria con dosis bajas de factor VIII de forma continua, ésto como medida preventiva en el desarrollo de hemartrosis, con la consiguiente artropatía, y en la presencia de hemorragias severas, teniendo como consecuencia prevenir el desarrollo de inhibidores. El objetivo principal será la incorporación del mayor número de pacientes hemofílicos al programa de profilaxis al contar con apoyo económico de sistemas gubernamentales como el seguro popular.

En aquellos pacientes que ya cuentan con diagnóstico de inhibidores, otra opción terapéutica es la inducción a la inmunotolerancia <sup>(8,19,21)</sup>. La finalidad de este manejo terapéutico es la disminución de la actividad de inhibidores y lograr reclasificar los inhibidores como de baja respuesta, incluso logrando la ausencia de los mismos en algunos casos. Sin embargo, el costo de este tratamiento es muy alto, al igual que el uso de agentes bypass cuando el paciente ya presenta inhibidores por lo que realizar todas las medidas posibles para disminuir esta

complicación debe ser una prioridad, sin contar que una hemorragia en un paciente con inhibidores siempre pone en riesgo su vida.

Como se mencionó previamente, existen guías establecidas por la Federación Mundial de Hemofilia en la cual se especifica el manejo acorde al tipo de sangrado y acorde al medio en el cual se encuentra el paciente<sup>(21)</sup>. Estas guías deberían ser adecuadamente implementadas y ser de conocimiento general por el personal de salud de primer contacto al momento de la atención de pacientes hemofílicos. Las medidas preventivas no deben ir encaminadas únicamente al paciente, se debe incluir al personal médico para lograr la prevención del desarrollo de inhibidores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kliegman R, Et.al. Nelson Tratado de Pediatría. 18va Edición. Elsevier Health Sciences. España. 2012.
2. Diagnóstico y tratamiento de Hemofilia Pediátrica. Secretaria de Salud, México 2009. Actualización 2012.
3. Peter W. Collins, Elizabeth Chalmers, Daniel P. Hart, Ri Liesner, Savita Rangarajan, Kate Talks et. al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). British Journal of Haematology. Noviembre 2012; 160: 153–170
4. Astermark J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. Blood. Marzo 2015; 125(13): 2045-2051.
5. Shulman S. Hemofilia leve. Federacion Mundial de la Hemofilia. Noviembre 2012; 41: 1-9.
6. Rodríguez E, Lee C E. Inhibitors in Patients with Haemophilia. Blackwood Science Ltd. 2002. 1-212.
7. DiMichele D. Inhibidores en Hemofilia: Información básica. Community alert. 4ta Edición. Abril 2008. 1-9.
8. Klempton C, Et.al. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. Blood. Jan 2009; 113(1).
9. Witmer, C. Young, Guy. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. Ther Adv Hematol. 2012; 4(1): 59-72.
10. Gomez K Keith Gomez, Robert Klamroth, Johnny Mahlangu, Maria E. Mancuso, María E. Mingot, Margareth Castro Ozelo. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. Blood Transfus. 2014; 12(1): 319-329.
11. Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. Blood. Octubre 2014; 124(15): 2333-2336.

12. J. G. Van Der Bom, P. Ter Avest, H. M. Van Den Berg, B. M. Psaty, N. S. Weiss. Assessment of incidence of inhibitors in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009; 15: 707-711.
13. Kevin R. Viel, Afshin Ameri, Thomas C. Abshire, Rathi V. Iyer, Raymond G. Watts, Charles Lutcher, et. al. Inhibitors of Factor VIII in Black Patients with Hemophilia. *N Engl J Med*. Abril 2009; 360(16): 1618-1627.
14. Samantha C. Gouw, Johanna G. van der Bom, Rolf Ljung, Carmen Escuriol, Ana R. Cid, Ségolène Claeysens-Donadel, et. al. Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. Enero 2013; 368(3): 231-239.
15. Susan Halimeh, Christoph Bidlingmaier, Christine Heller, Sven Gutsche, Susanne Holzhauer, Gili Kenet, et. al. Risk Factors for High-Titer Inhibitor Development in Children with Hemophilia A: Results of a Cohort Study. *BioMed Research International*. Agosto 2013; 2013: 1-7.
16. Iorio A, Et.al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2010; 8.
17. Samantha C. Gouw, H. Marijke van den Berg, Kathelijn Fischer, Gunter Auerswald, Manuel Carcao, Elizabeth Chalmers, et. al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. Mayo 2013; 121(20): 4046-4055.
18. Michael Soucie, Connie H. Miller, Fiona M. Kelly, Meredith Oakley, Deborah L. Brown, Phillip Kucab. A Public Health Approach to the Prevention of Inhibitors in Hemophilia. *Am J Prev Med*. 2014; 47(5): 669-673.
19. Kasper C, Et.al. Diagnóstico y tratamiento de inhibidores de los factores VIII Y IX. *Federacion Mundial de la Hemofilia*. Septiembre 2004; 34. 1.
20. F. Peyvandi, P.M. Mannucci, I. Garagiola, A. El-Beshlawy, M. Elalfy, V. Ramanan, et. al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. Mayo 2016; 374(21): 2054-2064.



21. Alok Srivastava, Andrew K. Brewer, Eveline P. Mauser-Bunschoten, Nigel S. Key, Steve Kitchen, Adolfo Llinás, et. al. GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA. Julio 2012. 2. Obtenida de: <https://www.wfh.org/es/resources/guias-para-el-tratamiento-de-la-hemofilia>

## ANEXOS

### FIGURA 1. FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE INHIBIDORES

Modificada y traducida de: Peter W. Collins, Elizabeth Chalmers, Daniel P. Hart, Ri Liesner, Savita Rangarajan, Kate Talks et. al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). British Journal of Haematology. Noviembre 2012; 160: 153–170

FACTOR DE RIESGO	EFEECTO	REFERENCIA
<b>RELACIONADO A HUÉSPED</b>		
<b>MUTACION</b>	Hemofilia A grave: Mayor riesgo: mutaciones largas deleciones y mutaciones que incluyen codones terminales, Mediano riesgo: Inversión de intron 1 y 22, corte en lugar, Bajo riesgo: deleción/inserción corta y mutación sinsentido.	Oldenburg y Pavlova (2006), Gouw et al (2011), Boekhorst et al (2008), HAMSTeRs database (www.hadb.org.uk), Gouw et al (2012)
	Hemofilia A moderada: Generalmente bajo riesgo, pero asociado a mutaciones especificas con riesgo aumentado.	
	Hemofilia B grave: Riesgo elevado con presencia de grandes deleciones y mutaciones nulas.	
<b>RAZA</b>	Hemofilia A grave: 2 a 5 veces riesgo aumentado asociado en pacientes de descendencia hispánica y africana comparada a caucásicos.	Viel et al (2009), Maclean et al (2011), Astermark et al (2001)
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>	Hemofilia A grave: Riesgo aumentado con familiar de primer grado. Incidencia con antecedente familiar 48% (IC 95%, 35-62), Incidencia sin antecedente familiar 15% (11-21).	Astermark et al (2001)
<b>EDAD</b>	Hemofilia A grave: Edad en la primera exposición parece no tener efecto. Riesgo aumentado en menores de 5 años y aumenta después de los 60 años de edad.	Gouw et al (2007), Chalmers et al (2007), Santagostino et al (2005), Hay et al (2011), Mauser-Bunschoten et al (2012)

	Hemofilia A moderada: Riesgo aumenta con la edad.	
<b>VIH</b>	Hemofilia A grave: Menor riesgo en paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana.	Hay et al (2011)
<b>RELACIONADO A TRATAMIENTO</b>		
<b>DIAS DE EXPOSICION (DE)</b>	Hemofilia A grave: Riesgo elevado en exposiciones tempranas, con mediana de presentación de inhibidores entre 10-15 DE. Riesgo disminuido posterior a 150 DE, pero puede aparecer el resto de la vida.	Bray et al (1994), Lusher et al (1993), Lusher et al (2003), Rothschild et al (1998), McMillan et al (1988), Shapiro et al (2005), Hat et al (2011)
	Hemofilia B grave: Riesgo elevado durante la exposición temprana con media de presentación de inhibidores a los 11 DE. Inhibidores se han presentado hasta antes de 180 DE. Inhibidores tardíos no se han reportado.	
<b>EXPOSICION INTENSA</b>	Hemofilia A grave: Riesgo elevado con 5 o mas DE en primer tratamiento.	Gouw et al (2007), Chalmers et al (2007), Maclean et al (2011), Mauser-Bunschoten et al (2012)
	Hemofilia B: No hay datos	
	Hemofilia A moderada: Riesgo elevado con exposición intensa	
<b>PROFILAXIS</b>	Hemofilia A grave: Profilaxis temprana se asocia con un riesgo disminuido en algunos estudios retrospectivos.	Gouw et al (2007)
<b>TIPO DE CONCENTRADO</b>	Hemofilia A grave: Sin evidencia de diferencias en riesgo entre factor recombinante y concentrados derivados de plasma.	Franchini and Lippi (2010), loro et al (2010), Aledort et al (2011), loro et al (2011)
<b>CIRUGIA</b>	Hemofilia A grave: Riesgo aumentado si se combina cirugía con exposición intensa (>4DE) en comparación a exposición sin cirugía (IC 95%, 2-8.4).	Eckhardt et al (2009), Eckhardt et al (2011), Mauser-Bunschoten et al (2012)
	Hemofilia A moderada: Riesgo elevado con exposición intensa al tiempo de cirugía si se encuentra asociado a mutaciones de alto riesgo.	

DATOS DEL PACIENTE					
No.	REGISTRO	NOMBRE	FECHA DE NACIMIENTO	EDAD* (años)	EDAD* (meses)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

\* CALCULADA A 01 DE ABRIL DE 2017

FIGURA 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (PARTE 1).

ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD													
No.	FECHA DE DIAGNOSTICO	TIPO DE HEMOFILIA AL DIAGNOSTICO	% ACTIVIDAD FACTOR VIII AL DIAGNOSTICO	EDAD AL DIAGNOSTICO (meses)	EDAD 1ER APLICACIÓN (meses)	DE (# aplicaciones)	FECHA DE DIAGNOSTICO DE INHIBIDORES	EDAD AL DIAGNOSTICO DE INHIBIDORES (meses)	DE AL DIAGNOSTICO DE INHIBIDORES (# aplicaciones)	% ACTIVIDAD FACTOR VIII AL DIAGNOSTICO DE INHIBIDORES	TIPO DE HEMOFILIA AL DIAGNOSTICO DE INHIBIDORES	UNIDADES BETESDA AL DIAGNOSTICO DE INHIBIDORES	TIPO DE INHIBIDORES
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													

\* CALCULADA A 01 DE ABRIL DE 2017

FIGURA 3. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (PARTE 2).

No.	ANTECEDENTE DE CIRUGIAS PREVIO A INHIBIDORES	# DE EVENTOS QUIRURGICOS PREVIO A INHIBIDORES	TIPO DE CIRUGIA	# APLICACIÓN DE FACTOR EN CIRUGIA	EVENTOS DE SANGRADO PREVIO A INHIBIDORES	EVENTOS DE SANGRADO MAYOR PREVIO A INHIBIDORES	EVENTOS DE SANGRADO TOTALES	HEMARTROSIS	MUCOSA NASAL U ORAL	HEMATOMA	SNC/CABEZA Y CUELLO	OTRO	FAMILIARES CON HEMOFILIA	FAMILIAR CON HEMOFILIA PARENTESCO	FAMILIARES CON INHIBIDORES	FAMILIARES CON INHIBIDORES PARENTESCO
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																

ANTECEDENTES (OTROS)

\* CALCULADA A 01 DE ABRIL DE 2017

FIGURA 4. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (PARTE 3).