



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**TASA ANUALIZADA DE SANGRADO EN NIÑOS CON HEMOFILIA A Y
MANEJO PROFILÁCTICO CON ESQUEMA CANADIENSE EN EL
HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA**

AUTORES:

AUTOR PRINCIPAL:

DRA. BERENICE SANCHEZ JARA.

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA**

AUTOR ASOCIADO:

DRA. CYNTHIA BARRERA RUIZ

**U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA**

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Berenice Sánchez Jara.

Hematóloga Pediatra.

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

Email: berj781127@yahoo.com.mx

Teléfono: 55 8548 2757

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Cynthia Barrera Ruiz.

Residente de 3er año de la Especialidad de Pediatría.

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

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

Email: cyndy_3p@hotmail.com

Teléfono: 733 154 02 39

ÍNDICE

APARTADO	PÁGINA
Resumen	4-5
Marco teórico	6-15
Justificación	16
Planteamiento del problema	17
Pregunta de investigación	18
Objetivos	19
Hipótesis	20
Material y métodos	21-22
Aspectos éticos	23
Recursos, financiamiento y factibilidad	24
Resultados	25-33
Discusión	34-38
Conclusiones	39
Anexos	40-41
Referencias bibliográficas	42-44

RESUMEN.

Antecedentes: La hemofilia A (deficiencia de factor [F] VIII) y la hemofilia B (deficiencia de FIX) son las deficiencias congénitas graves más comunes de los factores de coagulación, de transmisión autosómica recesiva, ligada al cromosoma X. La hemofilia A es más común y ocurre en 1: 5000 nacimientos masculinos, mientras que la hemofilia B ocurre en 1: 30,000 nacimientos masculinos. La hemofilia se encuentra en todos los grupos étnicos; No hay predilección geográfica o racial.

Dependiendo de la concentración de FVIII o FIX, los trastornos se clasifican como graves (FVIII / IX <0.01 U / mL), moderados (0.01–0.05 U / mL) o leves (0.05–0.40 U / mL). Debido a la herencia cromosómica X, los hombres se ven afectados casi exclusivamente mientras que las mujeres son portadoras; sin embargo, en casos raros, las mujeres también pueden tener síntomas de enfermedad, generalmente debido a la inactivación preferencial de uno de los cromosomas X (fenómeno de lionización).

La enfermedad articular es una complicación común e incapacitante de la hemofilia, en la cual se desarrolla una artropatía crónica característica como resultado del sangrado recurrente en las articulaciones. Las articulaciones más afectadas en pacientes no tratados con profilaxis son las rodillas (45%), seguidas de los codos (30%), los tobillos (15%), los hombros (3%) y las muñecas (2%).

Se ha demostrado que el tratamiento profiláctico que se inicia temprano con concentrados de factor de coagulación previene la artropatía hemofílica y, por lo tanto, es el estándar de oro para la atención de la hemofilia A y B en la mayoría de los países con recursos adecuados.

El esquema de profilaxis debe ser individualizado, con base a la edad, accesos venosos, fenotipo hemorrágico actividad y disponibilidad de los concentrados de factor. La clave para un resultado exitoso a largo plazo en pacientes con hemofilia es una profilaxis eficaz que prevenga el sangrado en las articulaciones.

En el Hospital General de la Raza hemos adoptado, al igual que en el resto del país, el esquema Canadiense para hemofilia A que implementa la siguiente dosificación de factor VIII: 50u/kg una vez por semana, 30U/kg dos veces por semana y 25U/kg 3 veces por semana, escalonándose de acuerdo a peso y eventos de sangrado, se determinará mediante este estudio la tasa anualizada de sangrados en pacientes que se encuentran en profilaxis con el esquema antes comentado.

Objetivo general: Conocer la tasa anualizada de sangrados en niños con hemofilia A y profilaxis con esquema canadiense, en el HG CMN La Raza.

Material y métodos: es un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrolectivo. Población del estudio: pacientes menores de 16 años con diagnóstico de hemofilia A en tratamiento profiláctico con esquema canadiense, atendidos en la clínica de Hemofilia de Hospital General del CMN La Raza, de enero de 2018 a enero de 2019.

Plan de análisis estadístico. Se utilizará estadística descriptiva, medias, frecuencias, porcentajes y se calculará la tasa anual de hemorragias por paciente mediante la fórmula: $(\text{número de eventos de sangrado}) / (\text{días de tratamiento} / 365.25)$, se representarán los resultados en tablas, porcentajes y gráficos.

Recursos: El Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN “La Raza”, es un hospital de tercer nivel que cuenta con las herramientas para realizar el diagnóstico de Hemofilia, así como cobertura al 100% del tratamiento y seguimiento de los pacientes en la clínica de Hemofilia del HG CMN La Raza.

Palabras claves: hemofilia, hemartrosis, articulación blanco, profilaxis, tasa anualizada de sangrado.

MARCO TEÓRICO.

La hemofilia A (deficiencia en el factor [F] VIII) y la hemofilia B (deficiencia en FIX) son las deficiencias congénitas graves más comunes de los factores de coagulación, de transmisión autosómica recesiva, ligada al cromosoma X. La hemofilia A es más común y ocurre en 1: 5000 nacimientos masculinos, mientras que la hemofilia B ocurre en 1: 30,000 nacimientos masculinos. La hemofilia se encuentra en todos los grupos étnicos; No hay predilección geográfica o racial. Dependiendo de la concentración de FVIII o FIX, los trastornos se clasifican como graves (FVIII / IX <0.01 U / mL), moderados (0.01–0.05 U / mL) o leves (0.05–0.40 U / mL). Debido a la herencia cromosómica X, los hombres se ven afectados casi exclusivamente mientras que las mujeres son portadoras; sin embargo, en casos raros, las mujeres también pueden tener síntomas de enfermedad, generalmente debido a la inactivación preferencial de uno de los cromosomas X (fenómeno de lionización). 1

ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Los primeros indicios de esta enfermedad se remontan a los papiros egipcios y en el libro antiguo sagrado de los judíos, el Talmud, en el siglo II antes de Jesucristo, donde se describía cómo algunos varones luego de ser circuncisos, presentaban hemorragias agudas que los llevaban a la muerte. Por esta razón, el patriarca Rabbi Judah estableció que los terceros varones pertenecientes a una familia en la que los 2 hijos anteriores hubiesen muerto desangrados, quedaban exentos de este proceder. En 1803, apareció la primera descripción científica moderna de la hemofilia en Norteamérica en el tratado titulado "Recuento de una disposición hemorrágica existente en ciertas familias", en el que se describieron 3 aspectos básicos de la enfermedad, la tendencia hereditaria a las hemorragias en varones y se rastreó la genealogía de la familia hasta alrededor de 1720. A lo largo de los años, la hemofilia ha sido nombrada enfermedad real debido a que la padecieron diversos miembros de la nobleza europea. La Reina Victoria no tenía antepasados con este trastorno, pero poco después del nacimiento de su último hijo, Leopoldo, en 1853, se evidenció que padecía hemofilia, por lo que constituyó un ejemplo de que la hemofilia podía aparecer por una nueva mutación, o sea, sin hallazgos previos en familiares. Leopoldo murió a los 31 años a causa de una hemorragia intracerebral después de una caída. Dos de las hijas de la Reina Victoria, Alice y Beatrice, fueron portadoras de la hemofilia; ellas transmitieron el padecimiento a diversas familias de la realeza de Europa, incluida España y Rusia. En el año 1937 Alfonso de Borbón y Battenberg Pateky Taylor purificaron una parte del plasma de personas normales que corregía el defecto de coagulación de los pacientes hemofílicos. Nació entonces lo que ellos llamaron "globulina" que más tarde Taylor y sus colaboradores re-bautizaron como "GLOBULINA ANTIHEMOFILICA HUMANA". A partir de ese momento se incrementaron los estudios dirigidos a establecer la causa de la Hemofilia, aunque hubo que esperar hasta 1962 para

que se diera el nombre de Factor VIII a aquella globulina antihemofílica humana de Patek y Taylor que se encontraba deficiente en la Hemofilia de tipo A. 2

SITUACIÓN DE LA HEMOFILIA EN MÉXICO Y LATINOAMÉRICA.

En México, la Seguridad Social atiende al 64% de los pacientes (2,081 hasta 2010 en el Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS]); 32% está a cargo de la Secretaría de Salud (comunicación de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana. 3 De acuerdo a la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A.C., para enero de 2018 se tenían registrados 6022 pacientes en México y aproximadamente 1,092 madres portadoras, aunque es importante destacar que a la mayoría de las madres no se les ha realizado un estudio para determinar esta condición. 4

CONCEPTOS BÁSICOS DE SANGRADO Y COAGULACIÓN.

La función principal del sistema de coagulación es mantener la integridad del endotelio mientras se preserva la permeabilidad de la vasculatura. El estado basal del sistema de coagulación no es trombogénico por dos razones principales: los factores de coagulación circulan en sus formas inactivadas y el endotelio íntegro en sí, no es trombogénico. La interrupción del endotelio provoca la exposición del subendotelio trombofílico y el inicio del mecanismo hemostático. La vía clásica de la coagulación ha sido reemplazada por un modelo de coagulación basado en células en el que el factor tisular (FT), las plaquetas y la trombina desempeñan un papel clave en la iniciación, amplificación y propagación de la formación de coágulos. La coagulación generalmente se desencadena después de la exposición del FT, que se encuentra en el subendotelio, que se une a la circulación activada (a) FVII. El complejo TF FVIIa activa FX y FIX a FXa y FIXa, respectivamente. FXa convierte la protrombina (FII) en trombina (FIIa). Las cantidades picomolares de FIIa generadas en la superficie celular portadora de TF liberan FVIII de su proteína transportadora VWF y lo activan a FVIIIa. La trombina también activa las plaquetas, exponiendo una superficie rica en fosfolípidos cargada negativamente capaz de unirse a proteínas de coagulación, incluido FIXa, previamente generada en la superficie celular que contiene TF. FIXa, junto con el cofactor FVIIIa, el calcio y los fosfolípidos forman el complejo Tenasa, reclutan FX al complejo y lo activan a FXa, que junto con el calcio y los fosfolípidos forman el complejo de protrombinasa, que a su vez convierte grandes cantidades de protrombina en trombina, de manera que el fibrinógeno se convierte en monómeros de fibrina. La trombina también activa el FXIII, que reticula los monómeros de fibrina para estabilizar el coágulo, y el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina, que previene la lisis del coágulo, mejorando la firmeza del coágulo. 5

GENÉTICA.

Los genes que codifican FVIII y FIX están en el brazo largo del cromosoma X. La hemofilia A y B son las únicas enfermedades hereditarias de coagulación

heredadas en un patrón recesivo ligado al sexo. Todas las hijas de un padre con hemofilia serán portadoras, mientras que ninguno de sus hijos se verá afectado. Además, los hijos de una madre portadora tienen un 50% de probabilidad de enfermedad, mientras que las hijas tendrán un 50% de probabilidad de ser portadoras. 5

Las mutaciones genéticas causan una disminución cuantitativa en la expresión de la proteína, una disminución cualitativa en la actividad de la proteína, o ambos. Aproximadamente del 5% al 10% de los pacientes con hemofilia A y del 40% al 50% de los pacientes con hemofilia B producen una proteína disfuncional, lo que resulta en una disminución de la actividad de la proteína sin una disminución cuantitativa. 5

Se han identificado más de 1000 mutaciones en los genes factor 8 o factor 9 para causar hemofilia clínica. Existe una alta tasa de mutación espontánea (aproximadamente un tercio de los casos), por lo que incluso en ausencia de antecedentes familiares, debe sospecharse la presencia de hemofilia en un recién nacido con sangrado y una prolongación en el PTT. A través de la ionización del cromosoma X, las mujeres con síndrome de Turner o mosaicismo cromosómico X pueden presentar trastornos hemorrágicos secundarios a la reducción de la actividad del FVIII o del FIX. 5

HEMOFILIA Y ENFERMEDAD ARTICULAR: ANTECEDENTES.

La enfermedad articular es una complicación común y discapacitante de la hemofilia severa (y, en menor medida, moderada), en la cual se desarrolla una artropatía crónica característica como resultado del sangrado recurrente en las articulaciones. Las personas con hemofilia grave son más propensas a desarrollar problemas articulares y un rango de movimiento reducido (ROM) de las articulaciones. Otros factores de riesgo para desarrollar limitaciones de ROM incluyen la edad y el aumento del índice de masa corporal. En aquellos con enfermedad grave, la mayor frecuencia de hemorragias, la presencia de inhibidores y los procedimientos ortopédicos recientes también se asocian con una mayor probabilidad de limitación de ROM. Los datos de Universal Data Collection (UDC; proyecto nacional de vigilancia de salud pública de EE. UU.) Mostraron que los pacientes con hemofilia grave tenían más riesgo de desarrollar una articulación blanco (una articulación en la que se ha producido sangrado recurrente cuatro o más veces en los últimos 6 meses) que aquellos con hemofilia moderada o leve (33.1% versus 18.8% y 5%, respectivamente). 6

Las articulaciones más afectadas en pacientes no tratados con profilaxis son las rodillas (45%), seguidas de los codos (30%), los tobillos (15%), los hombros (3%) y las muñecas (2%). 6

Hoy en día, al menos en los pacientes que reciben profilaxis, este patrón parece haber cambiado, y la articulación del tobillo ahora representa el sitio más común

de sangrado. Esto puede deberse al hecho de que los regímenes profilácticos actuales y el tratamiento en el hogar permiten que los pacientes sean más activos y puedan participar en deportes y actividades de mayor impacto, lo que podría hacer que el tobillo sea la articulación más vulnerable. En individuos con hemofilia grave, la primera aparición de hemartrosis ocurre generalmente alrededor de los 2 años. Si no se tratan adecuadamente, estos individuos desarrollarán artropatía hemofílica a la edad de 20 años. Una hemorragia aguda en una articulación produce dolor intenso a medida que aumenta la presión en la cavidad sinovial y la médula ósea, y puede provocar osteonecrosis avascular (especialmente en la cabeza femoral después de una hemorragia en la articulación de la cadera). El sangrado recurrente conduce a una sinovitis crónica y al daño tanto del cartílago como del hueso, además del daño sinovial. Si los pacientes con enfermedad grave no reciben un tratamiento adecuado, desarrollarán síntomas clínicos: dolor, inflamación y reducción de la ROM en la adolescencia temprana que afectará gravemente su salud y calidad de vida. 7

HEMOFILIA Y ENFERMEDAD ARTICULAR: FISIOPATOLOGÍA.

El desarrollo de la artritis hemofílica ocurre en tres etapas:

1. Hemartrosis aguda.
2. Sinovitis crónica.
3. Artritis degenerativa.

Si bien el revestimiento sinovial de una articulación tiene una capacidad limitada para absorber la sangre después de un incidente aislado de hemartrosis, el sangrado recurrente en la articulación produce un nivel de productos de degradación de la sangre que la membrana sinovial no puede eliminar. Se cree que el hierro, un componente clave de la hemoglobina que se encuentra en los eritrocitos, desempeña un papel importante en la infusión de la membrana sinovial. Se cree que la presencia del producto de descomposición rico en hierro hemosiderina promueve la producción de citosinas pro inflamatorias como la interleucina (IL) -1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, y la inducción de genes que causan la proliferación celular, como mdm2, que resultan en los cambios observados en el tejido sinovial en la sinovitis hemofílica. 7

El sinovio se vuelve cada vez más vascular e hipertrófico, y las células inflamatorias se reclutan en el área en mayor número. Es más probable que este tejido vascular e hipertrofiado se implante entre las superficies articulares de la articulación, lo que aumenta la probabilidad de una hemartrosis adicional que crea un círculo vicioso de sangrado e inflamación. Además, los mediadores inflamatorios liberados interfieren con el mantenimiento normal del cartílago articular. Se cree que el daño al cartílago articular se produce tanto a través de la exposición directa del cartílago a la sangre como a través de la inflamación asociada con la membrana sinovial, y se ha demostrado que la exposición del cartílago a la sangre, incluso a corto plazo, conduce a daño prolongado del cartílago. La inflamación notable y la hipertrofia sinovial observada en la artropatía

hemofílica se asemejan a los mecanismos patológicos observados en la artritis reumatoide, mientras que la degeneración progresiva del cartílago hialino imita la observada en la osteoartritis. Estos procesos que ocurren en paralelo dan como resultado una artritis degenerativa que progresa hasta que la articulación se destruye completamente. 7

HEMOFILIA Y ENFERMEDAD ARTICULAR: EVALUACIÓN.

La evaluación clínica de las articulaciones, la marcha, el movimiento, el tono muscular, el nivel funcional de discapacidad, el dolor y la inflamación deben realizarse para ayudar en el diagnóstico de la sinovitis crónica y para guiar las decisiones de tratamiento. Tradicionalmente, el examen clínico y la radiografía simple se han utilizado para diagnosticar la artropatía hemofílica. Las radiografías demuestran adecuadamente los cambios óseos avanzados, como el sobrecrecimiento epifisario, el estrechamiento del espacio articular y la osteoporosis, pero tienen poca sensibilidad para demostrar los cambios tempranos en los tejidos blandos que se producen antes del daño irreversible del cartílago. 8, 9

Otros métodos de obtención de imágenes pueden ser más útiles para detectar cambios tempranos en los tejidos blandos. La resonancia magnética (RM) es actualmente el estándar de referencia para diagnosticar artropatía hemofílica y es particularmente útil para identificar cambios en los tejidos blandos. La RM puede detectar con precisión la hipertrofia sinovial y los derrames articulares, que son hallazgos comunes en todas las etapas de la enfermedad articular. Un estudio prospectivo reciente mostró que la RM fue más sensible que la radiografía para detectar anomalías articulares en niños con hemofilia A grave. Sin embargo, la RMN a menudo es limitada debido a los altos costos, el uso incómodo, el requisito de sedación en los niños y la incapacidad para diferenciar el sinovio activo frente al inactivo. Las modalidades como la ecografía de contraste pueden ser útiles para visualizar los cambios sinoviales. Las ventajas de la ecografía son que es simple, económica, conveniente y libre de radiación. 10

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación, incluidos el clínico y el diagnóstico por imágenes, para evaluar las articulaciones hemofílicas. 11

El sistema de puntuación de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), descrito por Gilbert, se basa en la evaluación clínica de las seis articulaciones índice para evaluar varios parámetros clave de la artropatía hemofílica grave. Sin embargo, varias deficiencias, incluida la falta de confiabilidad, validez y sensibilidad establecidas para cambios más pequeños en pacientes con enfermedad articular menos grave, significa que se han introducido varias modificaciones. El sistema clínico modificado actual es la puntuación de salud de la articulación de la hemofilia (HJHS, por sus siglas en inglés). El puntaje de Pettersson y la escala europea de IRM son técnicas de imagen que derivan el puntaje final de la suma de puntajes para características calificadas individualmente. La puntuación de Arnold-

Hilgartner y la escala de resonancia magnética de Denver producen puntuaciones radiológicas basadas en los cambios más graves presentes. El subgrupo internacional de MRI ha desarrollado un sistema de puntuación de consenso destinado a facilitar las comparaciones internacionales entre los datos de MRI sobre la artropatía hemofílica. 11

PROFILAXIS.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ÓPTIMAS PARA LA HEMOFILIA: LOGROS Y LIMITACIONES DE LOS RÉGIMENES PROFILÁCTICOS ACTUALES.

Se ha demostrado que el tratamiento profiláctico que se inicia temprano con concentrados de factor de coagulación previene la artropatía hemofílica y, por lo tanto, es el estándar de oro para la atención de la hemofilia A y B en la mayoría de los países con recursos adecuados. 12

El esquema de profilaxis debe ser individualizado, con base a la edad, accesos venosos, fenotipo hemorrágico actividad y disponibilidad de los concentrados de factor. 13

Los regímenes profilácticos actuales, aunque muy efectivos, no previenen completamente la enfermedad articular en una perspectiva a largo plazo. La artropatía articular en la profilaxis primaria se desarrolla durante muchos años, a veces durante una década o incluso en períodos de tiempo más prolongados. Las articulaciones del tobillo son las primeras y las más gravemente afectadas en esos pacientes y, por lo tanto, pueden servir en la evaluación de resultados como un indicador de artropatía articular temprana cuando se les realiza una ecografía o una resonancia magnética. 13

La clave para un resultado exitoso a largo plazo en pacientes con hemofilia es una profilaxis eficaz que prevenga el sangrado en las articulaciones. La gravedad de la artropatía articular refleja como un tipo de memoria acumulativa el número de hemorragias articulares experimentadas y, por lo tanto, refleja la calidad general del régimen de tratamiento profiláctico. Una vez que se ha producido un daño articular, progresará a lo largo de la vida del paciente, incluso si no se producen más hemorragias en las articulaciones afectadas. En consecuencia, la profilaxis primaria debe apuntar a prevenir cualquier daño articular. El diagnóstico precoz del daño articular actualmente representa un desafío con las herramientas de diagnóstico de imagen y diagnóstico de rutina. 14

Además, la artropatía articular en un paciente con profilaxis primaria se desarrolla muy lentamente, durante una década o incluso en períodos de tiempo más prolongados. Tanto el desarrollo sutil de la artropatía articular como las limitaciones de su detección precoz obstaculiza el diagnóstico oportuno y la acción adecuada sobre el régimen de tratamiento. 14

La profilaxis primaria comienza en la primera infancia en ausencia de enfermedad articular documentada, antes de la segunda hemorragia de la articulación clínicamente evidente y antes de los 3 años. Los pacientes tratados de esta manera tienen el potencial de una vida sin artropatía articular. La profilaxis secundaria comienza después de 2 o más hemorragias articulares, pero antes de la aparición de la enfermedad articular, según lo documentado por el examen físico y/o estudios de imagen. Es posible que estos pacientes ya tengan un riesgo significativo de desarrollar artropatía articular. La profilaxis terciaria se define como el inicio del tratamiento después del inicio de la enfermedad conjunta a cualquier edad del paciente. 14 La profilaxis en niños es más eficiente cuando se comienza a una edad temprana. 15 La profilaxis iniciada antes de la edad de 2 años¹⁵ resultó en un mejor resultado que la profilaxis iniciada entre la edad de 3 a 5 años o de 6 a 9 años^{16, 17}.

Las pautas y recomendaciones nacionales en varios países europeos aconsejan comenzar la profilaxis temprano. En la última década, varios estudios sugieren comenzar con un régimen una vez a la semana. La razón detrás de esto es evitar la colocación de dispositivos de acceso venoso central y para dar cuenta de las diferentes presentaciones clínicas, adaptando así la terapia y optimizando la eficacia en función del costo, o reduciendo el riesgo de formación de inhibidores.
18

La experiencia de la profilaxis primaria del régimen Canadiense comienza con una dosis una vez por semana (50 UI/kg de peso corporal), que, según el número de hemorragias, se intensifica en un primer paso para el tratamiento dos veces por semana (2 veces 30 UI/kg) y, en un tercer paso, a la terapia de tres veces por semana (25 UI / kg)¹⁸. Para llevar este régimen, los indicadores de cambio dependen del número de sangrados. Se necesita una observación de seguimiento a largo plazo de esta cohorte para evaluar si este régimen sigue siendo eficaz contra la aparición tardía de la artropatía. Kurnik et al presentaron datos que sugieren que el inicio temprano de la profilaxis puede prevenir la formación de inhibidores. Desencadenada por observaciones de los estudios CANAL y RODIN^{19, 20} donde la formación de inhibidores fue significativamente menor en el grupo de profilaxis, en comparación con el grupo a demanda, Kurnik et al. al propuso comenzar la profilaxis con 25 UI/kg de peso corporal una vez a la semana a una edad promedio de 10 meses²¹.

En el estudio de Manco-Johnson, la profilaxis primaria se inició antes de los 30 meses de edad, observándose prevención del daño articular en 93% en el grupo de profilaxis y 55% en el grupo de terapia episódica. Incluyó en profilaxis a paciente con actividad del Factor VIII menor a 2%. Utilizó la dosis de 25 UI/kg en días alternos. En el ESPRIT utilizan dosis de 25 UI/kg/día, tres veces a la semana; incrementando hasta 40 UI/kg/día, dependiendo del número de eventos hemorrágicos. Si el factor VIII plasmático es menor de 1% pero sin eventos hemorrágicos, no se modifica la dosis de factor en UI/kg. Aunque no existe

suficiente evidencia de los regímenes para profilaxis en hemofilia B, la dosis y frecuencia de aplicación de la terapia de remplazo con el factor IX es de 25-40 UI/kg peso corporal dos veces por semana 22.

DINÁMICA DEL DESARROLLO DE LA ARTROPATÍA ARTICULAR.

Los regímenes actuales son eficientes, aunque no evitan la artropatía articular en una perspectiva de por vida. 23,24

Manco-Johnson y sus colegas realizaron el primer ensayo controlado, aleatorizado y prospectivo que comparó la aparición de artropatía articular en niños pequeños tratados con demanda versus tratados profilácticamente. La enfermedad articular se evaluó mediante resonancia magnética (RMN), una herramienta de diagnóstico por imágenes del daño articular precoz. Durante un período de observación de 4 años, el 45% del grupo bajo demanda desarrolló una nueva artropatía articular, en contraposición a solo el 7% en el grupo profiláctico. Este estudio demostró de manera impresionante que la profilaxis protege en gran medida la enfermedad articular durante un período de observación de 4 años. 23,24

Sin embargo, la enfermedad articular todavía ocurrió durante este tiempo en aproximadamente el 7% de los pacientes tratados con un régimen profiláctico intensivo (6000 UI / kg de peso corporal a la edad de 6 años). Proyectado para un tratamiento de por vida, esto significa que, a la edad de 30 a 40 años, la mayoría de los pacientes con hemofilia sufrirán de artropatía articular 23, 24.

Fischer et al compararon la profilaxis de dosis intermedia de los Países Bajos (2100 UI / kg por año) con el régimen sueco de profilaxis de dosis más alta (4000 UI / kg por año). Después de una mediana de tiempo de observación de 20 años en la edad de los jóvenes entre los 19 y los 30 años de edad, el régimen de profilaxis intermedia mostró una puntuación de salud de la articulación de la hemofilia (HJHS) mediana de 7 (rango, 2-18) de 144, mientras que el grupo sueco presentó una HJHS mediana de 4 (rango, 2-6.8). El número de hemorragias articulares en los últimos 5 años en los grupos fue de 2 por año versus 0.5 por año, respectivamente. 23,24

El protocolo sueco tuvo un resultado ligeramente mejor y se espera que la diferencia entre las 2 cohortes se haga más grande con el tiempo. Sin embargo, incluso el protocolo sueco de dosis alta, con solo 1 hemorragia articular cada 2 años, no evitó por completo la artropatía articular en una perspectiva de por vida. 23,24.

LA ARTICULACIÓN DEL TOBILLO COMO INDICADOR DE ARTROPATÍA.

Antes de la era de la profilaxis (p. Ej., En la década de 1970), las hemorragias articulares de la rodilla eran las hemorragias articulares más notables y las articulaciones clínicamente líderes en la mayoría de los pacientes. 25

Con el inicio de la era de la profilaxis, la articulación de la rodilla, como las articulaciones controladas por los músculos se volvieron más estables y las articulaciones del tobillo se convirtieron en las primeras articulaciones afectadas y, por lo tanto, representan la articulación clínicamente más indicativa. Los tobillos, como las primeras articulaciones afectadas para la mayoría de los pacientes, ofrecen una oportunidad interesante para diagnosticar la enfermedad articular temprana y posteriormente adaptar las decisiones clínicas. 25

RESULTADOS DE LA VALORACIÓN.

La profilaxis ha mejorado mucho la salud de las articulaciones y es un desafío para las articulaciones. Debido a la baja cantidad de aproximadamente 1 sangrado articular cada 2 años como resultado de programas intensivos de profilaxis, manifestaciones clínicas de la enfermedad articular se han convertido en un proceso sutil, que comienza de manera leve, subclínica y avanza lentamente a lo largo de los años 26.

Por lo tanto, el diagnóstico de la enfermedad articular temprana y la adopción de medidas oportunas y adecuadas se ha vuelto difícil. La evaluación de resultados comprende varias herramientas, incluidas las tasas anuales de sangrado, el examen físico de la articulación y las mediciones por imágenes, como radiografías simples, MRI y evaluación por ultrasonido. El HJHS se considera actualmente como el instrumento más moderno para la evaluación clínica del estado de las articulaciones. 27.

INDIVIDUALIZACIÓN DE LOS REGIMENES DE TRATAMIENTO.

La individualización de la terapia no sería un problema si los niveles mínimos de factor pudieran elevarse en cada paciente del 15% al 20%, lo que permitiría una vida casi sin sangrado. Sin embargo, los recursos son limitados y la individualización se aplica para obtener el mejor resultado con los recursos dados 28.

Sobre una base económica, la individualización también implica que se toma cierto riesgo de sangrado. Un régimen individualizado comprende el patrón de sangrado del individuo, la condición del sistema musculoesquelético, el nivel y el momento de la actividad física, y los niveles reales, así como los niveles mínimos de factor de coagulación. 28

La primera evidencia inequívoca que demostró que la profilaxis primaria previene hemorragias y daño articular, se publicó por Manco-Johnson en 2007, posteriormente otros estudios clínicos han avalado este hecho, por lo que la Organización Mundial de Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), la consideran cEs indispensable que a todo niño con hemofilia A o B, grave, se le inicie profilaxis primaria en los 3 primeros años de vida como el

estándar de oro como tratamiento para niños con hemofilia grave, tanto A como B.

Con las modalidades de tratamiento actual, la hemofilia pasó de ser una enfermedad devastadora a un padecimiento crónico. Las hemorragias, generalmente son más comunes cuando el paciente no se encuentra en profilaxis. En general niños mayores y adultos experimentan entre 20 a 30 hemorragias anuales si no cuentan con esta modalidad de tratamiento. La profilaxis primaria (PP) tiene como objetivo prevenir hemorragias, disminuir daño articular, mejorar la funcionalidad, disminuir la discapacidad con la pérdida progresiva del movimiento y mejorar la calidad de vida.

Se considera iniciar Profilaxis Primaria en todo paciente con hemofilia grave en las siguientes condiciones:

Después del primer evento hemorrágico articular (codos, rodillas, tobillos, cadera, hombros) o en presencia de un hematoma muscular considerable; Antes de los 3 años de edad, antes del daño articular clínico, posterior a una hemorragia.

Se recomienda iniciar profilaxis primaria en todo paciente menor de 3 años de edad, con actividad plasmática de factor $<2\%$ con fenotipo de hemofilia grave o con actividad $<1\%$.

Los regímenes de profilaxis más utilizados son: Malmö, Utrecht, canadiense.

Se recomienda en el paciente pediátrico iniciar profilaxis primaria con el esquema canadiense con vigilancia estrecha de parte del equipo multidisciplinario y con muy buena comunicación médico paciente para ajustar dosis tan pronto sea necesario. En el Hospital General de la Raza hemos adoptado, al igual que en el resto del país, el esquema canadiense que implementa la siguiente dosificación de factor VIII: 50u/kg una vez por semana, 30U/kg dos veces por semana y 25U/kg 3 veces por semana, escalonándose de acuerdo a peso y eventos de sangrado. 30

TASA ANUALIZADA DE SANGRADO.

En diferentes estudios a nivel internacional, incluso para comparar la eficacia de diferentes tipos de Factor VIII en el mercado farmacéutico, se ha empleado la tasa anualizada de sangrado, con la cual medimos la frecuencia con la que en un periodo de tiempo (anual) aparece un suceso en nuestra población (evento de sangrado), en este caso, la hemos empleado para evaluar la eficacia del uso profiláctico del esquema canadiense en nuestra población. Dicha tasa anualizada de sangrado en países de primer mundo se ha registrado con eficacia menor a 2 en aquellos pacientes que usan terapia profiláctica, y en los que solo se emplea factor VIII a demanda, una elevación importante incluso hasta 30-32, demostrando así la importancia del inicio de un esquema profiláctico.

JUSTIFICACIÓN.

En el Hospital General CMN la Raza cuenta con una población de 167 pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia. Actualmente la modalidad de tratamiento para los pacientes con hemofilia grave y fenotipo grave es la profilaxis primaria (reemplazo del factor deficiente a intervalos regulares por semana por al menos 46 semanas, posterior al primer evento de hemartrosis y antes de los 2 años de edad) y secundaria (reemplazo del factor deficiente a intervalos regulares por semana por al menos 46 semanas, posterior a la presencia de artropatía o después de los 2 años de edad) lográndose así disminuir dramáticamente los eventos de hemartrosis y el desarrollo de la artropatía grave a mediano y largo plazo.

Se han propuesto diferentes regímenes de profilaxis de acuerdo a periodicidad y dosis, las cuales pueden ser: bajas, intermedias o altas.

Se considera al esquema canadiense como de dosis bajas, ya que al año aporta 2 300 U/kg en el caso de una dosis de 50 U/k semanal; 2760 U si se administra a 30 U/K dos veces por semana y, 3, 450 U/k si se administra a 25U/k en 3 veces por semana; considerándose dosis intermedias de 4000U/k al año y dosis altas a 6000 U/k al año.

Por su practicidad de administración, que es inicialmente semanal con posterior escalonamiento de acuerdo a eventos de sangrado y peso, se ha adoptado como el régimen de tratamiento en los pacientes tratados en a clínica de hemofilia del Hospital General del CMN La Raza.

En este estudio queremos determinar la tasa anualizada de sangrados en pacientes con Hemofilia A y esquema de profilaxis canadiense.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La hemofilia A es la deficiencia congénita grave más común de los factores de coagulación, en la cual, por las modalidades de tratamiento actual, pasó de ser una enfermedad devastadora a un padecimiento crónico. Las hemorragias, generalmente son más comunes cuando el paciente no se encuentra en profilaxis. En general niños mayores y adultos experimentan entre 20 a 30 hemorragias anuales si no cuentan con esta modalidad de tratamiento. La profilaxis primaria (PP) tiene como objetivo prevenir hemorragias, disminuir daño articular, mejorar la funcionalidad, disminuir la discapacidad con la pérdida progresiva del movimiento y mejorar la calidad de vida.

La profilaxis en Hemofilia en nuestro país fue iniciada desde el año 2006, desde entonces los pacientes se evalúan de forma periódica en el CMN La Raza, siendo nuestra población la más grande a nivel nacional e incluso en Latinoamérica con más de 160 pacientes en tratamiento. Tenemos numerosos estudios en pacientes con hemofilia y queremos demostrar el impacto de las dosis bajas de profilaxis en paciente con Hemofilia A en la vida cotidiana de los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la tasa anualizada de sangrados en niños con hemofilia y manejo profiláctico con esquema canadiense en el Hospital General CMN La Raza?

OBJETIVOS

General:

-Conocer la tasa anualizada de sangrados en niños con hemofilia y profilaxis con esquema canadiense, en el HG CMN La Raza.

Específicos:

-Determinar la frecuencia de hemartrosis en niños con hemofilia y profilaxis con esquema canadiense en diferentes grupos de edad, en el HG CMN La Raza.

-Saber a qué edad es necesario escalar la dosis de profilaxis en niños con hemofilia y profilaxis con esquema canadiense en el HG CMN La Raza.

-Identificar la edad de inicio de profilaxis en niños con Hemofilia en el HG CMN La Raza.

-Conocer en cuales articulaciones hay mayor frecuencia de hemartrosis en niños con Hemofilia y profilaxis con esquema canadiense en el HG CMN La Raza.

-Determinar eventos hemorrágicos graves en niños con hemofilia y profilaxis con esquema canadiense en el HG CMN La Raza.

HIPÓTESIS

La profilaxis con esquema canadiense en niños con Hemofilia A proporciona una adecuada protección para evitar eventos de hemartrosis y sangrados graves.

MATERIAL Y MÉTODOS

1) Diseño del estudio.

Es un estudio observacional, longitudinal, retrolectivo y descriptivo.

2) Población del estudio.

Pacientes menores de 16 años con diagnóstico de hemofilia A en tratamiento profiláctico con esquema canadiense, atendidos en la clínica de Hemofilia de Hospital General del CMN La Raza, de enero de 2018 a enero de 2019.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 16 años.
- Diagnóstico de certeza de hemofilia A.
- Tratamiento profiláctico.
- Pertenecentes a la clínica de hemofilia de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza.

Criterios de exclusión:

- Rechazo a participar en el estudio.

Criterios de eliminación:

- Falta de apego al tratamiento y/o seguimiento.

METODOLOGÍA.

Se revisarán expedientes físicos y electrónicos de los pacientes con diagnóstico de hemofilia A, en manejo con profilaxis y adecuado apego a tratamiento, en el periodo de enero 2018 a enero 2019.

La recolección de datos se realizará en el formato del Anexo 1 posteriormente la información se registrará en una base de datos para realizar el análisis respectivo

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizará estadística descriptiva, medias, frecuencias, porcentajes y se calculará la tasa anual de sangrados por paciente mediante la fórmula: (número de eventos de sangrado) (días de tratamiento/365.25), se representarán los resultados en tablas, porcentajes y gráficos.

ASPECTOS ÉTICOS.

En el presente protocolo se realizará revisión de expedientes garantizando la confidencialidad de los datos del paciente mediante la asignación de números o claves, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información registrada en cada expediente, por lo tanto el presente estudio no se contrapone con los lineamientos que en materia de investigación y cuestiones éticas se encuentran aceptados en las normas establecidas en la declaración de Helsinki (1975) por la 18va Asamblea Medica Mundial y la modificada en la 52va. En Edimburgo, Escocia en octubre de 2000 y sus posteriores modificaciones, en la Ley General de Salud de los Estado Unidos Mexicanos y en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Reglamento de la Ley General de Salud de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos.

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea objeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Este protocolo se define para la ley general de salud SIN riesgos pues es retrospectivo y no existe modificación del manejo o diagnóstico de los pacientes. Por lo tanto, la autorización de la inclusión de la información de los pacientes dependerá de la autorización del comité de ética local.

En el caso de que los investigadores durante el desarrollo de la investigación obtengan información que pueda repercutir en el manejo, diagnóstico o abordaje terapéutico de los pacientes sobrevivientes, los localizarán para informarlos a ellos y sus médicos tratantes.

RECURSOS FINANCIEROS.

El Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN “La Raza”, es un hospital de tercer nivel que cuenta con las herramientas para realizar el diagnóstico de Hemofilia, así como cobertura al 100% del tratamiento y seguimiento de los pacientes en la clínica de Hemofilia del HG CMN La Raza.

Tanto el investigador principal y asociado contribuiremos con: hojas, lápiz, computadora, impresiones y fotocopias.

EQUIPO Y MATERIAL.

Expediente clínico.

Expediente electrónico.

RECURSO HUMANO.

Dra. Berenice Sánchez Jara, Hematóloga pediatra.

Dra. Cynthia Barrera Ruiz, médico egresado de curso de Pediatría Médica.

La Dra. Berenice Sánchez Jara, tiene experiencia en la generación de protocolos de estudio, ha realizado diversas investigaciones en las áreas de hematología pediátrica, pediatría general y ha promovido la titulación de médicos de especialidad y subespecialidad.

RESULTADOS.

Se recabaron datos de 108 pacientes pediátricos con diagnóstico de Hemofilia A, de los cuales 61 fueron parte del estudio, de acuerdo a criterios de inclusión, exclusión y eliminación previamente comentados.

Se trató de pacientes hombres en el 100% de los casos.

En la tabla 1 se muestran las características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

	Mínimo	Máximo	Media
EDAD DE INICIO DE PROFILAXIS	1	11	2.87
EDAD EN AÑOS	3	15	9.33
TOTAL DE HEMARTROSIS EN 1 AÑO	0	14	2.18
DOSIS DE PROFILAXIS PROMEDIO AL AÑO (UI/Kg)	1421	7448	<u>3371.98</u>
VECES A LA SEMANA	1	3	2.31
EVENTOS DE SANGRADO ANUALES	0	14	3.43

Se obtuvo una edad media de 2.8 años al inicio de profilaxis, en el 42.3% de los casos la profilaxis se inició en el primer año de edad y en un 75% se inició antes de los 4 años.

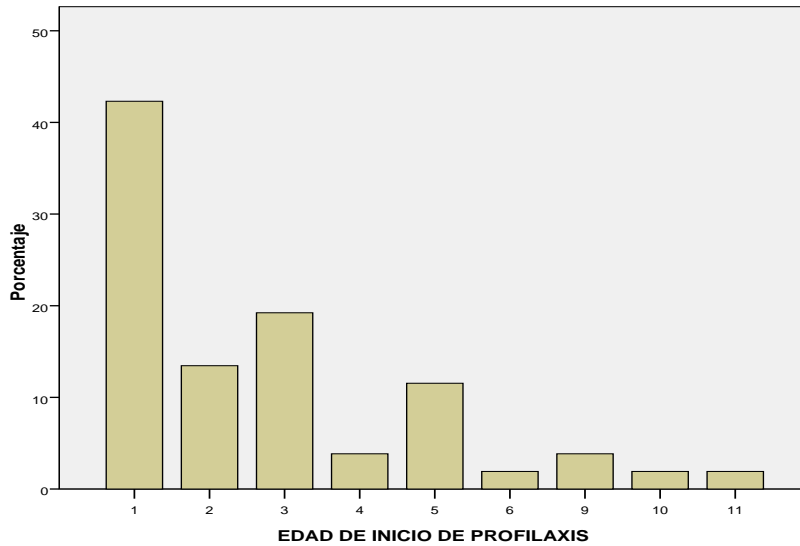
La edad media en años, hasta el momento del estudio fue de 9 años, con un 13.1%.

El número eventos totales de hemartrosis mostraron un rango de 0 hasta 14.

El esquema utilizado en el servicio de hematología pediátrica para profilaxis es el Canadiense, la media de la dosis al año es de 3371.98 u/k, que representa dosis bajas, con un intervalo de 1421 u a 7448 u/k.

En el grafico 1 se muestra el porcentaje de inicio de profilaxis por edad.

Grafico 1
Edad en años del inicio de profilaxis



Más del 40% de los pacientes iniciaron profilaxis al año de edad

Tabla 2. Periodicidad semanal de aplicación del FVIII y edad de los pacientes

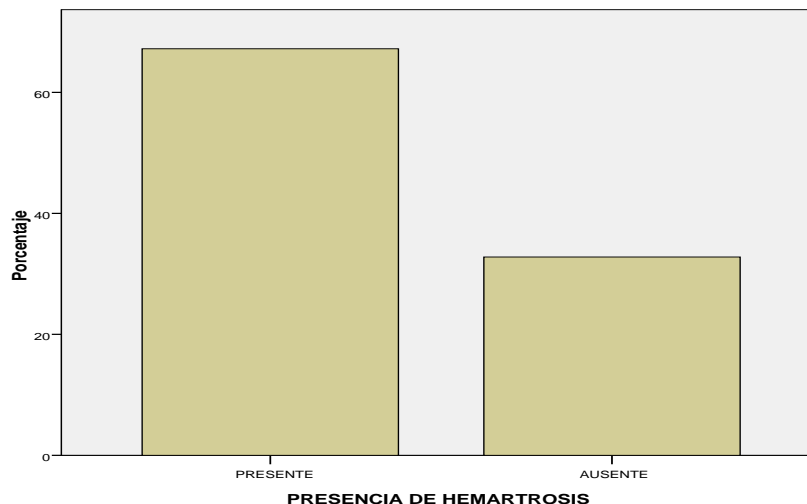
Numero de aplicaciones por semana		Edad en años
1	Media	5.88
	Mínimo	3
	Máximo	9
2	Media	9.27
	Mínimo	3
	Máximo	15
3	Media	10.41
	Mínimo	3
	Máximo	15

Tabla 3. Dosis de profilaxis en unidades por kilo al año

Aplicaciones por semana		U/k/año
1	Media	1793.13
	Mínimo	1421
	Máximo	2250
2	Media	2947.04
	Mínimo	1500
	Máximo	7448
3	Media	4249.00
	Mínimo	3292
	Máximo	6311

De acuerdo a la frecuencia de aplicación del FVIII, la media de edad para una aplicación semanal es de 5.8 años y la dosis anual de FVIII tiene una media de 1793.13 U/K , para 2 veces por semana la media de edad es de 9.27 años la dosis de FVIII es de 2947.04 U/k/año y para 3 veces por semana a media de edad es 10.4 años con una dosis promedio anual de 4249 u/k de FVIII

Gráfico 2. Eventos de hemartrosis



De los 61 pacientes incluidos en el estudio, 41 de ellos presentaron eventos de hemartrosis, correspondiente al 67% de los casos.

Se obtuvo un porcentaje del 32.8% en niños que no tuvieron hemartrosis, seguido del 23% que presentaron solo un evento al año, con una media de 2 hemartrosis al año.

Tabla 4. Eventos de hemartrosis en 1 año

Numero de hemartrosis en un año	Numero de pacientes	Porcentaje
0	20	32.8
1	14	23.0
2	4	6.6
3	10	16.4
4	6	9.8
5	3	4.9
6	1	1.6
10	1	1.6
12	1	1.6
14	1	1.6
Total	61	100.0

De la población estudiada de los que presentaron hemartrosis la edad mínima de inicio de profilaxis fue de un año y la edad máxima fue de 11 años, concentrándose la mayor población entre 1 y 5 años, con una edad media de inicio de 2.8 años.

De los pacientes que no presentaron hemartrosis, la edad de inicio de profilaxis fue de 1 a 5 años de edad, iniciando la mayoría entre 1 y 3 años, con una media de un año, resultando significativa la relación de la edad de inicio de la profilaxis con la presencia hemartrosis: a menor edad de inicio de profilaxis menos riesgo de hemartrosis. $p < 0.041$.

Tabla 5. Eventos y tasa anualizada de hemartrosis por frecuencia de aplicación de FVIII a la semana

NUMERO DE APLICACIONES DE FVIII A LA SEMANA		Estadístico
1	TASA ANUALIZADA	.75
	Mínimo	0
	Máximo	3
2	TASA ANUALIZADA	2.22
	Mínimo	0
	Máximo	5
3	TASA ANUALIZADA	2.42
	Mínimo	0
	Máximo	14

La tasa anualizada de hemartrosis para pacientes que reciben profilaxis 1 vez por semana es de 0.75 al año, de 2.2 para los que reciben 2 veces por semana y de 2.4 para los que se aplican el FVIII 3 veces por semana

No hay significancia entre la frecuencia de profilaxis a la semana con el número de sangrados anuales.

TABLA 6. Eventos totales de hemorragia en pacientes con hemofilia A y profilaxis

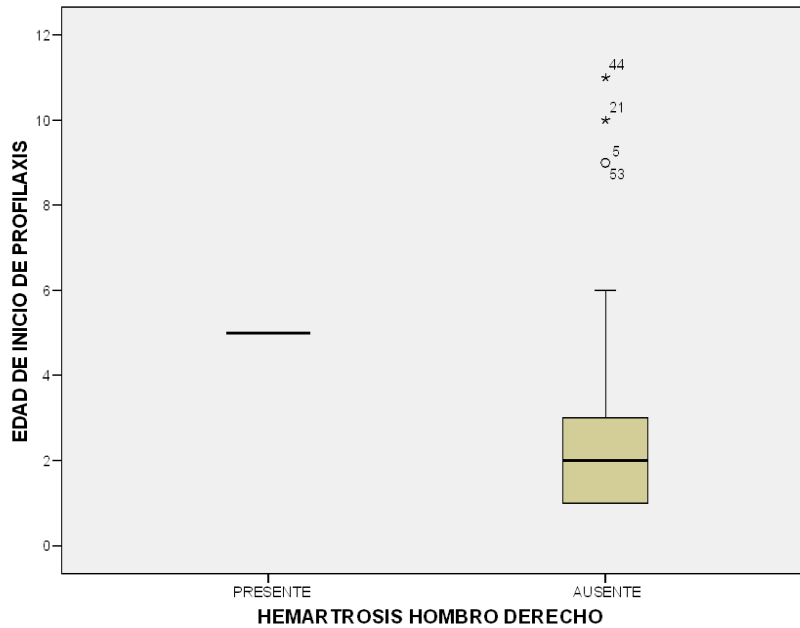
Número de pacientes	Frecuencia de sangrado	Porcentaje
0	10	16.4
1	11	18.0
2	5	8.2
3	9	14.8
4	11	18.0
5	3	4.9
6	3	4.9
7	2	3.3
8	3	4.9
10	2	3.3
12	1	1.6
14	1	1.6
Total	61	100.0

-En esta tabla se muestran los eventos de hemartrosis y otros: epistaxis, hematomas, sangrado de tubo digestivo, gingivorragia. Se obtuvo una media de 3.43 eventos de sangrado anuales.

-Durante el año que comprendió el estudio, solo se registró un evento a nivel de SNC, el cual se resolvió de manera favorable para el paciente

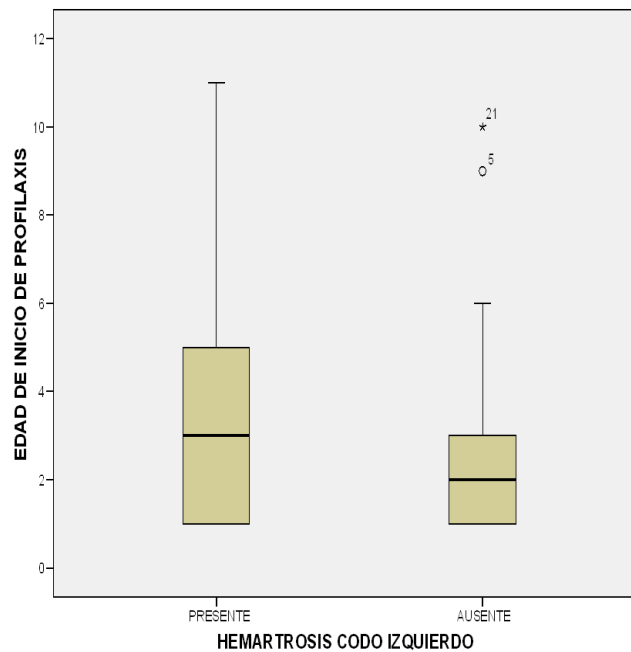
De acuerdo a las articulaciones afectadas, tenemos los siguientes resultados:

GRAFICO 3. Hemartrosis de hombro derecho en relación a la edad de inicio de profilaxis



-La articulación menos afectada fue el hombro izquierdo en donde no se reportó ningún evento

GRAFICO 4. Hemartrosis de codo izquierdo en relación a la edad de inicio de profilaxis



La edad de inicio de la profilaxis se correlaciono con la presencia de hemartrosis de codo izquierdo p 0.034

GRAFICO 5. Hemartrosis de rodilla derecha en relación a la edad de inicio de profilaxis

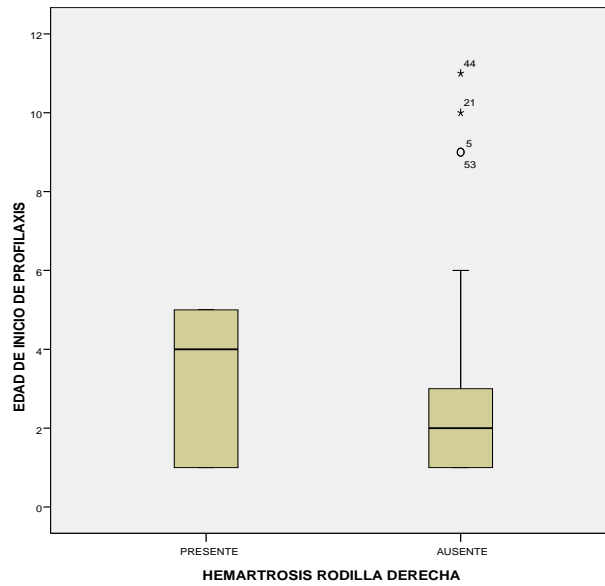


GRAFICO 6. Hemartrosis de rodilla izquierda en relación a la edad de inicio de profilaxis

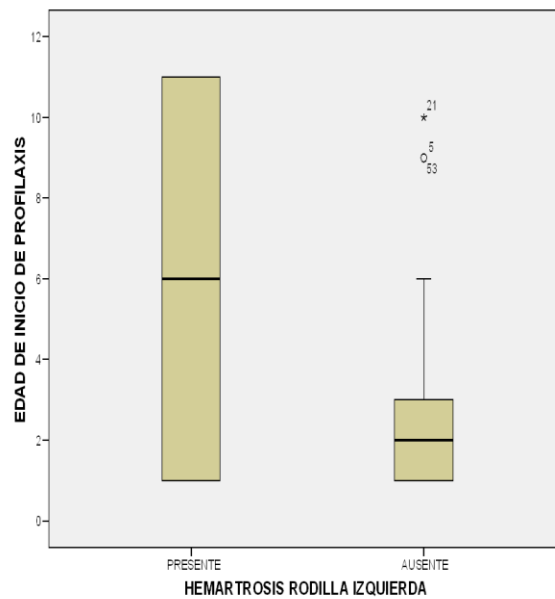
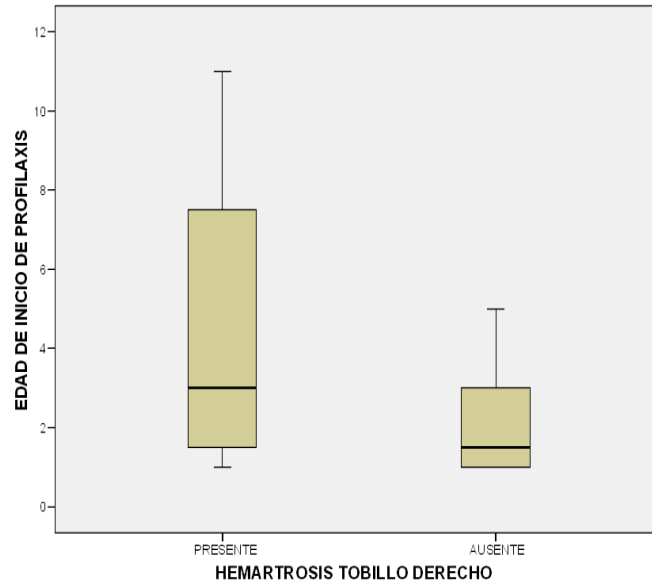


GRAFICO 7. Hemartrosis de tobillo derecho en relación a la edad de inicio de profilaxis



Se presentó hemartrosis en tobillo derecho en un total de 19 pacientes, representando el 31.1% del total de casos, siendo ésta la articulación la mayormente afectada, se correlacionó con la edad de inicio de la profilaxis, obteniendo un resultado significativo p 0.020.

GRAFICO 8. Hemartrosis de tobillo izquierdo en relación a la edad de inicio de profilaxis.

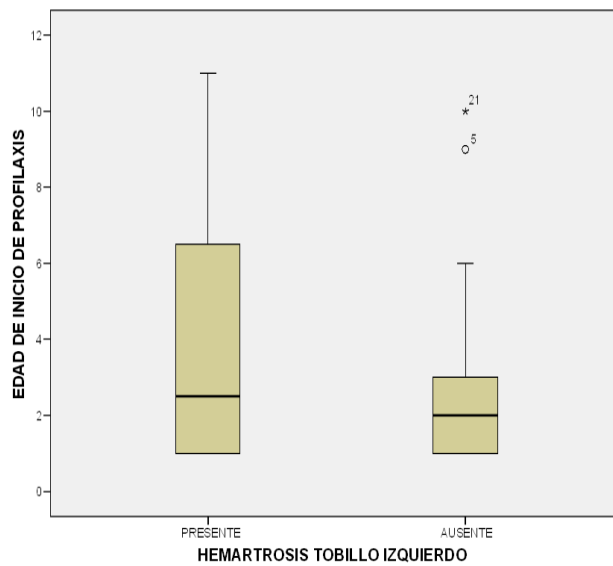
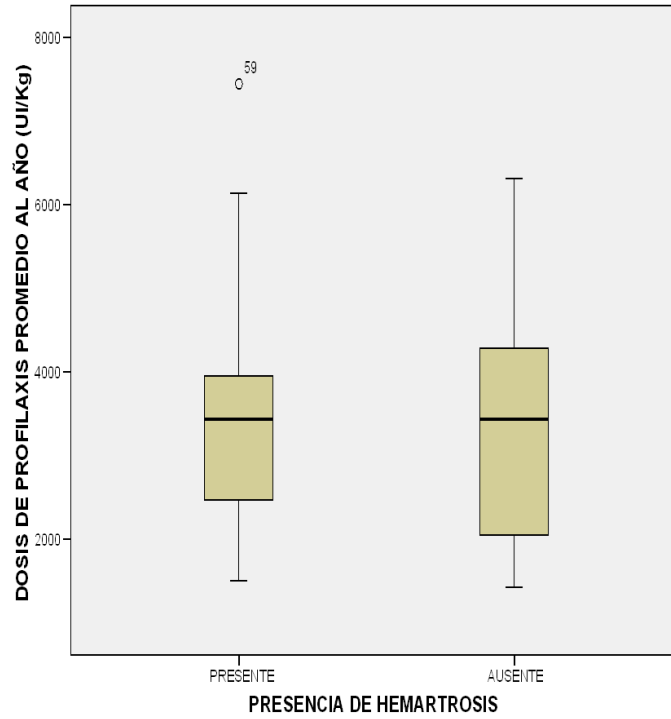


GRAFICO 9. Dosis de profilaxis promedio al año y presencia de hemartrosis



La dosis de profilaxis no correlaciona con la presencia de hemartrosis $p = 0,934$

DISCUSIÓN.

Este estudio se realizó en la clínica de Hemofilia del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN La Raza, en el servicio de Hematología pediátrica. Se recabaron datos de 108 pacientes con Hemofilia A grave, de los cuales 61 de ellos cumplen con los criterios de inclusión, quienes conforman la población de nuestro estudio.

Se ha demostrado a nivel mundial que el tratamiento profiláctico para hemofilia que se inicia temprano con concentrados de factor de coagulación previene la artropatía y, por lo tanto, es el estándar de oro para la atención de la hemofilia A y B en la mayoría de los países con recursos adecuados.

En nuestra clínica de hemofilia se reportó una edad media de inicio de 2.8 años, en el 42.3% de los casos la profilaxis se inició en el primer año de edad, como podemos observarlo en la Gráfica 1, y en un 75% se inició antes de los 4 años, de acuerdo a la literatura se ha demostrado que la profilaxis en niños es más eficiente cuando se comienza a una edad temprana. La profilaxis iniciada antes de la edad de 2 años obtuvo un mejor resultado que la profilaxis iniciada entre la edad de 3 a 5 años o de 6 a 9 años. Si bien la indicación de las guías de práctica clínica del CENETEC 2018 es iniciar la profilaxis primaria antes de los 24 meses, en el HG de la Raza se ha optado por indicarla entre los 12 y a 18 meses de edad en que se inicia la deambulación por el alto riesgo de hemartrosis en rodillas y tobillos así como el riesgo de traumatismo craneoencefálico.

Obteniendo que en nuestro estudio los niños que iniciaron la profilaxis de 1 a 3 años de edad presentaron un número menor de hemartrosis durante el año e incluso en algunos casos no la presentaron, el total de hemartrosis en un año correlaciona con la edad de inicio de profilaxis de manera moderada, Pearson de 0,323, con p significativa, por otra parte se obtuvo también que a la edad de 11 años se presentó el mayor número de eventos de hemartrosis con 14 episodios, es decir a mayor edad del paciente el número de eventos aumenta siendo este resultado significativo ya que el total de hemartrosis en un año correlaciona con la edad del paciente de manera moderada (Pearson de 0,355, con p significativa se corrobora con la regresión lineal).

En un estudio Fischer y colaboradores, compararon la profilaxis de dosis intermedia de los Países Bajos (2100 UI / kg por año) con el régimen sueco de profilaxis de dosis más alta (4000 UI / kg por año). Después de una mediana de tiempo de observación de 20 años en la edad de los jóvenes entre los 19 y los 30 años de edad, el régimen de profilaxis intermedia mostró una puntuación de salud de la articulación de la hemofilia (HJHS) mediana de 7 mientras que el grupo sueco presentó una HJHS mediana de 4. El número de hemorragias articulares en los últimos 5 años en los grupos fue de 2 por año versus 0.5 por año, respectivamente.

Podemos observar que el protocolo sueco tuvo un resultado ligeramente mejor y se espera que la diferencia entre las 2 cohortes se haga más grande con el tiempo. Sin embargo, incluso el protocolo sueco de dosis alta, con solo 1 hemorragia articular cada 2 años, no evitó por completo la artropatía articular en una perspectiva de por vida, sin embargo, una menor dosis disminuye el riesgo de formación de inhibidores a corto plazo.

En la unidad, se emplea como en todos los demás centros de atención a pacientes con hemofilia de nuestro país, el esquema Canadiense, en donde se obtuvo que la media de dosis al año es de 3371.98 u/k, que representa dosis bajas de tratamiento, con un intervalo de 1421 u a 7448 u/k, la cual como se citó anteriormente no evita por completo la artropatía, la cual tampoco se evita con dosis mayores, pero una si disminuye el riesgo de la formación de inhibidores, al evitar las hemartrosis, el daño tisular y por tanto la activación inmunológica responsable del reconocimiento del FVIII exógeno.

La primera evidencia inequívoca que demostró que la profilaxis primaria previene hemorragias y daño articular, se publicó por Manco-Johnson en 2007, posteriormente otros estudios clínicos han avalado este hecho, por lo que la Organización Mundial de Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), consideran indispensable que a todo niño con hemofilia A o B, grave, se le inicie profilaxis primaria en los 3 primeros años de vida como el estándar de oro como tratamiento para niños con hemofilia grave, tanto A como B, en acuerdo con las instancias, en nuestros pacientes más de 40% iniciaron la profilaxis en el primer año de edad, tomando en cuenta que muchos de ellos ingresan al control de profilaxis proveniente de alguna otra Institución o incluso algunos sin tener la posibilidad de iniciar tratamiento antes al no contar con seguridad social.

En la última década, varios estudios sugieren comenzar con un régimen una vez a la semana. La razón detrás de esto es evitar la colocación de dispositivos de acceso venoso central y para dar cuenta de las diferentes presentaciones clínicas, adaptando así la terapia y optimizando la eficacia en función del costo, o reduciendo el de formación de inhibidores.

Obtuvimos de acuerdo a la frecuencia de aplicación del FVIII, la media de edad para una aplicación semanal es de 5.8 años y la dosis anual de FVIII tiene una media de 1793.13 U/K, para 2 veces por semana la media de edad es de 9.27 años la dosis de FVIII es de 2947.04 U/k/año y para 3 veces por semana la media de edad es 10.4 años con una dosis promedio anual de 4249 u/k de FVIII, podemos observar que las veces a la semana de la aplicación es proporcional con la edad de nuestros pacientes, a mayor edad, mayor número de aplicaciones, así también la dosis promedio de factor utilizado aumenta, esto considerando el crecimiento de los pacientes y consigo el peso de estos, además de otros indicadores de progresión de dosis como lo son: hemartrosis espontaneas o

eventos hemorrágicos graves como la hemorragia intracraneanas, hematoma de psoas, sangrado de tubo digestivo, entre otras.

De los 61 pacientes incluidos en el estudio, 41 de ellos presentaron eventos de hemartrosis, como se puede observar en la Gráfica 2, correspondiente al 67% de los casos, con un 32.8% en niños que no tuvieron hemartrosis, seguido del 23% que presentaron solo un evento al año, con una media de 2 hemartrosis al año, como se citó anteriormente, en el estudio realizado por Fisher y colaboradores, con un promedio de 2 hemartrosis al año, con dosis baja de factor en Países Bajos, similar al que se identificó en nuestros pacientes. Observándose que en aquellos pacientes en donde no se presentaron eventos de hemartrosis el promedio de inicio de la edad de profilaxis fue de 1 año, resultando significativa la relación entre la edad de inicio de la profilaxis y el número de hemartrosis al año, a menor edad en el inicio de la profilaxis, menor número de hemartrosis con $p < 0.41$, resultado significativo para nuestro estudio y traduciéndose en un efecto protector.

Tasa anual de hemorragias: se obtiene dividiendo el número total de hemorragias durante el periodo, dividido entre el número total de pacientes con hemofilia durante el mismo periodo: $\text{Numerador} = \# \text{ total de hemorragias (hemartrosis) en pacientes con hemofilia durante un periodo (12 meses del estudio) / Denominador} = \# \text{ total de pacientes con hemofilia en el mismo periodo}$. Es una medida de efectividad del tratamiento profiláctico ya sea desde la perspectiva de la funcionalidad del medicamento en sí como desde la perspectiva de la adherencia de los pacientes a su esquema de tratamiento, permite a los clínicos evaluar la efectividad del esquema y del programa en el que se atienden al paciente.

Como se observa en la tabla 5, el promedio de la tasa anualizada de hemartrosis para pacientes que reciben profilaxis 1 vez por semana es de 0.75 al año, de 2.2 para los que reciben 2 veces por semana y de 2.4 para los que se aplican el FVIII 3 veces por semana, esta correlación es positiva con la edad, ya que los niños mayores iniciaron profilaxis secundaria, es decir, después de los 3 años de edad, o cuando ya tenían algún grado de artropatía, por tanto el riesgo de artropatías subsecuentes es mayor perdiéndose así el beneficio que tienen los niños que inician profilaxis de forma temprana.

Por otra parte, se registraron una media de 3.43 eventos de sangrado anuales, en donde se consideraron epistaxis, hematomas, sangrado de tubo digestivo, gingivorragia, describiéndose en la tabla 6, de los cuales no hubo relación entre la frecuencia de profilaxis a la semana con el número de eventos de sangrado anuales.

Es importante destacar en efecto protector de la profilaxis sobre eventos hemorrágicos graves como lo es la hemorragia intracraneanas, la cual solo se presentó en un paciente, el cual tuvo evolución favorable.

Es importante destacar que ningún paciente falleció durante el seguimiento del estudio.

Si bien no logramos la tasa 0 sangrados, los eventos de hemartrosis registrados son muy bajos, lográndose así el objetivo de la profilaxis que es prevenir y detener la progresión de la artropatía hemofílica, esto a base de un esquema de dosis bajas a intermedias, resultando así benéfico el inicio de la profilaxis a edades tempranas. También observamos las edades de transición o escalonamiento de la dosis de concentrados de FVIII, lo cual, es similar a lo reportado en la literatura mundial.

Los datos de Universal Data Collection (UDC; proyecto nacional de vigilancia de salud pública de EE. UU.) Mostraron que los pacientes con hemofilia grave tenían más riesgo de desarrollar una articulación blanco (una articulación en la que se ha producido sangrado recurrente cuatro o más veces en los últimos 6 meses) que aquellos con hemofilia moderada o leve (33.1% versus 18.8% y 5%, respectivamente).

Las articulaciones más afectadas en pacientes no tratados con profilaxis son las rodillas (45%), seguidas de los codos (30%), los tobillos (15%), los hombros (3%) y las muñecas (2%).

Hoy en día, al menos en los pacientes que reciben profilaxis, este patrón parece haber cambiado, y la articulación del tobillo ahora representa el sitio más común de sangrado. Esto puede deberse al hecho de que los regímenes profilácticos actuales y el tratamiento en el hogar permiten que los pacientes sean más activos y puedan participar en deportes y actividades de mayor impacto, lo que podría hacer que el tobillo sea la articulación más vulnerable.

Acorde con lo obtenido en nuestro estudio, según la gráfica 7, se identificó la presencia de hemartrosis de tobillo derecho, en 19 pacientes, representando el 31.1% de todos los casos, siendo la articulación mayormente afectada, se correlacionó con la edad de inicio de la profilaxis, obteniendo un resultado significativo $p = 0.020$. Así como también se identificó la articulación del hombro izquierdo la menormente afectada, al reportar un solo caso.

Con el inicio de la era de la profilaxis, la articulación de la rodilla, como las articulaciones controladas por los músculos se volvieron más estables y las articulaciones del tobillo se convirtieron en las primeras articulaciones afectadas y, por lo tanto, representan la articulación clínicamente más indicativa. Los tobillos, como las primeras articulaciones afectadas para la mayoría de los pacientes, ofrecen una oportunidad interesante para diagnosticar la enfermedad articular temprana y posteriormente adaptar las decisiones clínicas.

Manco-Johnson y sus colegas realizaron el primer ensayo controlado, aleatorizado y prospectivo que comparó la aparición de artropatía articular en niños pequeños

tratados con demanda versus tratados profilácticamente. La enfermedad articular se evaluó mediante resonancia magnética (RMN), una herramienta de diagnóstico por imágenes del daño articular precoz. Durante un período de observación de 4 años, el 45% del grupo bajo demanda desarrolló una nueva artropatía articular, en contraposición a solo el 7% en el grupo profiláctico. Este estudio demostró de manera impresionante que la profilaxis protege en gran medida la enfermedad articular durante un período de observación de 4 años.

Antes de la era de la profilaxis, los pacientes presentaban de 30 a 50 hemartrosis al año, actualmente con el tratamiento profiláctico se ha disminuido drásticamente los eventos hemorrágicos y la artropatía, que, si bien aún no está erradicada, su presentación es más tardía y de grados menores, de tal forma que los niños están llegando a la adolescencia y etapa adulta con una adecuada salud articular. Si bien no hemos logrado la meta de 0 sangrados, la tasa anualizada de hemartrosis es muy baja.

El tratamiento integral de la hemofilia está experimentando importantes avances relacionados con la disponibilidad de productos hemoderivados y recombinantes más seguros y eficaces; la posibilidad de realizar el tratamiento en casa, la atención del paciente por equipos interdisciplinarios, los avances en la cirugía ortopédica y la rehabilitación oportuna; así como los nuevos medicamentos (anticuerpos monoclonales) son aspectos que han permitido observar un aumento en la expectativa de vida, la disminución de las visitas hospitalarias, el ausentismo escolar y/o laboral que permiten el desarrollo funcional de las personas, mediante la disminución de la incidencia de la artropatía y un mayor control de las enfermedades infecciosas y otras comorbilidades. Se espera también que en un futuro cercano se tenga acceso a nuevos productos que se proyectan con una pureza aún mayor que la disponible actualmente, así como la terapia génica que se espera que podría ayudar a personas con hemofilia a producir su propio factor de coagulación, reduciendo la necesidad de infusiones semanales y la mejoría del control de las hemorragias o incluso ausencia de las mismas.

CONCLUSIÓN.

La profilaxis con esquema canadiense en niños con Hemofilia A proporciona una adecuada protección para evitar eventos de hemartrosis y sangrados graves.

La tasa anualizada de hemartrosis para pacientes con hemofilia A en profilaxis con esquema canadiense es de 1.7

La tasa anualizada de hemartrosis para pacientes con Hemofilia A en profilaxis que reciben dosis de FVIII 1 vez por semana es de 0.75.

La tasa anualizada de hemartrosis para pacientes con Hemofilia A en profilaxis que reciben dosis de FVIII 2 vez por semana es de 2.2.

La tasa anualizada de hemartrosis para pacientes con Hemofilia A en profilaxis que reciben dosis de FVIII 3 veces por semana de 2.4.

De los 61 pacientes incluidos en el estudio, 41 de ellos presentaron eventos de hemartrosis, correspondiente al 67% de los casos.

Se obtuvo un porcentaje del 32.8% en niños que no tuvieron hemartrosis, seguido del 23% que presentaron solo un evento al año, con una media de 2 hemartrosis al año.

De acuerdo a la frecuencia de aplicación del FVIII, la media de edad para una aplicación semanal es de 5.8 años y la dosis anual de FVIII tiene una media de 1793.13 U/K, para 2 veces por semana la media de edad es de 9.27 años la dosis de FVIII es de 2947.04 U/k/año y para 3 veces por semana a media de edad es 10.4 años con una dosis promedio anual de 4249 u/k de FVIII, correspondiendo a dosis bajas e intermedias de tratamiento.

La edad media de inicio de profilaxis fue de 2.8 años, en el 42.3% de los casos la profilaxis se inició en el primer año de edad y en un 75% se inició antes de los 4 años.

La media de la dosis de FVIII/k al año es de 3371.98 u que representa dosis bajas, con un intervalo de 1421 u a 7448 u/k.

La articulación de tobillo derecho fue la más afectada, representando el 31.1% del total de los eventos de hemartrosis.

Durante el año que comprendió el estudio, solo se registró un evento a nivel de SNC, el cual se resolvió de manera favorable para el paciente.

ANEXO 1.**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS****“TASA ANUALIZADA DE SANGRADO EN NIÑOS CON HEMOFILIA A Y MANEJO PROFILÁCTICO CON ESQUEMA CANADIENSE EN EL HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA”****ENERO 2018 A ENERO 2019.****ARTROPATÍA:**

NOMBRE	NSS	FN
EDAD	INICIO PROFILAXIS	INICIO 2VXSEM
INICIO 3VXSEM	DOSIS ACTUAL	ARTIC BLANCO
ARTROPATIA		

EVENTOS DE HEMARTROSIS

	CD	CI	RD	RI	TD	TI
ENE 18						
FEB 18						
MAR 18						
ABR 18						
MAY 18						
JUN 18						
JUL 18						
AGO 18						
SEP 18						

OCT 18						
NOV 18						
DIC 18						
ENE 19						

OTROS SITIOS DE SANGRADO:

	STDB	STDA	MUSCULAR	GINGIVAL	SNC	EPISTAXIS	OTROS
ENE 18							
FEB 18							
MAR 18							
ABR 18							
MAY 18							
JUN 18							
JUL 18							
AGO 18							
SEP 18							
OCT 18							
NOV 18							
DIC 18							
ENE 19							

BIBLIOGRAFÍA.

1. Rolf C. R. Ljung. Prevention and Management of Bleeding Episodes in Children. [Internet] Pediatric Drugs 2018 [citado 2019 Mar 15] 20:455–464.
2. Castillo-González Dunia. Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2012 [citado 2019 Abr 09]; 28: 22-33.
3. Jaime García-Chávez¹ y Abraham Majluf-Cruz². Hemofilia. Gaceta Médica de México. [Internet] 2013 [citado 2019 Abr 01] 149: 308-21.
4. Federación de Hemofilia de la República Mexicana. A. C. Reporte sobre Hemofilia en México. Secretaría de Salud. 2016.
5. Bree Zimmerman and Leonard A. Valentino. Hemophilia: In Review. Pediatrics in Review. [Internet] 2013 [citado 2019 Mar 16];34;289.
6. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, Stopeck AT. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. Haemophilia [Internet] 2009 [citado 2019 Abr 09];15:559–65.
7. Khawaji M, Astermark J, von Mackensen S, Akesson K, Berntorp E. Bone density and health-related quality of life in adult patients with severe haemophilia. Haemophilia [Internet] 2011 [citado 2019 Abr 09];17:304–11.
8. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilkoyn R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med [Internet] 2007 [citado 2019 Abr 10];357:535–44.
9. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. Haemophilia [Internet];2010 [citado 2019 Abr 10];16:107–14.
10. Merchan ECR, De Orbe A, Gago J. Ultrasound in the diagnosis of the early stages of hemophilic arthropathy of the knee. Acta Orthop Belg [Internet]; 1992 [citado 2019 Abr 11];58:122–5.
11. Karin Knobe, Erik Berntorp, Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. Journal of Comorbidity [Internet]; 2011 [citado 2019 Abr 11];1:51–59.
12. Marta Bertamino, Francesca Riccardi, Laura Banov, Johanna Svahn, Angelo Claudio Molinari. Hemophilia Care in the Pediatric Age. J. Clin. Med. [Internet]; 2017 [citado 2019 Abr 11]; 6, 54.
13. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia pediátrica México: Secretaría de Salud, 2009. Actualización 2012.

14. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H; The Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *J Intern Med.* [Internet]; 1994 [citado 2019 Abr 11];236:391-399.
15. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* [Internet]; 1999 [citado 2019 Abr 11];105(4):1109-1113.
16. Van den Berg HM, Dunn A, Fischer K, Blanchette VS. Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy. *Haemophilia.* [Internet]; 2006 [citado 2019 Abr 11];12:159-168.
17. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* [Internet]; 2007 [citado 2019 Abr 12];357: 535-544.
18. Hang MX, Blanchette VS, Pullenayegum E, McLimont M, Feldman BM; Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study Group. Age at first joint bleed and bleeding severity in boys with severe hemophilia A: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* [Internet]; 2011 [citado 2019 Abr 10]; 9:1067-1069.
19. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood.* [Internet]; 2007 [citado 2019 Abr 13];109, 4648-4654.
20. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al; PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* [Internet]; 2013 [citado 2019 Abr 13];121: 4046-4055.
21. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia.* [Internet]; 2010 [citado 2019 Abr 13];16:256-262.
22. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia pediátrica. Evidencias y recomendaciones. Actualización 2012.
23. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* [Internet];1992 [citado 2019 Abr 08];232:25-32.
24. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood.* [Internet]; 2013 [citado 2019 Abr 07];122: 1129-1136.
25. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am.* [Internet]; 1977 [citado 2019 Abr 07]; 59:287-305.

26. Krämer L. Retrospektive Studie zu den Auswirkungen der Langzeitprophylaxe mit Faktor VIII-Konzentrat bei Patienten mit schwerer Hämophilie A auf den Gelenkstatus von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk und Ellenbogengelenk. Bonn, Germany: University of Bonn; [Internet]; 2013. [citado 2019 Abr 10].
27. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. Haemophilia. [Internet]; 2006 [citado 2019 Abr 10];12:518-525.
28. Collins PW. Personalized prophylaxis. Haemophilia. [Internet]; 2012 [citado 2019 Abr 10];18:131-135.
29. Johannes Oldenburg, Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood First Edition paper [Internet]; 2015 [citado 2019 March 01]; 125: 2038-2042.
30. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia hereditaria en menores de 16 años. Evidencias y recomendaciones. GPC, actualización 2018.