



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**"REDUCCIÓN DE LOS EVENTOS DE HEMARTROSIS CON AGENTES PUENTE
EN PROFILAXIS EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA GRAVE
E INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA EN EL HOSPITAL GENERAL CMN LA
RAZA."**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIATRÍA

PRESENTA
DRA. DANIELA SARAHY VARGAS GUTIÉRREZ

DIRECTOR DE TESIS
DRA. BERENICE SÁNCHEZ JARA

CIUDAD DE MEXICO, 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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
DEL HG. "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" UMAE "LA RAZA"

DRA. ELVA JIMENEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIATRÍA
DEL HG. "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" UMAE "LA RAZA"

DRA. BERENICE SÁNCHEZ JARA
MÉDICO NO FAMILIAR ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HG.
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" UMAE "LA RAZA"
ASESOR DE TESIS

DRA. DANIELA SARAHY VARGAS GUTIÉRREZ
RESIDENTE DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Berenice Sánchez Jara

Hematóloga Pediatra

Lugar de trabajo: Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional La Raza. IMSS.

Email: berj781127@yahoo.com.mx

Teléfono: 55 8578 2757

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Daniela Sarahy Vargas Gutiérrez

Residente de 2do año de la Especialidad de Hematología Pediátrica

Lugar de trabajo: Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional La Raza.

Dirección del investigador: Avenida Jacarandas y Vallejo s/n Colonia La Raza.

Tel. 57245900

Matrícula: 98367628

Cédula Profesional: 8438885

Email: zaris_16@hotmail.com

Teléfono: 735 206 77 00

INDICE

Portada		
Firmas	1
Identificación de investigadores	2
Indice	3-4
Resumen	5-6
Marco Teórico	7-17
Justificación	18-19
Pregunta de investigación	20
Objetivos	21
Hipótesis	22
Material y métodos	23
Población de estudio	23
Criterios de selección	23
Procedimientos	24
Variables	25-26
Metodología	27
Plan de análisis estadístico	27

Aspectos éticos	27
Recursos financieros	27
Equipo y material	27
Recurso humano	27
Cronograma de trabajo	28
Resultado	29-43
Discusion	44-47
Conclusiones	48
Bibliografía	49-50

RESUMEN

Introducción: La hemofilia constituye una enfermedad hemorrágica hereditaria, caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del factor VIII o IX causante de la hemofilia A y B respectivamente, por ser ligada al X afecta en su mayoría a los varones, con una incidencia de 1-2 casos por 10,000 varones.

Clínicamente se manifiesta con episodios hemorrágicos recurrentes, de intensidad variable, especialmente en músculos y articulaciones. El desarrollo de inhibidores dirigidos a los concentrados de Factor representa la complicación más severa en el tratamiento del paciente con hemofilia. Los inhibidores son inmunoglobulinas de clase IgG4, éstas van a neutralizar la actividad procoagulante del FVIII o IX, se clasifican de alta respuesta si son mayores a 5 Unidades Bethesda (UB) o baja respuesta si son menores a 5UB. El desarrollo de inhibidores sucede en pacientes con hemofilia tipo A alrededor del 30% y en hemofilia B en aproximadamente el 5%. La presencia de un inhibidor no incrementa la mortalidad, pero sí la morbilidad y el costo de tratamiento ya que los pacientes no responden al tratamiento convencional y se tiene que utilizar agentes puente como son el Factor VII recombinante (FVIIr) y el concentrado del complejo protrombínico activado (CCPa) FEIBA (Compuesto fundamentalmente por FII y FXa). Ambos productos son efectivos y controlan el 80% de los episodios de sangrados. El mecanismo de acción de los agentes puente (FVIIr y CCPa) es la generación de trombina en la ausencia de factor VIII y IX a nivel del sitio de sangrado, el CCPa actúa en su mayor parte a nivel del complejo protrombinasa convirtiendo protrombina a trombina por medio del FXa a nivel de la superficie de los fosfolípidos, mientras que el FVIIr activa al FX en las plaquetas activadas restaurando suficiente trombina para generar un coágulo estable.

En nuestro país, se calcula que de las 6,202 personas diagnosticadas con algún tipo de hemofilia el 70% presenta algún grado de daño articular a causa del nulo o ineficiente tratamiento que ha recibido por años. En nuestra población de derechohabientes (165 pacientes) a partir del año 2006 iniciamos en tratamiento profiláctico, disminuyendo de 60% a 30% de artroplastia crónica. Igual que el resto del país, documentamos alrededor de 10% de inhibidor en nuestra población: 17 pacientes con inhibidor, de los cuales 13 son de alta respuesta. Es en esta población que queremos demostrar que en tratamiento con agentes puente en profilaxis disminuye los eventos de sangrado, así como las hospitalizaciones y complicaciones.

Objetivo: Comparar que modalidad de tratamiento con agentes puente, a demanda o en profilaxis, disminuye los eventos de Hemartrosis en pacientes con Hemofilia e inhibidor de alta respuesta.

Material y métodos: Diseño del estudio: es un estudio de cohorte, longitudinal, retrospectiva y comparativa y descriptiva. Población del estudio: pacientes menores de 16 años, con diagnóstico de hemofilia e inhibidor de alta respuesta, atendidos en la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, de Julio de 2017 a Julio de 2018.

Resultados:

Dentro de la población estudiada el grupo etario con mayor porcentaje se presenta en edad de 11 a 15 años, seguido de 6 a 10 años en un 40% y menos del 10% del rango de 1 a 5 años de edad.

Al evaluar la frecuencia de hemartrosis en pacientes con hemofilia grave, se observó un 45% de 5 a 10 eventos al año.

Los inhibidores se presentan en aproximadamente el 20% al 30% en los pacientes con hemofilia A y entre el 2% y 5% de los pacientes con hemofilia B, nuestra muestra consta de 13 pacientes con inhibidores de alta respuesta que corresponde, en nuestro CMN La Raza contamos con un total de 170 pacientes pediátrico por lo cual nuestra muestra corresponde a 7.6% correspondientes a hemofilia A 5.8% y hemofilia B 1.7%.

Se analizó la frecuencia de hemartrosis y el tipo de modalidad de tratamiento con los agentes puente, donde se observa como resultado que los pacientes con terapia a demanda Factor VIIr tienen una frecuencia de sangrado (codo, rodilla y tobillo) del 0%, mientras que los pacientes con terapia a demanda con CCPa se reporta hasta un 13%, teniendo una mayor frecuencia de hemartrosis los pacientes con profilaxis secundaria y CCPa (45%) vs profilaxis con FVIIr (42%)

De los 13 pacientes se observa una hospitalización de 7 pacientes pertenecientes al grupo de hemofilia A y 3 pacientes de Hemofilia B. Los pacientes con hemofilia A tienen mayor frecuencia de

ingresos a hospitalización con respecto a los pacientes con hemofilia B, lo cual por el fenotipo sangrante de los pacientes con hemofilia A esta más instaurado que en hemofilia B, con respecto al tratamiento con agentes puente obtuvimos que los pacientes con CCPa tienen mayor frecuencia de hospitalizaciones en relación a los pacientes con FVIIr, siendo estadísticamente significativo, con un riesgo de 4 veces mayor. Intervalo de confianza de 4 (1.2-13.2).

Se observa en esta grafica que no se presenta diferencia significativa respecto a los eventos de hemartrosis y el tratamiento profiláctico con FEIBA y Factor VIIIr.

Conclusión:

1. El uso de profilaxis con agentes puentes en pacientes pediátricos con hemofilia grave e inhibidor de alta respuesta tratados 2 veces por semana reduce los eventos hemorrágicos en un 57.5%
2. Ambos agentes puente: FVIIr y CCPa son similares en eficacia para controlar los eventos hemorrágicos agudos
3. El Porcentaje de inhibidores de alta respuesta para nuestros pacientes con hemofilia A grave es del 6%
4. El porcentaje de inhibidores de alta respuesta para nuestros pacientes con hemofilia B grave es de 1.8%
5. El promedio de hemartrosis anual para los pacientes con hemofilia A grave einhibidor de alta respuesta es de 3.2 veces al año
6. La mayor frecuencia de inhibidores se encuentra en el grupo etario de 11 a 15 años
7. Las articulaciones mas afectadas en pacientes con hemofilia grave e inhibidor de alta respuesta son codo y rodilla
8. Los pacientes con tratados con CCPa tienen mayor frecuencia de hospitalizaciones con respecto a los pacientes con FVIIr, con un riesgo 4 veces mayor.
9. Los pacientes con CCPa tienen más eventos hemartrosis de codo vs pacientes con factor VIIIr con riesgo relativo de 2.6.

MARCO TEORICO

La hemofilia es la segunda coagulopatía congénita más frecuente, solo detrás la Enfermedad de Von Willebrand, caracterizada por contar con una herencia ligada al cromosoma X, causante de una deficiencia funcional o cuantitativa del factor de coagulación VIII (hemofilia A o hemofilia clásica) o Factor IX (Hemofilia B o enfermedad de Christmas), que se manifiesta con mayor tendencia a eventos hemorrágicos, en el 90% de los casos se cuenta con antecedentes familiares de la mutación, siendo mutaciones de Novo en el 10%.¹

De acuerdo a la actividad del factor afectado podemos clasificar como Hemofilia leve cuando la actividad se encuentra conservada entre el 5-40% (0.05-0.040 UI/ml) presentándose generalmente eventos de sangrado asociados a cirugía o trauma, moderada aquella con actividad del 1-5% (0.01-0.05UI/ml) ocasionando sangrados espontáneos, los cuales son graves en traumatismo o cirugías, y por último como grave cuando su actividad es menor del 1% (<0.01ul/ml) con sangrados espontáneos y principalmente en músculos y articulaciones.¹⁻²

Los primeros casos de Hemofilia se remontan a papiros egipcios y en el Talmud (200 años A.C.), donde se describían algunos varones que posterior a ser circuncidados, presentaban hemorragias agudas que culminaban en su muerte, observando una relación familiar en estos casos³, sin embargo fue hasta el año 1868 Volkmann describe las hemartrosis declarando que en la hemofilia "el sangrado en las articulaciones ocurría ya fuera espontáneamente o después de un trauma mínimo". En 1892 cuando König determina que la artritis asociada con la hemofilia está directamente relacionada con las hemorragias en las articulaciones. Posteriormente fue hasta 1950 que se realizó nuevos avances en este terreno, cuando Henry Jordan trató de detenerla hemorragia y corregir las contracturas con yesos y correctores con escasa respuesta a estos.⁴

En las décadas de los 50-60's se realizaron avances importantes en el manejo de los pacientes con artropatía hemofílica primero en 1952 con Fellingner y Schmid, quienes describieron la técnica para la realización de sinoviortesis radioisotópica por primera vez, que Delbarre posteriormente denominaría radiosinoviortesis; y en segundo término en 1960, con el advenimiento de la terapia de reemplazo ya que permitió realizar intervenciones ortopédicas con mayor seguridad, incluyendo la terapia física, alargamiento quirúrgico del tendón, reemplazo de articulación y artroscopia.⁴

Actualmente sabemos que la prevalencia mundial es de 1 caso/10,000 varones para la hemofilia A (HA) y de 1/50,000 para la Hemofilia B(HB).⁵ De acuerdo con estas cifras, se calcula que en el mundo hay cerca de 400,000 personas con hemofilia. Bajo este supuesto, en México se estima un número aproximado de 6,300 casos.⁶⁻⁷ Sin embargo de acuerdo al registro de la Federación Mexicana de Hemofilia en nuestro país hasta enero del 2016 se tiene un registro de 5221 casos, esta diferencia posiblemente es secundaria a un sub-registro de los casos.⁸

HERENCIA

En relación con el patrón de herencia, la Hemofilia, al ser una mutación en el cromosoma X, en los casos hereditarios se va a caracteriza por afectar a los varones principalmente y las mujeres portadoras, con un riesgo del 25% cada uno, lo cual se puede explicar con el siguiente cuadro de Punnett (Cuadro 1)

Cuadro 1. Cuadro de Punnett para hemofilia con madre portadora y padre sano

GAMETOS FEMENINOS	GAMETOS MASCULINOS	
	X	Y
X	XX	XY
X ^H	XX ^H	X ^H Y

En el caso de la hemofilia A, el defecto se localiza en el gen *F8*, localizado en la sección 28 del brazo largo del cromosoma X (Xq28), que codifica al factor de coagulación VIII (Figura 1). Este factor posee una actividad coagulante (FVIII: C) y una capacidad antigénica propia (FVIII: CAg) capaz de estimular la síntesis de anticuerpos específicos que lo inactivan y que permite su valoración mediante técnicas de inmunoanálisis. La gravedad de la enfermedad se correlaciona con el nivel de FVIII: C.^{1, 5, 9 y 10}

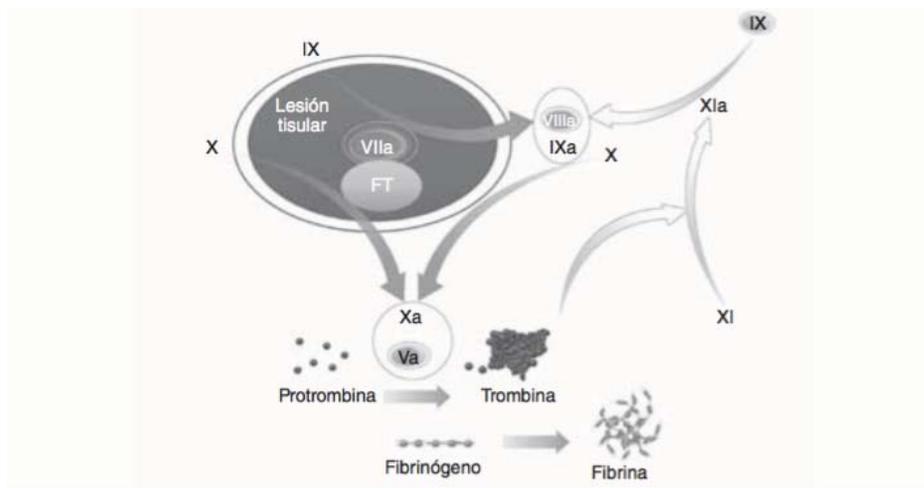
El gen *F9*, localizado en la sección 26-27 del brazo largo del cromosoma X (Xq26-q27), produce el factor de coagulación IX, cuya afectación es causa de la Hemofilia B (Figura 2).^{9 y 10}

FISIOLOGIA

El plasma contiene al menos 16 pro-coagulantes, denominados también factores de la coagulación. Casi todos son glucoproteínas sintetizadas en el hígado, aunque algunos son elaborados por los monocitos, las células endoteliales y megacariocitos.¹¹

La coagulación se activa por la exposición del factor tisular a las proteínas plasmáticas. El factor VIIa se une al factor tisular en presencia de fosfolípidos y calcio y produce la activación de zimógenos, comenzando con los factores IX y X. El factor IX se une al factor VIIIa en las superficies del fosfolípidos, este complejo también activa al factor X.¹¹

El factor Xa se une al factor Va en la superficie de los fosfolípidos. Este complejo Xa-Va activa la protrombina en un proceso hidrolítico de varios pasos que libre un fragmento peptídico denominado trombina. Ésta cliva los fibrinopéptidos A y B del fibrinógeno plasmático, y forma el polímero de fibrina. El polímero de fibrina se estabiliza por la acción de los enlaces cruzados del factor XIII.¹¹



Fase fluida de la coagulación en breve.⁶

La hemofilia A es una enfermedad heterogénea producida por defectos en el gen del factor VIII que conduce a una reducción en los niveles circulantes del factor VIII funcional. La reducción en la actividad puede deberse a una disminución en la cantidad de la proteína de factor VIII, a la presencia de una proteína alterada funcionalmente, o a la combinación de ambas. En el 90% de los casos existe una disminución, tanto de los niveles de actividad procoagulante (VIII:C) como antigénica (VIII:Ag), mientras que en el 10% restante la actividad antigénica es superior a la procoagulante, lo que sugiere la existencia de una proteína anómala. Para que el factor VIII sea un cofactor eficaz para el factor IXa, primeramente debe ser activado por trombina una reacción que produce la formación de un heterotrímero compuesto de los dominios A1, A2 y A3, C1, C2 del factor VIII en un complejo con el calcio. El factor VIII activado (VIIIa) y el factor IX activado (IXa) se asocian en la superficie de las

plaquetas activadas para formar un complejo funcional activador del factor X. En presencia de factor VIIIa, el índice de activación del factor X por el factor IXa aumenta llamativamente.¹²

La generación de trombina es un evento fisiológico de alto valor biológico, ya que esta enzima forma parte del complejo molecular que mantiene a la sangre dentro de los vasos sanguíneos luego de una lesión.⁶

En pacientes con hemofilia, la formación del coágulo está retrasada debido a que la generación de trombina esta marcadamente disminuida. El coágulo que se forma es friable y fácilmente eliminable, conduciendo a un sangrado excesivo.¹²

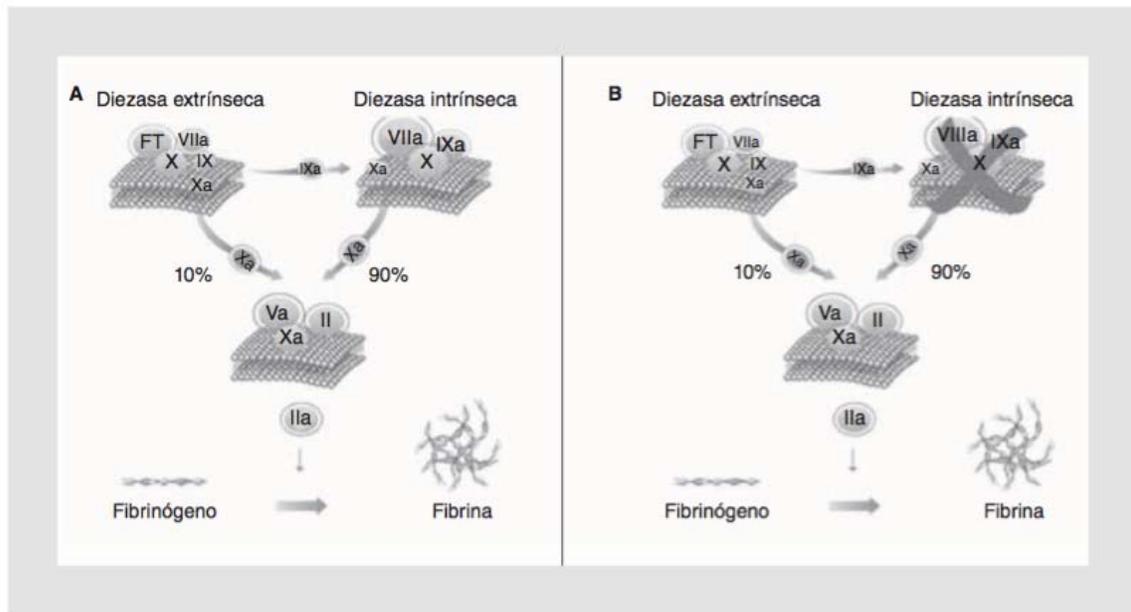


Figura 4. A: activación normal de los complejos de la vía extrínseca e intrínseca. B: defecto del complejo de la vía intrínseca en la hemofilia.

CUADRO CLINICO

Hemartrosis, hematomas musculares profundos y hemorragias cerebrales constituyen 95% de las hemorragias del hemofílico, aunque puede afectar a cualquier parte del cuerpo, potencialmente. Las hemorragias más frecuentes son, por mucho, las hemartrosis (en las articulaciones de carga: rodillas, tobillos y codos) y le siguen los hematomas musculares superficiales y profundos.⁶

Las hemofilias se caracterizan clínicamente por una tendencia hemorrágica proporcional al grado de deficiencia del factor hemostático, aunque suele haber excepciones.¹³

El nivel funcional del factor deficiente permite clasificar la enfermedad en grave (< 1% de la actividad), moderada (entre 1-5%) y leve (entre 5-40%). En los casos graves, la hemorragia suele ocurrir de forma espontánea y reiterativa (sobre todo articular).¹³

Una de las complicaciones más frecuentes y con mayor afectación en la calidad de vida de los pacientes con Hemofilia son las hemartrosis, definiéndose estas como un evento de sangrado a nivel intra-articular el cual se presenta hasta en el 80% de los pacientes con Hemofilia, manifestándose hasta en el 90% de estos pacientes a una edad de entre 2.2 y 4.4 años⁷. Siendo el tipo más habitual de hemorragia en pacientes con hemofilia, con una frecuencia entre 70-80% a nivel mundial, cabe señalar que de acuerdo al último Reporte sobre Hemofilia en México publicado del año 2016,

alrededor del 70% de los pacientes presentan algún grado de daño articular, esto principalmente a causa de nulo o ineficiente tratamiento sustitutivo, por el momento no se cuenta con ningún estudio enfocado en la frecuencia de artropatía hemofílica en población pediátrica Mexicana.⁹

Aunque el patrón hemorrágico varía entre los pacientes, la mayoría tiene 10-15 hemartrosis/año. La gravedad de la artropatía y la disfunción subsecuente se asocian con la frecuencia hemorragia y con el número total de hemartrosis, tal y como se evalúan en dos escalas de daño articular (Join y Pettersson).²³ Clínica y radiológicamente, 50% de los casos graves tiene degeneración articular en los 6 años siguientes a partir de la primera hemartrosis; este cuadro deletéreo característico puede evitarse hoy mediante la profilaxis primaria.⁶ En los casos leves y moderados, la hemorragia ocurre generalmente posterior a un traumatismo. Las formas leves suelen transcurrir clínicamente silenciosas hasta que un evento traumático lo pone en manifiesto.⁶

El laboratorio en el diagnóstico de hemofilia. Es conveniente iniciar con estudios de escrutinio general: biometría hemática, frotis de sangre periférica y coagulograma básico: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de trombina (TT) y tiempo de hemorragia (TH). LA prueba que mejor refleja los Factores FVII y FIX es el TTPa. En un paciente típico, el TTPa está prolongado y corrige al adicionar plasma normal a la prueba; el resto de las pruebas permanecen normales.⁸

Aunque el factor FIX es mucho más estable su medición requiere del mismo rigor metodológico, además de las técnicas coagulométricas tradicionales, existen otras alternativas para medir los FVII y FIX; nos referimos a los exámenes de dos tiempos con sustratos cromogénicos. El diagnóstico definitivo de la Hemofilia y su clasificación se realiza midiendo el nivel funcional del FVIII FIX para la HA o HB respectivamente.⁶

ARTROPATIA

El inicio de la artropatía articular depende en gran medida del número de hemorragias por año, especialmente hemorragias articulares por año, que se han convertido en marcadores sustitutos de los resultados clínicos. Aunque los pacientes tratados a demanda experimentan de 20 a 50 hemorragias por año y desarrollan artropatía articular al inicio de la vida, 1 de los pacientes tratados profilácticamente puede permanecer libre de enfermedad articular durante 1 a 2 décadas o incluso más.¹⁴

De manera normal las articulaciones cuentan con un recubrimiento interno formado por una membrana sinovial la cual se encarga de producir de manera constante un ultra filtrado del plasma, llamado líquido sinovial, cuya función principal es la de proporcionar nutrientes y mantener la lubricación intra-articular, al evitar la fricción entre las superficies articulares. Esta membrana se compone a su vez de 2 capas: la externa, en contacto con las superficies articulares, está formada por macrófagos y fibroblastos. La interna compuesta por grasa, cuerpos fibrosos, linfáticos y capilares.¹⁴

El cartílago es una estructura avascular y aneural, el cual para obtener sus nutrientes depende completamente del líquido articular, su estructura se encuentra formada por los condrocitos, células sin capacidad de reproducción en individuos adultos, los cuales son los encargados de producir y mantener la matriz, que brinda consistencia al cartílago, compuesta de una fase líquida (agua y electrolitos) y otra sólida (colágeno, proteoglicanos y otras proteínas). Los proteoglicanos son los encargados de crear una presión osmótica que es la facultada de atraer el agua al interior del cartílago, lo cual le brinda su elasticidad y resistencia, permitiéndole amortiguar las cargas que sufre la articulación.¹⁵

En la fisiopatología de la artropatía hemofílica tenemos que ante una hemorragia intraarticular, la membrana sinovial tiene la capacidad de retirar y/o fagocitar los residuos celulares y proteínicos depositados en la cavidad, lo cual en el caso de pacientes hemofílicos permite retirar la sangre

articular, sin embargo en caso de sangrados abundantes la capacidad de fagocitosis puede estar rebasada con lo cual causaría un acumulación de hemosiderina en el espacio articular que, al interactuar con los sinoviocitos, estimula la expresión de los protooncogenes C-myc y MDM2, los cuales permiten la proliferación de las células sinoviales y bloquean la cascada de señales que regulan la apoptosis, provocando finalmente la hiperplasia sinovial. De forma simultánea se produce una migración de macrófagos y monocitos a la articulación, con la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular, interleucina 1 alfa, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa. Estos factores son los encargados de estimular a los osteoclastos, fibroblastos y células T para la producción de sustancias que favorecerán la proliferación de los vasos sanguíneos en la sinovial, sustancias pro-inflamatorias que inducirán daño en el cartílago y su subsecuente degeneración. La hiperplasia sinovial se caracteriza por su rica vascularización y fragilidad para rupturas ante traumas leves, lo cual se asocia a nuevas hemartrosis que perpetuarán el daño y la degeneración de la articulación.¹⁵

Al ponerse en contacto la sangre diluida al 50% (concentración que se cree tiene la sangre intra-articular tras una hemartrosis) y la articulación durante 4 días (tiempo aproximado en el que se evacua la sangre de una articulación) conduce a una inflamación de la sinovial, una inhibición de la síntesis de los proteoglicanos y a un incremento de la liberación de proteoglicanos desde la matriz del cartílago al interior de la cavidad, efectos que duraran aproximadamente 10 días.¹⁶

Se cree que tras una hemartrosis, las citosinas pro-inflamatorias, producidas por la activación de monocitos y macrófagos, incrementan la producción de H₂O₂ por el condrocito. Estos H₂O₂ reaccionan con el hierro y generan radicales hidroxilos en la cercanía del condrocito produciendo su apoptosis. Debido a que los condrocitos son las únicas células de cartílago y que difícilmente proliferan en edad adulta, la pérdida de estas células por apoptosis conduce a una alteración irreversible de la matriz del cartílago y a un grave deterioro articular (Figura 3).¹⁷

El hierro, las citosinas y los factores de crecimiento angiogénicos desempeñan un papel fundamental en el inicio del proceso inflamatorio que involucra el tejido sinovial, el cartílago articular y el hueso sub-condral, con daños tempranos y cambios moleculares que determinaran la perpetuación de una afección inflamatoria crónica.¹⁷

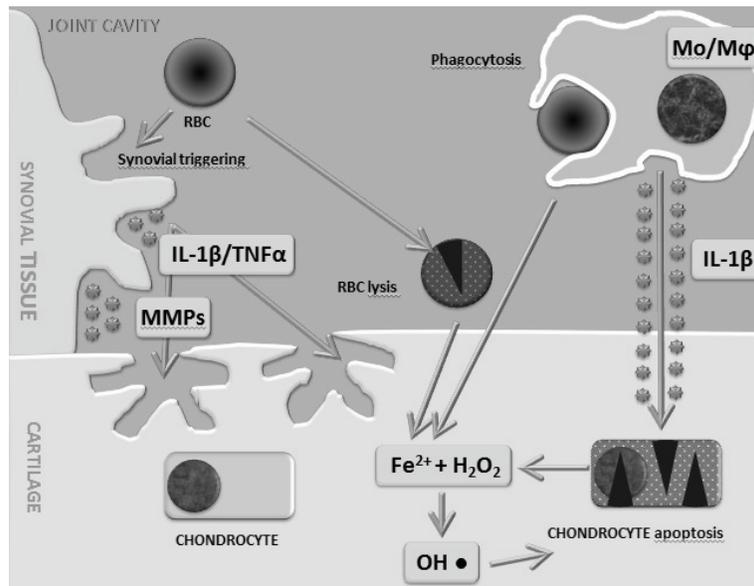


Figura 3. Etiopatogenia de la artropatía hemofílica

Los miembros de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (como la tríada molecular: osteoprotegerina-OPG, activador del receptor del factor nuclear kB-RANK, RANK ligando)

parecen desempeñar un papel importante en el proceso inflamatorio. Estos procesos patogénicos interactúan entre sí y finalmente conducen a una articulación fibrótica y a la condición discapacitante característica de la artropatía hemofílica.¹⁷

Entre las articulaciones más afectadas, con una incidencia del 80% se encuentran las rodillas, codos y tobillos, en orden de frecuencia, asociando esto a la presencia de abundante tejido articular, otras articulaciones afectadas pero en menor frecuencia son los hombros, muñecas y cadera. Algo importante de comentar es la presencia en la mayoría de los casos de una articulación diana, definiéndose como aquella articulación en la cual se ha presentado 3 o más eventos de hemartrosis en los últimos 6 meses, variando con la edad la frecuencia de afectación de las diversas articulaciones: en la primera infancia esta es más frecuente el tobillo, en mayores de 5 años las rodillas, aunque también se puede observar incremento en la frecuencia a nivel del codo siendo principalmente el no dominante y finalmente a partir de los 13 años la articulación diana se asocia principalmente con los tobillos.^{15 y 18}

Investigaciones recientes sugieren que los pacientes con Hemofilia B grave pueden tener una enfermedad menos grave en comparación con los pacientes con Hemofilia A grave. En un estudio reciente, una gran cohorte de pacientes con HA y HB fue evaluada empleando marcadores clínicos, imagen y bioquímicos, se observó un puntaje significativamente peor en pacientes con Hemofilia A en comparación con pacientes con Hemofilia B.¹⁷

INHIBIDORES

A lo largo de la vida, las personas con hemofilia, pueden presentar complicaciones tanto de la enfermedad como de su tratamiento, uno de los problemas más serios es el desarrollo de un inhibidor. El porque algunos pacientes desarrollan inhibidores es poco conocido. La incapacidad para predecir el desarrollo de inhibidores puede reflejar la complejidad de las interacciones involucradas en una respuesta inmunológica a una proteína extraña.^{19 20}

Un inhibidor es un tipo de anticuerpo; la función de los anticuerpos en el cuerpo es intentar destruir sustancias que no reconocen. En una persona con Hemofilia A o B, el cuerpo puede crear inhibidores dirigidos contra el factor VIII o IX después del tratamiento para reponer el factor faltante. Un inhibidor puede detectarse de 2 maneras (examen de rutina, o se puede sospechar de un inhibidor cuando, repentina e inesperadamente, el sangrado no se detiene tan rápido como debería en respuesta al tratamiento con factor. La cantidad de anticuerpos se puede medir utilizando la prueba ensayo inhibidor Bethesda, el ensayo ahora se realiza a menudo usando la modificación de Nijmegen del método original para mejorar la precisión de la prueba y se informa como un número de unidades de Bethesda o títulos. Se clasifica como de baja respuesta (<5 UI Bethesda) o de alta respuesta (>5 Bethesda).¹⁹

Estudios realizados en todo el mundo, se estima que la incidencia del desarrollo de anticuerpos en personas con Hemofilia A grave o moderada oscila entre el 20 y 33%. Entre las personas con hemofilia B, los inhibidores son mucho menos frecuentes y afectan solo al 1.6%.¹⁹

El riesgo de desarrollar un inhibidor no permanece igual durante la vida de una persona con hemofilia. Históricamente, se han informado que la mayoría de los inhibidores se desarrollan durante la infancia, a una edad promedio de 12 años, sin embargo en estudios realizados durante los últimos 20 años principalmente en personas con hemofilia A grave, el desarrollo de inhibidores se produjo a una edad promedio de entre 1 y 2 años y después de un promedio de 9-12 de tratamiento.¹⁷ El riesgo de inhibidor es mayor durante las primeras 50 exposiciones al factor VIII, aunque el riesgo disminuye en gran medida después de 200 días de tratamiento.¹⁹

En una cohorte de pacientes no tratados previamente, el 65% de aquellos en los que un procedimiento quirúrgico fue la primera indicación para administración de factor VII desarrollaron un inhibidor en comparación con aproximadamente el 23% en aquellos con otras indicaciones para el

primer tratamiento. Se ha hipotetizado que la lesión o la inflamación en el momento de la exposición al factor VII envían señales de peligro.²⁰

El desarrollo de inhibidor no es común en pacientes con hemofilia A leve, pero ocurre hasta en un 5%.¹⁹

En el pasado los pacientes con hemofilia e inhibidores han tenido menos de tratamiento óptimo y han experimentado más complicaciones ortopédicas que los pacientes sin inhibidor.²²

TRATAMIENTO

En la recapitulación histórica de la hemofilia, podemos ver que el tratamiento evolucionó desde la simple aplicación de crioterapia y presión local en el sitio de la hemorragia en tiempos de la reina Victoria hasta la actualidad, en que la terapia de sustitución suficiente y oportuna le confiere al paciente un estatus de hemostático muy cercano al normal.⁶

El estándar de oro para el manejo actual de la hemofilia se basa en la reposición del factor faltante, de preferencia en su formato profiláctico, o en su defecto como tratamiento oportuno a demanda. La clave para un resultado exitoso a lo largo plazo en pacientes con hemofilia es una profilaxis eficaz que previene la hemorragia en las articulaciones en niños y adultos. La profilaxis eficaz requiere tener en cuenta los recursos disponibles (concentrado de factor, niveles), el desencadenante de sangrado (niveles de actividad, sinovitis crónica, artropatía ya existente) y lo más importante el número de hemorragias aceptables (articulares).^{6,23}

Los enfoques actuales que mejoran el resultado de la profilaxis incluyen el mejor uso de la disponibilidad del concentrado de factor y la individualización de los regímenes de tratamiento con respecto a la dosis, los intervalos y el tipo de concentrado, considerando los niveles mínimos y desencadenantes de sangrado en los pacientes respectivamente.²³

El objetivo principal del tratamiento de la hemofilia es disminuir las hemorragias articulares y detener la progresión de la destrucción articular, a fin de aumentar la calidad de vida.³⁵

El grupo Europeo PedNet (The European Paediatric Network for Haemophilia Management) ha sugerido definiciones de profilaxis para reflejar la variedad de regímenes de profilaxis implementados en la actualidad.²⁴

La profilaxis primaria puede ser una terapia continua que comience después de la primera hemorragia articular o antes de los dos años. La profilaxis en niños es más eficiente cuando se inicia a temprana edad. La profilaxis iniciada antes de los 2 a 3 años dio mejor resultado con respecto a la comenzada a los 3 a 5 años o de 6 a 9 años.^{23,24}

La profilaxis secundaria su objetivo es evitar la progresión de la enfermedad articular, puede ser un tratamiento continuo a largo plazo que comenzó después de 2 o más hemorragias articulares o después de la edad de 2 años, la profilaxis secundaria también puede ser intermitente.²⁴

El tratamiento bajo demanda también se puede usar para prevenir la formación de la articulación diana al limitar a los pacientes a un número determinado de hemorragias conjuntas anuales si aumenta la frecuencia y la prontitud del tratamiento.²⁴

La elección de un objetivo de tratamiento depende tanto de las prioridades nacionales de atención de salud como de los recursos disponibles dentro del sistema de salud para el tratamiento de pacientes con hemofilia. Las directrices y recomendaciones nacionales en varios países europeos aconsejan comenzar la profilaxis precozmente. En la última década, varios estudios sugieren comenzar con un régimen semanal. La experiencia canadiense de profilaxis primaria comienza con un régimen semanal (50UI/kg) que, dependiendo del número de hemorragias, se intensifica en un primer paso a

tratamiento 2 veces por semana (30UI/kg) y, en un tercer paso, a tratamiento de otro día (25UI/kg).²⁴

Para este régimen los interruptores dependen del número de hemorragias, . Kurnik et al presentaron datos que sugieren que el inicio temprano de la profilaxis puede prevenir la formación de inhibidores.: el esquema sueco utiliza FVIII 25-40UI/kg/3 veces semana o FIV 30-40UI/kg/2 veces por semana, se inicia antes de 2 años de edad previo al inicio de la hemartrosis, y se mantiene toda la vida en dosis completa.^{24 25}

La dosis calculada del factor VIII se infunde cada 8 -12 horas, y el FIX cada 12-24 hr.⁶ La vigilancia clínica del paciente en profilaxis incluye signos y síntomas hemorrágicos, estudios de laboratorio, cuantificar el factor eficiente y evaluar el estado articular, la calidad de vida y el costo. Las clasificaciones son útiles para la artropatía establecida, pero son insensibles para detectar lesiones tempranas, lo cual es crucial en la profilaxis primaria. Hoy se utiliza el Haemophilia Joint Health Score.⁶

Después de la exposición al factor VII, se desarrollan aloanticuerpos (inhibidores) que neutralizan la función de coagulación del factor VIII en aproximadamente el 30% de los pacientes con hemofilia A grave.³⁰

Los inhibidores de factor IX son poco frecuentes y ocurren en 5% de los pacientes con hemofilia B grave. Los anticuerpos anti- FIX son difíciles de manejar y, a menudo, requieren estrategias de tratamiento distintas de las que se usan para tratar los inhibidores de factor VIII.³⁵

En un estudio italiano de pacientes con inhibidores con una edad media de 36 años, el 80% tenían una discapacidad física al ingresar al estudio; más del 60% exhibieron contracturas de flexión cuantificables y más del 70% sufrieron problemas de movilidad.³⁴

BYPASS CON CCPa (FEIBA) Y FVII RECOMBINANTE ACTIVADO

Otro aspecto del tratamiento precoz que se discute actualmente es si el modo de administración, el tratamiento profiláctico regular o bajo demanda tiene un impacto sobre el desarrollo de inhibidores. En 2005, morado analizo la incidencia de inhibidores en 50 niños con hemofilia y su relación con las mutaciones, el tipo de factor de coagulación utilizado y la modalidad de tratamiento. Treinta y ocho de 50 fueron tratados con FVIIIr y los 12 restantes con FVIII plasmático; 20 niños tenían mutaciones asociadas con alto riesgo de desarrollo de inhibidor, de ellos 12 fueron tratados bajo demanda y 8 con profilaxis, 11 de los 12 tratamientos a demanda desarrollaron inhibidores, mientras que 0/8 en profilaxis desarrollaron inhibidores, es decir hubo una correlación significativa entre recibir tratamiento bajo demanda y una mayor incidencia de inhibidores.²⁴

El tratamiento de hemorragia en pacientes con hemofilia e inhibidor puede ser una experiencia desafiante. En personas con inhibidores de baja respeta, con frecuencia es posible el tratamiento con productos de remplazo del factor deficiente, aunque en algunos casos requiere infusiones más frecuentes o aumento de la dosis.¹⁹

Tanto para la Hemofilia A como para la B, la elección de productos dentro de la Asociación mundial de la hemofilia incluye concentrados de complejo de protrombina, concentrado de complejo de protrombina activado y factor VII activado recombinante.¹⁹

El tratamiento eficaz con un agente bypass profiláctico minimiza el daño articular y /o muscular. La eficacia de los agentes de derivación actualmente disponibles oscila entre e 50 al 64% en estudios controlados.²¹

La profilaxis con complejo coagulante anti-inhibidor y factor VII recombinante activado. Ambos agentes controlan aproximadamente el 80% de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidores.³⁰

La enfermedad de las articulaciones y los impedimentos significativos de la movilidad son mucho más prevalentes en los pacientes con hemofilia grave con inhibidores que en aquellos sin ellos. 32

El costo de la profilaxis para los pacientes que tiene hemofilia sin inhibidores es de 2.4 a 3.1 veces más alto que el costo de la terapia a demanda. 30

En su historia, el uso clínico de concentrados de complejo de protrombina se extendió más allá de su uso básico como terapia de sustitución para pacientes con deficiencias de proteínas del complejo de protrombina y deficiencia de FIX y FVIII en pacientes con inhibidores. FEIBA es un concentrado de plasma derivado de la fracción proteica producida después de la separación del crioprecipitado en un paso durante el cual las proteínas del complejo de protrombina se aíslan por cromatografía de intercambio iónico. 26

La composición de FEIBA es una mezcla de zimógenos del complejo de protrombina y sus productos de activación. El concentrado de complejo de protrombina y complejo de protrombina activado son derivados del plasma y atenuados por virus, contiene factores de coagulación activados que estimulan la formación de un coágulo y detiene el sangrado, evitando así el requisito específico para el factor deficiente (VIII o IX). 19 25

La profilaxis con concentrados del factor VIII se ha convertido en el tratamiento de elección en pacientes con Hemofilia A sin inhibidores. A medida que estos factores de reemplazo están más disponibles y al alcance de los pacientes, los eventos de sangrados y sus complicaciones en esta población han reducido de manera significativa. 27

Por encima de aproximadamente 5 UI/ml, un inhibidor hace ineficaz el reemplazo de Factor VII y el tratamiento de los episodios hemorrágicos requieren eludir el factor de coagulación deficiente. 18 Los pacientes con inhibidores de alta respuesta requieren de estrategias de tratamiento como la inducción de la tolerancia inmune para intentar la erradicación del inhibidor, sin embargo, hasta un 10-15% de los casos no se consigue su erradicación. La presencia de inhibidores aumenta el riesgo de sangrado incontrolable, discapacidad y muerte prematura. La enfermedad articular progresiva e incapacitante es más prevalente en los pacientes con inhibidores. 27

Estudios y reportes recientes sugieren que el uso profiláctico con los agente puente FEIBA y FVIIar en pacientes con hemofilia con inhibidor de título alto puede tener beneficios como la reducción de la frecuencia de sangrados, similar a lo que sucede con la profilaxis con los factores de coagulación en pacientes hemofílicos sin inhibidores. Un reporte de evaluación de FEIBA después de su comercialización, basado en una encuesta con la participación de 72 centros de hemofilia en Europa y Estados Unidos, informó aspectos de seguridad y eficacia del producto, además mostró resultados del uso de FEIBA profiláctico con mejoría o estabilidad articular en 11 de 13 pacientes (85%). 27

El factor VIIar se produce usando células de riñón de hamster bebe (BHK) que expresan el gen del factor VII humano clonado. Esta disponible comercialmente desde diciembre de 1995. Tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la del factor VII derivado del plasma. Como producto recombinante, no se deriva de plasma humano o animal. 28 Una nueva formulación de factor recombinante (Novoseven RT), contiene sacarosa y L-metionina para permitir un almacenamiento prolongado a temperatura ambiente antes de la reconstitución. El Factor VIIar facilita la hemostasia activando el factor X directamente en la superficie de las plaquetas evitando así el complejo de tenasas. La vida media es de 2.3 hr en el adulto, pero potencialmente más corta en los niños. 20

El FEIBA es un concentrado calentado por vapor de factores de coagulación dependientes de vitamina K derivados del plasma (factores II, VII, IX, X) tanto en zimógeno como en formas activas. El mecanismo de acción es multifactorial, aunque se cree que la protrombina y el factor X son componentes críticos. 20

El factor Vllar y FEIBA, tiene eficacia y tasas de trombosis similares; sin embargo, en una comparación prospectiva aleatorizada con Factor Vllar y FEIBA, aproximadamente el 30% de los sujetos respondieron mas favorablemente a un producto y u otro 6 y 12 horas después del tratamiento.²⁰

Dentro de las dosis de profilaxis para las hemorragias articulares del Factor Vllar se inicia tratamiento con dosis estándar de 90 a 120 mcgr/kg, redondeadas al tamaño del vías mas cercano, administradas cada 2 a 3 horas, este enfoque en una investigación clínica prospectiva fue eficaz en el 92% de las hemorragias tratadas. Las articulaciones diana son mas difíciles de tratar; por lo tanto, con base a un ensayo aleatorizado demostró una eficacia y seguridad equivalente de una dosis única de 270mcgr(kg y 3 dosis de 90 mcg/kg con una eficacia del 40%.²⁰

El primer ensayo clinico, prospectivo, multicentrico, aleatorizado, doble ciego fue diseñado para explorar la eficacia y seguridad de la profilaxis secundaria con FVII r en pacinetes con hemofilia A o B con inhibidores y altos requerimientos para terapia a demanda. El resultado fue disminucion en un 50% de la frecuencia de hemorragias durante el tratamiento de profilaxis con FVIIIa recobinante en comparacion con tratamiento convencional a demanda; en articulaciones diana y otras articulaciones.³⁵

Estudios previos han usado FEIBA para el tratamiento de un episodio de hemorragia aguda y han demostrado que la hemostasia se logro en un 80-90% de los episodios de sangrado. El tratamiento profiláctico con FEIBA en pacientes con inhibidores tiene como objetivo prevenir la hemorragia articular, de tejidos blandos y reducir el daño articular con la consiguiente discapacidad.²⁹

La literatura actual sobre la profilaxis con FEIBA en pediatría se limita principalmente a un puñado de estudios y pequeña serie de casos. La profilaxis con FEIBA se ha utilizado en conjunción con ITI en pacientes (protocolo de Bonn); en un meta-análisis, datos para 24 pacientes con hemofilia (adultos y pediátricos) con inhibidores en un régimen de profilaxis con FEIBA (50-100 UI/kg 2-7 veces por semana) encontraron que todas las hemorragias se redujeron en un 63.9% y hemorragias articulares reducidas en un 74%, en comparación con la frecuencia de hemorragia antes de comenzar la profilaxis con FEIBA.²⁹

La dosis optima para FEIBA se base en la severidad y el tipo de hemorragia, se recomienda dosis de 50 a 100 UI/kg administrado cada 6 a 12 hr, el riesgo trombótico con este agente es una de las complicaciones que se puede presentar con dosis mayor de 100 UI/Kg y dosis acumulativa diaria mayor de 200 UI/kg/día. La dosis recomendada para FVIIar en pacientes con eventos de hemorragia es de 90 mcgr/kg en bolo intravenoso para 2 horas, en caso de ameritar mas dosis se debe continuar de 90 mcgr/kg cada 3 a 6 hr.¹² La profilaxis reportada en el primer estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado doble ciego para evaluar la profilaxis con FVIIra se administro dosis diarias de 90 mcgr/kg o 270 mg/kg para 3 meses después de un periodo de observación de 3 meses, c observándose como resultado disminución de los eventos hemorrágicos, con una mejoría en la vida diaria, disminución de dolor en 40.9% Y aumento de la movilidad del 27.3%; estos hallazgos sugieren gestionar que la profilaxis secundaria con FVIIra puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud del paciente.²²

Recientemente dos ensayos prospectivos han demostrado que la profilaxis secundaria con agentes bypass en pacientes con inhibidores ofrecen beneficios al reducir los episodios de hemorragia. En los últimos 10 años, se ha reportado un numero cada vez mayor de informes sobre el uso de agentes bypass para la profilaxis secundaria, además se han comportado 2 estudios aleatorizados prospectivos que evalúan FVIIar y APCC, que demuestran una reducción significativa de hemorragias en pacientes de alto riesgo. Estos estudios proporcionan evidencia de que la profilaxis en pacientes con inhibidores es factible y al menos parcialmente efectiva.³¹

El estudio fue retrospectivo (mas grande realizado a nivel mundial, toma población de 3 continentes), donde se describe la aplicación de la profilaxis secundaria a nivel mundial, en pacientes con HA o HB con inhibidores con factor VIIa recombinante en diferentes regímenes de

dosificación, observándose similitud a los resultados de estudios prospectivos previamente publicados, con resultados de un 50% aproximadamente en los episodios de hemorragia entre un periodo de profilaxis y otro.³¹

Los pacientes con inhibidores también están sujetos a la alteración de la calidad de vida e incurrir en mayores costos.³³

JUSTIFICACION

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria en la que hay deficiencia del factor VIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B) de la coagulación. Se caracteriza predominantemente por eventos de sangrado a nivel articular y muscular, generando esto artropatía de leve a grave que puede condicionar alteraciones de motricidad en el paciente. La enfermedad es heredada en el 70% de los casos; en el otro 30% es consecuencia de una mutación de Novo cuya portadora o enfermo la heredará a su descendencia con el mismo patrón recesivo ligado a X. La prevalencia mundial aproximada es de 1 caso/10,000 varones para la HA y de 1/50,000 para la HB. De acuerdo con estas cifras, se calcula que en el mundo hay cerca de 400,000 personas con Hemofilia. En México se estiman casi 6,300 casos, en el Hospital General CMN la Raza cuenta con una población de 180 pacientes pediátricos con Hemofilia. Los aspectos clave para el diagnóstico son la historia clínica, con énfasis en los antecedentes heredofamiliares y el patrón de herencia, la semiología de la hemorragia, la exploración física y los exámenes de laboratorio, tanto de escrutinio como confirmatorios.

Actualmente la modalidad de tratamiento para los pacientes con Hemofilia grave es la profilaxis primaria (reemplazo del factor deficiente a intervalos regulares por semana por al menos 46 semanas, posterior al primer evento de hemartrosis y antes de los 3 años de edad) y secundaria (reemplazo del factor deficiente a intervalos regulares por semana por al menos 46 semanas, posterior al la presencia de artropatía o después de los 3 años de edad) lográndose así disminuir dramáticamente los eventos de hemartrosis y el desarrollo de la artropatía grave a mediano y largo plazo. El desarrollo de inhibidores contra factores de la coagulación VIII y IX, es la complicación más grave en pacientes con Hemofilia; ya que condiciona falla al tratamiento con los concentrados del factor deficiente; aumentando el riesgo de atroparías, disminuyendo la calidad de vida con un elevado costo del tratamiento, así como el incremento de la morbi-mortalidad a edades más tempranas. La presencia de inhibidores incrementa el costo y riesgo de la realización procedimientos quirúrgicos e invasivos. Los inhibidores son aloanticuerpos de tipo IgG que neutralizan los factores exógenos de coagulación, estos pueden ser de dos tipos de acuerdo a la magnitud de la respuesta inmunológica: de alta respuesta con niveles ≥ 5 Unidades Bethesda/ml y de baja respuesta <5 Unidades Bethesda/ml. Una Unidad Bethesda (UB) se define como la cantidad de anticuerpo que neutraliza 50% de la actividad de FVIII o IX en plasma. Se considera positivo con títulos > 0.6 UB/mL.

Los pacientes con inhibidor de baja respuesta tienen adecuado control de los eventos de sangrado con dosis altas de FVIII para la HA o IX para la HB. Para el tratamiento del paciente con Hemofilia e inhibidor de Alta respuesta se tiene la opción terapéutica de los agente puente: Factor VII recombinante (FVIIr) y Concentrado de Complejo protrombinico activado (CCPa), los cuales se caracterizan por generar trombina sin utilizar FVIII o IX.

Los agentes puente se puede manejar en los siguientes regímenes:

- **TRATAMIENTO A DEMANDA:**

Consiste en controlar los eventos hemorrágicos agudos con agentes puente (CCPa, FVIIr). La respuesta al tratamiento con agentes puente es más efectiva si se aplican dentro de las primeras 2 hrs de iniciada la hemorragia, idealmente en el lugar donde esta se presente, así se logra minimizar la extensión de la misma y optimizar la cantidad del agente requerido.

- **PROFILAXIS:**

Administración regular y continua de agentes puente en pacientes con hemorragias de repetición. (Uno o más eventos hemorrágicos espontáneos por semana).

El presente estudio se plantea a fin de determinar con cual agente puente y con que modalidad de tratamiento hay menores eventos de sangrado y menor costo en los niños con Hemofilia e inhibidor del UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, a fin de ofrecer aquella opción de tratamiento que mejore la calidad de vida del paciente a corto, mediano y largo plazo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿El uso de profilaxis con agentes puente reduce los eventos espontáneos de hemartrosis y los costos del tratamiento comparado con el tratamiento oportuno, en los niños con Hemofilia e inhibidor de alta respuesta en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.?

Estado basal: Pacientes con Hemofilia e inhibidor de alta respuesta

Maniobra: Manejo profiláctico con Factor VIIr/CCPa

Desenlace: reducción en los eventos de Hemartrosis

P: Hemofilia A e inhibidor

I: FVIIa, CCPa

C: profilaxis

O: hemartrosis.

OBJETIVOS

General:

1. Comparar que modalidad de tratamiento con agentes puente, a demanda o en profilaxis, disminuye los eventos de Hemartrosis en pacientes con Hemofilia e inhibidor de alta respuesta

Específicos:

1. Identificar que agente puente (FVIIa o CCPa) tiene mejor control de las hemorragias en tratamiento a demanda, en pacientes con Hemofilia e inhibidor de alta respuesta.
2. Definir que agente puente (FVIIa o CCPa) muestra mayor control de los eventos de hemartrosis en tratamiento profiláctico, en pacientes con Hemofilia e inhibidor de alta respuesta.
3. Determinar con que agente puente hay reducción de costos en tratamiento a demanda en pacientes con Hemofilia e inhibidor de alta respuesta.
4. Distinguir con que agente puente hay reducción de costos en tratamiento a profiláctico en pacientes con Hemofilia e inhibidor de alta respuesta.

HIPOTESIS

- . Existe menos eventos de Hemartrosis en pacientes con Hemofilia e inhibidor de alta respuesta manejados con agentes puente en profilaxis.
- . Existe mejor control de los eventos de hemorragia con FVIIr que con CCPa en pacientes con hemofilia e inhibidor de alta respuesta.
- . Se logra mayor control de los eventos de hemartrosis con en el tratamiento profiláctico con FVIIr que con CCPa en pacientes con Hemofilia grave e inhibidor de alta respuesta.
- . Existe reducción de costos en el tratamiento profiláctico con FVIIr comparado con el CCPa en pacientes con Hemofilia grave e inhibidor de alta respuesta.
- . Existe reducción de costos en el tratamiento a demanda con FVIIr comparado con el CCPa en pacientes con Hemofilia e inhibidor de alta respuesta.

MATERIAL Y METODOS

1) DISEÑO DEL ESTUDIO:

Es un estudio de Cohorte, Longitudinal, Prolectivo y Comparativo

2) POBLACION DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte: pacientes menores de 16 años, con diagnóstico de Hemofilia e inhibidor de alta respuesta, atendidos en la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, de Julio de 2017 a Julio de 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. Criterios de inclusión

Menores a 16 años:

- I. Con edad menor a los 16 años.
- II. Diagnóstico de certeza de hemofilia A o B
- III. Presencia de inhibidor de alta respuesta
- IV. Contar con consentimiento informado autorizado
- V. Pertenecientes a la clínica de Hemofilia de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza.

2. Criterios de exclusión

- I. Rechazo a participar en el estudio

3. Criterios de eliminación

- I. Falta de apego al tratamiento y/o seguimiento

PROCEDIMIENTOS:

En la clínica de Hemofilia de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza se atienden 180 niños con Hemofilia, de los cuales 18 tienen inhibidor y 14 cursan con inhibidor de alta respuesta.

Estos pacientes recibirán alguna de las modalidades de tratamiento con agente puente: A demanda o en profilaxis.

La dosis del CCPa en demanda es de 60 a 100 U/Kg/dosis cada 8 hs hasta que se resuelve la hemorragia.

La dosis del CCPa en profilaxis es de 50 U/Kg 3 veces por semana, en días alternos.

La dosis de FVIIr en demanda es de 90-120 mcg/kg/dosis cada 2 hrs hasta la resolución del evento hemorrágico ó una mega dosis de 230 mcg/K.

La dosis del FVIIr en profilaxis es de 90 -120 mcg/kg/día en una vez por semana, de acuerdo a los eventos de hemartrosis se escalonara a 2 ó 3 veces por semana.

Los pacientes inicialmente el tratamiento es a demanda con agente puente y se indica su profilaxis si presentan un evento de hemartrosis a la semana.

Se cuenta con un registro de infusión de los concentrados de agente puente en un diario proporcionado por el servicio de Hematología pediátrica donde se consigna:

Producto infundido, dosis, lote, sitio de la hemorragia, respuesta al tratamiento. Fechas y hora de la infusión.

En el tratamiento a demanda, los pacientes cuentan con dos dosis de medicamento, el cual se aplica en el domicilio por familiares de los pacientes que tienen capacitación para el manejo de los concentrados de agente puente, o bien son llevados al servicio de aféresis del HGCMNR; el cuadro de hemartrosis se reconoce por el paciente debido a que presenta dolor, aumento de volumen, incapacidad para utilizar la extremidad afectada, calor y rubor, incluso se describe un Aura previa a la aparición del dolor. En caso de que no haya resolución del cuadro en máximo 2 dosis, el paciente es llevado al área de urgencias del HGCMNR.

En el tratamiento profiláctico, el paciente cuenta con dosis de medicamento para administrarse en un mes de forma regular: CCPa 3 veces por semana, FVIIr 1 vez por semana, el cual se escalonará si hay 1 o mas eventos de hemartrosis al mes, a 2 y posteriormente 3 veces por semana, el paciente el profilaxis puede requerir tratamiento a demanda.

Se realiza evaluación médica mensual con exploración clínica, evaluación del estado articular, revisión del registro de infusiones y adherencia al tratamiento solicitando los frascos utilizados durante el mes.

Al cabo de un año se evaluara la cantidad de hemartrosis otros eventos hemorrágicos en las diferentes modalidades de tratamiento así como entre los 2 agentes puente.

VARIABLES

NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el diagnóstico de la enfermedad	Se verificara fecha de nacimiento en el expediente clínico de cada paciente y/o en el sistema electrónico al momento de su estudio	Cuantitativa continua	Años
Hemofilia	Enfermedad de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X, en la cual los están alterados los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX	Determinación de los factores de la coagulación VIII o IX menor del 40%	Cualitativa ordinal	Leve Moderada grave
Hemofilia A	Deficiencia cuantitativa o funcional del factor VIII (FVIII)	Grave Actividad del FVIII < 1% Moderada Actividad del FVIII entre 1-5% Leve actividad del FVIII < entre 5-40%	Cualitativa Ordinal	Leve Moderada grave
Hemofilia B	Deficiencia cuantitativa o funcional del factor IX (FIX)	Grave Actividad del FVIII < 1% Moderada Actividad del FVIII entre 1-5% Leve actividad del FVIII < entre 5-40%	Cualitativa Ordinal	Leve Moderada grave
Inhibidor de alta respuesta	Alo anticuerpos de tipo IgG que neutralizan los factores exógenos de coagulación,	≥ 5 Unidades Bethesda /ml	Cuantitativa continua	Unidades Bethesda/ml
Hemartrosis	Acumulación de sangre extravasada en una articulación o en su cavidad sinovial	Dolor, aumento de volumen, rubor, calor, imposibilidad para utilizar la articulación afectada	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Eventos de sangrado	Hemorragias ocurridas fuera de las articulaciones, en cualquier sitio del organismo que puedan poner o no en riesgo la vida del paciente	Evaluación clínica, estudios de imagen (RX, US, TAC)	Cualitativa ordinal	SNC Mucosas Muscular Dental Visceral

NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	INDICADOR
Tratamiento profiláctico con FVII	Tratamiento proporcionado en forma regular para evitar eventos de hemartrosis	Administración de FVIIr 90-120 mcg/k/día 1, 2 o 3 veces por semana	Cuantitativa discreta	1 por semana 2 por semana 3 por semana
Tratamiento a demanda con FVIIr	Tratamiento proporcionado con FVIIr posterior a un evento de hemartrosis o hemorragia	Administración de FVIIr a dosis de 90 a 230mcg/k/dosis, en dosis única o cada 2 a 6 hrs, hasta la resolución del sangrado	Cuantitativa discreta	Número de dosis requeridas
Tratamiento profiláctico con CCPa	Tratamiento proporcionado en forma regular para evitar eventos de hemartrosis	Administración de CCPa a dosis de 50 /k/día 2 a 3 veces por semana	Cuantitativa discreta	2 por semana 3 por semana
Tratamiento a demanda con CCPa	Tratamiento proporcionado con CCPa posterior a un evento de hemartrosis o hemorragia	Administración de CCPa dosis de 60 a 100U/k/dosis, en dosis única o cada 8 a 12 hrs, hasta la resolución del sangrado	Cuantitativa discreta	Número de dosis requeridas

METODOLOGÍA

Cohorte: grupo de pacientes con características comunes.

Longitudinal:(numero hemartrosis durante 1 año, con seguimiento mensual del paciente).

Prolectivo: simultaneo maniobra y resultado.

Comparativo: se busca asociación entre maniobra y desenlace.

Orden Jerárquico: Es una Cohorte, ya que es un grupo de sujetos elegidos por una característica común en un momento determinado, y seguido a través del tiempo donde la obtención de la información pueden o no coincidir con la maniobra y la obtención del resultado.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas sin distribución normal U de Mann Whitney. Los datos se analizaran con el programa SPSS versión 20. Se establecerá una p significativa con valor inferior de 0.05.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se ajusta a las normas éticas de la Ley General de Salud y del Comité sobre experimentación en seres humanos de la institución y a la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983.

RECURSOS FINANCIEROS

Se realizará el desarrollo del proyecto mediante la participación de la Dra. Berenice Sánchez Jara, hematóloga pediátrica, el servicio de Hematología Pediátrica.

Se realizará recolección de datos, mediante la recopilación de los expedientes clínicos de los pacientes de el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza.

EQUIPO Y MATERIAL

Expedientes clínicos del servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza.

RECURSO HUMANO

Dra. Berenice Sánchez Jara, Hematóloga Pediátrica

Dra. Daniela Sarahy Vargas Gutierrez, Residente de 2do año de Hematologia Pediatrica

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

“REDUCCIÓN DE LOS EVENTOS DE HEMARTROSIS Y EN LOS COSTOS CON AGENTES PUENTE EN PROFILAXIS EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA GRAVE E INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA EN EL HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA.”

ACTIVIDAD	2017												2018											
	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
BUSQUEDA DE TITULAR DE TESIS	■	■																						
DEFINIR TEMA DE TESIS		■	■	■																				
RECOLECCION DE BIBLIOGRAFIA				■	■	■	■	■	■	■														
ELABORACION DE PROTOCOLO										■	■	■	■	■										
AUTORIZACION POR COMITÉ LOCAL															■	■								
RECOLECCION DE DATOS																	■							
ELABORACION DE INFORMACION																		■						
ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS																		■						
DIFUSION																			■					

RESULTADOS

CUADRO 1

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS CONHEMOFILIA GRAVE E INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA EN EL CMN LA RAZA

	TOTAL	PORCENTAJE
EDAD EN AÑOS		
1-5	1	7.7
6-10	5	38.5
11-15	7	53.8
TIPO DE HEMOFILIA		
A	10	76.9
B	3	23.1
TRATAMIENTO		
CCPa	5	38.5%
FVIIr	8	61.5%
MODALIDAD DE TRATAMIENTO		
PROFILAXIS SECUNDARIA	10	76.9
TRATAMIENTO A DEMANDA	3	23.1
HEMARTROSIS ANUAL PREVIOS A LA PARICION DE INHIBIDOR		
Menos de 5	10	76.9
5-20	1	7.7
11-15	1	7.7
Más de 15	1	7.7
HEMARTROSIS ANUAL		
0	1	7.7
1-4	2	15.4
5-10	6	46.2
11-15	1	7.7
Más de 15	3	23.1
HEMARTROSIS MENSUAL		
0-1	12	92.3
2-4	1	7.7
HOSPITALIZACIONES		
SI	7	53.8
NO	6	46.2
HEMARTROSIS		
TOBILLO	44	76.9
CODO	31	61.5
RODILLA	54	76.9
ARTROPATIA		
CODO	5	38.5
RODILLA	4	30.8

En la Clínica de hemofilia del Hospital General del CMN La Raza, hematología se atiende a una población de 165 pacientes con hemofilia, 17 de ellos tienen diagnóstico de inhibidores, de los cuales 4 corresponden a inhibidores de baja respuesta y los restantes 13, que son nuestro grupo de estudio, con inhibidores de alta respuesta en tratamiento con agentes puente: factor VII recombinante o concentrado de complejo protrombínico activado, de los cuales 10 tienen diagnóstico de Hemofilia A grave y 3 con Hemofilia B grave, solo 2 pacientes cuentan con sinoviotresis (1 hemofilia A y 1 hemofilia B).

CUADRO 2
CARACTERISTICAS DE LOS 13 PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO DE
HEMOFILIA GRAVE E INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA, ATENDIDOS EN EL CENTRO
MEDICO NACIONAL LA RAZA

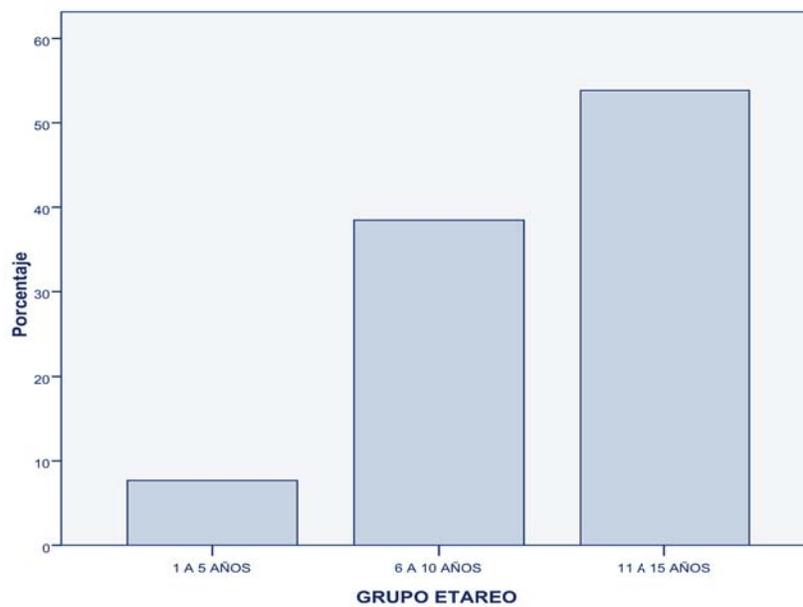
	GENERO	EDAD EN AÑOS	TIPO Y GRAVEDAD HEMOFILIA	AGENTE PUENTE	MODALIDAD DE TRATAMIENTO	DOSIS/ Kg	APLICACION/ SEMANA EN PS	SINOVIORTESIS/ SITIO	HEMARTROSIS ANUAL	HOSPITALIZACION
1	M	6	B GRAVE	FVIIr	PS	88 UI	2 VECES	NO	23	NO
2	M	7	B GRAVE	FVIIr	D	125mcg	NA	NO	12	NO
3	M	15	B GRAVE	FVIIr	PS	88mcg	2 VECES	SI***	20	NO
4	M	13	A GRAVE	FVIIr	PS	79mcg	2 VECES	SI/RD	23	NO
5	M	3	A GRAVE	FVIIr	D	200mcg	NA	NO	0	NO
6	M	13	A GRAVE	CCPa	PS	135 UI	2 VECES	NO	5	NO
7	M	6	A GRAVE	CCPa	D	34UI	NA	NO	8	SI
8	M	8	A GRAVE	CCPa	PS	44UI	2 VECES	NO	3	SI
9	M	11	A GRAVE	CCPa	PS	41UI	2 VECES	NO	6	SI
10	M	15	A GRAVE	CCPa	PS	74UI	2 VECES	NO	8	SI
11	M	12	A GRAVE	FVIIr	PS	100mcg	2 VECES	NO	6	SI
12	M	9	A GRAVE	FVIIr	PS	49UI	2 VECES	NO	3	SI
13	M	11	A GRAVE	CCPa	PS	56UI	2 VECES	NO	9	SI

M: masculino, FVIIr: Factor VII recombinante, CCPa: concentrado de complejo protrombínico activado, NA: no aplica. Rd: Rodilla derecha

En el paciente 3 falta que articulación tiene con sinoviortesis

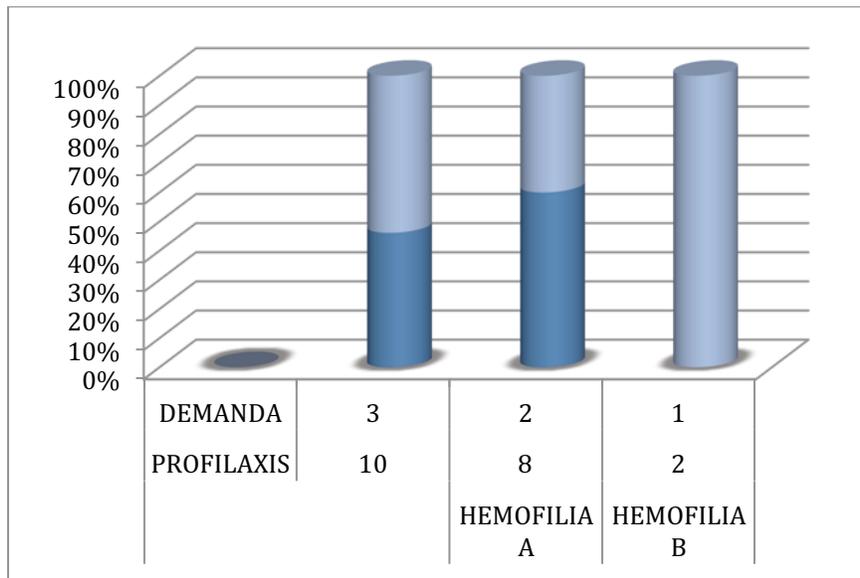
Dentro de las características de cada paciente podemos observar que todos tienen hemofilia grave, solo 3 de ellos se encuentran en tratamiento a demanda y el resto se encuentra recibiendo profilaxis con alguno de los dos agentes puente disponibles, en los rangos de dosis establecida para dicha modalidad de tratamiento, así mismo los pacientes 3 y 4 tienen antecedente de haber recibido sinoviortesis radiactiva con Ytrium 90. El promedio de hemartrosis para los pacientes en general es de 3.2 eventos al año y 7 de ellos han requerido hospitalizarse.

GRAFICA 1.
DISTRIBUCION POR GRUPO ETAREO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON HEMOFILIA E INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA EN CMN LA RAZA



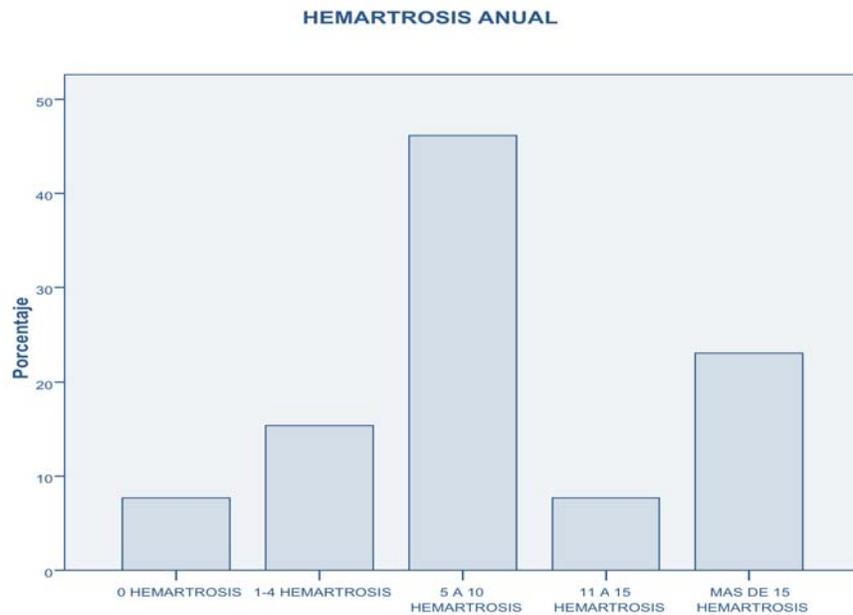
Dentro de la poblacion estudiada el grupo etario con mayor porcentaje se presenta en edad de 11 a 15 años, seguido de 6 a 10 años en un 40% y menos del 10% del rango de 1 a 5 años de edad.

GRAFICA 2.
MODALIDAD DE TRATAMIENTO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON INHIBIDOR DE ALTA
RESPUESTA EN CMN LA RAZA



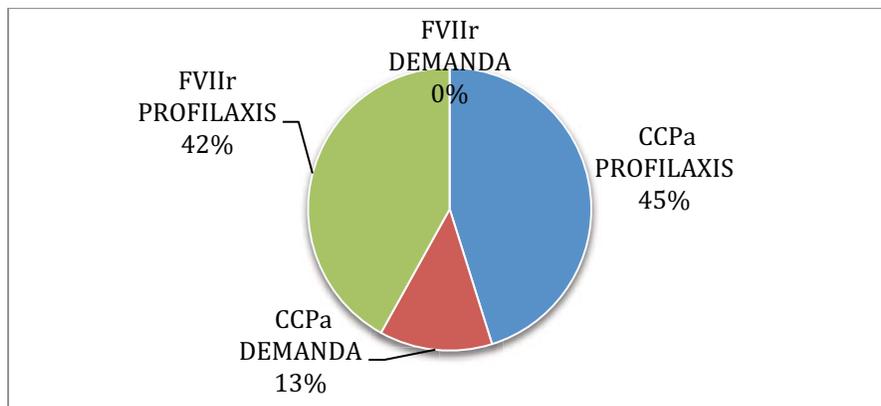
Nuestra muestra de trabajo cuenta con 13 pacientes con hemofilia grave e inhibidores de alta respuesta de los cuales 3 pacientes padecen hemofilia B con modalidad de tratamiento: 1 a demanda y 2 en profilaxis; con respecto a los pacientes de hemofilia A son 10 pacientes 8 se encuentran en tratamiento de profilaxis secundaria y 2 en tratamiento a demanda.

GRAFICA 3.
FRECUENCIA DE HEMARTROSIS EN LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON HEMOFILIA GRAVE E INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA EN CMN LA RAZA



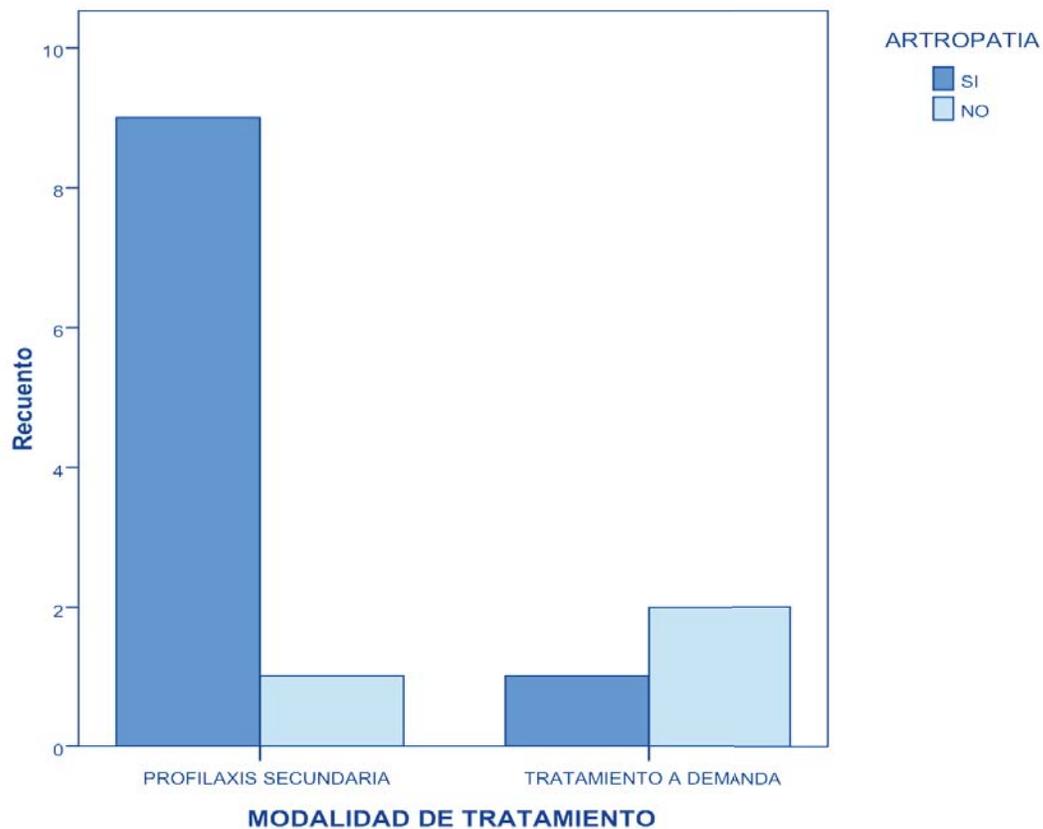
Al evaluar la frecuencia de hemartrosis en pacientes con hemofilia grave, se observó un 45% de 5 a 10 eventos al año.

GRAFICA 4.
EVENTOS DE HEMARTROSIS DE ACUERDO A MODALIDAD DE TRATAMIENTO CON AGENTE PUENTE EN PACIENTES PEDIATRICOS CON INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA EN CMN LA RAZA



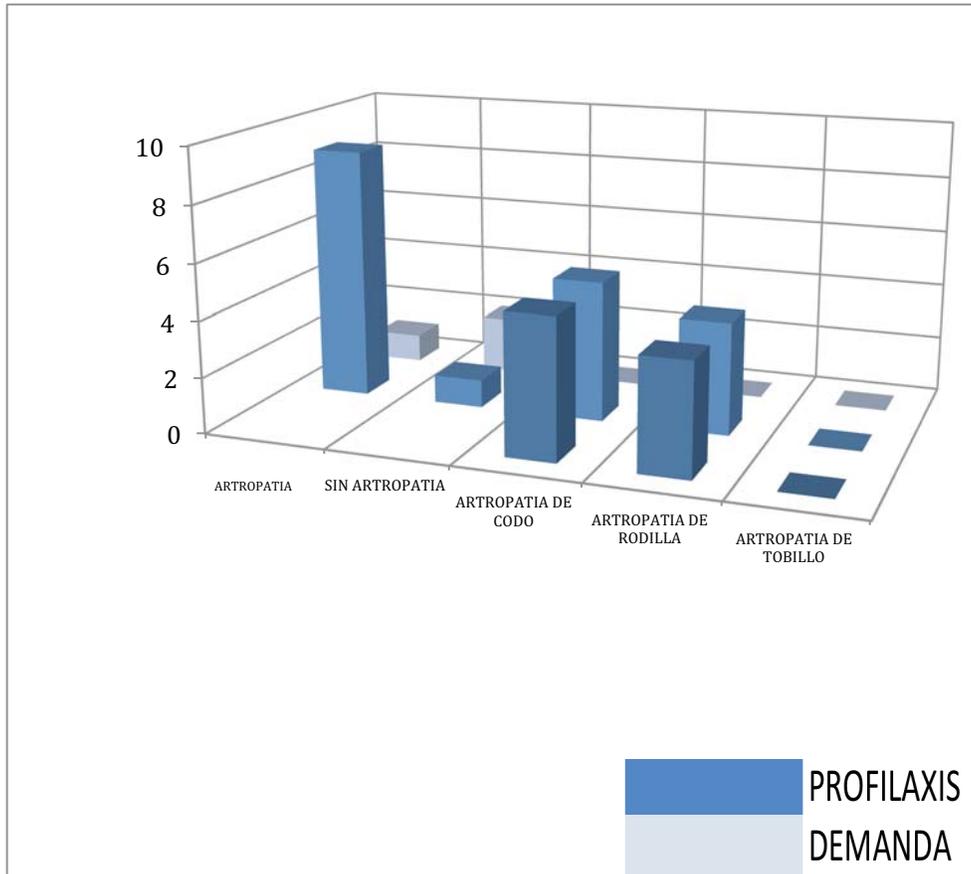
Se analizo la frecuencia de hemartrosis y el tipo de modalidad de tratamiento con los agentes puente, donde se observa como resultado que los pacientes con terapia a demanda Factor VIIr tienen una frecuencia de sangrado (codo, rodilla y tobillo) del 0%, mientras que los pacientes con terapia a demanda con CCPa se reporta hasta un 13%, teniendo una mayor frecuencia de hemartrosis los pacientes con profilaxis secundaria y CCPa (45%) vs profilaxis con FVIIr (42%)

GRAFICA 5
PRESENCIA DE ARTROPATIA Y MODALIDAD DE TRATAMIENTO EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA EN CMN LA RAZA



Esta grafica muestra la presencia de artropatía en relación a modalidad de tratamiento, encontrándose que de nuestra población de 13 pacientes: 10 pacientes en profilaxis secundaria, de los cuales 9 cursan con artropatía; y de los 3 pacientes en tratamiento a demanda uno con artropatía.

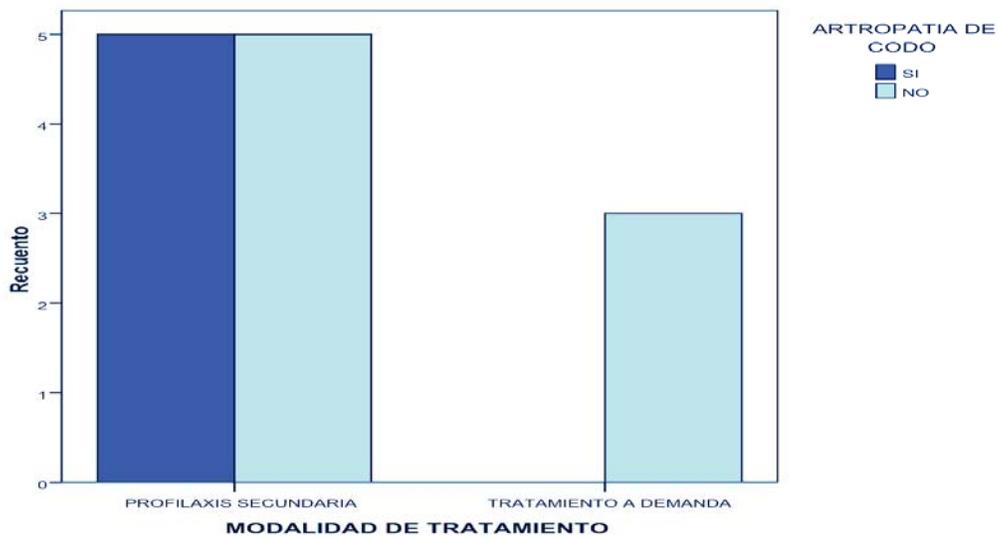
GRAFICA 6.
DISTRIBUCION DE LA ARTROPATIA HEMOFILICA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON HEMOFILIA GRAVE E INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA



Al analizar la frecuencia de artropatía por regiones anatómicas y modalidad de tratamiento, se observa una mayor frecuencia de eventos de artropatía en pacientes en profilaxis secundaria (9 pacientes) vs tratamiento a demanda (1 paciente), viéndose mayor afección a nivel de codo y rodilla sin observarse diferencia de frecuencia en ambas modalidades. No encontramos afección articular a nivel de tobillos en ningún paciente.

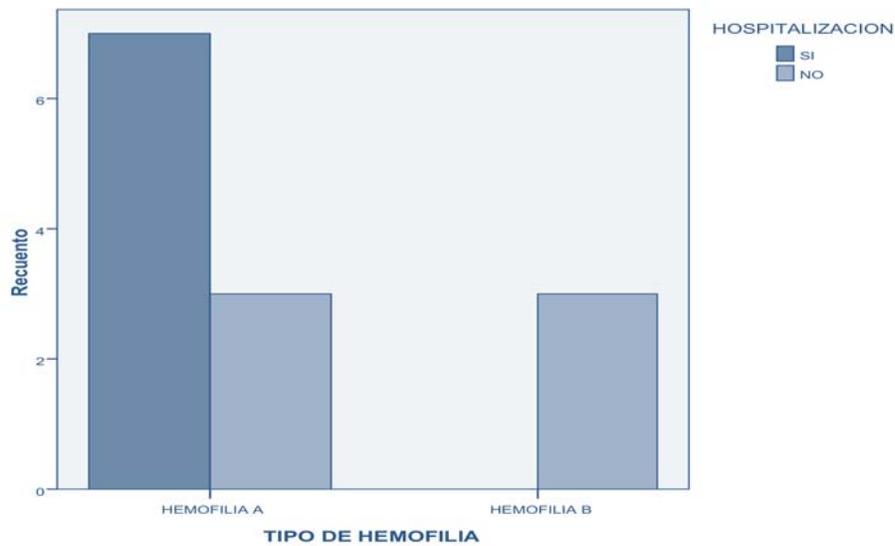
La valoración articular se estableció clínicamente mediante la escala HJHS versión 2.1

GRAFICA 7
MODALIDAD DE TRATAMIENTO Y ARTROPATIA DE CODO EN PACIENTES PEDIATRICOS
CON HEMOFILIA GRAVE E INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA EN CMN LA RAZA



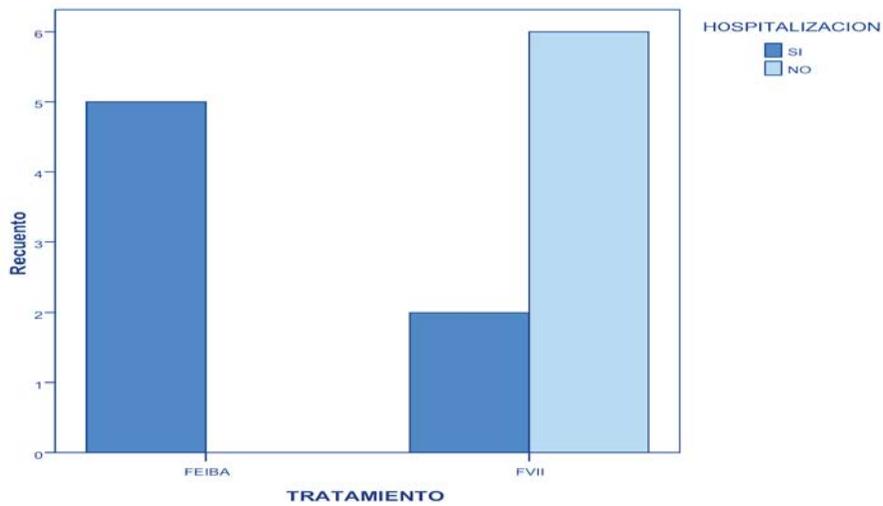
De los 13 pacientes, 5 presentan artropatía de codo, dichos pacientes recibiendo profilaxis secundaria, los 3 pacientes en demanda, sin artropatía a este nivel.

GRAFICA 8.
FRECUENCIA DE HOSPITALIZACIÓN DE ACUERDO AL TIPO DE HEMOFILIA, EN PACIENTES CON HEMOFILIA A GRAVE E INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA



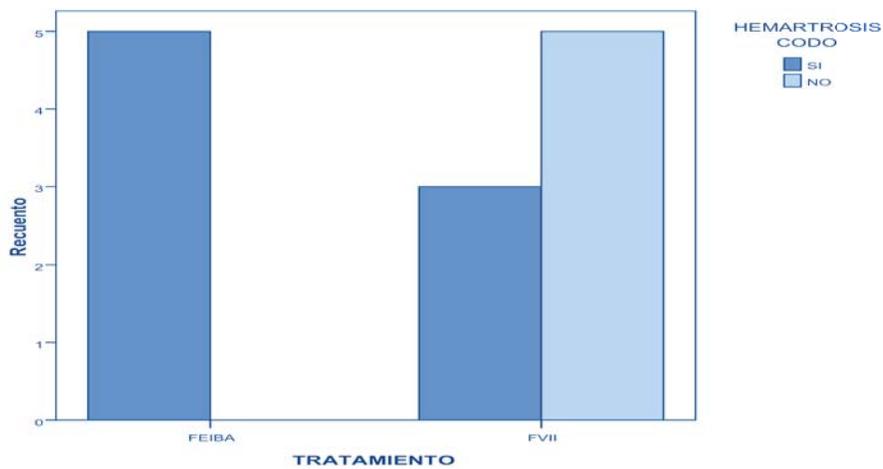
De los 13 pacientes se observa una hospitalización de 7 pacientes pertenecientes al grupo de hemofilia A y 3 pacientes de Hemofilia B. los pacientes con hemofilia A tienen mayor frecuencia de ingresos a hospitalización con respecto a los pacientes con hemofilia B, lo cual por el fenotipo sangrante de los pacientes con hemofilia A esta más instaurado que en hemofilia B

GRAFICA 9
FRECUENCIA DE HOSPITALIZACIÓN DE ACUERDO AL MANEJO CON FVIIr Y CCPa, EN PACIENTES CON HEMOFILIA A GRAVE E INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA



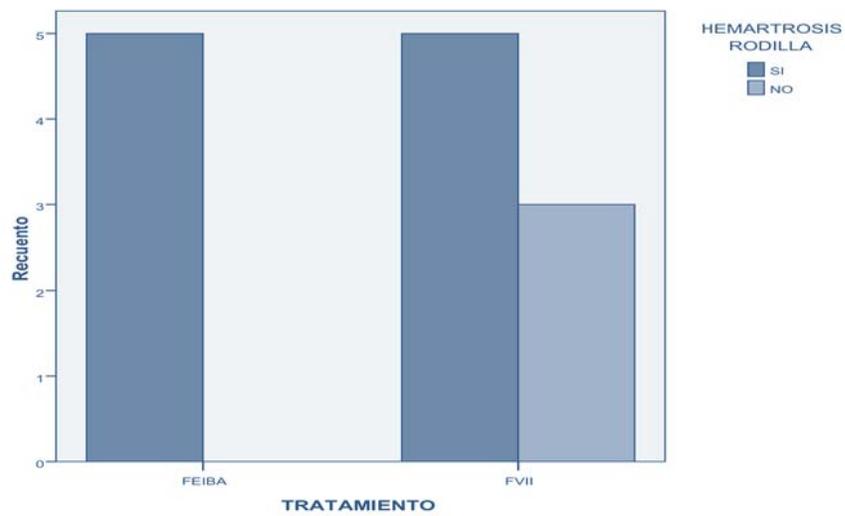
Con respecto al tratamiento con agentes puente obtuvimos que los pacientes con CCPa tienen mayor frecuencia de hospitalizaciones en relación a los pacientes con FVIIr, siendo estadísticamente significativo, con un riesgo de 4 veces mayor. Intervalo de confianza de 4 (1.2-13.2)

GRAFICA 10.
HEMARTROSIS DE CODO Y TRATAMIENTO CON AGENTE PUENTE EN PACIENTES PEDIATRICOS CON HEMOFILIA GRAVE E INHIBIDORES



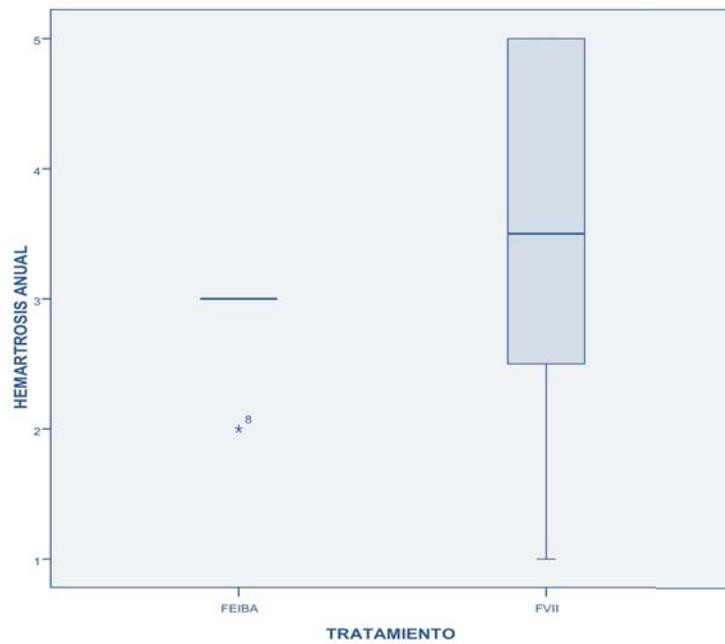
Se reportan 8 eventos de hemartrosis de codo, de los cuales 5 estaban recibiendo profilaxis con FEIBA y en tratamiento con FVII: 2 en profilaxis y 1 en demanda.

GRAFICA 11
HEMARTROSIS DE RODILLA Y TRATAMIENTO CON AGENTE PUENTE EN PACIENTES PEDIATRICOS CON HEMOFILIA GRAVE E INHIBIDORES EN EL CMN LA RAZA



Se reportan 5 casos de hemartrosis de rodilla en un año, en pacientes con tratamiento profiláctico con CPPa y FVIIIR .

GRAFICA 12
HEMARTROSIS ANUAL Y TRATAMIENTO CON AGENTES PUENTE EN PROFILAXIS EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON HEMOFILIA E INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA



Se observa en esta grafica que no se presenta diferencia significativa respecto a los eventos de hemartrosis y el tratamiento profiláctico con FEIBA y Factor VIIr

DISCUSION

En la clínica de Hemofilia del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN La Raza en el servicio de Hematología Pediátrica, se inicio el tratamiento de profilaxis primaria y profilaxis secundaria desde el año 2006. Actualmente se cuenta con una población de 165 pacientes pediátricos, de los cuales 17 tienen diagnóstico de inhibidor, y 13 de ellos de alta respuesta, quienes conforman la cohorte de nuestro estudio.

A nivel mundial, se ha reportado que la incidencia del desarrollo de anticuerpos en personas con Hemofilia grave o moderada oscila entre el 20 y 33% y en Hemofilia B del 2 al 5%, Siendo en nuestra población del 10% para inhibidores (alta y baja respuesta) correspondiendo el 6% a Inhibidores de lata respuesta para Hemofilia A (10 pacientes) y 1.8% para Hemofilia B (3 pacientes) Dentro de las características de cada paciente podemos observar que todos tienen hemofilia grave, lo cual también coincide con lo reportado en la literatura mundial como factor de riesgo para el desarrollo de inhibidor. (cuadro 2)

Es importante destacar que 2 de los pacientes (3 y 4) tienen antecedente de haber recibido sinoviortesis radiactiva con Ytrium 90, lo cual, independientemente de que estén con tratamiento profiláctico, reduce por sí mismo los eventos de hemorragia al disminuir el espesor de la sinovia hipertrofiada por los eventos repetitivos de hemartrosis, rompiéndose así el círculo vicioso de hemorragia/hipertrofia.

El promedio de hemartrosis para los pacientes en general es de 3.2 eventos al año, lo que nos habla del efecto beneficioso del tratamiento profiláctico con ambos agentes puente. Sabemos que los eventos de hemartrosis que ocurren en los pacientes con hemofilia grave sin profilaxis oscilan entre 30 a 50 al año, tomando en cuenta este parámetro, la reducción de eventos de sangrado con profilaxis con terapia puente en los paciente con mayor número de hemartrosis /año (23) la reducción en los eventos de sangrado es de 53.5%

Se ha propuesto para FVIIr las dosis diarias por su corta vida media, sin embargo hay evidencia de que el FVIIr tiene efecto de depósito, por lo que se ha encontrado que su manejo de cada 24 hr es efectivo en la profilaxis, e incluso se ha propuesto su uso en días alternos con buenos resultados. En nuestro servicio manejamos la periodicidad del factor a 2 veces por semana, habiendo una adecuada respuesta a tratamiento, sin embargo, aquellos pacientes con mayores eventos de sangrado podrían beneficiarse de la administración 3 veces por semana.

Dentro de la población estudiada el grupo etario con mayor porcentaje se presenta en edad de 11 a 15 años, seguido de 6 a 10 años en un 40% y menos del 10% del rango de 1 a 5 años de edad.

El riesgo de desarrollar un inhibidor no permanece igual durante la vida de una persona con hemofilia. Históricamente, se han informado que la mayoría de los inhibidores se desarrollan durante la infancia, a una edad promedio de 12 años, sin embargo en estudios realizados durante los últimos 20 años principalmente en personas con hemofilia A grave, el desarrollo de inhibidores se produjo a una edad promedio de entre 1 y 2 años y después de un promedio de 9-12 años de tratamiento. El riesgo de inhibidor es mayor durante las primeras 50 exposiciones al factor VIII, aunque el riesgo disminuye en gran medida después de 200 días de tratamiento.

Nuestra muestra de trabajo cuenta con 13 pacientes con hemofilia grave e inhibidores de alta respuesta de los cuales 3 pacientes padecen hemofilia B con modalidad de tratamiento: 1 a demanda y 2 en profilaxis; con respecto a los pacientes de hemofilia A son 10 pacientes 8 se encuentran en tratamiento de profilaxis secundaria y 2 en tratamiento a demanda.

Al evaluar la frecuencia de hemartrosis en pacientes con hemofilia grave, se observó un 45% de 5 a 10 eventos al año.

Se analizó la frecuencia de hemartrosis y el tipo de modalidad de tratamiento con los agentes puente (demanda y profilaxis), donde se observa como resultado que los pacientes con terapia a demanda Factor VIIr tienen una frecuencia de sangrado (codo, rodilla y tobillo) del 0%, mientras

que los pacientes con terapia a demanda con CCPa se reporta hasta un 13%, teniendo mayor frecuencia de hemartrosis los pacientes con profilaxis secundaria y CCPa (45%) vs profilaxis con FVIIr (42%), esto obedece que, aquellos pacientes con fenotipo sangrante pasan a tratamiento en profilaxis mientras aquellos que, a pesar de tener inhibidor y Hemofilia grave, muestran un fenotipo leve y moderado de hemorragia sin haber requerido el inicio de profilaxis con estos medicamentos. Podemos también ver en nuestros pacientes una réplica de los resultados de los estudios FENOC, la revisión del grupo COCHRINE, Sjamsodein y de lo reportado por Cris Knigth, en donde se encuentra que la eficacia del CCPa y del FVIIr en la resolución de hemartrosis y eventos hemorrágicos agudos es igual de efectiva con un rango de resolución de la misma del 65 al 95%, definiéndose en estos estudios a la eficacia, como la capacidad de controlar el dolor, disminuir la inflamación y resolver la hemorragia.

Konkle y cols realizaron un estudio prospectivo, Aleatorizado, cruzado en 16 Centros de hemofilia de tratamiento en Europa y los Estados Unidos. Se asignó a los pacientes al azar a 6 meses de Tratamiento con CCPa en demanda o 6 meses de CCPa en profilaxis. Después de los 6 meses iniciales, Período de tratamiento y un período de lavado de 3 meses, Los pacientes pasaron al tratamiento alternativo (cruzado) Se administró a una dosis de 85 U por Kilogramo ($\pm 15\%$) (rango, 72 a 98) en 3 días no consecutivos.

Durante el período de profilaxis, la media (\pm DE) Número de episodios hemorrágicos fue $5,0 \pm 5,0$, en comparación Con $13,1 \pm 7,1$ episodios En el período de demanda ($P < 0,001$), lo que representa un 62% en la reducción de los eventos de hemorragia. Dieciséis de los 26 pacientes (62%) tuvieron una reducción de un 50% o más en los episodios hemorrágicos en el Período de profilaxis.

La reducción global de la tasa de hemorragia fue del 84%, y 6 de los 16 pacientes que tuvieron una buena respuesta (38%) no presentaron episodios hemorrágicos durante la profilaxis.

El uso de la terapia profiláctica en pacientes con Inhibidores no se ha aplicado tan universalmente como la profilaxis en pacientes sin inhibidores, ya que no corrigen el defecto hemostático. Resultando en una eficacia reducida en comparación con las terapia de reemplazo de factor. Otras limitaciones incluyen costo, riesgos de trombosis y el tiempo requerido de tratamiento.

En nuestros pacientes no se registra ningún evento trombótico asociado a las diversas modalidades de tratamiento.

Lo observado en la gráfica 5, describe la frecuencia de artropatía y el tipo de tratamiento con agentes puente, se obtiene que los pacientes con artropatía (codo, rodilla, tobillo) se encuentran en tratamiento con profilaxis secundaria, los pacientes con hemofilia y artropatía deben mantener tratamiento con profilaxis secundaria una vez que se instaura el daño articular con riesgo de mayor eventos de hemartrosis, puesto que este tratamiento preventivo reduce 5 veces los sangrados en pacientes que padecen hemofilia.

La artropatía hemofílica es el resultado de los sangrados repetitivos, pero interviene otros factores que contribuyen a la destrucción articular (facilidad para la repetición de hemorragias, el defecto de coagulación inherente) originándose hipertrofia sinovial, que es a su vez una fuente de hemorragias por la facilidad de dañarse debido a su gran tamaño y rica vascularización; por lo cual una vez instaurado una articulación diana el riesgo de hemorragia a este nivel es 5 veces más que las articulaciones sanas, lo que conllevara al desarrollo de artropatía hemofílica.

Al analizar la frecuencia de artropatía por regiones anatómica y modalidad de tratamiento (grafica 6), se observa una mayor frecuencia de la misma en pacientes en profilaxis secundaria (9 pacientes) vs tratamiento a demanda (1 paciente), viéndose mayor afección a nivel de codo y rodilla sin observarse diferencia de frecuencia en ambas modalidades, lo cual si se realiza comparación con lo reportado en la bibliografía se corrobora que la mayor frecuencia de articulaciones comprometidas con rodillas, codo y con menor frecuencia caderas, hombros, muñecas y tobillos.

En las hemorragias recurrentes de las articulaciones, la radiosinovectomía y la sinovectomía artroscópica pueden romper el círculo vicioso de hemartrosis-sinovitis-hematrosis, lo que se observa en los resultados es que los pacientes que previamente cursaron con dichos procedimientos presentan menos eventos de hematrosis con respecto a los que no se han sometido al tratamiento invasivo.

La literatura actual muestra que la radiosinovectomía es una terapia segura y eficiente en pacientes con sinovitis, la radiosinovectomía y la radiosinovioortresis son términos comunes que se usan para describir la ablación sinovial realizada por inyección interarticular de radioisótopos. Los resultados de la radiosinovectomía de fosfato crómico de varios Centros han demostrado resultados clínicos muy similares y buenos con un promedio de reducción del 75% en las hemartrosis. Un informe reciente que incluyó el resultado de 130 procedimientos con seguimiento entre 6 y 12 meses una reducción en 80% en los casos primarios y 62% de los casos repetidos. En el estudio reportado por El Dr. Rodríguez Merchan y cols en 2014 se proponen regímenes de tratamiento con agentes puente para radiosinovioortresis, con FVIIr cada 2hs por 24 hs y con CCPa cada 24 hs por 5 días, sin haberse registrado eventos de sangrado asociados al procedimiento.

Con respecto al tratamiento con agentes puente obtuvimos que los pacientes con FEIBA tienen mayor frecuencia de hospitalizaciones con respecto a los pacientes con FVIIr, con un riesgo de 4 veces más los de FEIBA vs FVIIr, con intervalo de confianza de 1.2 a 13. Los pacientes cuentan con tratamiento en domicilio, de tal forma que una vez que se presenta el evento hemorrágico, lo tratan oportunamente con el agente puente, siendo resuelto como una dosis de FVIIr, en relación a CCPa que se requirió de dosis extra en hospitalización para resolver el evento de sangrado.

En un estudio realizado por Leissinger y cols, retrospectivo, observacional, descriptivo. En Pacientes con hemofilia A o B con inhibidores que fueron tratados FVIIr para profilaxis secundaria, por al menos 30 días. El objetivo principal fue evaluar el cambio en la frecuencia de episodios hemorrágicos. Los datos fueron recolectados de expedientes médicos entre el 23 de abril de 2009 y el 11 de mayo de 2010: título del inhibidor, número de hemorragias y causa (Espontánea o traumática), sitio de la hemorragia, tratamiento, la Presencia de articulaciones diana, el régimen de profilaxis incluyendo dosis, frecuencia, Y duración, cambios en el régimen. Se demuestra una reducción de aproximadamente el 50% en los episodios de hemorragia entre Un periodo de pre-profilaxis y un periodo de profilaxis.

En la gráfica 10, se observa que los pacientes con CCPa (FEIBA) tienen más hemartrosis de codo vs pacientes con factor VIIr con riesgo relativo de 2.6 con ic de 1.09 a 6.5 veces más riesgo de los pacientes con CCPa de presentar hemartrosis de codo comparados con los que reciben FVIIr. Recientemente dos ensayos prospectivos han demostrado que la profilaxis secundaria con agentes bypass en pacientes con inhibidores ofrecen beneficios al reducir los episodios de hemorragia. En los últimos 10 años, se ha reportado un número cada vez mayor de informes sobre el uso de agentes puente para la profilaxis secundaria, además se han compartido 2 estudios aleatorizados prospectivos que evalúan FVIIr y al CCPa, que demuestran una reducción significativa de hemorragias en pacientes de alto riesgo. Estos estudios proporcionan evidencia de que la profilaxis en pacientes con inhibidores es factible y al menos parcialmente efectiva.

En la gráfica No. 8, se observa que los pacientes con hemofilia A tienen mayor frecuencia de ingresos a hospitalización con respecto a los pacientes con hemofilia B, lo cual por el fenotipo sangrante de los pacientes con hemofilia A está más instaurado que en hemofilia B.

El tratamiento eficaz con un agente bypass profiláctico minimiza el daño articular y /o muscular. La eficacia de los agentes de derivación actualmente disponibles oscila entre el 50 al 64% en estudios controlados.

Los resultados obtenidos en nuestra investigación es que la hemofilia A es el tipo de hemofilia que predomina en nuestra población, con un mayor número de ingresos hospitalarios por el fenotipo sangrante del mismo.

Cabe mencionar que la frecuencia de hemartrosis fue menor posterior al inicio de terapia con agente bypass, corroborándose la eficacia de la modalidad de profilaxis, así como la eficacia de ambos agentes puente para controlar los sangrados agudos. Además de la disminución de hemartrosis en articulación diana en aquellos pacientes que fueron sometidos a sinoviortesis radioactiva (2 pacientes de nuestra muestra).

Con respecto a las dosis y frecuencia que se manejan en los diferentes estudios, cabe mencionar que en nuestra población se utiliza factor VIIIr y CCPa dos veces por semana a dosis convencionales (90 a 150 mcg/kg y 30 -80 u/k respectivamente) con disminución de los eventos de hemartrosis.

Actualmente la mejor terapia demostrada para tratar y erradicar los inhibidores es la inmunotolerancia, sin embargo no todos los pacientes responden a la misma por lo que se debe optar por buscar otras opciones de tratamiento para disminuir los eventos de hemartrosis y por lo tanto la artropatía a largo plazo. Con nuestra revisión y análisis determinamos el efecto benéfico de los agentes puente en profilaxis con dosis convencionales 2 veces por semana, pormoniendo el aumento de periodicidad en aquellos pacientes que persisten con eventos de sangrado a 3 veces por semana

CONCLUSIONES

1. El uso de profilaxis con agentes puentes en pacientes pediátricos con hemofilia grave e inhibidor de alta respuesta tratados 2 veces por semana reduce los eventos hemorrágicos en un 57.5%
2. Ambos agentes puente: FVIIr y CCPa son similares en eficacia para controlar los eventos hemorrágicos agudos
3. El Porcentaje de inhibidores de alta respuesta para nuestros pacientes con hemofilia A grave es del 6%
4. El porcentaje de inhibidores de alta respuesta para nuestros pacientes con hemofilia B grave es de 1.8%
5. El promedio de hemartrosis anual para los pacientes con hemofilia A grave einhibidor de alta respuesta es de 3.2 veces al año
6. La mayor frecuencia de inhibidores se encuentra en el grupo etario de 11 a 15 años
7. Las articulaciones mas afectadas en pacientes con hemofilia grave e inhibidor de alta respuesta son codo y rodilla
8. Los pacientes con tratados con CCPa tienen mayor frecuencia de hospitalizaciones con respecto a los pacientes con FVIIr, con un riesgo 4 veces mayor.
9. Los pacientes con CCPa tienen más eventos hemartrosis de codo vs pacientes con factor VIIr con riesgo relativo de 2.6.

BIBLIOGRAFIA

1. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia pediátrica. México. Secretaria de Salud, 2009. Actualización 2012
2. Lisbeth Borjas, Williams Zabala, Lennie Pineda, et al, Polimorfismos intragenicos de los genes de los factores VIII y IX y su utilidad en el diagnostico indirecto de portadoras de hemofilias A y B, Invest. Clín v.51 n.3 Maracaibo sep. 2010
3. Dunia Castillo-González. Hemofilia: aspectos históricos y genéticos, Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter, Vol 28 no 1. Cuba. Ene-mar 2012
4. Marvin S. Gilbert, Complicaciones musculoesqueleticas de la hemofilia: Las articulaciones, Federación Mundial de Hemofilia, 1997
5. Jeffrey S. Stonebraker, Paula H. B. Bolton-Maggs, J. Michael Soucie, et al. Estudio de las variaciones en los informes de prevalencia de la hemofilia alrededor del mundo. Haemophilia (2010), 16 , 20-32.
6. Jaime García-Chávez, Abraham Majluf-Cruz, Hemofilia, Gaceta Médica de México. 2013; 149: 308-321
7. Barragan-Garfias Jorge Alberto, Pérez- Cristóbal Mario, Camargo-Coronel Adolfo, et al. Evaluación clínica, radiográfica y USG de pacientes con artropatía hemofílica y su correlación con la gravedad de la enfermedad, Med Int Mex 2013;29:356-362
8. Reporte sobre hemofilia en México. Secretaria de Salud. 2016
10. Roberts HR, Jones MR. Hemophilia and related conditions-Congenital deficiencies of prothrombin (factor II), factor V, and factors VII to XII. Hematology 4^a edition 1990:1453-73.
11. Sandell L. Cell Biology, biochemistry, and molecular biology of articular cartilage in osteoarthritis. Osteoarthritis (Moskowitz, RD Altman, MC Hochberg, JA Buckwalter and VM Goldberg) Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia pagina 2008:73-106
12. Rodak B. Hematopatología.Hematología fundamentos y aplicaciones clínicas. 4ta Ed. Panamericana.2014
- 13.Williams Hematology 9th Edition Editorial MC Graw Hill pag 549-557 Hill
14. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. Haemophilia. 2009;15:665-75.
15. Adriana Q. Buitrago, Carlos E. Pardo, Martin Cañon. Radiosinoviortesis: opción terapéutica actual en sinovitis crónica. Rev.Medica.Sanitas 17 (3): 143-149, 2014
16. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, Van den Berg HM, Lafeber, FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. Arthritis Rheum 1999 May;42(5):1025-32
17. Daniela Melchiorre Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy *J. Clin. Med.* 2017, 6, 63; doi:10.3390/jcm6070063
18. Tesis doctoral de la universidad de Zaragoza. Valoración de la artropatía hemofílica y su evolución mediante escalas de radiología simple y resonancia magnética, Ana Isabel García Barrado, 2014
19. Donna M. Dimichele INHIBITORS IN HEMOPHILIA: A PRIMER WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA (WFH), 1997; REVISED 2000, 2004, 2008.

20. Christine L. Kempton¹ AND GILBERT C. White II² HOW WE TREAT A HEMOPHILIA A PATIENT WITH A FACTOR VIII INHIBITOR BLOOD, 1 JANUARY 2009 VOLUME 113, NUMBER 1
21. Amy D. Shapiro and Ulla Advances in bypassing agent therapy for hemophilia patients with inhibitors to close care gaps and improve outcome *Ther Adv Drug Saf* (2011) 2(5) 213-225
22. Amy D. Shapiro and Ulla Advances in bypassing agent therapy for hemophilia patients with inhibitors to close care gaps and improve outcome *Ther Adv Drug Saf* (2011) 2(5) 213-225
23. Johannes Oldenburg Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens *BLOOD*, 26 MARCH 2015 x VOLUME 125, NUMBER 13
24. Ljung R. Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Rev.* 2009;23:267-74.
25. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73:691-701.
26. P. L. TURECEK, K. V. RADI, H. Gritschandh, P. SCHWARZ. FEIBA: mode of action *Haemophilia*(2004),10,(Suppl. 2), 3–9
27. María Helena Solano & cols Prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate in patients with hemophilia A with high response inhibitors An alternative approach to standard treatment *ACTA MÉDICA COLOMBIANA VOL. 40 N°4 ~ OCTUBRE-DICIEMBRE 2015*
28. T. K. Dutta S. P. Verma Rational Use of Recombinant Factor VIIa in Clinical Practice *Indian J Hematol Blood Transfus* (Apr-June 2014) 30(2):85–90
29. N. Ewing,* C. Escuriola-ETTINGSHAUSEN† AND W. Kreuz PROPHYLAXIS WITH FEIBA in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors *Haemophilia* (2015), 21, 358–364
30. Cindy Leissing, Anti-Inhibitor Coagulant Complex
- Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors *n engl j med* 365;18 nejm.org november 3, 2011
31. Guy Young PRO-PACT: Retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. *Thrombosis Research* 130 (2012) 864–870
32. Morfini M, Haya S, Tagariello G et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors.
33. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003; 102: 2358–63.
34. Cindy A. Leissing,¹ Tammuela Singleton,¹ and Rebecca Kruse-Jarres² How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors *BLOOD*, 9 JULY 2015 x VOLUME 126, NUMBER 2
35. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1904–13.

