

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
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

**INCIDENCIA DE HEMARTROSIS EN PACIENTES CON
HEMOFILIA A GRAVE EN PROFILAXIS SECUNDARIA
Y TERCIARIA EN EL HOSPITAL GENERAL "DR.
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. JANET LIZETE VARELA HUERTERO

TUTOR DE TESIS:
DRA. MARÍA GUADALUPE ORTIZ TORRES



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CENTRO
MEDICO NACIONAL "LA RAZA".**

**M.C.MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA**

**M.C. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA HOSPITAL
GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA**

**DRA. MARÍA GUADALUPE ORTIZ TORRES
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA**

**DRA. JANET LIZETE VARELA HUERTERO
MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA
RAZA**

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. María Guadalupe Ortíz Torres

Médico No Familiar

Adscrito al servicio de Hematología Pediátrica HG del CMN La Raza

E-mail: dcortizt@yahoo.com.mx

Télefono: 57245900 Ext: 23511 y 23512.

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Janet Lizete Varela Huertero

Residente de tercer año de pediatría

Pediatría HG del CMN La Raza

E-mail: lizvarehu@gmail.com

Télefono: 57245900 Ext: 23511 y 23512.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar

hasta este momento y en quien encontré consuelo

en momentos difíciles.

A mis abuelos, a mi madre y mis hermanos

por formar parte de cada paso y enseñarme a luchar por los sueños

A mi esposo y a mi bebé

por enseñarme a valorar cada momento de la vida

y recordarme cada día la felicidad

A mis maestros por compartir sus conocimientos y enseñanzas cada día.

Índice de contenido

Temas.	Págs.
1. Identificación de investigadores	3
2. Abreviaturas	6
3. Resumen	7
4. Introducción	9
5. Justificación	16
6. Planteamiento del Problema	16
7. Objetivos.	17
8. Hipótesis	18
9. Material y Métodos	19
9. Estrategia de Trabajo	20
10. Variables	21
11. Logística	26
12. Discusión de resultados	27
13. Calendario	27
14. Aspectos Éticos	27
15. Resultados	28
16. Discusión	36
17. Conclusión	38
18. Anexos	39
19. Bibliografía	41

ABREVIATURAS

FVIII: Factor VIII de la coagulación

FIX: Factor IX de la coagulación

TP: Tiempo de protrombina

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activad

TT: Tiempo de trombina

TH: Tiempo de hemorragia

INCIDENCIA DE HEMARTROSIS EN PACIENTES CON HEMOFILIA A GRAVE EN PROFILAXIS SECUNDARIA Y TERCIARIA EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Dra. María Guadalupe Ortiz Torres, Dra. Janet Lizete Varela Huertero

Servicio de hematología pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico nacional la Raza.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hemofilia es una enfermedad hemorrágica recesiva ligada al cromosoma X causada por la deficiencia de factor VIII (hemofilia A) o factor IX (hemofilia B). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación.² La hemofilia tiene un alto impacto social puesto que los pacientes sin un tratamiento adecuado presentan complicaciones musculo esqueléticas, neurológicas e infecciosas que generan un alto costo en su atención y demanda de servicios hospitalarios por lo que los tratamientos han permitido mejorar la calidad de atención con mejora en la esperanza de vida de los pacientes.² El diagnóstico de la hemofilia es básicamente clínico, el síntoma principal es la hemorragia y su intensidad dependerá múltiples factores tales como: nivel circulante del factor deficiente y la presencia de inhibidores principalmente. Entre las principales manifestaciones son la hemartrosis. El tratamiento en los pacientes con hemofilia consiste en la terapia de reemplazo la cual tiene principalmente dos modalidades: el tratamiento a demanda, el cual se aplica de forma ambulatoria o en un centro hospitalario en el momento en que se identifica clínicamente la hemorragia; el tratamiento profiláctico, El tratamiento domiciliario no se asocia a efectos adversos graves y permite iniciar precozmente el tratamiento lo que incide en menos días de terapia y daño articular y la profilaxis que consiste en la aplicación del factor deficiente de manera regular y programada por lo menos 46 semanas al año y a largo plazo con la finalidad de prevenir hemorragias y artropatías. La cual se clasifica en profilaxis primaria y profilaxis secundaria y terciaria

OBJETIVO: Determinar la eficacia de la profilaxis secundaria y terciaria en pacientes pediátricos con hemofilia A grave en el Centro Médico Nacional la Raza de marzo de 2017 a mayo de 201

MATERIAL Y MÉTODOS: Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal, homodémico. Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A grave, edades entre 3 meses y 16 años, que se encuentran en profilaxis secundaria y terciaria entre el periodo de marzo 2017 a mayo 2018. Criterios de exclusión: pacientes en profilaxis que reciben agentes puente, mal apego a tratamiento, expediente incompleto (<10%), hemofilia leve, hemofilia moderada y pacientes en profilaxis primaria.

RESULTADOS: se incluyeron 54 pacientes con hemofilia A grave de los cuales un 87% recibe profilaxis secundaria y un 13% profilaxis terciaria. Un 28% son portadores de inhibidores contra factor VIII (18.51% de baja respuesta y 9.25% de alta respuesta). La incidencia para hemartrosis fue de un 20.37% (n=11) no han tenido eventos hemorrágicos durante la evolución de la enfermedad, mientras que

35.18% (n=19), han presentado 1 evento, seguidos por 24.07% con dos eventos, 7 pacientes han tenido 4 o más eventos, representando 12.96%. De los pacientes que no han tenido evento de hemartrosis son portadores de inhibidor que contrasta con la mayor proporción de hemartrosis. Sin embargo, al aplicar la prueba U de Mann-Whitney para variables cualitativas no paramétricas, no se encontró relación estadísticamente significativa, entre el estatus de inhibidor y episodios de hemorragia, con de $p=0.822$. De igual forma, se aplicó esta misma prueba para comparar eventos hemorrágicos y la potencia del inhibidor, tampoco significativa con $p=0.310$. No se encontró diferencia significativa ($p=0.528$). entre episodios de hemartrosis y tipo de profilaxis. Del total de pacientes un 81.48% (n=44) se encuentran en profilaxis secundaria con Factor VIII, mientras que sólo 3 pacientes (5.55%) reciben factor VII. La profilaxis terciaria se basa en su totalidad en FEIBA (12.96%). Se encontró que 2 pacientes (3.7%) reciben profilaxis una vez por semana, mientras que un 96.3% reciben entre dos y tres veces por semana de forma equitativa. La complicación aguda más frecuente fue el dolor (59.25%), de las complicaciones a largo plazo 41 pacientes (75.92 %) no ha presentado ninguna complicación crónica y 11 pacientes (20.37%) cursan con artropatía hemofílica y solo 2 pacientes con hipotrofia muscular. Si bien la articulación más afectada fue el tobillo izquierdo en 8 pacientes (14.81%), seguido de codo derecho en 7 pacientes (12.96%). La mayoría de los pacientes en profilaxis con factor VIII dos veces por semana, en rangos de dosis de 20 a 30 UI/kg, según esquema canadiense (30/kg/día) presentaron de 1 a 2 eventos de hemartrosis, mientras que en el grupo de pacientes que reciben profilaxis tres veces por semana (25UI/kg/día), 1 se encuentra en el estrato de 1 a 10UI/kg y otro en el de 31 a 40UI/kg. Se realizó prueba de Kruskal Wallis para variables cualitativas independientes, para comparar eventos hemorrágicos y dosis de factor VIII calculada, obteniendo $p=0.030$, encontrando diferencia estadísticamente significativa. Se realizó prueba de U de Mann-Whitney para analizar la relación entre la última determinación de factor VIII (estratificado en $<1\text{UI}$ y $>1\text{UI}$) y la frecuencia de eventos de hemartrosis, siendo el valor de p de 0.566.

CONCLUSIONES:

La hemofilia A grave es una enfermedad hematológica frecuente en nuestro hospital, la hemartrosis es una complicación frecuente en nuestra población la media de edad de nuestros pacientes fue de 11.4 años, la incidencia de hemartrosis que presento nuestra población en un rango de 0 a 4 y una media de 1,5 con una frecuencia de aplicación de 2.42 veces por semanas con una media de peso de 42.16 Kg y una dosis calculada de factor VIII de: 24.93 UI/Kg, en rangos de dosis de 20 a 30 UI/kg, correspondiente al esquema canadiense (30/kg/día).

INTRODUCCIÓN.

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica recesiva ligada al cromosoma X causada por la deficiencia de factor VIII (hemofilia A) o factor IX (hemofilia B). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación.¹ La hemofilia tiene un alto impacto social puesto que los pacientes sin un tratamiento adecuado presentan complicaciones musculoesqueléticas, neurológicas e infecciosas que generan un alto costo en su atención y demanda de servicios hospitalarios por lo que los tratamientos han permitido mejorar la calidad de atención con mejora en la esperanza de vida de los pacientes.² El diagnóstico de la hemofilia es básicamente clínico, el síntoma principal es la hemorragia y su intensidad dependerá múltiples factores tales como: nivel circulante del factor deficiente y la presencia de inhibidores principalmente. Entre las principales manifestaciones son la hemartrosis. El tratamiento en los pacientes con hemofilia consiste en la terapia de reemplazo la cual tiene principalmente dos modalidades: el tratamiento a demanda, el cual se aplica de forma ambulatoria o en un centro hospitalario en el momento en que se identifica clínicamente la hemorragia; el tratamiento profiláctico, El tratamiento domiciliario no se asocia a efectos adversos graves y permite iniciar precozmente el tratamiento lo que incide en menos días de terapia y daño articular y la profilaxis que consiste en la aplicación del factor deficiente de manera regular y programada por lo menos 46 semanas al año y a largo plazo con la finalidad de prevenir hemorragias y artropatías. La cual se clasifica en profilaxis primaria, profilaxis secundaria y profilaxis terciaria.

ANTECEDENTES.

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica recesiva ligada al cromosoma X causada por la deficiencia de factor VIII (hemofilia A) o factor IX (hemofilia B). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación.¹ En ambas los hombres son los principales afectados siendo las mujeres las portadoras y quienes transmiten la enfermedad; solo en raros casos puede presentarse hemofilia en las mujeres. La hemofilia tiene un alto impacto social puesto que los pacientes sin un tratamiento adecuado presentan complicaciones musculoesqueléticas, neurológicas e infecciosas que generan un alto costo en su atención y demanda de servicios hospitalarios por lo que los tratamientos han permitido mejorar la calidad de atención con mejora en la esperanza de vida de los pacientes.²

La enfermedad es heredada en un 70% de los casos y un 30% es consecuencia de una mutación de novo la cual se heredará a su descendencia con el mismo patrón recesivo ligado a X.³

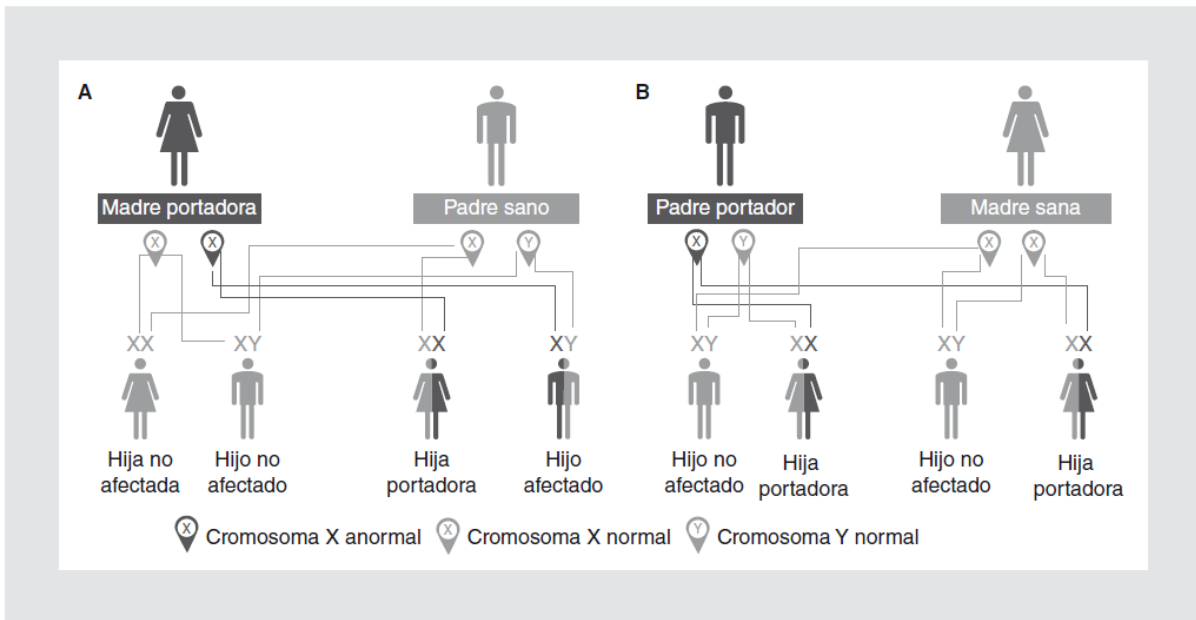


Figura 1. Patrones de herencia en hemofilia.

Se calcula una frecuencia de la deficiencia de FVIII es cerca de 1 por cada 5,000-10,000 nacimientos de varones, para el FIX la frecuencia es de aproximadamente 1 por cada 30,000-50,000 nacimientos.^{1,4} De acuerdo con esto se calcula que a nivel mundial hay cerca de 400,000 personas con hemofilia. Por lo tanto en México se calcula 6,300 aproximadamente, para el 2010 se registraron solo 4,527 casos en Mexico según el censo de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, lo que supone un subregistro de 34%.^{3,4}

La última actualización a Junio de 2018 son 5485 pacientes registrado ante la Federación Mexicana de Hemofilia.

Cuadro clínico.

Los datos clínicos de los dos tipos de hemofilia son idénticos y varían solo en relación al grado de la deficiencia. El síntoma principal es la hemorragia que suele durar toda la vida, algunos niños con hemofilia severa pueden presentar datos de sangrado hasta el inicio de la deambulación o al correr y su intensidad dependerá múltiples factores tales como: nivel circulante del factor deficiente y la presencia de inhibidores principalmente y con base a ello la hemofilia se clasifica de acuerdo a la actividad funcional del factor de coagulación según los valores de referencia que va de 50 a 150% y de acuerdo a esto pueden ser: leve (mayor del 5 al 40%), moderada (1 a 5%) y grave (<1%). (tabla 1)^{2,3,4,5,6} Entre las principales manifestaciones son la hemartrosis siendo la más frecuente y característica (en articulaciones de carga: rodillas, tobillos y codos) y hematomas localizados o diseminados, algunas

hemorragias pueden ser potencialmente mortales y requerir tratamiento inmediato (tabla 2).^{2,3,5,6}

Concentración del factor	Clasificación	Clínica
<0.001UI/ml (<1%del normal)	Grave	Hemorragias espontaneas en articulaciones y músculos, hemorragias después de golpes, accidentes y cirugía
0.01-0,05UI/ml (1-5% del normal)	Moderada	Hemorragias en articulaciones y músculos posterior a pequeñas heridas, hemorragia excesiva posterior a cirugías y extracciones dentales
>0,05-0,40UI/ml (5-40% del normal)	Leve	No se producen hemorragias espontaneas, hemorragias después de cirugía, extracciones dentales y accidentes

Tabla 1. Clasificación de la hemofilia según nivel de factor.⁶

Serias	Articular (Hemartrosis) Muscular, especialmente compartimientos (iliopsoas, pantorrilla y antebrazo) Mucosas (encías, nariz y tacto genitourinario)
Amenazan la vida	Intracraneal Cuello Gastrointestinal

Tabla 2. Sitios de sangrado en hemofilia⁶

En la hemofilia grave, las hemartrosis inician alrededor de los primeros 2 años de vida como resultado de la movilidad y estrés articular, la hemorragia suele ocurrir de manera espontánea y repetitiva. La hemorragia repetitiva de los vasos sinoviales hacia el espacio intraarticular propiciando depósito de hierro, desencadenando una reacción inflamatoria que da como resultado proliferación vascular que a su vez promueve hipertrofia sinovial lo que predispone a hemartrosis repetitivas en

articulación blanco, que lleva a incapacidad locomotora del paciente, lo que se conoce como sinovitis hemofílica crónica.^{3,5}

Diagnóstico

El diagnóstico de hemofilia es fundamental para realizar una estrategia adecuada de tratamiento. Los aspectos clave se basan en la historia clínica con énfasis en los antecedentes heredofamiliares, semiología de la hemorragia, exploración física y los exámenes de laboratorio para escrutinio y de forma confirmatoria. 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 activado (TTPa), tiempo de trombina (TT), y tiempo de hemorragia (TH), si bien la prueba que refleja mejor la función de los factores FVIII y FIX es el TTPa^{8,9,10}

Es importante diferenciar entre las formas graves, moderadas y leves, pues tiene una importante implicación en el comportamiento clínico del déficit. Un adecuado diagnóstico implica métodos de cribado lo suficientemente sensibles y específicos, así como estudios para determinar la actividad del FVIII.

Inicialmente, los métodos específicos para la valoración de la hemostasia secundaria se basan en el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de trombina y fibrinógeno que exploran las vías extrínseca, intrínseca y común de la cascada de la coagulación y orientan sobre una posible deficiencia factorial. En el caso de la hemofilia encontraremos un alargamiento del TTPa y la confirmación vendrá dada por la determinación del FVIII deficiente. Para ello se emplea el método coagulométrico en una etapa, la cual consistente en mezclas de plasma problema con plasma carente del factor a dosificar y la medición del TTPa de dicha mezcla. Los resultados obtenidos se comparan con los resultados de las diluciones de un plasma de referencia.

Para la dosificación de FVIII disponemos también de una técnica cromogénica. El FVIII presente en una muestra es activado por la trombina. El FVIII activado acelera la conversión de FX en FXa en presencia de FIX activado, fosfolípidos e iones de calcio. La actividad del FXa es evaluada mediante la hidrólisis de un sustrato p-nitroanalina específico del FXa. La tasa de liberación inicial de la p-nitroanilina (de color amarillo) medida a 405 nm es proporcional a la actividad del FXa y, por tanto, a la actividad del FVIII en la muestra.⁷ Este método es más sensible y presenta

menos interferencias técnicas, ya que los resultados no se alteran por la presencia de anticoagulante circulante de tipo lupus o heparina sin embargo requiere el mismo rigor metodológico.^{7,12}

El diagnóstico definitivo de la hemofilia y clasificación se basa en la medición del nivel funcional del FVIII (hemofilia A) o FIX (hemofilia B) Las formas graves se diagnostican en el primer año de vida debido al nivel de factor <1unidad/ml y en la mayoría de los casos hay una etapa de quiescencia clínica de casi 6 meses con posterior reaparición con cuadro clínico muy evidente. En los casos leves y moderados el TTPa puede estar discretamente prolongado, por lo tanto, ante un cuadro sugestivo debe medirse directamente los factores FVIII, FIX y FvW con lo que es frecuente el retraso en el diagnóstico hasta que el paciente presenta un traumatismo más intenso. Si bien diagnóstico de la hemofilia B es complicado durante el primer año de vida debido a que el FIX se estabiliza hasta el sexto mes de vida, por lo que es conveniente repetir la medición del FIX a los 6 y 12 meses. Por otro lado, el FVIII no tiene este patrón, además de que la clínica de la hemofilia A es más evidente lo que hace su diagnóstico menos complicado. .^{12,13, 14}

El diagnóstico molecular permite conocer la mutación exacta presente en una familia afectada. Estas mutaciones se localizan a lo largo de todo el gen del F8. En hemofilia A grave, la determinación de la inversión del intrón 22 es el primer paso en el estudio de mutaciones, pues se encuentra casi en el 50% de los pacientes. En el resto de pacientes se amplifican los segmentos de ADN mediante PCR para identificar la presencia de un posible cambio de un nucleótido e identificar una secuencia anormal, comparando la mutación caracterizada con las descritas en la base de datos internacional.

En los casos en los que el diagnóstico directo no es concluyente se recurre al diagnóstico indirecto mediante el estudio de haplotipos y diversos marcadores moleculares polimórficos.^{8,9}

Es importante determinar el estado de mujeres portadoras en familias con antecedentes de hemofilia A, para que así puedan acceder a las distintas opciones de reproducción disponibles.

El análisis mutacional también permite establecer relaciones entre el defecto molecular y la presencia de inhibidores. La detección precoz de portadoras se basa en el análisis genealógico en la medición del ratio de la actividad coagulante del

FVIII materno respecto a la del FvW y el análisis del ADN siendo más exacto. Es posible un diagnóstico prenatal por medio de biopsia de vellosidades coriónicas en la semana 9 y 11 de gestación u amniocentesis a la semana 12 y 15 de gestación.^{4,8,9}

Tratamiento

El tratamiento en los pacientes con hemofilia consiste en la terapia de reemplazo la cual tiene principalmente dos modalidades: el tratamiento a demanda que consiste en la infusión de factor deficiente al momento del evento de sangrado, puede ser en de forma ambulatoria o bien en el hospital; esto permite iniciar precozmente el tratamiento, lo que incide en menos días de terapia y daño articular; y el tratamiento profiláctico, que consiste en la administración regular y programada del factor deficiente, generalmente a largo plazo, a fin de prevenir hemorragias y sus complicaciones. En caso de hemorragia, traumatismo o dolor es necesario la infusión inmediata del factor deficiente.^{2,3, 4}

Entre las nuevas opciones terapéuticas destacan los concentrados de factor VIII con vida media prolongada que permitirán la infusión de dosis con un mayor intervalo. Existen fármacos de administración subcutánea, especialmente los anticuerpos monoclonales que mimetizan la acción del FVIII, ya en ensayos clínicos fase III con resultados muy esperanzadores.^{15, 16, 17}

Como terapia coadyuvante, los antifibrinolíticos son muy efectivos en las hemorragias localizadas en zonas de gran actividad fibrinolítica como el área orofaríngea, además de medidas básicas como inmovilización y compresión de la zona lesionada, la aplicación de frío y elevación del miembro donde se localiza la hemorragia.⁶

La presencia de un inhibidor contra el FVIII representa la complicación más importante del tratamiento en el paciente hemofílico. Se produce por la aparición de anticuerpos dirigidos contra el FVIII que neutralizan su función y que son desarrollados por ciertos hemofílicos tras haber sido tratados con factor exógeno. A nivel mundial se reporta una prevalencia de un 20-30% para los pacientes con hemofilia A grave con presencia de inhibidores y disminuye de un 3 a 13% en hemofilia A moderada y leve.^{15, 18, 19}

En México en un estudio unicéntrico de 1988 se reportó una prevalencia de inhibidores de un 7.7%, para el 2008 se reporta una prevalencia de 7.4. En 2004 en pacientes con hemofilia A grave tratados con concentrados de derivado plasmático fue de 8.2% y de 26% para los tratados con crioprecipitados tanto en adultos como en pacientes pediátricos.^{19, 20, 21}

Los pacientes con inhibidores pueden ser divididos en aquellos de “baja respuesta”, cuando la exposición al factor produce poco o ningún aumento del título del inhibidor es decir un título < 5 UB, y de “alta respuesta”, si la exposición al factor es seguida por incremento rápido en el título de inhibidor es decir >5 UB. En estos pacientes con inhibidor de alta respuesta, los anticuerpos pueden anular por completo el tratamiento con concentrados de factor. A pesar de las estrategias aplicadas para el tratamiento de los episodios hemorrágicos con agentes puente incluso, la implementación de regímenes de profilaxis, los pacientes con un inhibidor padecen una mayor morbilidad, con una menor calidad de vida en relación con su estatus ortopédico que los hemofílicos sin inhibidor.^{22, 23}

La aparición de un inhibidor es un evento que se produce en edades tempranas de la vida con un mayor riesgo en las primeras 50 exposiciones al factor, con una media de 9-16 días de exposición al tratamiento sustitutivo. Los factores relacionados se consideran como: factores genéticos (tipo de mutación, gravedad de la hemofilia, genotipo HLA, historia familiar de inhibidores, genes polimórficos) y factores relacionados con el tratamiento como son la edad de inicio del tratamiento, respuesta inmunológica, el tipo de concentrado de factor, la intensidad del tratamiento y el modo de administración.^{24, 25, 26, 27}

Dentro del tratamiento para la hemofilia A se destaca la profilaxis, la cual consiste en la aplicación del factor deficiente de manera regular y programada por lo menos 46 semanas al año y a largo plazo con la finalidad de prevenir hemorragias y artropatías. La cual se clasifica en profilaxis primaria y profilaxis secundaria. La profilaxis primaria tiene mayor efectividad iniciada antes de los 30 meses de vida y antes de que exista daño articular. Por su parte la Profilaxis secundaria consiste en el tratamiento con factor de reemplazo de forma periódica y programada a largo plazo, por lo menos 46 semanas al año, después de los dos años de edad o del primer sangrado articular ó antes del inicio del daño articular, considerando candidatos aquellos pacientes que no cumplen criterios para recibir profilaxis primaria. Cabe mencionar que la profilaxis se usa en ocasiones especiales tales como: pacientes que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos o invasivos, así como programas de rehabilitación. Se define como profilaxis terciaria aquella que se inicia después de instaurado el daño articular.

JUSTIFICACIÓN.

En el Centro Médico Nacional la Raza, se atienden a 165 niños con Hemofilia 80% de los cuales padecen hemofilia A, y 114 están en profilaxis con esquema Canadiense, esta modalidad de tratamiento tiene la finalidad de evitar el inicio y la progresión de la artropatía, limitando la tasa anual de sangrados articulares y aparición de articulación blanco, sin embargo representa un alto costo institucional; a pesar de que a nivel internacional se ha determinado su eficacia en nuestro universo de trabajo no se ha medido la efectividad en el control de sangrados y progresión de la artropatía, este trabajo nos ayudará para verificar si los pacientes realmente se benefician de la profilaxis secundaria y/o terciaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La hemofilia tiene un alto impacto social puesto que los pacientes sin un tratamiento adecuado presentan complicaciones musculoesqueléticas, neurológicas e infecciosas permanentes que generan un alto costo en su atención y demanda de servicios hospitalarios, incrementa la morbilidad y mortalidad, e impide que los pacientes se incorporen a una vida familiar y laboral integral. Los tratamientos actuales han permitido mejorar la calidad de atención y con ello la mejora en la esperanza y calidad de vida de los pacientes.

Nuestro hospital es un hospital de referencia que ha incorporado la modalidad de profilaxis desde el, por este motivo muchos pacientes ingresaron a profilaxis secundaria algunos ya con historia de sangrado articulares repetitivos y/o artropatía, sin embargo, no tenemos un referente para determinar si esta modalidad de tratamiento ha sido adecuadamente llevada en nuestro hospital y si los resultados son equiparables a los reportados a nivel internacional. Por ello es necesario registrar el número de hemartrosis en los pacientes con hemofilia A grave para valorar la eficacia de la profilaxis secundaria y terciaria en el Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Determinar la eficacia de la profilaxis secundaria y terciaria en pacientes pediátricos con hemofilia A grave en el Centro Médico Nacional la Raza de marzo de 2017 a marzo de 2018

Objetivo Específicos

- Conocer la frecuencia de sangrados en los pacientes con hemofilia A grave en profilaxis secundaria y terciaria
- Identificar en que grupo de edad son más frecuentes los episodios de hemartrosis
- Identificar la edad promedio en la que se inicia la profilaxis secundaria en el Centro Médico Nacional la Raza.
- Determinar la dosis promedio que se está usando en profilaxis secundaria y si es adecuada
- Determinar si los días de aplicación son efectivos.

HIPÓTESIS

No requiere por tratarse de un estudio descriptivo

MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio.

Observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal, homodémico.

Tamaño de muestra.

No probabilística, por conveniencia.

Universo.

Todos los pacientes de hematología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza de edad comprendida entre 3 meses a 16 años de con diagnóstico de hemofilia A grave que se encuentren en profilaxis secundaria y terciara de marzo 2017 a mayo 2018.

Sujetos de Estudio.

Pacientes entre 3 meses y 16 años de edad, con hemofilia A grave que se encuentren en profilaxis secundaria y terciaria en el Centro Medio Nacional La Raza de marzo 2017 a mayo 2018.

Criterios de inclusión.

Pacientes con diagnóstico de hemofilia A grave, en profilaxis secundaria y terciaria

Pacientes de 3 meses a 16 años de edad

Criterios de exclusión

Pacientes con mal apego a tratamiento 90% de incumplimiento en las dosis de profilaxis.

Pacientes con hemofilia moderada y leve

Pacientes con profilaxis primaria

Criterios de eliminación.

Expedientes clínicos incompletos en un 10% o menos de esto.

ESTRATEGIA DE TRABAJO

El estudio se llevará a cabo en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza en el área de hematología Pediátrica. Una vez aceptado el protocolo por el comité local de investigación del HG CMN La Raza, se revisarán los expedientes de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A grave que estén bajo el régimen de profilaxis secundaria y terciaria. Se tomarán datos como edad, peso, dosis ministrada de Factor VIII en unidades por kilo de peso, días de infusión por semana, se revisara el carnet de registro de infusiones y eventos hemorrágicos para determinar la frecuencia de sangrado, y así mismo el apego a tratamiento medido en el número de infusiones realizadas por año, y si hay presencia de articulación blanco, y complicaciones asociadas a hemartrosis, en los casos en que no estén consignados dichos datos se realizara llamada telefónica al tutor para consignar los datos requeridos.

VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	INSTRUMENT O	VALOR
Fecha de diagnóstico de hemofilia	Tiempo o día en que por medio de un proceso se reconoce, evalúa y analiza una cosa o situación para determinar y solucionar el problema que está afectando al paciente. ¹	Nominal	Expediente	Tiempo (día, mes y año)
Determinación de factor al diagnóstico	Nivel circulante del factor deficiente y según su actividad funcional del factor de coagulación se clasifica en: leve (mayor del 5 al 30%), moderada (1 a 5%) y grave (1%). ⁶	Numérica	Expediente	Porcentaje <ul style="list-style-type: none"> • Leve (> 5 al 40%), • Moderada (1 a 5%) • Grave (1%).

Determinación de inhibidores	Nivel o cantidad de anticuerpos de tipo IgG que neutralizan los factores de coagulación. Pueden ser de dos tipos de acuerdo a magnitud de respuesta inmunológica: de alta respuesta >o igual a 5UB/ml y de baja respuesta <5UB/ml. ¹⁴	Numérica	Expediente	UB (unidades Bethesda) <ul style="list-style-type: none"> • De alta respuesta >o igual a 5UB/ml • De baja respuesta <5UB/ml.
Episodios de hemartrosis	Numero de episodios de sangrado articular. ⁵	Numérica	Expediente	Numero de episodios 1,2,3 o más de 3
Tipo de profilaxis	Profilaxis es la infusión periódica de concentrados de factor de coagulación para evitar hemorragias. ²¹ Hay varios tipos de profilaxis. La	cualitativa	Expediente	<ul style="list-style-type: none"> • Primaria • Secundaria • Terciaria

	<p>profilaxis continua (primaria, secundaria y terciaria) se administra periódicamente durante varios meses y a menudo años. La profilaxis intermitente o periódica se administra durante periodos más cortos, generalmente durante unas cuantas semanas o meses.³²</p>			
Fecha de inicio de profilaxis secundaria	<p>Momento en que se inicia el tratamiento preventivo que consiste en tratamiento con factor de reemplazo en forma periódica y programada</p>	Nominal	Expediente	Tiempo (día, mes y año)

	por lo menos 46 semanas al año. ²			
Dosis de profilaxis secundaria	Cantidad de factor de reemplazo administrado que va de 25 a 30 UI/kg/día dos a tres veces por semana. ²	Numérica	Expediente	<p>UI (unidades internacionales)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 a 30 UI/kg/día dos a tres veces por semana en forma periódica y programada por lo menos 46 semanas al año.
Profilaxis Terciaria	Tratamiento regular continuo* que comienza a aplicarse a continuación del inicio de la enfermedad articular que se ha documentado mediante un examen físico y radiografías simples de las articulaciones afectadas.. ^{4,32}	Cualitativa	Expediente	<ul style="list-style-type: none"> • 25 a 30 UI/kg/día dos a tres veces por semana en forma periódica y programada a partir de enfermedad articular diagnosticada.

Complicaciones asociadas a hemartrosis	Problema médico que se presenta en el transcurso del sangrado articular como artropatía hemofílica, limitación de movilidad. Recurrencia y atrofia muscular. 5	Nominal	Expediente	<ul style="list-style-type: none"> • Artropatía hemofílica • Limitación de movilidad • Recurrencia • Atrofia muscular
Complicaciones a corto plazo de hemartrosis	Problema médico que se presenta de forma inmediata al sangrado articular, tales como el dolor y la limitación del movimiento articular. ⁵	Nominal	Expediente	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Limitación del movimiento
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ser vivo desde su nacimiento. ²⁸	Numérica	Expediente	Años
Género	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos	Cualitativa	Expediente	Masculino/ Hombre Femenino/ Mujer

	de una especie y los divide en masculino y femenino. ²⁹			
Masa expresada en Kg	magnitud que expresa la cantidad de materia de un cuerpo, en el Sistema Internacional de Unidades se mide en kilogramo (kg). 30	Cuantitativa	Expediente	Kg

Análisis Estadístico.

- Se usará estadística descriptiva, medidas de tendencia central, frecuencias, porcentajes. Se usará paquete estadístico SPSS versión 19.

LOGISTICA

Recursos humanos.

- Hematóloga Pediatra: Dra. María Guadalupe Ortiz Torres
- Residente de Pediatría: Dra. Janet Lizete Varela Huertero

Recursos Materiales.

- Archivo electrónico ECE IMSS/físico de los pacientes seleccionados
- Material bibliográfico
- 500 hojas blancas
- Hoja de recolección de datos
- Impresora
- Fotocopias
- Bolígrafos
- Equipo de cómputo con Windows 7 que cuente con Excel, así como el programa SPSS versión 19.0

11.3 Recursos financieros

- Los propios del investigador

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

El presente proyecto se presentará como tesis en la especialidad de pediatría y posteriormente su redacción para publicación.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES.

Actividad	Enero 2018	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018	Agosto 2018	Septiembre 2018	Octubre 2018	Noviembre 2018	Diciembre 2018
Revisión de artículos médicos y fichas bibliográficas	X	X	X									
Elaboración de protocolo de investigación				X	X							
Presentación del protocolo de investigación al comité de evaluación						X	X					
Identificación y recolección de datos								X				
Análisis estadístico de datos obtenidos									X			
Resultados, conclusiones y discusión de la investigación									X	X		
presentación											X	

ASPECTOS ÉTICOS.

Aspectos éticos.

El estudio será sometido a aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud del IMSS. Se respetarán los Principios Éticos pertinentes para el desarrollo y conducción del estudio acorde a los estándares internacionales contenidos para investigación en seres humanos:

- Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: "Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes".
- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos que establece el derecho a la protección de la salud, reconocido en el artículo 4, párrafo cuarto. (Comisión, 2012)
- De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud la estratificación del presente protocolo de investigación se considera: sin riesgo.

RESULTADOS

La muestra total incluyó a 54 pacientes con hemofilia A grave, que se encuentran en profilaxis secundaria o terciaria. En la Tabla 1, se enlistan las características principales de la población en estudio.

Tabla 1. Características generales de la población		
Parámetro	Media	Rango
Edad	11.4 años	4 a 16
Última determinación de factor VIII	8.81UI	0.51 a 70.55UI
Episodios de hemartrosis	1.5	0 - 4
Frecuencia de aplicación	2.42 veces por semana	1 - 3
Peso	42.16kg	14.9 – 74kg
Dosis calculada de Factor VIII	24.93UI/kg	10 – 68.49

En el gráfico 1, se aprecia que 87% de la muestra recibe profilaxis secundaria, mientras que sólo 13% se encuentran en profilaxis terciaria.

Tipo de profilaxis en pacientes con hemofilia A grave

■ Secundaria ■ Terciaria

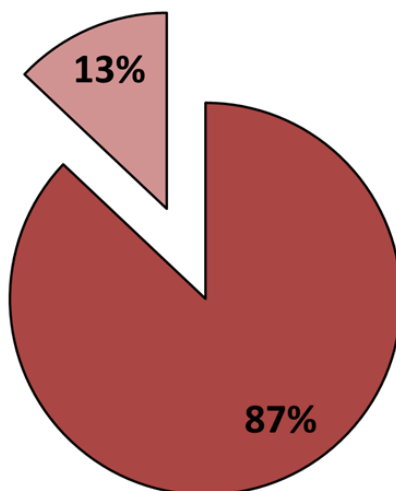


Gráfico 1. Proporción de pacientes en profilaxis secundaria o terciaria.

De los 54 pacientes incluidos, 28% (n=15) son portadores de inhibidores contra factor VIII. De esta fracción, el 18.51% (n=10) son de baja respuesta (<5UI

Bethesda), y sólo 5 (9.25%) tienen inhibidores de alta respuesta, es decir, >5UI Bethesda (Gráfica 2 y 3).

Presencia de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave, con profilaxis secundaria o terciaria

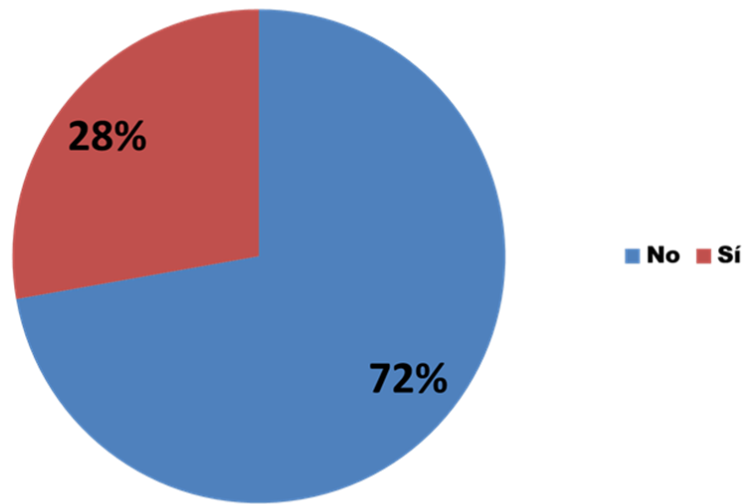


Gráfico 2. Proporción de pacientes en profilaxis secundaria o terciaria, con positividad de inhibidores.

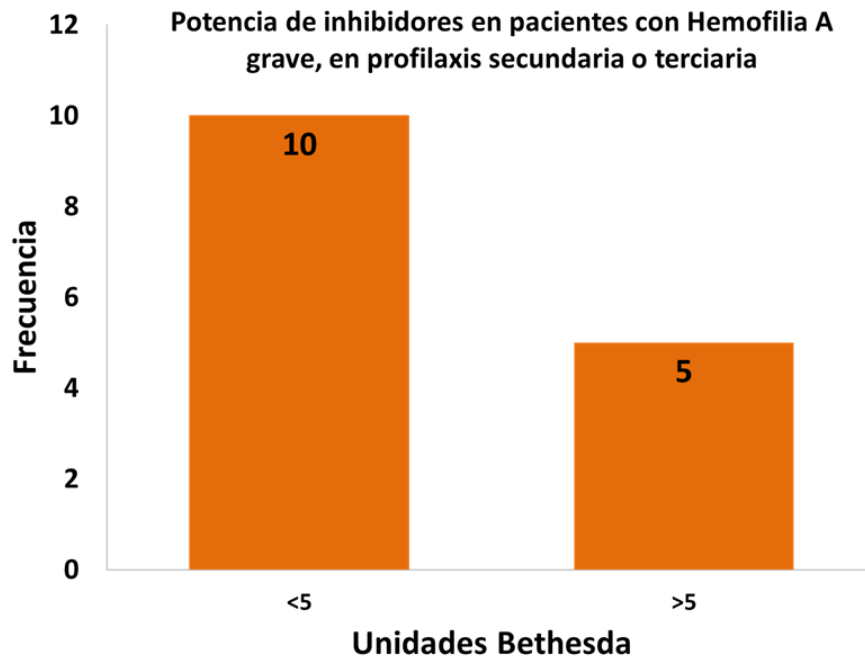


Gráfico 3. Potencia de los inhibidores en la población de hemofílicos tipo A.

En el gráfico 4, se enlista la frecuencia de eventos de hemartrosis en la muestra de 54 pacientes. Se observa que 20.37% (n=11) no han tenido eventos hemorrágicos durante la evolución de la enfermedad, mientras que 35.18% (n=19), han presentado 1 evento, seguidos por 24.07% con dos eventos, 7 pacientes han tenido 4 o más eventos, representando 12.96% (Gráfica 4).

Episodios de hemartrosis en pacientes con hemofilia A grave, en profilaxis secundaria o terciaria

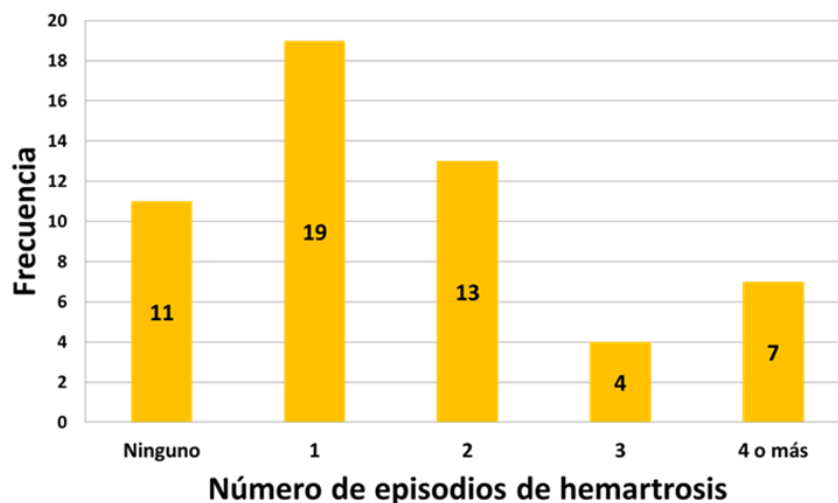


Gráfico 4. Eventos de hemartrosis en pacientes en profilaxis secundaria y terciaria.

De igual forma, se observó que los pacientes que no han tenido ningún evento de hemartrosis, 9.25% (n=5) son portadores de inhibidor; esta información contrasta con la mayor proporción de eventos hemorrágicos, porque estos se han presentado en el contexto de inhibidor negativo: aquellos que han sangrado 1 vez (n=15), corresponden al 27.7%, seguido por pacientes con dos eventos (n=10), es decir, 18.51%. (Gráfica 5).

Sin embargo, al aplicar la prueba U de Mann-Whitney para variables cualitativas no paramétricas, no se encontró relación estadísticamente significativa, entre el estatus de inhibidor y los episodios de hemorragia, con de $p=0.822$. De igual forma, se aplicó esta misma prueba para comparar los eventos hemorrágicos y la potencia del inhibidor, tampoco significativa con $p=0.310$. También se investigó asociación entre los episodios de hemorragia y el tipo de profilaxis que reciben los pacientes, sin encontrar diferencia significativa ($p=0.528$).

En el gráfico 6, se muestran que 81.48% de los pacientes (n=44) se encuentran en profilaxis secundaria con Factor VIII, mientras que sólo 3 pacientes de este mismo grupo (5.55%) reciben factor VII. La profilaxis terciaria se basa en su totalidad en FEIBA (12.96%).

Relación entre eventos de hemartrosis y estatus de inhibidor

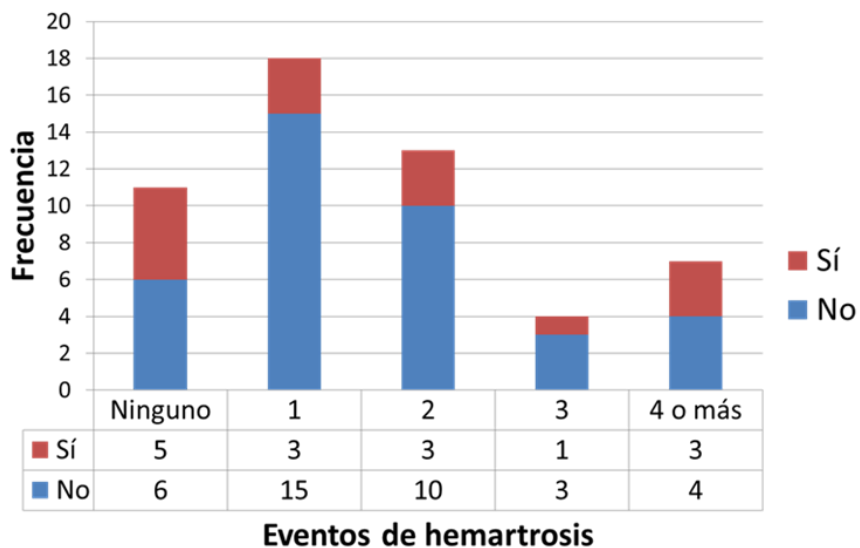


Gráfico 5. Relación entre episodios de hemartrosis y estatus de inhibidor. La mayor proporción de eventos se presenta en pacientes sin inhibidor.

Fármacos empleados en profilaxis de pacientes con Hemofilia A grave

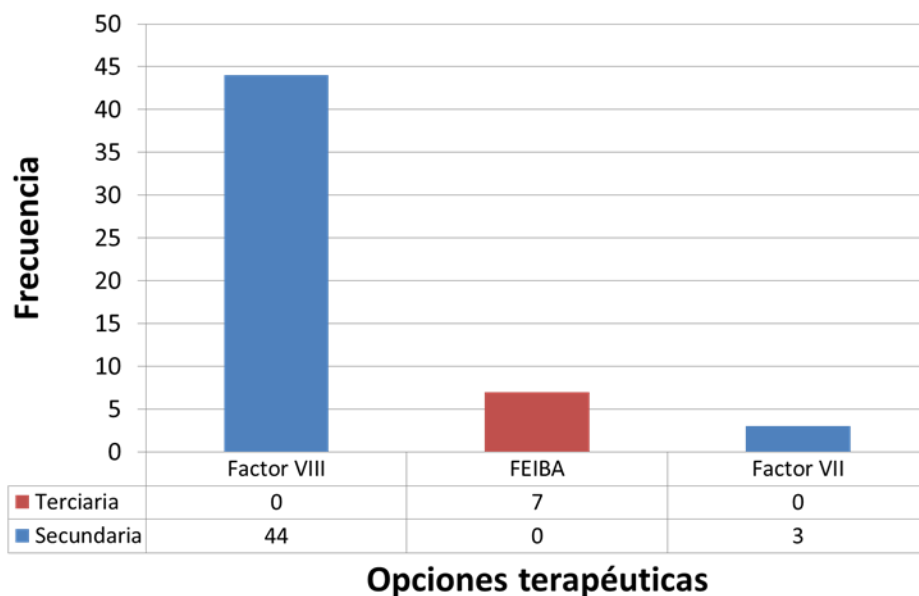


Gráfico 6. Relación entre los pacientes que reciben profilaxis secundaria o terciaria y los fármacos empleados.

En el gráfico número 7, se observa que sólo 2 pacientes (3.7%), reciben profilaxis una vez a la semana, mientras que el 96.3% restante se divide de forma equitativa entre los grupos de pacientes que recibe profilaxis dos veces (n=26) y tres veces por semana (n=26).

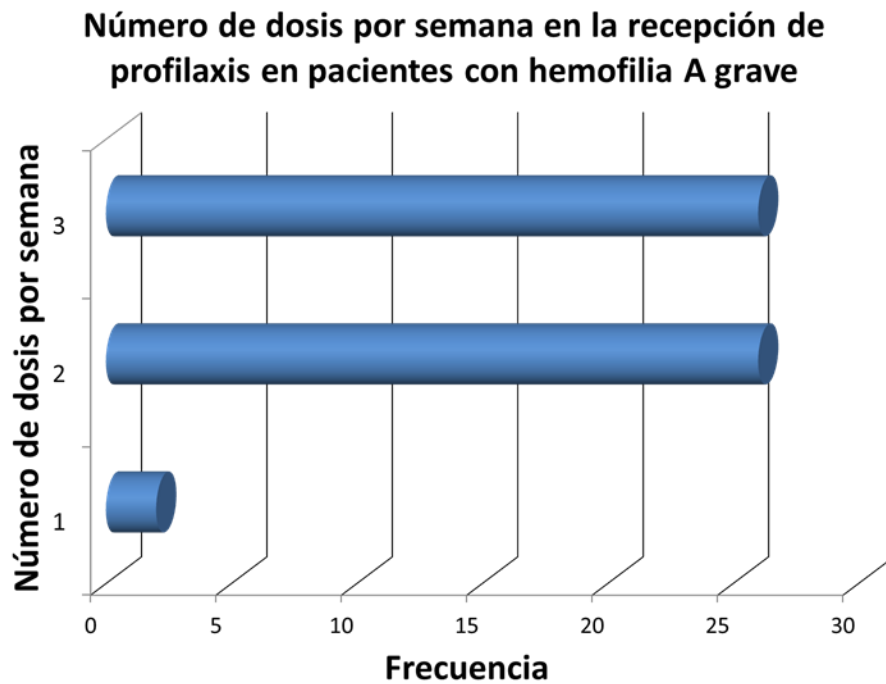


Gráfico 7. Número de dosis por semana en los pacientes en profilaxis secundaria o terciaria.

Respecto a las complicaciones agudas de eventos de hemartrosis, la mayoría de los pacientes sólo presentó dolor (59.25%), secundada por la combinación de dolor y limitación de la movilidad articular en 14 de los pacientes (25.92%) (Gráfico 8).

Considerando las complicaciones a largo plazo, se observa que 41 pacientes no han presentado ninguna complicación crónica de los eventos de hemartrosis (75.92%), mientras que 11 de ellos ya presentan datos clínicos y/o de imagen compatibles con artropatía hemofílica (20.37%), sólo dos de ellos presentan hipotrofia muscular del sitio articular blanco. (Gráfico 9).

En relación a los sitios articulares más afectados, se observa que el más frecuente es el tobillo izquierdo con 8 representantes (14.81%), seguido por codo derecho en 12.96% de los casos (n=7), la rodilla derecha y tobillo derecho equiparan frecuencias (n=3), lo que representa 5.5%, cada uno. Esta información podrá observarse en el gráfico 10.

Complicaciones agudas de hemartrosis en pacientes con hemofilia A grave en profilaxis secundaria o terciaria

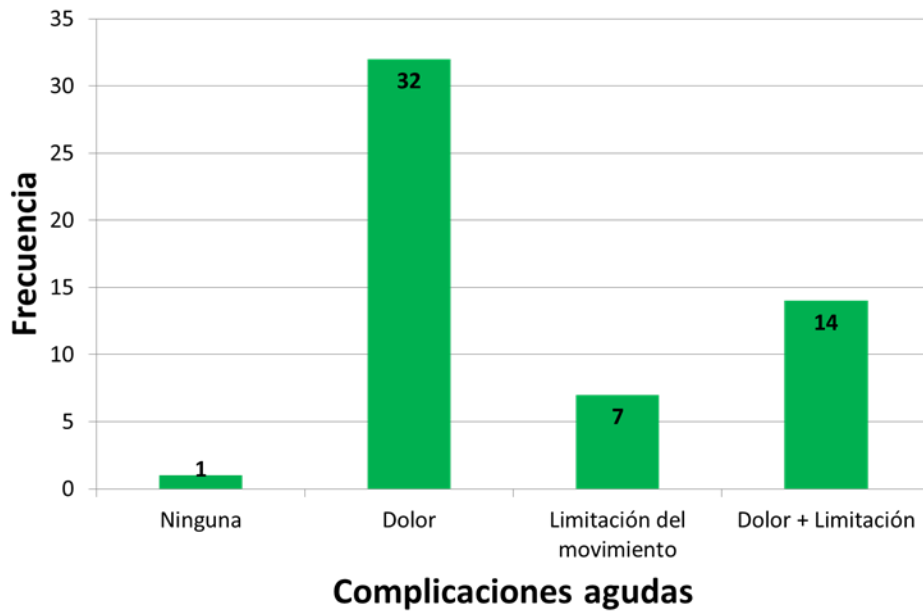


Gráfico 8. Complicaciones agudas en eventos de hemartrosis.

Hemartrosis y complicaciones a largo plazo en pacientes con hemofilia A grave, en profilaxis secundaria o terciaria

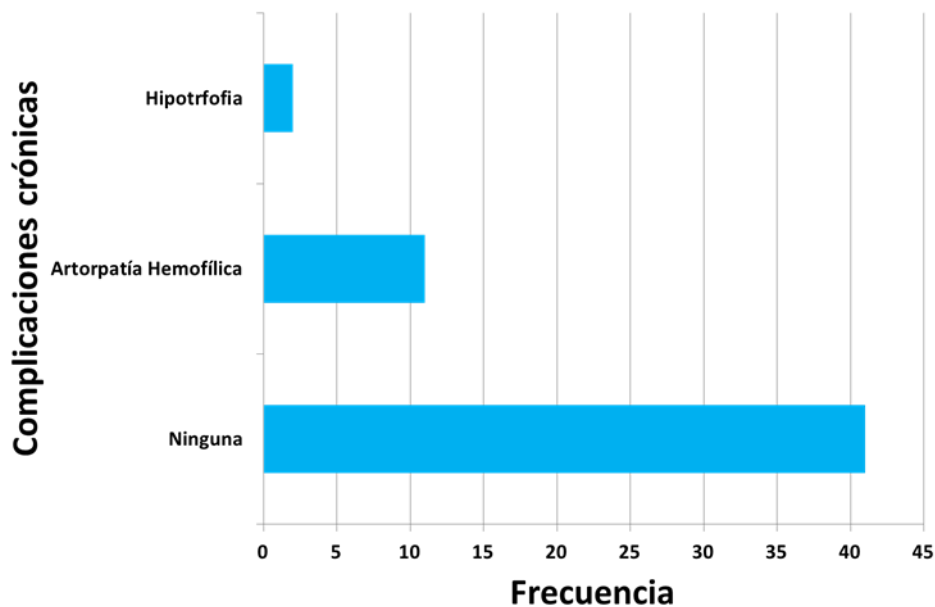


Gráfico 9. Complicaciones crónicas en eventos de hemartrosis.

Articulaciones blanco en eventos de hemartrosis

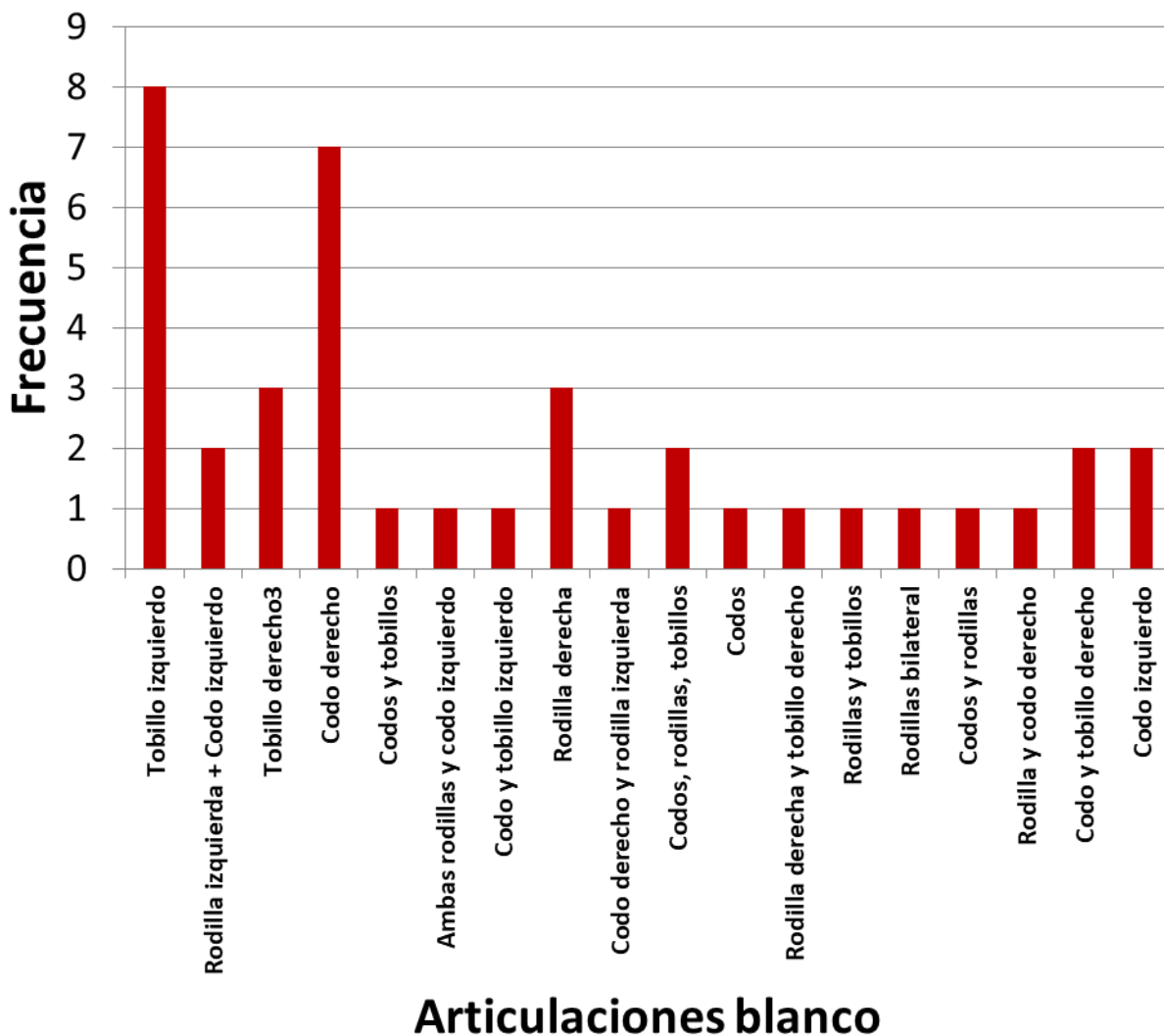


Gráfico 10. Frecuencia de alteración en las articulaciones blanco.

En el gráfico 11 se agrupa a los pacientes dependiendo de la frecuencia por semana de la profilaxis y la dosis que reciben de esta. Se observa que la mayoría de los pacientes que reciben profilaxis con factor VIII dos veces por semana, se encuentran en rangos de dosis de 20 a 30 UI/kg, lo que sí corresponde a lo normado por el esquema canadiense (30/kg/día), mientras que en el grupo de pacientes que reciben profilaxis tres veces por semana (25UI/kg/día), 1 se encuentra en el estrato de 1 a 10UI/kg y otro en el de 31 a 40UI/kg.

Relación entre dosis calculada de Factor VIII y frecuencia de aplicación

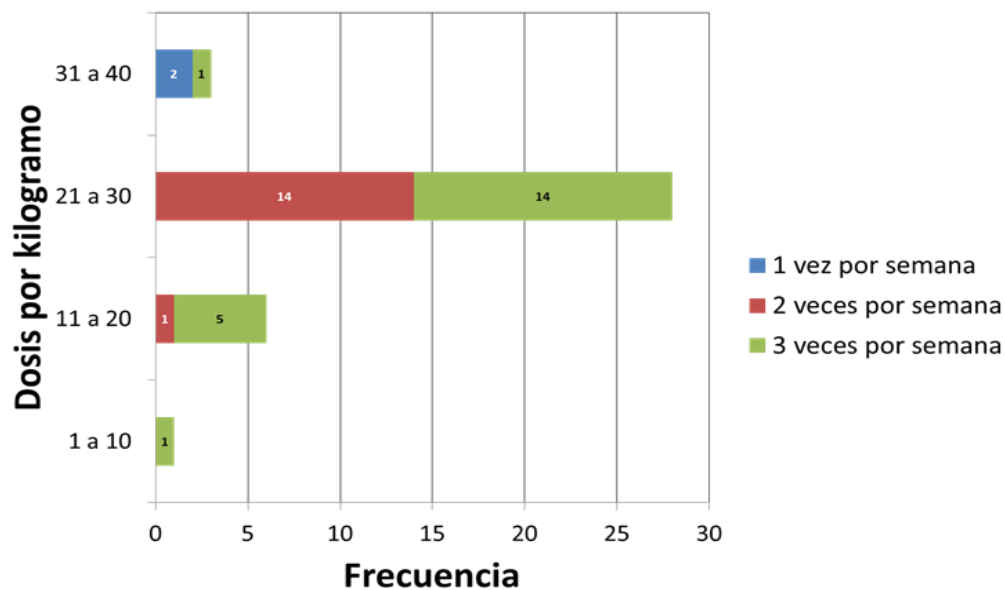


Gráfico 11. Relación entre dosis aplicada de Factor VIII y su frecuencia por semana

En el gráfico 12 se demarca la distribución de los eventos de hemartrosis dependido de la dosis de factor VIII (UI/KG) que reciben los pacientes en profilaxis secundaria o terciaria. Se observa que la mayoría de los pacientes que han tenido 1 (n=14) o 2 eventos de hemorragia articular (n=8), se encuentran recibiendo entre 21 a 30UI/kg, mientras que la totalidad de pacientes con 3 eventos (n=2), también se ubica en este rango de dosis. Se realizó prueba de Kruskal Wallis para variables cualitativas independientes, para comparar eventos hemorrágicos y dosis de factor VIII calculada, obteniendo $p=0.030$, encontrando diferencia estadísticamente significativa.

Para finalizar, en el gráfico 13, se describe la distribución de eventos hemorrágicos dependiendo del nivel de Factor VIII medido por última vez, observándose que la mayoría de los eventos de hemartrosis se presentaba en pacientes con niveles >1 UI. Sólo un paciente que ha tenido 4 o más eventos hemorrágicos tiene registro de Factor VIII menor a 1UI.

Ante estas observaciones, se realizó prueba de U de Mann-Whitney para analizar la relación entre la última determinación de factor VIII (estratificado en <1 UI y >1 UI) y la frecuencia de eventos de hemartrosis, siendo el valor de p de 0.566.

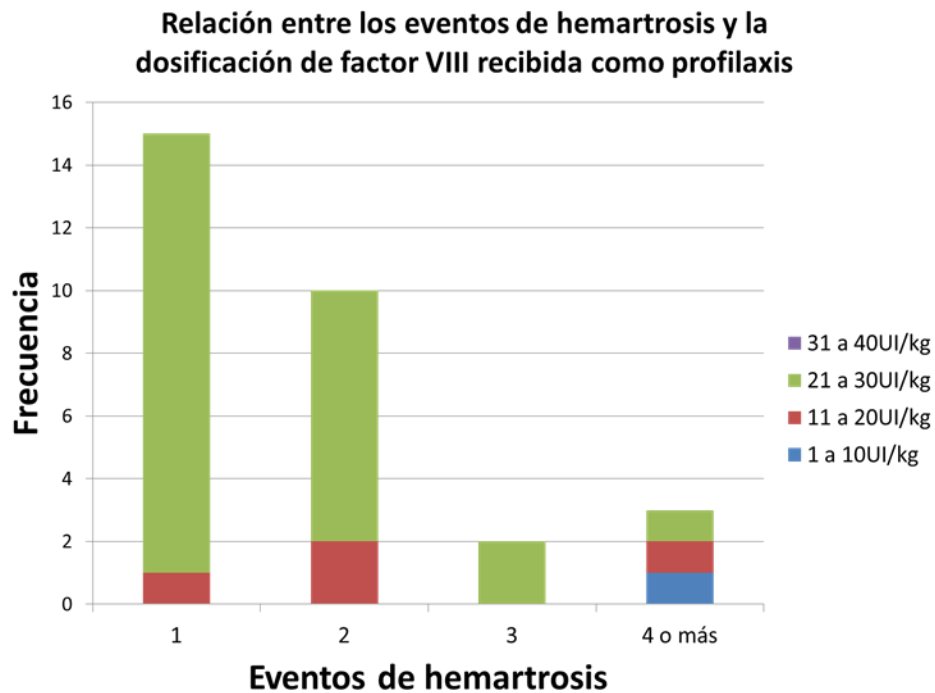


Gráfico 12. Relación entre la dosis profiláctica de factor VIII y la frecuencia de eventos de hemartrosis.

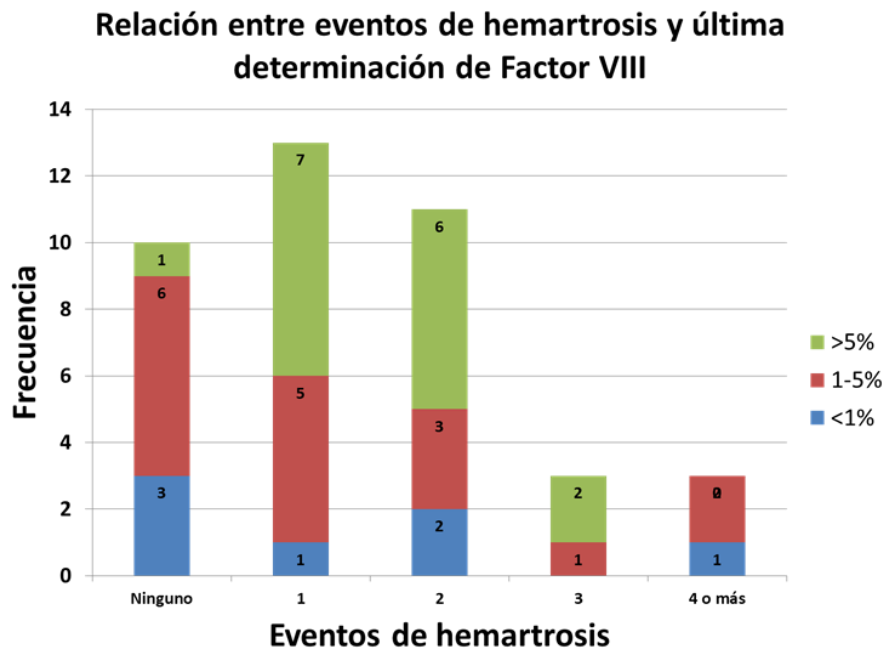


Gráfico 13. Relación entre última determinación de Factor VIII y eventos hemorrágicos.

DISCUSIÓN

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica, siendo la más frecuente la hemofilia A o por deficiencia de factor VIII, se calcula una frecuencia cerca de 1 por cada 5, 000-10, 000 nacimientos de varones, a nivel mundial hay cerca de 400, 000 personas con hemofilia. En México en el 2010 se registraron 4, 527 y para junio del 2018 se reportan 5485 pacientes registrados de acuerdo a la Federación Mexicana de Hemofilia. Si bien se considera una enfermedad con alto impacto social puesto que los pacientes sin un tratamiento adecuado presentan complicaciones musculoesqueléticas, neurológicas e infecciosas que generan un alto costo en su atención y demanda de servicios hospitalarios por lo que el objetivo del tratamiento consiste en el reemplazo del factor deficiente con la finalidad de disminuir la morbimortalidad. Dentro de las principales manifestaciones en el paciente hemofílico se encuentra la hemartrosis la cual evoluciona a una artropatía hemofílica comprometiendo la movilidad y calidad de vida del paciente por lo que es necesario para estos pacientes recibir la terapia de reemplazo, la cual se puede administrar de forma intrahospitalaria o domiciliaria al momento de la identificación del sangrado, sin embargo existe el tratamiento profiláctico el cual se clasifica en profilaxis primaria, secundaria y terciaria.

La profilaxis primaria tiene mayor efectividad iniciada antes de los 30 meses de vida y antes de que exista daño articular. La profilaxis secundaria consiste en el tratamiento con factor de reemplazo de forma periódica y programada a largo plazo por lo menos 46 semanas al año después de los 2 años de edad o del primer sangrado articular ó antes del inicio del daño articular con la finalidad de evitarlo. La profilaxis terciaria es aquella que se inicia después de instaurado el daño articular.

En nuestro hospital al ser un hospital de tercer nivel y contar con servicio especializado de hematología pediátrica se cuenta con una gran población de pacientes con hemofilia tanto A y B, sin embargo, la mayor parte de nuestra población son pacientes con hemofilia A y de ellos un gran número de pacientes se encuentra con actividad funcional del factor de coagulación menos al 1%, denomina hemofilia A grave con alto riesgo a hemorragias espontáneas.

En nuestro estudio se encontraron 54 pacientes masculinos, que de acuerdo a la literatura se sabe que es una enfermedad recesiva ligada a cromosoma X lo que se traduce a que los hombres son los enfermos y solo en casos raros la mujer puede ser la enferma, siendo comúnmente la portadora, sin embargo, en nuestra población solo se encontraron pacientes masculinos con hemofilia A grave. De estos pacientes un 87% se encuentra en profilaxis secundaria y solo un 13 % en profilaxis terciaria.

De acuerdo a la literatura hasta el 2004 un 8.2% a un 26% son portadores de inhibidores contra factor VIII, en nuestro estudio de los 54 pacientes un 28% resultaron portadores de inhibidores de los cuales un 18.51% fueron de baja respuesta y un 9.25% de alta respuesta

Entre las principales manifestaciones son la hemartrosis, se encontró una incidencia para hemartrosis fue de un 20.37% que no han tenido eventos hemorrágicos durante la evolución de la enfermedad, un 35.18% han presentado 1 evento, un 24.07% con dos eventos y un 12.96% tuvo 4 o más eventos. De los pacientes que no han tenido evento de hemartrosis son portadores de inhibidor que contrasta con la mayor proporción de hemartrosis, no se encontró relación estadísticamente significativa, entre el estatus de inhibidor y episodios de hemorragia de la misma forma en el número de eventos hemorrágicos y la potencia del inhibidor, tampoco hubo significancia.

Se buscó si existía diferencia significativa entre el episodio de hemartrosis y el tipo de profilaxis en que se encontraban los pacientes debido a que en nuestra población un 81.48% se encuentra en profilaxis secundaria y un 12.96% con Factor VII (FEIBA), sin embargo, no fue significativa.

Con respecto a la frecuencia con que reciben el tratamiento profiláctico encontramos que un 3.7% reciben profilaxis una vez por semana, mientras que un 96.3% reciben entre dos y tres veces por semana de forma equitativa. La mayoría de los pacientes en profilaxis con factor VIII dos veces por semana, en rangos de dosis de 20 a 30 UI/kg, correspondiente al esquema canadiense (30/kg/día) quienes presentaron de 1 a 2 eventos de hemartrosis, mientras que en el grupo de pacientes que reciben profilaxis tres veces por semana (25UI/kg/día), 1 se encuentra en el estrato de 1 a 10UI/kg y otro en el de 31 a 40UI/kg.

La articulación más afectada de acuerdo a la literatura reporta rodilla hasta en un 44% sin embargo encontramos que hubo mayor frecuencia de tobillo izquierdo en 8 pacientes (14.81%), seguido de codo derecho en 7 pacientes (12.96%) y dentro de la complicación aguda más frecuente fue el dolor (59.25%), de las complicaciones a largo plazo 41 pacientes (75.92 %) no ha presentado ninguna complicación crónica y 11pacientes (20.37%) cursan con artropatía hemofílica y solo 2 pacientes con hipotrofia muscular. se comparó el número de eventos hemorrágicos y dosis de factor VIII calculada, obteniendo, encontrando diferencia estadísticamente significativa.

CONCLUSIÓN

La hemofilia A grave es una enfermedad hematológica frecuente en nuestro hospital, la hemartrosis es una complicación frecuente en nuestra población la media de edad de nuestros pacientes fue de 11.4 años, la incidencia de hemartrosis que presento nuestra población en un rango de 0 a 4 y una media de 1,5 con una frecuencia de aplicación de 2.42 veces por semanas con una media de peso de 42.16 Kg y una dosis calculada de factor VIII de: 24.93 UI/Kg, en rangos de dosis de 20 a 30 UI/kg, correspondiente al esquema canadiense (30/kg/día).

ANEXOS.

Anexo 1

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS	
Pacientes pediátricos diagnosticados con hemofilia A grave en profilaxis secundaria; de marzo del 2017 a mayo del 2018.	
Género.	M F Edad:
Fecha de diagnóstico de hemofilia	
Determinación del factor al diagnóstico	a) Leve >5-30% b) Moderada 1-5% C) Grave 1%
Determinación de inhibidores al diagnóstico	a) Alta respuesta >ó igual a 5UB/ml b) Baja respuesta <5UB/ml
Episodios de hemartrosis	1 2 3 > 3
Fecha de inicio de la profilaxis secundaria	
Dosis de profilaxis secundaria	
Complicaciones asociadas a hemartrosis	a) Artropatía hemofílica b) Limitación de movilidad c) Recurrencia d) Atrofia muscular
Complicaciones a corto plazo de hemartrosis	a) Dolor b) Limitación del movimiento
Masa expresada en peso:	_____ Kg



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Incidencia de Hemartrosis en pacientes con Hemofilia A Grave en profilaxis secundaria y terciaria en CMN la Raza.
Lugar y fecha:	Ciudad de México a _____ de _____ de 2018 CMN la Raza servicio de Hematología Pediátrica.
Número de registro:	Por definir
Justificación y objetivo del estudio:	El objetivo de este estudio es conocer que tan bueno es el tratamiento para evitar el sangrado articular que encontraremos en el expediente clínico de su hijo o familiar cuando se le inicio el tratamiento. Al revisar los datos nos permitirá entender y ver que tan bueno es el tratamiento que recibe para evitar el sangrado articular, complicación de la enfermedad para mejorar el tratamiento.
Procedimientos:	Si usted acepta participar en este estudio revisaremos el expediente clínico de su hijo o familiar para tomar datos como edad, género, fecha de inicio del tratamiento, estudios de laboratorio, numero de sangrados de articulaciones en rodilla que ha tenido, cantidad que recibe del tratamiento.
Posibles riesgos y molestias:	No existe ningún riesgo ya que los datos se tomaran del expediente clínico de su hijo y en ningún momento se le realizarán nuevos estudios de laboratorio como parte de este estudio.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No existe beneficio directo sin embargo los resultados obtenidos de este estudio de investigación en un futuro nos sirvan para ayudar a más niños que tengan la misma enfermedad que el suyo.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si usted quiere conocer los resultados que obtenidos del expediente clínico de su hijo o familiar se los podemos proporcionar.
Participación o retiro:	Para que su hijo participe, es necesario que esté de acuerdo y nos firme este consentimiento bajo información. Si usted decide que su hijo ya no participe en este estudio solo tiene que solicitarlo y su hijo será retirado del estudio. Por supuesto su atención médica continuará sin cambio dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Privacidad y confidencialidad:	Es el compromiso de los investigadores el ocultar el nombre de su hijo, imágenes, para impedir su identificación. Los resultados se mantendrán en secreto estricto y confidencialidad.
En caso de obtención de material biológico:	No aplica
Disponibilidad del tratamiento:	El que está indicado por su médico tratante
Beneficios al termino del estudio	De forma directa ninguno, los datos se utilizaran para obtener estadísticas en esta investigación con el fin en un futuro se pueda mejorar la atención y tratamiento en pacientes con la misma enfermedad de su hijo o familiar.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. María Guadalupe Ortiz Torres, Servicio de Hematología Pediátrica en el CMN "La Raza" Tel: 57245900 Ext: 23511 y 23512.
Colaboradores	Dra. Janet Lizete Varela Huertero residente de tercer año de pediatría médica

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC y/o al comité en investigación de la UMAE Dr. Gaudencio González garza CMN La Raza: Avenida jacarandas sin número, Colonia la Raza, Delegación Azcapotzalco. México, D.F., CP 02070. Teléfono (55) 57245900 extensión 24428, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: _____

BIBLIOGRAFÍA.

1. sociedad argentina de Hematología, Subcomisiones, Comites y Grupos de Trabajo; Hemofilia, Guia de diagnóstico y tratamiento de hemophilia, 2017; 169-177
2. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de hemofilia pediátrica, Evidencias y Recomendaciones Catálogo maestro de Guías de práctica clínica IMSS-141-08
3. Garcia-Chavez J, Mailuf Cruz A, Hemofilia, Clínica de Hemostasia y Trombosis, UMAE Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS; Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS; 2013: 14: 308-21
4. Armstrong E, Helsinki, Nordic Hemophilia Guidelines. December 2017: 5-
5. Rodriguez-Merchan E.C. Las hemorragias articulares (Hemartrosis) El punto de vista de un cirujano ortopedista, segunda edición, Hospital Universitario La Paz Madrid, España. Federación mundial de Hemofilia, 2008
6. Srivastava A, Brewer AK, Guidelines for de management of hemophilia. Enero 2013 (1): 4-44
7. Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. *Semin Thromb Hemost.* 2002 Jun;28(3):247-56., 28(3), 247–256.
8. Rick, M. E., Walsh, C. E., & Key, N. S. Congenital bleeding disorders.
9. Hematology. American Society of Hematology. Education Program [01 Jan 2003:559-574.
10. Sánchez-García, J. F., Gallardo, D., Navarro, J., Márquez, C., Gris, J. M., Sánchez, M. A., ... Vidal, F. A versatile strategy for preimplantation genetic diagnosis of haemophilia A based on F8-gene sequencing. *Thrombosis and Haemostasis*, 2006 839–845.
11. Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol.* 1992;29:213-26.
12. Mikaelsson M, Oswaldsson U, Sandberg H. Influence of phospholipids on the assessment of factor VIII activity. *Haemophilia.* 1998;4:646-50.
13. Lee CA, Owens D, Bray G, et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Recombinate) using one-stage clotting and chromogenic factor VIII assay. *Thromb Haemost.* 1999;82:1644-7.
14. MacFarlane RG, Biggs R. A thrombin generation test: the application in haemophilia and thrombocytopenia. *J Clin Pathol.* 1953;6:3-8.
15. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, et all. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemostasis Thromb.* 2003;33:4-15.
16. Carcao, M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 2014; 4, 99–105.
17. Mahlangu, J. N., Ragni, M., Gupta, N., Rangarajan, S., Klamroth, R., Oldenburg, J. Robinson, B. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thrombosis and Haemostasis* 116.1/2016

18. Nogami, K. Bispecific antibody mimicking factor VIII. *Thrombosis Research*, 2016; 141 Suppl 2, S34-35. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30361-9](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30361-9)
19. Sahud, M. A. Factor VIII inhibitors. Laboratory diagnosis of inhibitors. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2000, 26(2), 195–203.
20. Izquierdo-Ramirez J, Contreras-Mulato EL, Sotelo-Ham EI, Marin-Palomares T, Dueñas-González MT, Benitez-Aranda, H. Incidencia de inhibidores en niños con hemofilia A, *Bol Med, Hospital infantil de México*, 1988; 45 (9). 578-82
21. Bergés A, Serrano R, Jiménez E, Dueñas MT, Magaña J, Mendez T, et al. No hay asociación entre el desarrollo de inhibidor y la aplicación a temprana edad de la terapia de reemplazo en pacientes con hemofilia del servicio de hematología pediátrica de CMN La Raza. Presentación oral “L” Congreso Anual AMEH, 2009.
22. Martínez-Murillo C, Quintana S, Ambriz R, Benitez H, Berges A, Collazo J, et al. An Economic model of haemophilia in México. *Haemophilia*. 2004 Jan; 10 (1): 9-17
23. Bolton-Maggs, P. H. B., & Pasi, K. J. (2003). Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1801-9
24. Gringeri, A., Mantovani, L. G., Scalone, L., Mannucci, P. M., & COCIS Study Group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2358-63. Epub 2003 Jun 19
25. Wight, J., & Paisley, S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 2003 9(4), 418–435.
26. Santagostino, E., Mancuso, M. E., Rocino, A., Mancuso, G., Mazzucconi, M. G., Tagliaferri, A., ... Mannucci, P. M. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *British Journal of Haematology*, 2005, 130(3), 422–427
27. Witmer, C., & Young, G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Therapeutic Advances in Hematology*, 2013 4(1), 59–72.
28. Wight, J., & Paisley, S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 2003, 9(4), 418–435.
29. Carrillo C., Solano M., Martínez M., Gomez C. Influencia del género y edad: satisfacción laboral de profesionales sanitarios. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2013; 21 (6): 1314-20.
30. Alcaraz DA, Martínez G, Motos R. *Diccionario terminológico de las ciencias farmacéuticas*. España: Ariel; 2007.
31. Real Academia Española. Madrid, España; Edición 23.2014. Lema.rae.es/drae
32. Federación Mundial de Hemofilia (2018), World Federation of Hemophilia recuperado de: <http://www.wfh.org/es/abd/prophylaxis/tipos-de-profilaxis>