

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE HEMATÓLOGO PEDIATRA

“Evaluación del grado de actividad física en pacientes pediátricos con Hemofilia A en profilaxis en el Hospital de Pediatría UMAE CMNO”

Tesista: Anahí Loera González

Director de tesis:

Dra. Janet Margarita Soto Padilla

Asesor metodológico:

Dra. Rosa Ortega Cortés

Guadalajara, Jalisco; 20 de Febrero del 2019



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.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES:

1.-Tesis: Anahí Loera González. Residente de segundo año subespecialidad Hematología Pediátrica Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara Jalisco, México. Correo electrónico: draannielloera89@hotmail.com

2.- Director de tesis: Dra. Janet Margarita Soto Padilla. Médico Hematólogo Pediatra, Profesora titular de Hematología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara, Jalisco México. Curso avalado por UNAM, Teléfono (33)36683000, ext. 31740, e-mail:sirenajanet@hotmail.com

3.- Asesor clínico: Dra. Gloria Inés Jiménez Delgadillo. Jefa del servicio de Medicina Física y Rehabilitación, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO.

4.- Asesor metodológico interno: Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Pediatra, Doctora en Ciencias Médicas, Jefa de División de Educación en Salud, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara, Jalisco México. Tel 36170060 ext. 32696, e-mail: drarosyortegac@hotmail.com

5.- Asesores metodológicos externos: Dra. Ana Rebeca Jaloma Cruz. Doctora en Genética Humana, Investigadora adscrita a la División de Genética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, I.M.S.S, en el área de Trastornos de la Coagulación. Dr. José de Jesús López Jiménez, Doctor en Genética Humana, Investigador adscrito a la División de Genética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, I.M.S.S. e-mail: jesuslopezqfb@yahoo.com.mx

6.- Revisor clínico: Dra. Alicia Gutiérrez Méndez, Médico Hematólogo Pediatra, Profesora ayudante de Hematología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO. Revisor metodológico: Dr. José Alberto Tlacuilo Parra. Jefe de la División de Investigación. UMAE Hospital de Pediatría, CMNO.

AGRADECIMIENTOS

HONOR A QUIEN HONOR MERECE

A Dios, por regalarme esta bendita vocación de servicio, y hacerme entender que muchas veces no sanaremos pero siempre podremos consolar.

A mis padres, porque gracias a ellos llegue hasta este momento, por su apoyo incondicional, y por enseñarme que lo más importante en la vida es la familia, la felicidad y el amor.

A mis maestros, Dra. Janet Soto y Dr. José Luis Toro porque entendimos que un maestro toma una mano, abre una mente y toca un corazón. Gracias por compartirme su enseñanza y su experiencia.

A mis jefes de enseñanza, Dra. Rosa Ortega Cortés y Dr. Juan Carlos Barrera, porque gracias a ustedes hemos entendido que romper las reglas a veces es permitido para evolucionar y mejorar, y que un ambiente agradable es indispensable para ser funcionales.

A mis médicos adscritos, Dr. Héctor Tiznado, Dr. Jorge Pérez, Dra. Susana Gabriel, Dr. Hugo Romo, Dra. Santiago, Dra. Alicia Gutiérrez, porque siempre se puede aprender algo, y a lo largo de esta trayectoria tuvieron un importante papel en mi desarrollo tanto como profesional como personal.

A mis compañeras Alejandra, Karen y Nere, porque entendimos que para ser funcionales solo se necesita la comunicación, y que tenerlas como compañeras me hizo crecer en muchos aspectos, gracias por su apoyo, y compartir este sueño.

A mis R1 Samantha, Miguel, Lydia y Karina, porque gracias a ustedes descubrí que para ser Jefe de Residentes no basta con solo saber sino ser, y espero haber dejado un poco de eso durante mi estancia.

Al servicio de Hematología que me hizo entender la importancia de mantener la unión para mejorar y evolucionar. A mis pacientes que gracias a ellos recibí el conocimiento, la habilidad y fortalecí mis valores para ejercer como Hematóloga Pediatra,

ÍNDICE

Abreviaturas	5
Resumen Estructurado	6
Introducción	10
Marco Teórico	12
Antecedentes	32
Justificación	34
Trascendencia	35
Factibilidad	35
Vulnerabilidad	35
Pregunta de Investigación	36
Objetivo General	36
Objetivos Específicos	36
Material Y Métodos	37
Variables	37
Operacionalización De Las Variables	37
Desarrollo del trabajo	38
Análisis Y Recolección De Datos	38
Consideraciones Éticas	39
Resultados	40
Discusión y conclusión	46
Bibliografía	48
Anexos	50

ABREVIATURAS

UMAE Unidad Médica de Alta Especialidad

CMNO Centro Médico Nacional de Occidente

FVIII Factor VIII de la coagulación

FIX Factor IX de la coagulación

PedHAL *Paediatric Haemophilia Activities List* (Lista pediátrica de actividades para niños con hemofilia).

FISH Functional Independence Score in Hemophilia (Puntaje de independencia funcional de personas con hemofilia)

HJHS Hemophilia Joint Health Score (Puntaje de salud articular para personas con hemofilia).

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: Evaluación del grado de actividad física en pacientes pediátricos con Hemofilia A en profilaxis en el Hospital de Pediatría UMAE CMNO

Antecedentes: La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del Factor VIII (Hemofilia A) o del Factor IX (Hemofilia B) de la coagulación, causado por un defecto en los genes localizados en el brazo largo del cromosoma X, los cuales codifican estos factores. Por lo tanto se transmite ligada a este cromosoma, los hombres son los principales afectados y las mujeres, en la gran mayoría de los casos, solo son portadoras.(1) La hemofilia tiene una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos. Según las estimaciones que surgen de las encuestas mundiales que realiza la Federación Mundial de Hemofilia cada año, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo es de aproximadamente 400.000 individuos. La hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia.(2). Es fundamental contar con un diagnóstico preciso de hemofilia para poder elaborar un plan de tratamiento adecuado. El diagnóstico definitivo dependerá de la cuantificación del factor para demostrar la deficiencia de FVIII o FVIX. La gravedad de las hemorragias por hemofilia por lo general guarda relación con el nivel del factor de coagulación, Leve; actividad del Factor VIII de 5 a <40%, Moderada; 1 a 5% de actividad de FVIII y Severa <1% de actividad del FVIII.(2) El tratamiento de la Hemofilia es multidisciplinario, incluye administración del factor deficiente así como; educación al paciente y a su familia, manejo del dolor, terapia física y rehabilitación. La administración del Factor VIII puede ser a demanda; dependiendo de la severidad de la hemorragia, o incluir al paciente en profilaxis, ya que el objetivo de ésta es prevenir las hemorragias y la destrucción de las articulaciones para preservar las funciones músculo-esqueléticas normales. La profilaxis ha sido recomendada por la Organización Mundial de la Salud y La Federación Internacional de la Hemofilia

desde 1994, la cual se define como la administración de factor deficiente antes de la presencia y prevención de hemorragias.

El paciente pediátrico con hemofilia de reciente diagnóstico, debe iniciar a la brevedad tratamiento profiláctico, ya que recientemente se ha documentado el beneficio de este programa al limitar las complicaciones articulares y mejorar la calidad de vida. El examen físico debe seguir un protocolo, utilizando una escala de valoración articular que se pueda detectar temporalmente la artropatía hemofílica y evaluar su progresión. En los pacientes con profilaxis se deben realizar estudios de imagen cuando haya una indicación clínica específica. De acuerdo a la Federación interna de la Hemofilia se sugiere evaluar el grado de actividad física en estos pacientes por medio de cuestionarios validados para realizar ajustes en el tratamiento con mejor enfoque multidisciplinario.

Justificación: La Hemofilia A es uno de los trastornos genéticos hereditarios más frecuentes debidos a la deficiencia del Factor VIII. Las personas que presentan los padecimientos tienen como la principal manifestación clínica sangrados en cualquier sitio del cuerpo, preferentemente en articulaciones, y siendo las principales afectadas, las articulaciones mayores como rodillas, codos y tobillos (por orden de frecuencia). Con el paso del tiempo, sin un tratamiento oportuno y eficaz, las articulaciones afectadas pueden desarrollar un proceso de sinovitis crónica, con lo que tendrán mayor riesgo de sangrado, mayor inflamación y evolucionar a la artropatía hemofílica. El tratamiento integral de la hemofilia incluye la administración del factor deficiente de manera profiláctica así como una evaluación funcional y de actividad física para valorar ajustes en el tratamiento y/o apoyo de especialistas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Es por eso que encontramos trascendente determinar la evaluación funcional en este tipo de pacientes.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es el grado de actividad física de los pacientes con Hemofilia A en profilaxis del Hospital de Pediatría UMAE CMNO?

Hipótesis: Los pacientes con Hemofilia A en profilaxis presentan menor daño articular y una mayor actividad física.

Objetivos: General: Evaluar el grado de actividad física en los pacientes con Hemofilia A en profilaxis. Específicos: 1.- Analizar las características socio-demográficas de los pacientes con Hemofilia A en profilaxis. 2.- Determinar el régimen profiláctico de los pacientes con Hemofilia A. 3.- Evaluar el fenotipo hemorrágico de los pacientes con Hemofilia A en profilaxis mediante cuestionario indirecto. 4.- Evaluar el daño clínico articular mediante la escala de Índice de daño articular a los pacientes con Hemofilia A en profilaxis. 5.- Determinar el grado de actividad física mediante PedHAL. 6.- Evaluar el grado de actividad física mediante PedHAL y su relación con la severidad de Hemofilia A. 7.- Determinar la relación entre el grado de actividad física y el índice de daño articular en los pacientes con Hemofilia A en profilaxis. 8.- Determinar la relación entre el grado de actividad física y el puntaje de independencia funcional en los pacientes con Hemofilia A en profilaxis.

Material y métodos: Fue un estudio prospectivo, transversal con universo de estudio los pacientes con Hemofilia A en profilaxis del Hospital de Pediatría UMAE CMNO. Se incluyeron pacientes con Hemofilia A en profilaxis con Factor VIII sin inhibidor. Y se excluyeron aquellos pacientes que no autorizaron el consentimiento informado para la aplicación del instrumento. No se realizó cálculo muestral ya que se hará por conveniencia en tiempo estipulado incluyendo a todos los pacientes con Hemofilia A que cumplan con los criterios requeridos. Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. El análisis de datos fue en SPSS.

Resultados: Se evaluaron 25 pacientes con Hemofilia A en profilaxis que acuden mensualmente al Hospital de Pediatría UMAE CMNO. Todos los pacientes fueron pacientes con Hemofilia A grave con una actividad <1% de Factor VIII. La mediana de edad de los pacientes fue de 10 años (1.11 a 13.6). En cuanto a la profilaxis 8 pacientes se encuentran en profilaxis primaria, 15 pacientes en profilaxis secundaria y 2 pacientes en profilaxis terciaria. El 40% de los pacientes presentaron artropatía hemofílica clínica evidente, con la articulación más dañada el codo derecho con un

46% y la menos dañada tobillo derecho con 0%. Se obtuvo una mediana de 79% de puntaje total de PedHAL con un rango de 58.8 a 93%. Los dominios con mayor puntuación fueron autocuidado con una mediana 100% (22-100) y funciones de los brazos con una mediana de 96%(55-100) y los dominios con menor puntaje fueron uso del transporte y actividades de ocio y deportes con 66%(33-100) y 39%(0-90) respectivamente. Se obtuvo una puntuación mediana de HJHS de 5 con rango de 0 a 25, FISH se obtuvo una mediana de 32 (26 a 32). No se observó correlación entre el PedHAL con el Puntaje de HJHS ni con la actividad de Factor VIII. Se hizo correlación del puntaje HJHS con cada dominio del PedHAL donde se observa correlación negativa en el dominio Sentarse/Arrodillarse/Pararse (-.624) (Gráfica1) con $p < 0.001$. Así como se observa también correlación negativa ($p < 0.47$ y $p < 0.035$) con los dominios de Funciones de los brazos y Funciones de las piernas respectivamente.

CONCLUSION:

El trabajo realizado demuestra que se tiene actividad física con una puntuación de PedHAL **79 (58.8-93)** menor respecto a lo encontrado en el estudio de Holanda con la puntuación mediA de (96) y Rumania de **(83.5)** , sin embargo con menor daño articular por puntuación HJHS **5.0 (0-25)** a lo encontrado en los pacientes con tratamiento a demanda de Rumania con mediana de 12. Se observó una independencia funcional por puntaje medido de FISH con un puntaje de **32 (26-32)**. Es importante recordar que el objetivo de la profilaxis en pacientes con Hemofilia es prevenir el daño articular, con lo que observamos en este estudio se obtiene menor daño articular respecto a los pacientes que se encuentran en tratamiento a demanda. Por lo que nos hace concientizar sobre la importancia de iniciar profilaxis temprana en los pacientes con Hemofilia A grave.

Como conclusión final, el manejo del paciente con Hemofilia debe de ser multidisciplinario donde intervengan, hematólogos, genetistas, traumatólogos, rehabilitadores, psicólogos, nutriólogos y lo más importante relación médico paciente adecuada para iniciar educación temprana en estos pacientes y a su entorno familiar.

INTRODUCCIÓN

La coagulación representa el cese fisiológico de la hemorragia, por medio de un mecanismo complejo que involucra un cambio de estado físico, de líquido a sólido con la formación de fibrina, y el enlace del coágulo en una malla insoluble. La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del Factor VIII (Hemofilia A) o del Factor IX (Hemofilia B) de la coagulación, causado por un defecto en los genes localizados en el brazo largo del cromosoma X, los cuales codifican estos factores. Por lo tanto se transmite ligada a este cromosoma, los hombres son los principales afectados y las mujeres, en la gran mayoría de los casos, solo son portadoras.(1)

La hemofilia ha sido frecuentemente llamada como “Enfermedad de los reyes” o “Enfermedad real”, ya que varios miembros de la familia real Europea se vieron afectados. La Reina de Victoria de Inglaterra (1837-1901), fue portadora de Hemofilia y la transmitió a su hijo Leopoldo, quien tenía hemorragias frecuentes, falleciendo de una hemorragia a nivel de sistema nervioso central a la edad de 31 años. La enfermedad se extendió a otras familias reales europeas, el caso más conocido fue el de *Tsarevich Alexei*, el hijo del Zar Ruso Nicolás II. Hoy se sabe que la “Enfermedad real” en Europa fue Hemofilia B.(3)

La hemofilia tiene una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos. Según las estimaciones que surgen de las encuestas mundiales que realiza la Federación Mundial de Hemofilia cada año, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo es de aproximadamente 400.000 individuos. La hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia.(2)

Es fundamental contar con un diagnóstico preciso de hemofilia para poder elaborar un plan de tratamiento adecuado. Puede considerarse la posibilidad de padecer hemofilia en casos de pacientes con antecedentes de:

- Tendencia a aparición de hematomas durante la primera infancia; hemorragias “espontáneas” (hemorragias sin razón aparente o conocida), en especial en las articulaciones, músculos y tejidos blandos; hemorragia excesiva posterior a un traumatismo o una cirugía.
- Alrededor de dos tercios de los pacientes presentan antecedentes familiares de hemorragias.(2)

El diagnóstico definitivo dependerá de la cuantificación del factor para demostrar la deficiencia de FVIII o FVIX. La gravedad de las hemorragias por hemofilia por lo general guarda relación con el nivel del factor de coagulación, Leve; actividad del Factor VIII de 5 a <40%, Moderada; 1 a 5% de actividad de FVIII y Severa <1% de actividad del FVIII.(2)

El tratamiento de la Hemofilia es multidisciplinario, incluye administración del factor deficiente así como; educación al paciente y a su familia, manejo del dolor, terapia física y rehabilitación. La administración del Factor VIII puede ser a demanda; dependiendo de la severidad de la hemorragia, o incluir al paciente en profilaxis, ya que el objetivo de ésta es prevenir las hemorragias y la destrucción de las articulaciones para preservar las funciones músculo-esqueléticas normales.(2)

Antes de la disponibilidad y adopción de la profilaxis, la artropatía ha sido la complicación más prevalente y costosa de la hemofilia. La artropatía hemofílica es causada por la hemorragia recurrente a nivel de las articulaciones resultando en artritis causada por cambios en los tejidos blandos con hipertrofia sinovial cargado de hemosiderina y consecuentes cambios osteocondrales de erosiones subcondrales, formación de quistes y pérdida de cartílago.(4)

MARCO TEÓRICO

HISTORIA DE LA HEMOFILIA

Las manifestaciones de la hemorragia, como enfermedad, heredada por la madre y padecida por los hijos varones, se encuentran muy bien descritas en los libros sagrados de las leyes judías como en el Talmud de Jerusalén y en el Talmud Babilónico, en donde hacen referencias a la hemofilia, en los eventos hemorrágicos graves, que pueden ocasionar la muerte, la relación a la herencia, que transmiten las mujeres y la padecen los varones: “*Si una mujer circuncida a su primer hijo y éste muere (como consecuencia de la hemorragia por la operación) y un segundo hijo también muere, no se debe circuncidar a su tercer hijo.*”(3)

Moisés Maimónides (1135-1204): notable médico y filósofo judío, establece claramente, el patrón y tipo de la herencia de la hemofilia, en las leyes bíblicas y talmúdicas. El médico árabe Albucasis, que vivió en el siglo XII, describió una familia donde los hombres murieron sangrado después de una lesión trivial.(3)

La primera descripción moderna de la hemofilia se atribuye al doctor John Conrad Otto, un médico de Filadelfia que en 1803 publicó un tratado titulado “Recuento de una disposición hemorrágica existente en ciertas familias” (*An Account of an Hemorrhagic Disposition in certain Families*), en el que describió claramente las tres características cardinales de la hemofilia, una tendencia hereditaria a las hemorragias en varones que podía ser transmitida a través de sus hijas, quienes no eran afectadas, a sus nietos. Otto rastreó la genealogía de la familia de un paciente con hemorragias al que estaba estudiando, hasta una ancestral que vivió cerca de Plymouth, New Hampshire, a más de 500 km de distancia, casi 100 años antes.(5)

Las características de las hemorragias de la hemofilia, se describieron poco a poco, por los médicos europeos y norteamericanos, hasta establecer el término de hemofilia, en 1839, por el doctor Johann L Schönlein.(6)

Pasaron varios siglos, desde las primeras descripciones de la enfermedad en el Talmud hasta las descripciones de las muertes por hemorragias en los descendientes de las casas reales europeas y la Rusia imperial. La enfermedad afectó a los descendientes de la Reina Victoria de Inglaterra (1819-1901) quien procreó nueve hijos (Figura 1), cuatro varones: Leopoldo, uno de ellos, presentó hemorragias desde muy temprana edad y falleció de hemorragia intracraneal a los 31 años de edad, las hijas de la reina victoria transmitieron la enfermedad a los príncipes de Alemania: Frederick, de Rusia: Alexis y de España: Alfonso y Gonzalo.(5)

A pesar de las manifestaciones graves de las hemorragias de los príncipes de las casas reales mencionadas, se desconocía la naturaleza del problema, en la sangre, los episodios de las hemorragias se trataban con reposo, hielo y otras medidas sintomáticas de soporte.(5)

En 1936, Arthur Patek, realizó un descubrimiento al demostrar que el plasma de un individuo sano corregía el tiempo de coagulación del plasma de un paciente con hemofilia y de esta manera, se convivió la idea de un factor anti hemofílico, en el plasma de los individuos sanos.(5)

Numerosos descubrimientos sucedieron en el siglo XX en todos los campos y la hematología no fue ajena a ello. Los estudios de la coagulación por los doctores Arman Quick, Kenneth Brinkhous, Rosemary Biggs, Douglas, Macfarlane, Landell y Wagner, permitieron la caracterización de otras deficiencias de la coagulación, mediante el Tiempo de Protrombina, Tiempo parcial de Tromboplastina y la Generación de Tromboplastina, vigentes hasta la actualidad.(6)

Alfredo Pavlovsky, postuló en 1947, la existencia de dos tipos de hemofilia, al demostrar que el plasma de un paciente con hemofilia acortaba el tiempo de la coagulación del plasma de otro paciente con hemofilia, así en 1952 Rosemary Biggs, Douglas y Mcfarlane informaron una enfermedad diferente a la hemofilia A y la denominaron hemofilia B o Enfermedad de Christmas.(6)

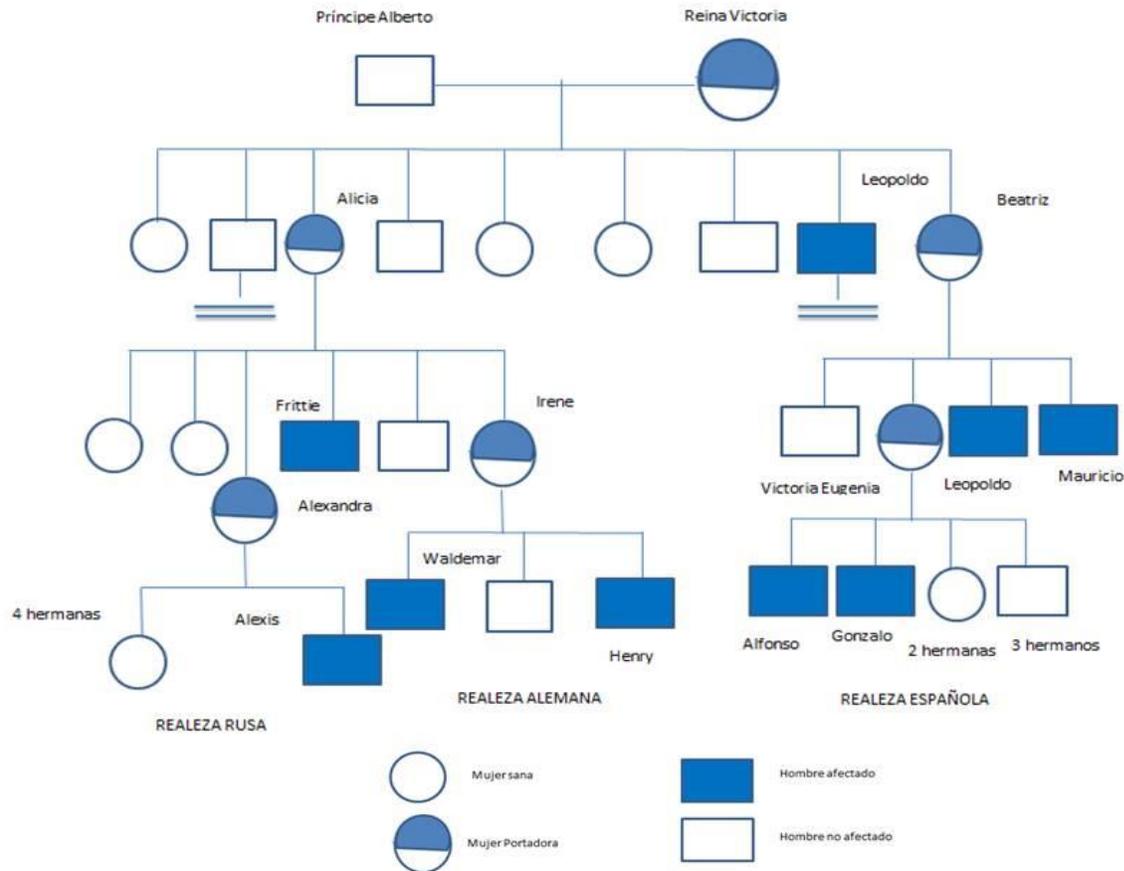


Figura 1. Árbol genealógico de la Reina Victoria

GENÉTICA DE LA HEMOFILIA A

La Hemofilia A es una deficiencia del factor VIII de la coagulación, el cual es un trastorno congénito ligado al cromosoma X. La falta o reducción del FVIII da como resultado la pérdida de la hemostasia normal y se manifiesta con hemorragias espontáneas o inducidas según la gravedad de la enfermedad. En el modelo celular de la coagulación, en la activación, a través de la escisión del dominio B, en presencia de iones de calcio, el FVIIIa y FIXa forman el complejo tenasa, que activa al FX y finalmente conduce a la formación de fibrina a través de la activación de trombina. El fondo genético de la hemofilia está bien caracterizado y existen numerosos defectos genéticos en el gen del factor 8 (F8).(7)

El gen del F8 se encuentra en la porción distal del cromosoma X (Xq28) abarca 186kb y codifica un ARNm de 9kb, consiste en 26 exones y 25 intrones, que van

desde 69 pares de bases a 3,106. Los intrones son de tamaño variable.(7) El intrón 22 es el más grande y es de especial interés ya que la inversión en éste contribuye en la mayoría de las mutaciones, así como también contribuye un importante riesgo genético para el desarrollo de inhibidores.(8)

La inversión del intrón 22, constituye aproximadamente en el 50% de todas las mutaciones para el desarrollo de la Hemofilia A.(7) El mecanismo es la recombinación homóloga entre la secuencia del gen del F8. Durante la meiosis, se produce el cruce de secuencias por lo tanto, se interrumpe la transcripción de la secuencia completa del factor VIII. Aproximadamente del 2 al 5% de los casos severos de hemofilia A transportan la inversión del intrón 1. Las mutaciones de "inversión cruzada" dan como resultado hemofilia severa, y aproximadamente el 20% de estos pacientes son susceptibles de desarrollar inhibidores de anticuerpos que neutralizan la función del coagulante del factor VIII.(9)

Además de la inversión del intrón 22, las mutaciones puntuales también se originan predominantemente en células germinales masculinas debido a las divisiones celulares de por vida en la espermatogénesis, mientras que la deleción grande ocurre más frecuentemente en células germinales femeninas y es causada por eventos de recombinación.(7)

En muchos casos de hemofilia, no hay antecedentes familiares de la enfermedad, y al menos el 30% de los casos de hemofilia son el resultado de mutaciones espontáneas (de novo). La mayoría de estos ocurren en los dinucleótidos CpG en el gen del factor VIII.(9)

La hemofilia A en las mujeres es extremadamente rara, aunque se ha informado de una descendencia femenina afectada de un padre hemofílico y madre portadora. La hemofilia A puede aparecer en mujeres con anomalías cromosómicas X como el síndrome de Turner, mosaicismo cromosómico X y otros defectos del cromosoma X. Si el cromosoma X normal se inactiva desproporcionadamente ("inactivación X desequilibrada") en una mujer portadora, los niveles de Factor VIII pueden ser lo suficientemente bajos como para causar manifestaciones de

sangrado. Por lo general, estas manifestaciones son leves, pero pueden ser graves durante los procedimientos quirúrgicos o después de un trauma significativo.(9)

CLASIFICACION DE LA GRAVEDAD Y PRESENTACION CLINICA DE LA HEMOFILIA A

La gravedad de la Hemofilia se clasifica en base a la actividad del Factor VIII (Cuadro 1).

Gravedad	Nivel de Factor de coagulación	Episodios hemorrágicos
Severa	< 1UI/dl (<0.01 UI/ml) o <1% del valor normal	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos
Moderada	1 a 5 UI/dl(0.01 a 0.05 UI/ml) o 1 a 5% del valor normal	Hemorragias espontáneas ocasionales
		Hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
Leve	5 a 40 UI/dl (0.05 a 0.40 UI/ml) o 5 a < 40% del valor normal	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes.

Cuadro 1. Relación entre la gravedad de las hemorragias y el nivel del factor de coagulación.

El fenotipo hemorrágico guarda relación con el nivel del factor de coagulación. Las hemorragias se pueden presentar desde el inicio de la vida, sin embargo, algunos niños con hemofilia severa podrían no presentar síntomas hemorrágicos hasta que empiezan a caminar o correr. Los pacientes con hemofilia leve pueden ser asintomáticos toda la vida, o sangrar sólo con lesiones severas o en cirugías, y raramente tendrán problema articular; en la hemofilia moderada pueden presentar hemorragia ante lesiones menores, pueden tener manifestaciones con frecuencia variable, se describe aproximadamente 1 vez por mes, y pueden tener alguna articulación afectada; y los pacientes con hemofilia severa pueden tener hemorragias espontáneas, podrían sangrar con frecuencia de 1 a 2 veces por semana, y es característico el daño articular crónico (hemartrosis).(2)

Las hemorragias pueden aparecer en cualquier sitio anatómico (Cuadro 2) y en relación al sitio de sangrado y la intensidad es la gravedad clínica, no obstante la característica distintiva de la enfermedad es el sangrado articular o hemartrosis, ésta es la manifestación más frecuente, corresponde a un 70 a 80% de los eventos hemorrágicos, seguido en frecuencia por hemorragias musculares o de tejidos blandos y menos frecuentes otros sangrados incluyendo sistema nervioso central (Cuadro 3).(2)

Graves	Articulaciones (Hemartrosis)
	Músculos, en especial compartimientos profundos (Iliopsoas, pantorrilla y antebrazo)
Que ponen en riesgo la vida	Intracraneal
	Cuello/garganta
	Gastrointestinal

Cuadro 2. Manifestaciones hemorrágicas de la hemofilia.

Hemartrosis	70 a 80%
Más frecuente en articulaciones bisagra:	
Tobillos, rodillos y codos.	
Menos frecuente en articulaciones esféricas:	
Hombros, muñecas y cadera	
Músculos	10 a 20%
Otras hemorragias importantes	5 a 10%
Sistema Nervioso Central	<5%

Cuadro 3. Frecuencia de las diferentes localizaciones de la hemorragia.

DIAGNOSTICO DE HEMOFILIA A

Es fundamental el diagnóstico temprano y preciso para poder llevar a cabo todas las medidas preventivas y abordaje terapéutico de manera oportuna. Los estudios publicados de forma observacional y las guías publicadas por la Federación Mundial

de Hemofilia, establecen que el diagnóstico de la hemofilia debe efectuarse durante el primer año de vida. El diagnóstico clínico de la enfermedad se establece en base a lo siguiente: Historia familiar de hemofilia y las manifestaciones hemorrágicas características de la enfermedad. En la primera fase deben realizar las pruebas de escrutinio con: Citometría hemática, tiempo de sangrado, tiempo de tromboplastina activada, tiempo de protrombina y tiempo de trombina. La segunda fase, se realiza cuando el tiempo de tromboplastina activada se encuentra prolongado y corrige con plasma fresco congelado, incluye la deficiencia de factor VIII de la coagulación. Los métodos para la determinación de factores deben ser coagulométricos o cromogénicos. La importancia del diagnóstico oportuno radica en la prevención de las complicaciones de la enfermedad mediante el tratamiento eficiente, ya que de lo contrario el riesgo es alto para el desarrollo de complicaciones graves, como la artropatía hemofílica.(2)

TRATAMIENTO

Principios del tratamiento

En la época antes del tratamiento con sustitución de factor, la tasa de mortalidad en la Hemofilia era alta principalmente secundaria a hemorragias intracraneales y otras hemorragias que comprometían la vida, estos pacientes rara vez vivían más de 10 años.(10) El tratamiento de la hemofilia ha mejorado, con un enfoque preventivo y multidisciplinario, actualmente en pacientes que cuentan con un tratamiento eficiente se ha reducido en gran medida la presencia de complicaciones, logrando que puedan tener una buena calidad de vida y desarrollarse de forma prácticamente normal, con un bajo riesgo de discapacidad.(11)

De acuerdo a las guías internacionales, es importante que se realice un expediente clínico completo al momento del diagnóstico para permitir el seguimiento integral. Los principales parámetros que deberían registrarse se presentan en el Cuadro 4. La edad de presentación y la frecuencia de la hemorragia están influidas por la gravedad de la afección. Para los niños en particular, se debe registrar cada

enfermedad infecciosa grave (por ejemplo, varicela o mononucleosis infecciosa), vacunación, alergia, cirugía y tratamiento intensivo.

DATOS DEMOGRAFICOS BASALES DE LA HISTORIA CLINICA
Fecha de nacimiento
Género
Peso
Grupo étnico
Grupo sanguíneo
Historia familiar de: Hemofilia e inhibidores
Diagnóstico de: Tipo de hemofilia y severidad, genética y estado del inhibidor
Edad al momento de:
Diagnóstico de: Tipo de hemofilia y severidad, genética y estado del inhibidor
Primer hemorragia (Fecha específica, tipo y localización)
Primer hemartrosis (Sitio específico y razón)
Primer tratamiento (Tratamiento específico, razón)
Inicio de profilaxis
Historia de transfusión de productos sanguíneos y otros concentrados de factor

Cuadro 4. Manifestaciones hemorrágicas de la hemofilia.

Los objetivos del tratamiento moderno de la hemofilia se basan en la prevención de los eventos hemorrágicos, el tratamiento oportuno de las hemorragias agudas (menos de 2 horas), educación a la familia y al paciente sobre la enfermedad, los cuidados, el diagnóstico y el tratamiento oportuno de las complicaciones. La terapia de sustitución del factor coagulante es clave tanto en la prevención como en tratamiento de los eventos agudos.(11)

Terapia de sustitución de factor deficiente

La Federación Mundial de Hemofilia recomienda enfáticamente el uso de concentrados derivados de plasma sometidos a procesos de inactivación viral o concentrados recombinantes en lugar de crioprecipitados o plasma fresco congelado para el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos hereditarios de la coagulación.(2) Ante la ausencia de un inhibidor, cada unidad de FVIII por kilogramo de peso corporal que se infunda por vía intravenosa elevará el nivel plasmático de

FVIII alrededor de 2 UI/dl. La vida media del FVIII es de 8 a 12 horas aproximadamente.

Las hemorragias en los pacientes con hemofilia pueden producirse en diferentes lugares y cada una requiere un tratamiento específico (Cuadro 5. Como principio general en el caso de una hemorragia interna importante, se deberá controlar la hemoglobina y corregirla mientras que se planifican otras medidas. Las medidas de estabilidad hemodinámica, como el pulso y la presión arterial, se deberán monitorear según lo indicado.(2)

SITIO	%Deseado	Días de tratamiento
Hemartrosis	40 - 60%	1 -2 puede ser más si no hay respuesta
Muscular(Excepto psoas iliaco)	40 - 60%	2-3 o más en caso de requerirlo
Psoas iliaco		
Inicial	80-100%	1-2
Mantenimiento	30-60%	3-5 o más como profilaxis secundaria en fisioterapia
SNC/Cabeza		
Inicial	80-100%	1-7
Mantenimiento	30-60%	8-21
Cuello y garganta		
Inicial	80-100%	1-7
Mantenimiento	50%	8-21
Gastrointestinal		
Inicial	80-100%	1-6
Mantenimiento	50%	7-14
Renal	50%	3-5
Laceración profunda	50%	5-7
Cirugía Mayor		
Preoperatorio	80-100%	
Postoperatorio	60-80%	1-3
	40-60%	4-6
	30-50%	7-14

Cuadro 5. Recomendaciones de la actividad deseada y duración de la administración de Factor VIII según el sitio de hemorragia.

Además del tratamiento de sustitución de factor coagulante es importante llevar a cabo otras medidas terapéuticas de apoyo de acuerdo al sitio de hemorragia y la condición clínica (Cuadro 6). Es muy importante que el paciente y/o la familia tengan el conocimiento sobre la enfermedad para el inicio en casa del tratamiento de manera oportuna, y acudir a un centro de atención cuando la situación lo amerite.(2)

Situación clínica	Medidas terapéuticas
Hemartrosis	Aplicación de hielo, compresión, manejo del dolor, movilización de la articulación en cuanto remita el dolor e iniciar rehabilitación. En caso de hemorragia severa puede requerir artrocentesis. Si no remite en 48 a 72 hrs se requiere estudiar presencia de inhibidores.
Muscular (Excepto psoas ilíaco)	Vigilancia de compromiso neurovascular
Psoas ilíaco	Hospitalización, estudio de imagen (Uso TAC, antiinflamatorio esteroide, reposo, fisioterapia posterior a la recuperación.
SNC/Trauma de cráneo	Emergencia médica, iniciar tratamiento antes de evaluar, hospitalización, TAC craneal, vigilar el estado neurológico, tratamiento de soporte para TCE
Cuello y garganta	Administrar tratamiento antes de evaluar, hospitalización, vigilar vía respiratorio y compromiso vascular y hemodinámico, valorar tratamiento antibiótico.
Gastrointestinal	Puede requerir hospitalización, vigilar estado hemodinámico, estudiar y tratar la causa de la hemorragia, ácido épsilon aminocaproico o ácido tranexámico.
Renal	No utilizar antifibrinolíticos, reposo, hidratación en caso de hemorragia intensa, evaluación por urología.
Laceración profunda	Limpieza de la herida, presión local, sutura. El retiro de la sutura puede requerir dosis adicional de factor.

Hemorragia o trauma ocular	Primero administrar factor y después evaluar. Valoración por Oftalmología.
Hemorragia oral	En hemofilia A, puede controlarse el sangrado con ácido épsilos aminocaproico o tranexámico, solos, o en combinación con el factor. También puede ayudar la aplicación de estos agentes en formulación de enjuague bucal. Evite tragar sangre. Puede ayudar el hielo local.
Epistaxis	Usualmente no se requiere factor a menos que la hemorragia sea grave. Colocar la cabeza hacia delante, no tragar sangre, presión firme sobre la parte carnosa de la nariz con una gasa humedecida en agua helada por 20 minutos o más. Puede requerir valoración por Otorrinolaringología. Pueden ser útiles los antifibrinolíticos. Pueden ser prevenibles manteniendo un nivel de humedad de la mucosa mediante geles o aerosoles salinos.
Hemorragia de tejidos blandos	En la mayoría de los casos la terapia de reemplazo no es necesaria. Aplicación de presión firme. Hielo local. Evaluar la gravedad de la hemorragia y descartar compromiso neurovascular. En hemorragia compartimental abierta puede haber hemorragia severa, requiere tratamiento sustitutivo de factor.

Cuadro 6. Recomendaciones en situaciones especiales

PROFILAXIS EN LA HEMOFILIA

El tratamiento moderno con los concentrados liofilizados de los factores VIII y IX (1970), mejoró de manera muy importante el tratamiento y la calidad de vida de las personas con hemofilia ya que el manejo de los concentrados liofilizados permitió el tratamiento en la casa y dio inicio a la Profilaxis iniciada por Suecia. Con el auge del desarrollo tecnológico en 1970 y 1980, que permitieron la producción de

los concentrados liofilizados de FVIII de mediana y alta pureza, recibieron profilaxis en la casa, todas las personas con hemofilia de los países desarrollados.(12)

La profilaxis ha sido recomendada por la Organización Mundial de la Salud y La Federación Internacional de la Hemofilia desde 1994, la cual se define como la administración de factor deficiente antes de la presencia y prevención de hemorragias.

El paciente pediátrico con hemofilia de reciente diagnóstico, debe iniciar a la brevedad tratamiento profiláctico, ya que recientemente se ha documentado el beneficio de este programa al limitar las complicaciones articulares y mejorar la calidad de vida.(4)

La clave de esta modalidad de tratamiento es mantener un nivel de actividad constante del factor coagulante superior a 1%, que cambia la severidad de la presentación clínica; se clasifica en primaria, secundaria y terciaria, de acuerdo a la presencia previa de sangrado, o daño articular.(4)

La profilaxis primaria es el tratamiento ideal, ya que esta consiste en la administración regular y continua que comienza a aplicarse ante la ausencia de una enfermedad articular osteo-cartilaginosa documentada, determinada mediante un examen físico y/o estudios con imágenes, y antes de que exista evidencia clínica de una segunda hemorragia en alguna articulación grande, a partir de los 3 años.(2) Las publicaciones más recientes señalan que la profilaxis debe iniciarse a más tardar inmediatamente o poco después de la primera hemorragia articular o muscular, con la edad media de algunas revisiones de 1 año 3 meses, ya que disminuye el riesgo de complicación esqueléticas y por consiguiente una mejor calidad de vida.(13)

La profilaxis secundaria es el tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse después de que se han producido 2 o más hemorragias en alguna articulación grande y antes del inicio de una enfermedad articular documentado mediante un examen físico y estudios con imágenes.(2)

La profilaxis terciaria es el 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.(2)

Existen distintos regímenes para inicio de profilaxis, varían de acuerdo al programa de cada país o de cada institución de salud.

- El protocolo de Malmö: 25 a 40 UI/kg por dosis administrada 3 veces por semana a los pacientes con hemofilia A
- El protocolo de Utrecht: 15 a 30 UI/kg por dosis administrada 3 veces por semana a los pacientes con hemofilia A, y 2 veces por semana a los pacientes con hemofilia B.

Sin embargo, se siguen muchos otros protocolos de profilaxis, incluso dentro de un mismo país, por lo que no se ha definido el régimen ideal. El protocolo deberá ser lo más individualizado posible, en función de la edad, el acceso venoso, el fenotipo hemorrágico, la actividad y la disponibilidad de concentrados de factor de coagulación, con el objetivo de iniciar oportunamente para evitar daño articular y otorgar mejor calidad a los pacientes con hemofilia.(14)

COMPLICACIONES DE LA HEMOFILIA

Desarrollo de inhibidores

El desarrollo de inhibidores se considera la complicación más grave de la hemofilia, y es consecuencia de la administración de factor coagulante exógeno que genera algún estímulo antigénico de la producción de anticuerpos anti FVIII o FIX, son anticuerpos tipo IgG que neutralizan la actividad coagulante de los factores. Se presentan en mayor frecuencia en hemofilia A con una incidencia de 10 a 30% para hemofilia A grave y del 5 al 10% de leve a moderada.(2)

Complicaciones infecciosas

La aparición y transmisión del Virus de Inmunodeficiencia Humana, Virus de Hepatitis B y C, a través de productos de factor de coagulación causó una alta

mortalidad en las personas con hemofilia en la década del 80 y principios de los años 90. Muchos estudios realizados en todo el mundo indican que la transmisión de VIH, VHB y VHC a través de concentrados de factor se ha erradicado casi por completo. Esto es el resultado de la implementación de varias medidas de mitigación de riesgos, que incluyen la selección cuidadosa de los donantes y el análisis del plasma, medidas virucidas efectivas en el proceso de fabricación y avances en tecnologías de diagnóstico sensibles para la detección de diferentes patógenos. En las últimas dos décadas se han adoptado concentrados de factor recombinantes, en particular en los países desarrollados. El nuevo reto son las infecciones emergentes y reemergentes, muchas de las cuales no responden a las medidas actuales de disminución del riesgo, como los virus sin envoltura lipídica y los priones para los cuales el diagnóstico y los métodos de eliminación todavía son un desafío. Como parte del programa de hemovigilancia, todas las personas con hemofilia que son tratadas con productos derivados de plasma no sometidos adecuadamente a procesos de inactivación viral deben realizarse una prueba de detección de VIH al menos una vez cada 6 a 12 meses y siempre que esté clínicamente indicado.(2)

Complicaciones músculo esqueléticas

Los sitios más comunes de sangrado en hemofilia son las articulaciones. Las complicaciones músculo esqueléticas más comunes son la ***sinovitis crónica y artropatía hemofílica***, con menor frecuencia pueden aparecer pseudotumores en relación a hemorragia muscular adyacente a un hueso largo, y aunque no son frecuentes también pueden presentar fracturas.(2)

En el niño con hemofilia severa el primer episodio de hemartrosis ocurre a la edad en que empieza a gatear o caminar, generalmente antes de los dos años de edad. Los eventos de hemartrosis en pacientes con hemofilia suelen ser espontáneos o secundarios a traumatismos menores, lo que depende de la edad y del grado de deficiencia del factor. Un episodio de hemartrosis aislado tiene pocos efectos en el cartilago articular; sin embargo, los episodios de repetición (como se observa en

estos pacientes) causan sinovitis importante que evolucionará a daño articular y secuelas, como la osteoartritis degenerativa.(15)

El sangrado intraarticular afecta directamente el metabolismo de los condrocitos, lo que lleva a la proliferación. Los episodios de hemorragia ocurren con mayor frecuencia en articulaciones sinoviales grandes, como el codo, la rodilla y el tobillo. Menos frecuentes son articulaciones multiaxiales como hombro y cadera.(16) Desde el inicio de la profilaxis se redujó considerablemente la aparición de episodios de hemorragia articular (30-50%). La artropatía hemofílica es la principal causa de morbilidad en los pacientes con hemofilia.(16)

La fisiopatología de la artropatía hemofílica no ha sido completamente comprendida, sin embargo la presencia de sangre extravasada en la articulación es el desencadenante de la inflamación (Figura 2.) Incluye la acción de múltiples células del sistema inmunitario, como granulocitos, monocitos y linfocitos, desencadenando una respuesta inmune mediante su activación y secreción de mediadores inflamatorios. La sangre no es un elemento normal del fluido sinovial. Cuando hay una hemorragia intra-articular, la membrana sinovial debe eliminar de la articulación los metabolitos. El hierro actúa como un potente estímulo para las células sinoviales, provocando una reacción inflamatoria. (16)

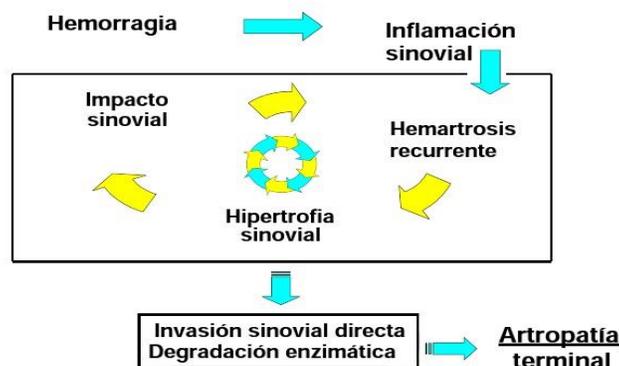


Figura 2. Fisiopatogenia de Artropatía Hemofílica

La sangre intraarticular ejerce un efecto directo sobre el cartílago articular, como resultado de la formación catalizada por hierro de metabolitos de oxígeno

destruyentes (que resulta en la muerte de condrocitos), y posteriormente afecta la membrana sinovial, desencadenando la deposición de hemosiderina y una inducción de respuesta inflamatoria.(17)

Una membrana sinovial normal es capaz de reabsorber los productos derivados de la sangre después de un caso aislado de hemartrosis aguda. Por consiguiente, las hemorragias articulares aisladas ocurridas durante la infancia temprana generalmente solo causan cambios sinoviales inflamatorios no específicos y transitorios. Sin embargo, cuando en un período de unas semanas hay hemorragias repetidas en una misma articulación, la cantidad de productos derivados de la sangre rebasa la capacidad de la membrana sinovial para absorberlos y transportarlos al sistema central de circulación. Las células sinoviales fagocíticas están cargadas con hemosiderina impregnada de hierro. En consecuencia, la membrana sinovial se inflama de manera crónica, con el subsiguiente incremento de volumen (hipertrofia sinovial). El tejido sinovial requiere mayor flujo sanguíneo para poder eliminar los restos de sangre de la articulación, entonces se desarrolla una amplia red capilar bajo la membrana sinovial hipertrofiada, con sinusoides venosos dilatados (hipervascularidad). Cuando estos cambios han ocurrido, el tejido sinovial es más propenso al impacto entre las superficies articulares, incrementando la posibilidad de nuevos episodios hemorrágicos. Entonces se establece un ciclo vicioso de hemartrosis-sinovitis-hemartrosis que se perpetúa a sí mismo. Por lo general, este círculo vicioso no se alivia por sí solo. Cuando se ha llegado a esta etapa de la sinovitis crónica, los mecanismos químicos y enzimáticos desempeñan un papel importante en la destrucción del cartílago articular y esto podría llevar a la degeneración progresiva de la articulación. A esta etapa de degeneración se le denomina artropatía hemofílica.(15)

Los tejidos periarticulares también son sensibles a la inflamación y a la actividad de las citocinas, especialmente la membrana sinovial o sus células endoteliales vasculares, que se convierten en un reservorio potencialmente dinámico de células y mediadores que participan en una inflamación después de la activación de vías intracelulares que propagan una respuesta inflamatoria.

Actualmente, interleucina 1 beta (IL-1 β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina 6 (IL-6) son los mejores descritos citoquinas que participan en la patogénesis de HA.(16). El TNF-a es una citocina con acción proinflamatoria, clave en la inflamación crónica la cual participa en la destrucción del cartílago por la inducción de síntesis de metalopreinasas (MMPs), capaces de degradar el colágeno y otros componentes de la matriz extracelular del cartílago. El TNF-a amplifica la respuesta inflamatoria y el efecto patogénico con la producción de IL-1, importante en el proceso inflamatorio que lleva al desarrollo de la sinovitis hipertrófica y destrucción óseo-cartilaginosa.(16)

Evaluación de la artropatía hemofílica

La evaluación clínica de las articulaciones: marcha, movimiento, tono muscular, nivel funcional de discapacidad, dolor e hinchazón debe realizarse para ayudar en el diagnóstico de sinovitis y para guiar las decisiones de tratamiento. El examen clínico y la radiografía simple se han utilizado para diagnosticar la artropatía hemofílica. Las radiografías demuestran el daño avanzado en el hueso como sobre crecimiento epifisario, estrechamiento del espacio articular, y osteoporosis, pero tienen poca sensibilidad en demostrando los cambios tempranos en los tejidos blandos que ocurren antes daño irreversible del cartílago.(18)

La ecografía tiene una efectividad limitada para evaluar las estructuras óseas internas y las áreas profundas de las articulaciones. La ecografía no refleja la esclerosis subcondral, los quistes óseos o los cambios estructurales en la porción central de la articulación, la resonancia magnética proporciona información sobre toda la patología de la sinovial, el cartílago articular y el hueso, y es útil para la detección temprana de la patología articular, sin embargo es muy costosa, y los niños pequeños requieren sedación.(19)

Existen varias puntuaciones específicas para hemofilia que permiten valorar la función y disfunción de las articulaciones, incluyendo las actividades y la participación. Pueden mencionarse las siguientes:

- Para valorar la disfunción:
 - Valoración clínica: *WFH Physical Examination Score* (Puntuación para exámenes físicos de la FMH, (conocida como Puntaje Gilbert) y *Hemophilia Joint Health Score (HJHS)* (Puntaje de salud articular para personas con hemofilia).
 - Valoración radiológica: Puntaje de Petterson en radiografía simple, Puntaje de imágenes por resonancia magnética (IRM) y Puntaje de ultrasonido.
 - Valoración de actividades: *Haemophilia Activities List (HAL)* (Lista de Actividades para personas con hemofilia), *Paediatric Haemophilia Activities List (PedHAL)* (Lista pediátrica de actividades para niños con hemofilia), *Functional Independence Score in Hemophilia (FISH)* (Puntaje de independencia funcional de personas con hemofilia).(20)
- Para valorar la calidad de vida relacionada con la salud: *HaemoQol*, *Canadian Hemophilia Outcomes: Kids' Life Assessment Tool [CHO-KLAT]*(2)

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON HEMOFILIA EN PROFILAXIS

Se recomienda contar con un registro completo de:

- a) Número de hemorragias, naturaleza, causa (espontánea o traumática) y localización.
- b) Número de días de ausentismo escolar y de inactividad física
- c) Calendario de días de aplicación y dosis utilizada de la profilaxis.
- d) Número y cantidad de tratamiento adicionales (concentrados aplicados fuera de la profilaxis)(21).

El examen físico debe seguir un protocolo, utilizando una escala de valoración articular que se pueda detectar temporalmente la artropatía hemofílica y evaluar su progresión. En los pacientes con profilaxis se deben realizar estudios de imagen cuando haya una indicación clínica específica. Considerar ultrasonografía, resonancia y rayos x. Se recomienda medir la calidad de vida por medio de

cuestionarios validados. Todo paciente con hemofilia debe ser derivado oportunamente (después del primer año de vida) al servicio de medicina física y rehabilitación u ortopedia para detección temprana de alteraciones musculoesqueléticas, así como educación sobre ejercicios de fortalecimiento muscular.(22)

SITUACION DE LA HEMOFILIA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA UMAE CMNO

El Hospital de Pediatría UMAE CMNO es un hospital de referencia de tercer nivel, el cual cuenta con 140 pacientes de Hemofilia, 119 pacientes con Hemofilia A, 21 con Hemofilia B. En los últimos años ha mejorado el programa de atención de la hemofilia y contamos con programa de profilaxis desde el 2007. De nuestro universo de pacientes con Hemofilia A, 16 pacientes se encuentran en profilaxis primaria y 48 en profilaxis secundaria.

Existen estudios realizados en nuestra población de Hemofilia del Hospital de Pediatría UMAE CMNO.

En el 2010, se realizó un estudio transversal donde se aplicó el instrumento de Puntaje de Independencia Funcional en Hemofilia (FISH), publicado en la revista ***Pediatr Blood Cancer 2010***, en el que el objetivo era determinar si el FISH era útil para evaluar pacientes con Hemofilia leve y moderada. Se incluyeron 60 pacientes con Hemofilia, con tratamiento a demanda, se excluyeron aquellos que presentaron episodios de sangrado 2 semanas antes del estudio, solo 1 evaluador realizó el estudio. Cada paciente fue evaluado para las 7 actividades en 3 categorías. Autocuidado (Aseo y comer, baño y vestimenta), Transferencia (Silla y piso) y Movilidad (Caminar y escalar), cada actividad en una escala del 1 al 4, de la cual dependía la cantidad de asistencia necesaria para realizar dicha actividad. Un puntaje total de 7 para peor y 28 mejor función. En los resultados se encontraron 57 pacientes (95%) con Hemofilia A y 3 pacientes (5%) con Hemofilia B. Una edad media de 10.9 años con una media de FISH 25.8. De los cuales 39 pacientes (65%) podían realizar independientes las 7 actividades, 14 pacientes (23%) realizaban las actividades con ayuda o asistencia, sin embargo con leve dolor, 7 pacientes (12%) necesitaban asistencia parcial. Las tareas con menor porcentaje fueron ponerse en

cuclillas, caminar y escalar, siendo esta la actividad con menor puntaje. En comparación con el grupo sano de 30 pacientes donde se obtuvo un puntaje de 28, no hubo relación con los pacientes de Hemofilia leve (25%). Sin embargo en los pacientes con Hemofilia moderada el puntaje fue de 26.27+- 2.54 y los pacientes con Hemofilia severa un puntaje de 24. Como conclusión se observó que los pacientes con Hemofilia leve, moderada y severa demuestran una disminución significativa de la función de acuerdo a la severidad de la Hemofilia.(23)

El siguiente estudio fue publicado en Diciembre del 2011 en la revista ***Haemophilia*** donde se observó la relación de trombofilia y el desarrollo de artropatía hemofílica. Se incluyeron 50 pacientes de Hemofilia, al 74% se les realizó valoración del índice de daño articular, 36% se les realizó resonancia magnética nuclear bilateral de la rodilla y se estudiaron los marcadores genéticos: FVLeiden, FII20210, MTHFR C677T Y A1298C (Protrombóticos, tendencia hemorrágica), TNF a-308 A/G, -238 AG (Proinflamatorios) VNTR il-1m+2 (Antiinflamatorios) y CS1 (estructurales de cartílafo). Encontrando que el genotipo 677TT de la enzima MTHFR se relaciona con niveles bajos de actividad coagulante y con un mayor número de articulaciones afectadas.(24)

Posteriormente en Febrero del 2014 se realizó un estudio para valorar la efectividad y seguridad de la sinoviortesis química con oxitetraciclina en niños y adolescentes con hemofilia y hemartrosis recurrentes, fue un estudio retrospectivo en el que se observaron 23 articulaciones de 13 pacientes, con un seguimiento de 3 a 8 meses donde se observó disminución significativa del número de hemorragias mensual post-tratamiento ($p<0.001$), disminución del requerimiento de terapia de reemplazo a demanda ($p<0.001$) y el puntaje medido por instrumento clínico disminuyó significativamente ($p<0.001$), reflejando mejoría en la función articular.(25)

No existen antecedentes sobre la evaluación de la actividad física de los pacientes posterior al inicio de profilaxis.

ANTECEDENTES

Existen guías internacionales en las que se establece la importancia de evaluar la función, actividad y calidad de vida de los pacientes con Hemofilia. Por lo que aplicar dichos instrumentos en todos los pacientes nos ayuda a valorar la respuesta al tratamiento.

Por ejemplo el *Paediatric Haemophilia Activities List (PedHAL)* (Lista pediátrica de actividades para niños con Hemofilia), es un instrumento modificado del HAL (2004), el primer antecedente de este instrumento, fue un estudio realizado en el 2010, publicado en la revista *Haemophilia*, en el cual el objetivo fue adaptar el HAL para niños con hemofilia. La versión fue evaluada por personal de salud especialista en Hemofilia, el paciente y los padres. El estudio consto de 3 fases, en el que se incluyeron preguntas de otros dos cuestionarios validados (CHAQ Y ASK). Una prueba piloto se realizó en 32 niños, 26 pacientes con Hemofilia A y 6 pacientes con Hemofilia B, de los cuales la mediana de edad fue 8.9 años. 24 niños con Hemofilia severa y 8 leve, todos los pacientes con Hemofilia severa recibían tratamiento profiláctico y los pacientes con Hemofilia leve con tratamiento a demanda, con un tiempo de aplicación de 10 minutos. Se mostró adecuada validación de la construcción, reproducibilidad y congruencia entre padres e hijos. En general se obtuvo un puntaje alto con una media de 95 (69-100). Para los niños media de 97 y para niños menores de 8 años la cual fue aplicada a los padres fue de 93.(20)

El siguiente artículo fue publicado en la revista *Haemophilia* en el 2013. En el cual se establecieron dos objetivos: 1) Estudiar la validez de la construcción, reproducibilidad y sensibilidad del PedHAL y 2) Aumentar la visión del estado funcional de los niños Romanos con Hemofilia quienes no reciben tratamiento profiláctico. Se hizo un estudio prospectivo, en el centro de Rehabilitación Buzias, en Rumania. Se incluyeron pacientes hemofilias A y B, edad de 4 a 18 años, con o sin inhibidor. Excluyendo aquellos que no tenían acompañante o familiar o aquellos que no tenían conocimiento suficiente. La validez de la construcción del PedHAL

fue evaluada por pruebas concurrente con medidas objetivas y subjetivas de funcionalidad física y habilidad funcional.

La sensibilidad a la rehabilitación se determinó mediante HJHS y PedHAL. Participó un total de 29 pacientes, 25 pacientes con Hemofilia severa y 4 moderada. La edad media fue de 13.2, con una puntuación media del PedHAL de 83.5. Se hizo correlación entre PedHAL y HJHS resultando moderadamente negativa ($\rho=-0.59$) y positiva con FISH ($\rho=0.65$). (26)

Como conclusión se determinó una adecuada validez de construcción de dicho instrumento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN

La Hemofilia A es uno de los trastornos genéticos hereditarios más frecuentes debidos a la deficiencia del Factor VIII. Las personas que presentan los padecimientos tienen como la principal manifestación clínica sangrados en cualquier sitio del cuerpo, preferentemente en articulaciones, y siendo las principales afectadas, las articulaciones mayores como rodillas, codos y tobillos (por orden de frecuencia). Con el paso del tiempo, sin un tratamiento oportuno y eficaz, las articulaciones afectadas pueden desarrollar un proceso de sinovitis crónica, con lo que tendrán mayor riesgo de sangrado, mayor inflamación y evolucionar a la artropatía hemofílica.

El tratamiento integral de la hemofilia incluye la administración del factor deficiente de manera profiláctica así como una evaluación funcional y de actividad física para valorar ajustes en el tratamiento y/o apoyo de especialistas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

MAGNITUD

El Hospital de Pediatría UMAE CMNO cuenta con una gran población de pacientes con hemofilia, por ser centro de referencia, es importante evaluar el grado de actividad física en los pacientes con Hemofilia A que iniciaron de manera oportuna el tratamiento profiláctico para continuar con dicho tratamiento y mejorar esquemas de tratamiento así como implementar en aquellos pacientes que no se encuentran en profilaxis.

TRASCENDENCIA

PedHAL es un instrumento que se ha empezado a utilizar en los pacientes con Hemofilia, el cual es una herramienta accesible, no costosa y útil para determinar el grado de actividad de física en los pacientes en profilaxis, para así demostrar el beneficio de iniciar tratamiento profilaxis temprano.

FACTIBILIDAD

La UMAE Pediatría del CMNO, actualmente es considerada como un centro adecuado para el tratamiento de la hemofilia, ya que se cuenta con el servicio de Hematología así como el recurso del tratamiento profiláctico para realizar la exploración clínica, determinar el índice de daño articular, y valorar la actividad física de los pacientes con Hemofilia A en profilaxis.

VULNERABILIDAD

Tamaño pequeño de la muestra, expedientes incompletos en la recopilación de datos laboratoriales.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el grado de actividad física de los pacientes con Hemofilia A en profilaxis del Hospital de Pediatría UMAE CMNO?

HIPÓTESIS:

Los pacientes con Hemofilia A en profilaxis presentan menor daño articular y una mayor actividad física.

OBJETIVOS:

General:

Evaluar el grado de actividad física en los pacientes con Hemofilia A en profilaxis.

Específicos:

- Analizar las características socio-demográficas de los pacientes con Hemofilia A en profilaxis.
- Determinar el régimen profiláctico de los pacientes con Hemofilia A
- Evaluar el fenotipo hemorrágico de los pacientes con Hemofilia A en profilaxis mediante cuestionario indirecto.
- Evaluar el daño clínico articular mediante la escala de Índice de daño articular a los pacientes con Hemofilia A en profilaxis.

- Determinar el grado de actividad física mediante PedHAL
- Evaluar el grado de actividad física mediante PedHAL y la relación con la severidad de Hemofilia A.
- Determinar la relación entre el grado de actividad física y el índice de daño articular en los pacientes con Hemofilia A en profilaxis.
- Determinar la relación entre el grado de actividad física y el puntaje de independencia funcional en los pacientes con Hemofilia A en profilaxis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Transversal.

Universo de estudio: Pacientes con Hemofilia A en profilaxis del Hospital de Pediatría UMAE CMNO

Población de estudio:

Población pediátrica con diagnóstico de Hemofilia A, en profilaxis con Factor VIII.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con Hemofilia A en profilaxis con Factor VIII sin inhibidor.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con Hemofilia A que no autoricen el consentimiento informado para la aplicación del instrumento

Tamaño de la muestra:

- No se realizará un cálculo muestral ya que se hará por conveniencia en tiempo estipulado incluyendo a todos los pacientes con Hemofilia A que cumplan con los criterios requeridos.
- Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable dependiente:

- Grado de actividad física en los pacientes con Hemofilia A

Variables independientes:

- Edad
- Peso
- Gravedad de Hemofilia
- Índice de daño articular
- Fenotipo hemorrágico
- Régimen profiláctico utilizado
- Años en profilaxis
- Grado de independencia funcional

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Descripción	Tipo de Variable	Escala de medición	Prueba estadística
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Cuantitativa discreta	Años	Media o medianas y DE o rangos.
Peso	Cantidad de masa del cuerpo humano.	Cuantitativa continua	Kilogramos	Media o medianas y DE o rangos.
Severidad de la Hemofilia A	Característica basada en la actividad del Factor VIII	Cualitativa ordinal	Leve, moderada y severa.	Chi cuadrada o exacta de Fisher
Índice de daño articular	Puntaje obtenido de acuerdo a exploración física	Cuantitativa discreta	Puntaje HJHS	Media o medianas y DE o rangos.
Fenotipo hemorrágico	Cantidad de sangrados en determinado tiempo.	Cuantitativa discreta	Número de sangrados	Chi cuadrada o exacta de Fisher
Régimen profiláctico utilizado	Tipo de esquema de profilaxis en cantidad de factor utilizada en los pacientes.	Cuantitativa discreta	Unidades por kilogramo	Media o medianas y DE o rangos.
Años en profilaxis	Tiempo desde que se inició profilaxis con Factor VIII.	Cuantitativa discreta	Años, meses, días.	Media o medianas y DE o rangos.
Grado de independencia funcional	Puntaje obtenido de acuerdo a escala de funcionalidad.	Cuantitativa discreta	Puntaje FISH	Media o medianas y DE o rangos.

DESARROLLO DEL PROYECTO

A través de la consulta externa del Servicio de Hematología se realizó la base de datos de los pacientes con Hemofilia A sin inhibidor en profilaxis primaria, secundaria y terciaria, se revisó expediente para obtener datos y se citó al paciente acompañado de padre o madre, para solicitar su consentimiento informado. Previa autorización se procedió a realizar la exploración física del paciente y aplicar el instrumento clínico de daño articular (Anexo 1), el cual consiste en 9 elementos con opción múltiple, 7 de éstos se basan en la exploración física la cual se realizó por médico rehabilitador, utilizando el goniómetro y los otros 2 elementos evaluarán el dolor y el fenotipo hemorrágico, se interrogarán de manera guiada por el Hematólogo. Posteriormente se citó al paciente en consultorio de Hematología para aplicar el cuestionario PedHAL, el cual consta de 53 preguntas de opción múltiple respecto a actividades de la vida diaria, donde evalúa las extremidades inferiores y superiores, fue aplicado por el Hematólogo a pacientes mayores de 8 años y para menores de esta edad se interrogará de manera guiada con el familiar, así como se aplicó el instrumento para determinar la independencia funcional, *FISH*, el cual expone 7 actividades de la vida diaria con 4 opciones en base a su grado de independencia, desde incapacidad para realizarlo hasta realizar la actividad sin ayuda.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos se capturarán en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel 2010. Los resultados se analizaron mediante el programa estadístico SPSS versión 23 para Windows y los resultados se presentarán en tablas y gráficos.

Estadística descriptiva: Para las variables cuantitativas, se determinó el valor media y DE o mediana y rangos, de acuerdo con la distribución de los datos. Para las variables cualitativas, se determinaron frecuencias y porcentajes.

Estadística inferencial: Para variables cuantitativas se realizaron correlaciones con la prueba de rho Spearman por la distribución libre de los datos.

ASPECTOS ÉTICOS:

Con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se dio cumplimiento a los artículos 13 y 14, del título segundo y de acuerdo con el artículo 17 de la misma ley. Se consideró un estudio con riesgo mínimo por lo que requirió consentimiento informado firmado por el padre o tutor del menor. Se respetó la confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes.

El estudio se elaboró bajo los lineamientos internacionales de investigación establecidos en la declaración de Helsinki Finlandia en 1969 y sus actualizaciones; de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Se explicó a los padres la importancia del estudio, los procedimientos y al estar de acuerdo se le dió a firmar el consentimiento informado.

El protocolo fue sometido al Comité local de Investigación y al Comité Local de ética en investigación de la UAME HP del CMNO para su evaluación y registro, siendo aprobado con folio R-2018-1302-067.

RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS.

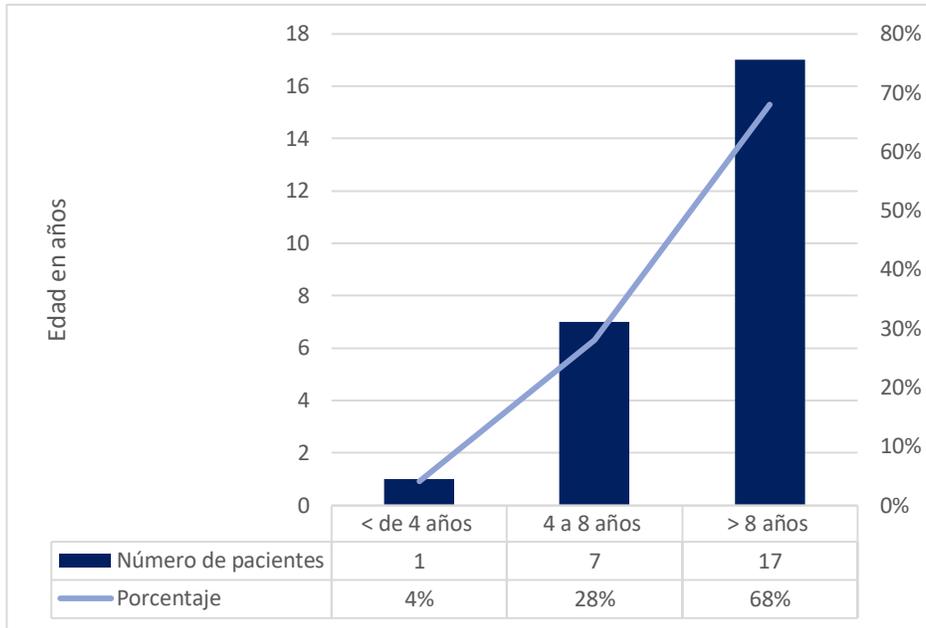
La UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente cuenta con el servicio de Hematología para obtener la base datos de los pacientes con Hemofilia A en profilaxis, así como el servicio de Hematología para aplicar los instrumentos y el servicio de Rehabilitación para determinar el índice de daño articular de los pacientes con Hemofilia A en profilaxis. El equipo de trabajo con todos los investigadores está capacitado para realizar el análisis de datos y para organizar el manuscrito final.

RESULTADOS

A) Datos generales

Se evaluaron 25 pacientes con Hemofilia A en profilaxis del universo total de 39 pacientes en profilaxis que acuden mensualmente al Hospital de Pediatría UMAE CMNO. El estudio se llevó a cabo de Enero a Febrero del 2019, se citaron los pacientes en el consultorio de Hematología para posteriormente explicar el estudio. Se solicitó autorización por parte de los padres o tutores firmando consentimiento informado, al aceptar se procedió al interrogatorio directo y la aplicación de los instrumentos clínicos, FIHS, HJHS y PedHAL.

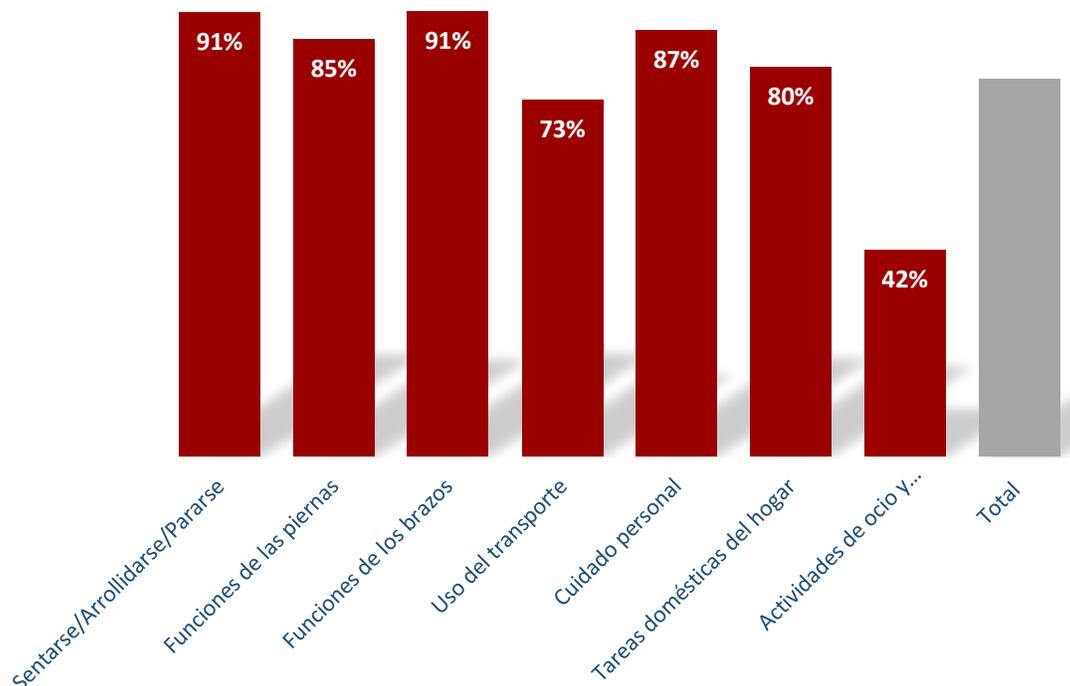
Todos los pacientes fueron pacientes con Hemofilia A grave con una actividad $<1\%$ de Factor VIII. La mediana de edad de los pacientes fue de 10 años (1.11 a 13.6) (Gráfica 1). Se interrogó sobre el inicio de la profilaxis y de acuerdo al interrogatorio y exploración física de articulaciones, donde 8 pacientes se encuentran en profilaxis primaria, 15 pacientes en profilaxis secundaria y 2 pacientes en profilaxis terciaria. La frecuencia de la profilaxis fue en un 68% 2 veces por semana con 17 pacientes, 1 vez por semana en un 5 (20%) y 3 pacientes (12%) 3 veces por semana. La dosis media utilizada en los pacientes fue de 20ui/kg/día (10.6 a 30ui/kg/dosis). El 40% de los pacientes presentaron artropatía hemofílica clínica evidente, con la articulación más dañada el codo derecho con un 46% y la menos dañada tobillo derecho con 0%. Se interrogó sobre el último episodio de hemartrosis en el cual 7 pacientes (28%), lo presentó en el último mes, 24% lo presentaron de 1 mes a 6 meses, 6 meses a un 1 año y más de 1 año cada uno con 6 pacientes.



Gráfica 1.

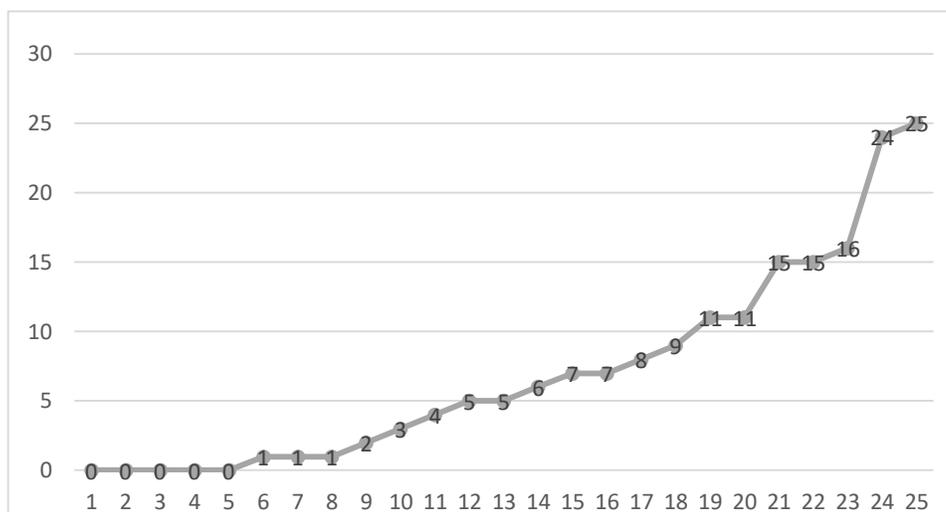
B) Grado de actividad física en los pacientes con Hemofilia A en profilaxis (Puntuación PedHAL), Salud articular (HJHS) y Puntaje de independencia funcional (FISH)

Se aplicó el instrumento a padres e hijos con una duración de aproximadamente 15 a 20 minutos. Los pacientes menores de 8 años con ayuda de sus padres, y aquellos pacientes lo realizaron solos. Se obtuvo una mediana de 79% de puntaje total con un rango de 58.8 a 93%. Los dominios con mayor puntuación fueron autocuidado con una mediana 100% (22-100) y funciones de los brazos con una mediana de 96%(55-100) y los dominios con menor puntaje fueron uso del transporte y actividades de ocio y deportes con 66%(33-100) y 39%(0-90) respectivamente (Gráfica 2). Se obtuvo una mediana de 13.5% (0-35) de ítems con respuesta *No Aplica* donde el mayor fue de 35% de ítems no contestados.



Gráfica 2.

Se obtuvo una puntuación mediana de HJHS de 5 con rango de 0 a 25, en el que la articulación más dañada fue codo derecho. En cuanto a la puntuación de FISH se excluyó a un paciente ya que presentaba edad menor a 4 años, se obtuvo una mediana de 32 con un rango de 26 a 32, donde el dominio con mayor puntaje fue locomoción con 32 en todos los pacientes. (Gráfica 3)



Gráfica 3.

El puntaje total del PedHAL se correlacionó con cada una de las variables del cuestionario así como con el índice de daño articular y la actividad del factor. Donde el valor de p , < 0.05 son significativos.

No se observó correlación entre el PedHAL con el Puntaje de HJHS (-.250) ni con la actividad de Factor VIII (-0.11). (Tabla 1)

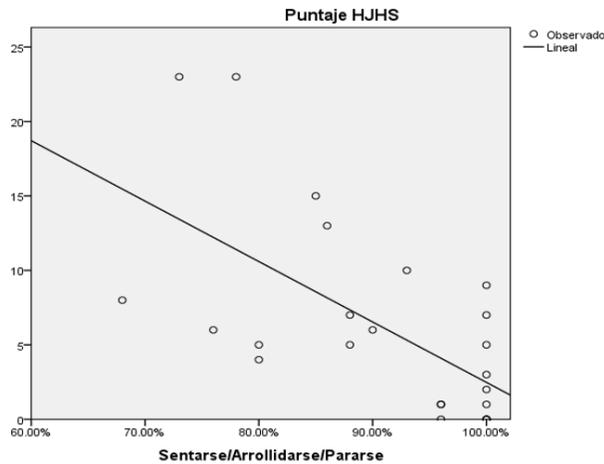
		Tareas									
		PedHAL Total	Sentarse/Arrojarse/Pararse	Funciones de las piernas	Funciones de los brazos	Uso del transporte	Cuidado personal	domésticas del hogar	Actividades de ocio y deportes	Puntaje HJHS	Act. Factor
PedHAL Total	Coefficiente de correlación	1	0.405	0.645	0.371	0.253	0.777	0.603	0.425	-0.25	-0.011
	Sig.(Bilateral)		0.045	0.001	0.068	0.222	0	0.001	0.034	0.227	.958
	N	25	24	25	25	25	25	25	25	25	25

Tabla 1.

Se hizo correlación del puntaje HJHS con cada dominio del PedHAL donde se observa correlación negativa en el dominio Sentarse/Arrodillarse/Pararse (-.624) (Gráfica1) con $p < 0.001$. Así como se observa también correlación negativa ($p < 0.47$ y $p < 0.035$) con los dominios de Funciones de los brazos y Funciones de las piernas respectivamente. (Tabla 2)

		Sentarse/Arrodillarse/Pararse	Funciones de las piernas	Funciones de los brazos	Uso del transporte	Cuidado personal	Tareas domésticas del hogar	Actividades de ocio y deportes	PuntajeHJHS
Puntaje HJHS	Coefficiente de correlación	-0.624	-0.401	-0.422	-0.228	-0.304	-0.304	0.206	1.000
	Sig.(Bilateral)	0.001	0.047	0.035	0.273	0.14	0.145	0.323	

Tabla 2.



Gráfica 2.

El puntaje de independencia funcional FISH se correlaciono con cada dominio del PedHAL done se observa correlación positiva en los dominios de Cuidado personal y Funciones de las piernas con $p=0.007$ y $p=0.009$ respectivamente. (Tabla 3)

	FISH Total	FISH Sentarse/Arrollidarse/ Pararse %	Funciones de las piernas	Funciones de los brazos	Uso del transporte	Cuidado personal	Tareas domésticas del hogar	Actividades de ocio y deportes
FISH Total	1.000	1.000	0.522	-0.123	0.089	0.538	0.186	0.105
Coefficiente de correlación								
Sig.(Bilateral)		0.85	0.009	0.568	0.68	0.007	0.384	0.624

Tabla 3.

DISCUSIÓN:

El trabajo realizado demuestra que se tiene actividad física con una puntuación de PedHAL **79 (58.8-93)** menor respecto a lo encontrado en el estudio de Holanda con la puntuación mediana de (96) (20) y Rumania de **(83.5)** (26), sin embargo con menor daño articular por puntuación HJHS **5.0 (0-25)** a lo encontrado en los pacientes con tratamiento a demanda de Rumania con mediana de 12. Se observó una independencia funcional por puntaje medido de FISH con un puntaje de **32 (26-32)**. En cuanto a la correlación del PedHAL y HJHS no se observó correlación sin embargo se hizo un subanálisis correlacionando cada dominio encontrando correlación negativa con 3 dominios de -0.624, -0.422 y -0.401 (Sentarse/arrodillarse/pararse, funciones de los brazos y de las piernas) respectivamente. Sin embargo con alto porcentaje (35%) en ítems de No aplica, lo que nos hace disminuir la puntuación total del PedHAL, por lo anterior sería factible realizar la tropicalización y adaptar la prueba de acuerdo a nuestra población.

Es importante recordar que el objetivo de la profilaxis en pacientes con Hemofilia es mantener un nivel de actividad de Factor VIII >1%, para evitar hemorragias recurrentes y prevenir el daño articular, con lo que observamos en este estudio se obtiene menor daño articular respecto a los pacientes que se encuentran en tratamiento a demanda. Por lo que nos hace concientizar sobre la importancia de iniciar profilaxis temprana en los pacientes con Hemofilia A grave, así como en un futuro iniciar tratamiento continuo en pacientes con inhibidor y así evitar la progresión del daño articular para mejorar su calidad de vida.

Los estudios publicados están realizados en países desarrollados lo que nos podría explicar la diferencia sociocultural respecto a países como México, donde la educación es un problema sociocultural constante.

Como conclusión, el manejo del paciente con Hemofilia debe de ser multidisciplinario donde intervengan, hematólogos, genetistas, traumatólogos, rehabilitadores, psicólogos, nutriólogos y lo más importante relación médico

paciente adecuada así como iniciar educación temprana tanto a padres como a hijos.

BIBLIOGRAFIA

1. Orkin SH, Nathan DG, editores. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed. / [edited by] Stuart H. Orkin ... [et al.]. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009. 1841 p.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1–47.
3. Schramm W. The history of haemophilia – a short review. *Thromb Res*. 2014;134:S4–9.
4. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017;129(17):2368–74.
5. Franchini M, Mannucci P. The History of Hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(05):571–6.
6. Franchini M, Mannucci P. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):24.
7. Oldenburg J, Pezeshkpoor B, Pavlova A. Historical Review on Genetic Analysis in Hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(08):895–902.
8. Seck M, Costa C, Faye BF, Sy Bah D, Touré SA, Dieng N, et al. Molecular diagnosis of haemophilia A in patients from Senegal. *Haemophilia*. 2017;23(3):e225–7.
9. Kaushansky K, editor. Williams hematology. Ninth edition. New York: McGraw-Hill; 2016. 2 p.
10. Ling G, Nathwani AC, Tuddenham EGD. Recent advances in developing specific therapies for haemophilia. *Br J Haematol*. 2018
11. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia: FOLLOW-UP OF HAEMOPHILIA PATIENTS. *Haemophilia*. 2012;18(3):319–25.
12. Franchini M. The modern treatment of haemophilia: a narrative review. *Blood Transfus [Internet]*. 2013;
13. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5):1105–9.
14. Coppola A, Franchini M. Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. *Blood Transfus*. 2013;
15. Luck JV, Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004;12(4):234–45.

16. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Nauman P, Mandat T, Paradowska-Gorycka A, Romanowska-Próchnicka K, et al. Cytokines in the pathogenesis of hemophilic arthropathy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;39:71–91.
17. Rodriguez-Merchan EC. Cartilage damage in the haemophilic joints: pathophysiology, diagnosis and management. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(3):179–83.
18. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *J Comorbidity.* 2011;1:51–9.
19. Chung S-W, Seo Y-J, You CW, Chun T-J, Jung K-J, Kim J-H. A Combined Ultrasonographic and Conventional Radiographic Assessment of Hemophilic Arthropathy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017;33(3):380–8.
20. Groen WG, Van Der NET J, Helders PJM, Fischer K. Development and preliminary testing of a Paediatric Version of the Haemophilia Activities List (Ped HAL): DEVELOPMENT OF A PAEDIATRIC HAL. *Haemophilia.* 2010;16(2):281–9.
21. Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia.* 2010;16:4–9.
22. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A: Guideline. *Br J Haematol.* 2010;149(4):498–507.
23. Tlacuilo-Parra A, Villela-Rodriguez J, Garibaldi-Covarrubias R, Soto-Padilla J, Orozco-Alcala J. Functional independence score in hemophilia: A cross-sectional study assessment of Mexican children. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(3):394–7.
24. Lopez-Jimenez J, Soto-Padilla J. Association of Hemophilic Arthropathy with Genetic Markers Related to Bleeding Tendency, Joint Inflammation and Structural Cartilage. *Haemophilia* 2012;18:116.
25. Hurtado Llamas R. Sinoviortesis química en pacientes con artropatía hemofílica y/o sinovitis crónica, experiencia en UMAE PEDIATRIA CMNO. *Revista de Hematología.* 2014;Volumen 15.
26. Groen W, van der Net J, Lacatusu AM, Serban M, Helders PJM, Fischer K. Functional limitations in Romanian children with haemophilia: further testing of psychometric properties of the Paediatric Haemophilia Activities List. *Haemophilia.* 2013;19(3):e116–25.

ANEXO 1
Lista de actividades en pacientes pediátricos con Hemofilia
Versión 1.1 12 Mayo 2016
Puntuación de parámetros clínicos para evaluar la actividad física en pacientes pediátricos

Nombre: _____ NSS: _____ Fecha: _____

1.- SENTARSE/ARROLLIDARSE/PARSE		5.- CUIDADO PERSONAL	
<i>En el último mes tuvo alguna dificultad debido a la Hemofilia para:</i>		<i>En el último mes tuvo alguna dificultad debido a la Hemofilia para:</i>	
a) Sentarse (silla o sillón)		a) Secar tu cuerpo	
b) Sentarse en el suelo (Al jugar o ver televisión)		b) Ponerse una playera o sueter	
c) Pararse de una silla con descansa brazos		c) Ponerse ropa interior	
d) Pararse de una silla sin descansa brazos		d) Limpiarse después de ir al baño	
e) Arrodillarse/Ponerse en cuclillas (Doblando rodillas)		e) Abrochándose una capucha o abotonarse el botón superior de una chamarra	
f) Permanecer en cuclillas por un tiempo prolongado		f) Untar mantequilla a un pan o hacer un sandwich	
g) Inclinarsse hacia adelante		g) Desenroscar la tapa de una botella de agua, jugo, etc...	
h) Mantenerse quieto por un corto tiempo (Menos de 10 minutos)		h) Cepillarse los dientes	
i) Mantenerse quieto por periodos más largos (10 minutos a 1 hora)			
j) Mantenerse quieto por periodos muy largos (Más de 1 hora)			
		6.- TAREAS DOMESTICAS DEL HOGAR	
2.- FUNCIONES DE LAS PIERNAS		<i>En el último mes tuvo alguna dificultad debido a la Hemofilia para:</i>	
<i>En el último mes tuvo alguna dificultad debido a la Hemofilia para:</i>		a) Quehaceres en la casa (Hacer su cama, limpiar su cuarto, poner la mesa)	
a) Caminar distancias cortas (Menor a 10 minutos)		b) Quehaceres fuera de la casa (Sacar la basura, lavar el carro)	
b) Caminar distancias más largas (10 minutos a 1 hora)		c) Otras tareas domésticas (Hacer mandados, pasear al perro)	
c) Caminar distancias muy largas (Más de 1 hora)			
d) Caminar en una superficie irregular (Calle con baches)		7.- ACTIVIDADES DE OCIO Y DEPORTES	
e) Caminar sobre superficie suave		<i>En el último mes tuvo alguna dificultad debido a la Hemofilia para:</i>	
f) Pasear (Ejemplo: Un día en el zoológico)		a) Al salir y bailar (Teatro, museos, cine, club, disco)	
g) Correr		b) Al jugar afuera, solo o acompañado	
h) Saltar (Sobre o de algo)		c) Deportes escolares: Ejercicio y equipo de gimnasia	
i) Subir escaleras		d) Deportes escolares: Juego de pelota	
j) Bajar escaleras		e) Jugar deportes de no contacto en equipo (Ejemplo: Basketbol, Voleibol)	
h) Caminar o escalar un pequeño monte o cuesta sin ayuda		f) Jugar deportes de contacto en equipo (Ejemplo: Waterpolo, soccer)	
		g) Deportes de no contacto individualmente (Tennis y ciclismo)	
3.- FUNCIONES DE LOS BRAZOS		h) Deportes de contacto individuales (Judo, karate, box y kickboxing)	
<i>En el último mes tuvo alguna dificultad debido a la Hemofilia para:</i>		i) Participar en eventos deportivos en el transcurso de varios días	
a) Cargar objetos grandes o pesados con las dos manos		j) Ir a un campamento escolar o de verano.	
b) Estirarse para algo por encima de tu cabeza			
c) Movimientos finos con la mano (Ejemplo: Recoger figuras, jugar videojuego)			
d) Escribir (Hacer la tarea)			
e) Apoyarse en sus brazos			
f) Dar la mano a alguien			
4.- USO DEL TRANSPORTE:			
<i>En el último mes tuvo alguna dificultad debido a la Hemofilia para:</i>			
a) Andar en bicicleta			
b) Subir y bajar del auto			
c) Usar transporte público			

No aplica	0
Imposible	1
Siempre	2
Usualmente	3
A veces	4
Rara vez	5
Nunca	6

ANEXO 2
ÍNDICE CLÍNICO DE DAÑO ARTICULAR
Manco-Johnson M y Cols. Haemophilia. 2000
Actualización FMH Mayo 2016

Puntuación de parámetros clínicos para evaluar el daño articular.

Nombre: _____ NSS: _____ Fecha: _____

ARTICULACION	RODILLA		TOBILLO		CODDO	
	IZQUIERDA	DERECHA	IZQUIERDA	DERECHA	IZQUIERDA	DERECHA
PUNTAJE DE SANGRADO						
0: Ninguno por año						
1: No mayores, 1 a 3 menores						
2: 1 a 2 mayores o 4 a 6 menores						
3: >= 3 mayores o >= 7 menores						
DOLOR						
1: Dolor leve en la actividad, no hay problema con el uso diario actividad o vida diaria						
2: Dolor moderado en la actividad (utiliza analgésicos no narcóticos ocasionalmente)						
3: Dolor que limita la actividad normal (Necesidad de analgésicos narcóticos)						
EDEMA						
0: Ninguna						
1: Presente						
2: Sinovitis crónica presente						
EXTENSIÓN DEL MOVIMIENTO						
0= Pérdida del 10% del movimiento total						
1= Pérdida del 10-33 1/3 %						
2= Pérdida del > 33 1/3 % del movimiento total						
PRESENCIA DE CONTRACTURA EN FLEXION (RODILLA)						
0: < 15° CFF (contractura en flexión fija)						
1: > 15° CFF en cadera o tobillo o en equino en el tobillo.						
1: Presente						
ATROFIA MUSCULAR						
0: Ninguna o mínima						
1: Presente						
CREPITACION AL MOVIMIENTO						
0: Ninguno						
1: Presente						
DEFORMIDAD ARTICULAR RODILLA						
0: Normal - 0-7° Valgus						
1: 8-15° valgus o >5° Varus						
2: > 15° valgus ó > 5° varus						
DEFORMIDAD ARTICULAR TOBILLO						
0: Normal						
1: >10° valgus o > 5°varus						
2: > 10° valgus ó varus 5°						
INESTABILIDAD						
0: Ninguna						
1: Se observa a la exploración pero no interfiere con la función ni requiere apoyo.						
2: Inestabilidad que crea un déficit funcional o requiere apoyo.						
TOTAL:						

ANEXO 3

Puntaje de independencia funcional de personas con hemofilia

Nombre: _____ NSS: _____
Fecha: _____

1) AUTOCUIDADO

- a) Comer y arreglarse
- b) Baño
- c) Vestir

2) TRANSFERENCIA

- a) Silla
- b) Ponerse en cucullas

3) LOCOMOCIÓN

- a) Caminar
- b) Escaleras (12-14 escalones)
- c) Correr

Puntaje total:

--

ANEXO 4

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

¿Cuál es el grado de actividad física de los pacientes con Hemofilia A en profilaxis del Hospital de Pediatría UMAE CMNO?

Número de afiliación: _____

Institución: **UMAE, HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMNO. IMSS**

Nombre del paciente: _____

1. NATURALEZA Y PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO

Se me ha invitado a que participe en este estudio de investigación, ya que mi hijo(a) tiene Hemofilia A y se encuentra en profilaxis con Factor VIII. Este estudio se está llevando a cabo para determinar el grado de actividad física que presenta mi hijo.

La Hemofilia A es una enfermedad hemorrágica por deficiencia de Factor VIII de la coagulación lo que predispone a sangrados, por lo que se encuentra en tratamiento con Factor VIII de manera preventiva para evitar sangrados.

Comprendo que los cuestionarios con los que se evaluarán los parámetros a estudiar han sido plenamente validados y no implican un riesgo para la salud de mi hijo(a).

Antes de que acepte incluir a su hijo(a) en este estudio, usted debe leer esta forma, la cual se llama carta de consentimiento informado y explica el estudio. Por favor haga todas las preguntas que sean necesarias para que pueda así decidir si desea participar o no en este estudio. Debe saber que las pruebas que se realizarán en este estudio son procedimientos rutinarios.

2. EXPLICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS A SEGUIR

Entiendo que a mi hijo(a), al momento de realizarse una exploración clínica, contestará un cuestionario para evaluar la actividad física.

3. POSIBLES BENEFICIOS DURANTE EL ESTUDIO

Todas las pruebas y cuidados médicos que son parte de este estudio serán proporcionados **sin ningún costo**. Mi hijo(a) y otros pacientes pueden verse beneficiadas con las conclusiones generales que se obtendrán de los resultados de este estudio ya que conoceré su evolución por la aplicación de Factor VIII, así como se determinará el grado de actividad física para valorar si requiere algún ajuste en el tratamiento.. De igual forma, entiendo que someteré a mi hijo a un proceso de investigación científica, por lo que ningún resultado final puede verse asegurado.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Ninguno

5. CONFIDENCIALIDAD

La información que se obtenga de su participación en el estudio se mantendrá en forma confidencial y su identidad no será revelada. Los resultados del estudio incluyendo fotografías, pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada.

6. OFRECIMIENTO PARA RESPONDER PREGUNTAS ACERCA DE ESTE ESTUDIO

Usted deberá hacer preguntas de cualquier cosa que no comprenda antes de firmar ésta forma. El grupo de médicos del estudio también estará disponible para contestar cualquier pregunta antes, durante y después del estudio.

Si tengo preguntas acerca de éste estudio o de cómo se está llevando a cabo, me puedo poner en contacto con la Dra. Anahi Loera González Residente de Hematología del Hospital de Pediatría UMAE CMNO.

7. DERECHO A RETIRARSE DE ESTE ESTUDIO

Es mi decisión que mi hijo(a) forme parte de este estudio. Puedo elegir no participar o retirarme del estudio. Elegir no participar o abandonar el estudio no resultará en alguna multa o pérdida de beneficios médicos o afectará el tratamiento médico de mi hijo(a) en el futuro.

8. CONSENTIMIENTO

He leído o me han leído esta forma de consentimiento informado la cuál describe el propósito y naturaleza de este estudio. He tenido tiempo para revisar esta información y se me ha brindado una oportunidad para hacer preguntas. He recibido respuestas que satisfacen plenamente mis preguntas. Si no participo o si interrumpo mi participación en este estudio, no perderé ningún beneficio. No perderé ninguno de mis derechos legales si interrumpo mi participación. Mi participación en este estudio es completamente voluntaria.

Fecha: _____

Nombre del participante _____
Firma del participante (padres o tutor) _____
Domicilio: _____
Teléfonos: _____
Nombre del testigo
Firma del testigo _____ Fecha: _____
Domicilio: _____
Relación con el sujeto de investigación: _____
Nombre del testigo
Firma del testigo _____ Fecha: _____
Domicilio: _____
Relación con el sujeto de investigación: _____
Nombre del investigador responsable: Dra. Janet Margarita Soto Padilla

Firma del investigador responsable _____

Tesista: Dra: Anahi Loera Gonzalez

Teléfono: 8441262330

Firma del tesista _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética en investigación del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS: Av. Belisario Domínguez No. 735. Esq. Salvador Quevedo y Zubieta. Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 36683000.

