



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

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

**"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INHIBIDORES DE ALTA
RESPUESTA EN NIÑOS CON HEMOFILIA A, EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL LA RAZA"**

No. De Registro R-2021-3502-035

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. ALICIA MONTSERRAT VEGA ROJAS

INVESTIGADORES.



DRA. BERENICE SÁNCHEZ JARA
DRA. MARIA GUADALUPE ORTIZ TORRES
DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMÉNEZ
CD DE MÉXICO 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.

M.C. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES

DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD UMAE
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

DRA BERENICE SÁNCHEZ JARA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO
DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y ASESOR DE TESIS UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

DRA. MARIA GUADALUPE ORTIZ TORRES

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO
DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y ASESOR DE TESIS UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA, MEDICO ADSCRITO AL
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y ASESOR DE TESIS UMAE HOSPITAL GENERAL DR.
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

DRA. ALICIA MONTSERRAT VEGA ROJAS

MEDICO RESIDENTE DE HEMATOLOGÍA PEDIATRÍA
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA EN NIÑOS CON HEMOFILIA A, EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

INVESTIGADOR RESPONSABLE Y ASESOR DE TESIS

Dra. Berenice Sánchez Jara

Adscripción: UMAE HG CMN la Raza, servicio de hematología pediátrica

Email: berj781127ahoo.com.mx

Matrícula: 99341343

Cédula: 6323420

Domicilio: Jacarandas y Vallejo s/n, col, La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 5585482757

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. María Guadalupe Ortiz Torres

Adscripción: UMAE HG CMN la Raza, servicio de hematología pediátrica

Email: dcortiztahoo.com.mx

Matrícula: 98361225

Cédula: 4114434

Domicilio: Jacarandas y Vallejo S/N, col, La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 5544223958

Dr. Alfonso Ragnar Torres Jiménez

Adscripción: UMAE HG CMN la Raza, servicio de reumatología pediátrica

Email: tojadr@gmail.com

Matrícula: 99155531

Cédula: 7515732

Domicilio: Jacarandas y Vallejo s/n, col, La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 5537276113

Dra. Alicia Montserrat Vega Rojas R2 HP

Adscripción: UMAE hospital general CMN La Raza

Cargo institucional: Residente de segundo año de la subespecialidad de hematología pediátrica

Email: l_monse_747@hotmail.com

Matrícula: 97155363

Cédula: 91557323

Domicilio: Jacarandas y Vallejo s/n, col, La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 312 1522080

Servicios participantes: Clínica de hemofilia del Hospital General del CMN La Raza

DICTAMEN DE ABROBADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



REGISTRO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Comité 3502	Adscripción HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA	No de Folio F-2021-3502-020 R-2021-3502-035
----------------	--	---

Título del protocolo
"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA EN NIÑOS CON HEMOFILIA A, EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA"

Disciplina del protocolo
Hematología Pediátrica
Pediatria

Tipo de Investigación
 Biomédica Clínica Educación en Salud Humanidades en Salud
 Epidemiológica Servicios de Salud Otra. Especificar:

Tema Prioritario IMSS (capturado por el secretario)
Enfermedades Cardiovasculares - Otro. Especifique hemofilia

Nivel de prevención (capturado por el secretario)
Prevención Secundaria

Unidades donde se desarrollará el protocolo
Total de unidades participantes: 2

Nombre Unidad	Delegación	Responsable	Tipo de participación en participaciones
SEN ADSCRIPCION	Nivel Central	YEGA RIZAS ALICIA MONTERRAZ	Participación
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA	D.F. Norte	sanchez jara berenice	Participación

¿EL PROTOCOLO TIENE COLABORACION CON OTRAS INSTITUCIONES? SI NO

Unidades externas donde se desarrollará el protocolo
Total de unidades participantes: 0

Dist. Estado	Nombre	No. extranjeros	Tipo de participación
--------------	--------	-----------------	-----------------------

DATOS PERSONALES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nombre berenice sanchez jara

Sexo Masculino Femenino Categoría Contractual MEDICO NO FAMILIAR 80

Correo electrónico ber781127@yahoo.com.mx, ber781127@yahoo.com.mx

Teléfono del trabajo 015557345900

Adscripción en el IMSS DIVISION DE MEDICINA, HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Delegación o UMAE D.F. Norte

Máximo grado de estudios Sub-Especialidad

¿Está calificado como Investigador del IMSS? SI No

¿Pertenece al SNI? SI No

Área de especialidad hematología pediátrica

DATOS PERSONALES DEL INVESTIGADOR ASOCIADO

1.- Nombre CRTIZ TORRES MARIA GUADALUPE

Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input checked="" type="checkbox"/> Femenino	Categoría Contractual	MEDICO NO FAMILIAR 80
Correo electrónico	dcortiza@yahoo.com.mx, maryortiztor@gmail.com		
Teléfono del trabajo	57245900		
Absorpción en el IMSS	DIVISION DE MEDICINA, HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA		
Delegación o UMAE	D.F. Norte		
Máximo grado de estudios			
¿Está calificado como Investigador del IMSS?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> No		
¿Pertenece al SNI?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> No		
Área de especialidad	HEMATOLOGIA PEDIATRICA		

2.- Nombre Torres Jimenez alfonso rodriguez

Sexo	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Categoría Contractual	MEDICO NO FAMILIAR 80
Correo electrónico	dr-poncho@hotmail.com, tojadn@gmail.com		
Teléfono del trabajo	57245900		
Absorpción en el IMSS	DIVISION DE PEDIATRIA, HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA		
Delegación o UMAE	D.F. Norte		
Máximo grado de estudios	Sub-Especialidad		
¿Está calificado como Investigador del IMSS?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No - Categoría: No califica		
¿Pertenece al SNI?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No - Categoría: Candidato		
Área de especialidad	reumatología pediátrica		

VÍNCULO CON EL DESARROLLO DE TESIS¿El protocolo tiene vínculo con alguna tesis? SI No

Tipo de curso	Sub-Especialidad		
Área	HEMATOLOGIA PEDIATRICA		
Nombre del Alumno	VEGA	ROJAS	ALICIA MONTSERRAT
Nombre del Tutor	Apellido Paterno sanchez	Apellido Materno jara	Nombre(s) bernice
Universidad o institución que evalúa el programa	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO		
Delegación en la que se encuentra ubicado el curso	D.F. Norte		

¿EL PROTOCOLO REÚNE UNA O MÁS DE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS?

Si el protocolo reúne alguna(s) de las siguientes características, entonces debe ser evaluado por el Comité Nacional de Investigación Científica.

- a) Protocolos en donde se proponga el uso de medicamentos, equipo o material médico no incluido en el cuadro básico institucional.

Describa brevemente:

b) Protocolos que contemplen cambios en la política institucional sobre la prestación de servicios de salud.
Describe brevemente:

c) Protocolos planeados para realizarse entre el Instituto Mexicano del Seguro Social y otras instituciones nacionales o extranjeras.
Describe brevemente:

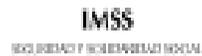
d) Protocolos que requieren la autorización específica de la Secretaría de Salud según la ley General de Salud.
Describe brevemente:

e) Protocolos que reciban apoyo económico o material de la industria farmacéutica o entidades con fines lucrativos.
Describe brevemente:

f) Protocolos que se realicen en más de una unidad del Instituto Mexicano del seguro Social con la participación de pacientes, muestras o datos.
Describe brevemente:

g) Protocolos cuyos autores se inconformen con el dictamen emitido por los Comités Locales de Investigación en Salud.
Describe brevemente:

¿EL ACTUAL PROTOCOLO DE INVESTIGACION EN SALUD HA SIDO SOMETIDO PREVIAMENTE PARA SU EVALUACION ANTE CUIEIS / CNIC? NO



ÍNDICE

DICTAMEN DE ABROBADO	4
RESUMEN	10
MARCO TEORICO.....	12
Hemofilia A.....	12
Historia	12
Epidemiología.....	12
Estructura y función del factor VIII	13
Mutaciones del gen F8.....	15
Cuadro clínico.....	16
Diagnóstico y diagnóstico diferencial	17
Tratamiento	19
Regímenes de profilaxis	20
Tratamiento coadyuvante.....	23
Hemofilia A grave e inhibidores	24
JUSTIFICACIÓN	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
Pregunta de Investigación.....	30
OBJETIVO GENERAL.....	31
Objetivos específicos.....	31
HIPÓTESIS.....	32
Hipótesis 1	32
Hipótesis 0	32
MATERIAL Y MÉTODOS	33
Diseño de estudio	33
Criterios de selección	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33
RESULTADOS.....	35
DISCUSION.....	45
CONCLUSIONES.....	46

BIBLIOGRAFA.....	50
ANEXO.....	54

RESUMEN

TITULO: "FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA EN NIÑOS CON HEMOFILIA A, EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"

ANTECEDENTES. La hemofilia A es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que afecta negativamente la coagulación, causado por la deficiencia de factor VIII, siendo esta deficiencia secundaria a mutaciones en el gen del factor VIII. En la actualidad el tratamiento es la administración de concentrados de factor VIII; sin embargo, una de las complicaciones más temidas del tratamiento de reemplazo factoriales el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII, lo cual se ha asociado a múltiples factores tanto ambientales como genéticos. Los inhibidores van a condicionar falla a la terapia con concentrados de factor VIII y por lo tanto afectarán la calidad de vida de las personas con hemofilia.

OBJETIVO. Determinar cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores de alta respuesta en niños con hemofilia A en el CMN La Raza

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de casos y controles, transversal, retrolectivo, comparativo, observacional y descriptivo. Se realizará revisión de expedientes de pacientes con Hemofilia A e inhibidor de alta repuesta, menores de 16 años, atendidos en la clínica de Hemofilia del CMN La Raza, y de pacientes con Hemofilia A, sin inhibidor, que ser 1:1, homologados en edad, gravedad de hemofilia y días de exposición al concentrado de FVIII

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: 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 asociados realizaremos la revisión de los expedientes, contribuiremos con: hojas, lápiz, computadora, impresiones, fotocopias.

EXPERIENCIA DE GRUPO: Los investigadores participantes tenemos 7 años de experiencia al frente de la clínica de Hemofilia del HG CM La Raza, donde atendemos a la mayor población infantil con hemofilia del país, a lo largo de este tiempo hemos realizado diversos estudios sobre manifestaciones clínicas, respuesta a tratamiento, procedimientos quirúrgicos y tratamientos innovadores.

RESULTADOS: Se incluyo en el estudio un total de 35 pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A grave, todos tratados en el servicio de Hematología pediátrica del CMN La Raza, 11 (31.4%) tenían la presencia de inhibidores y 24 (68.6%) pertenecían al grupo control. No se encontró

significancia estadística entre el desarrollo de inhibidores y el antecedente familiar de diagnóstico de hemofilia o de inhibidores. El tipo de tratamiento más utilizado fue en la modalidad profilaxis secundaria en ambos grupos, encontrando una $p = 0.329$, no asociación entre modalidad de tratamiento y desarrollo de inhibidores. La edad de primera exposición al factor VIII más frecuente en el grupo de pacientes con inhibidor fue entre 12-18 meses, mientras que para el grupo control fue entre 6-12 meses de edad. El tipo de concentrado utilizado más comúnmente en ambos grupos previo al desarrollo de inhibidores fue el derivado plasmático, p no significativa. El antecedente de hemorragias graves represento mayor porcentaje en los pacientes con inhibidor. El sitio de hemorragias graves más frecuente en ambos grupos fue sistema nervioso central, seguido por hemorragia del tubo digestivo. En 6 pacientes se realizaron procedimientos quirúrgicos de urgencia, La cirugía de sistema nervioso central fue la más frecuente para el grupo control, mientras que en el grupo de pacientes con inhibidores represento el 50%. Solo 12 pacientes se sometieron a procedimientos quirúrgicos programados. La edad media de inicio de la profilaxis fue de 2.3 años para el grupo con inhibidores y 1.8 para el grupo control. La media de edad al momento de la hemorragia grave en grupo control fue 3.8 años siendo menor en grupo con inhibidores de 1.8 años. Las cirugías programadas presentaron una media de edad del grupo control de 5.7 años y de 7.1 años en grupo con inhibidor, no hubo significancia estadísticamente significativa con $p = 0.594$.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia A, inhibidores de alta respuesta, factor VIII, terapia factorial, factores de riesgo.

MARCO TEORICO

Hemofilia A

La hemofilia A (HA) es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que afecta negativamente la coagulación y el segundo trastorno de coagulación más común con una incidencia de 1 en 5,000- 10 000 hombres nacidos vivos. Es causada por varios tipos de defectos patológicos en el gen del factor VIII de coagulación (F8). En todo el mundo, hay aproximadamente 178.500 personas afectadas con HA, y de ellas, el 60% tiene la forma grave de la enfermedad, seguida de casos leves (5-30%) y moderados, el 15%.⁽¹⁻²⁾

Historia

Las primeras referencias sugestivas de hemofilia datan del siglo II a.C., con descripciones en Babilonia de varones fallecidos tras una circuncisión. Sin embargo, se cree que la primera descripción moderna de hemofilia data de 1803 cuando el médico estadounidense John Conrad Otto, describió un trastorno hemorrágico hereditario en varias familias en las que solo los hombres eran afectados con una transmisión a través de mujeres no afectadas. La palabra "hemofilia" parece haber sido documentado por primera vez en 1828 por los médicos alemanes Johann Lukas Schönlein y Friedrich Hopff, quienes describieron la condición en la tesis *"Acerca de la hemofilia o la hereditaria predisposición a la hemorragia mortal"*. En 1820 se describe por primera vez el patrón de transmisión genética a través de mujeres no afectadas a sus hijos varones.⁽²⁾

La hemofilia se ha llamado "la enfermedad de los reyes", ya que varios miembros de la familia real europea estaban afectados por la condición. La famosa reina Victoria de Inglaterra (1837-1901) fue portadora de hemofilia B y se lo heredó a su hijo Leopoldo, quien tenía sangrados frecuentes y murió de una hemorragia cerebral a los 31 años. La condición se extendió a otras familias de la realeza en Alemania, España y Rusia a través de las hijas de la reina.⁽³⁾

Epidemiología

La hemofilia ha sido catalogada en algunos países como una enfermedad rara, debido a que se presenta en 1 de cada 5 000 a 10,000 nacimientos en varones (para la hemofilia del tipo A) y en 1 de cada 50,000 para la hemofilia del tipo B. De acuerdo con la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A.C., para enero de 2016 se tenían registrados 5221 pacientes diagnosticados con algún tipo de hemofilia o enfermedad de Von Willebrand en México y aproximadamente 1092

madres portadoras, aunque es importante destacar que a la mayoría de las madres no se les ha realizado un estudio para determinar esta condición.

La HA al ser una enfermedad de herencia recesiva ocurre mayoritariamente en los varones, sin embargo, puede haber situaciones en las cuales es posible que una mujer padezca hemofilia (una mujer con un padre hemofílico y una madre portadora, una mujer con síndrome de Turner e hija de una madre portadora de hemofilia o por el fenómeno de Lionización), aproximadamente un tercio hasta la mitad de los pacientes con hemofilia no tienen historia familiar, por lo que se consideran casos de Novo. ⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁾

En la primera mitad del siglo XX, la esperanza de vida en pacientes con hemofilia era de 16 a 23 años. Para la segunda mitad del siglo XX la esperanza mejoró a casi 65 años. Sin embargo, entre las décadas de 1970 y 1980 muchos pacientes fueron infectados por VIH, virus de hepatitis B y virus de la hepatitis C a través de derivados plasmáticos contaminados que se les transfundían, lo que llevó a una disminución en la esperanza de vida en esos años. Con el desarrollo de los nuevos tratamientos, la transmisión de estas infecciones se redujo y en fechas recientes se estima que los pacientes con hemofilia pueden aspirar a una esperanza de vida similar a la de sujetos sin la enfermedad y con una adecuada calidad de vida. En los casos de hemofilia leve y moderada la esperanza de vida se ha reportado de 75 años (igual a la población general), mientras que, para los pacientes con hemofilia A grave, la mortalidad llega a exceder por un factor de 2.68 al de la población general. ⁽³⁾

En México, la Seguridad Social atiende al 64% de los pacientes (2081 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). Es oportuno resaltar que mundialmente, solo 30% de los pacientes reciben un tratamiento óptimo. ⁽⁴⁻⁷⁾

Estructura y función del factor VIII

El papel del FVIII en la coagulación es la activación del FX esto lo hace como cofactor del FIX aumentando en 20 000 veces su actividad proteolítica. Previamente el FVIII precisa ser activado, los principales activadores del FVIII son FIIa y FXa. La mayoría de las variantes patológicas en la HA reducen la síntesis o secreción del FVIII o alteran su actividad como cofactor. ⁽⁵⁾

La hemofilia A es una enfermedad monogénica, causada por variantes patológicas en el gen F8 encargado de codificar la proteína del FVIII de la coagulación. El gen del FVIII fue clonado en los años 80s por Gitschier y cols. Es uno de los genes más grandes y complejos con tamaño de 187 Kb y se encuentra situado en el brazo largo del cromosoma X, en la banda más distal (Xq28), consta de 26 exones que dan lugar a un mRNA de 9 kb, incluyendo 7.053 nucleótidos codificantes. Contiene

además 25 intrones, 6 tienen más de 14 kb, uno de estos, es el intrón 22 que a su vez contiene dos genes denominados F8A Y F8B que no parecen tener ninguna vinculación fisiológica con el gen huésped. El FVIII es una proteína constituida en su forma madura por una secuencia de 2.332 aminoácidos, con un peso molecular de 265 KDa. ⁽⁵⁾

El FVIII tiene una vida media muy corta debido a la degradación proteolítica en la circulación y su tiempo de supervivencia se prolonga significativamente mediante la formación de un complejo con el ligando adhesivo factor Von Willebrand. El FVIII circula en el plasma unido de forma no covalente al factor de Von Willebrand, el cual actúa como molécula transportadora, asegurando su protección frente a la degradación proteolítica y rápida depuración. La unión de FVIII / FvW está mediada por la cadena ligera, residuos 1649-1689 y por el dominio C2. Cuando el factor VIII se activa, se separa del factor Von Willebrand y se convierte en blanco de otros factores de coagulación tales como los factores Xa y IXa, proteína C activada y trombina. Los sitios de unión al factor IX se encuentran dentro de los dominios A2 y A3 y el sitio de unión a FX es a través de la región ácida de cadena pesada, residuos 337–372. El dominio C2 también contiene un sitio de unión a fosfolípidos que se superpone al sitio de unión al FvW. ⁽²⁻⁵⁻⁶⁻⁸⁾

La unión y activación bioquímica del factor VIII con el factor IX se lleva a cabo en la superficie de las membranas celulares. A su vez, el factor IX es activado durante la fase de iniciación del modelo celular por el complejo factor tisular-factor VIIa y por el factor XIa en la fase de propagación. El factor VIII es indispensable para la activación del complejo tenasa por parte de la vía intrínseca de la cascada de coagulación, así como también en el modelo celular de la coagulación, ya que el factor VIII tiene una participación muy importante en la fase de propagación. Esto explica por qué un paciente con hemofilia A es incapaz de producir cantidades suficientes del factor Xa que puedan sobrepasar la vía del inhibidor del factor tisular y la hemorragia es inevitable. ⁽⁶⁾

El análisis de esta estructura revela su organización en dominios (3 dominios homólogos A, 2 homólogos C y un único dominio B) denominados A1-a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2. En su estructura hay una cadena pesada (compuesta por los dominios A1 y A2) y una cadena ligera (compuesta por los dominios A3, C1 y C2). En el centro del factor VIII se encuentra el dominio B de función desconocida. Mutaciones del gen F8 resultan en actividad del FVIII reducida o ausente (defecto cualitativo y cuantitativo) causando el fenotipo clínico de la hemofilia A. Anteriormente se pensaba que el FVIII se sintetizaba en las células sinusoidales hepáticas, pero estudios recientes han identificado las células endoteliales como el sitio primario de síntesis del FVIII. ⁽⁵⁻⁶⁻⁹⁾

Mutaciones del gen F8

Se han descrito más de 2000 variantes del gen F8 en la base de datos EAHAD-DB coagulation factors database. La mayoría de los casos de HA (66.5%) se asocia a variantes de un único nucleótido (single nucleotide variants, SNV). De estas SNV, las mutaciones con cambio de sentido (missense mutations) son las más frecuentes en todos los tipos de gravedad de la enfermedad, siendo las mutaciones que generan un codón de parada (nonsense mutations) y las mutaciones en lugares de corte y empalme entre intrones y exones (splice site mutations) la más frecuente asociada a la HA grave. El resto de las variantes patológicas de la HA incluyen deleciones (23%), duplicaciones (4.8%), inserciones (1.6%) e inserciones-deleciones (1.3%). Mención aparte merece la inversión del intrón 22 e intrón 1. ⁽⁵⁾

En casi todos los estudios informados anteriormente, la mutación más común en HA grave fueron Inv 22, Inv 1, deleciones de exón macroscópicas y mutaciones puntuales en el exón 14. ⁽¹⁰⁾

La causa más común de HA grave es la gran inversión de ADN del intrón 22 (Inv 22) del *F8*, que ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con esta condición de mutación. Se ha reportado una incidencia de hasta 45% en población con hemofilia A grave en México. Este defecto surge a través de la recombinación homóloga entre duplicaciones segmentarias idénticas que están orientados inversamente dentro del *F8* (es decir, int22h). En otras palabras, Inv 22 se produce cuando un segmento de 9.5 kb del intrón 22 (int22h1) ubicado en el locus *F8* se recombina con cualquiera de sus dos copias de secuencia idénticas que se encuentran teloméricamente dentro del *F8*. La recombinación entre el segmento intrónico y el segmento proximal extragénico (int22h3) produce una inversión Inv 22 tipo 1 (o proximal), y la recombinación del segmento intrónico con el segmento distal (int22h2) produce una inversión Inv 22 tipo 2 (o distal). Estas recombinaciones ocurren debido al cruce desigual entre segmentos. De acuerdo con los hallazgos reportados el cruce desigual en la mayoría de los casos ocurre en las divisiones meióticas de las células germinales masculinas, pero existe la probabilidad de que el error pueda estar en las divisiones mitóticas y en las femeninas. Se estima que los pacientes con Inv22 (39%) tienden a desarrollar más frecuentemente inhibidores que aquellos sin Inv22 (28%). ⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Otra mutación menos común, pero que es importante en la aparición de HA, es la inversión del intrón 1 (Inv 1). El Intrón 1 del *F8* contiene una región de 1 kb (int1h1) que tiene otra copia intragénica (int1h2) en la orientación inversa de aproximadamente 140 kb telomérico al *F8*. Una recombinación intracromosómica entre Int1h-1 y su copia extragénica, Int1h-2 da como resultado

la Inv 1. La inversión impide la formación correcta del ARNm y por lo tanto ausencia de la formación de la proteína. El exón 14, con una longitud de 3 kb, representa aproximadamente el 43% de la región de codificación del *F8*, y se han reportado muchas mutaciones diferentes en esta porción del gen. Las otras mutaciones, como la omisión de exón, las deleciones groseras de exón y las mutaciones puntuales, también tienen un papel importante en la aparición de HA. ⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Aunque el análisis de transferencia Southern es el método estándar de oro para la detección de Inv 22 y la PCR a larga distancia es una herramienta poderosa, estos métodos presentan algunas dificultades en la técnica y los resultados. La PCR de desplazamiento inverso eficiente y rentable (IS-PCR), diseñada por Rossetti y sus colegas, resuelve todas estas dificultades y proporciona un método estandarizado para la detección de reordenamientos de Inv 22. ⁽¹⁰⁾

Cuadro clínico

La hemofilia A se caracteriza por un sangrado excesivo en varias partes del cuerpo. Los hematomas en partes blandas y las hemartrosis que conducen a una hemartrosis grave mutilante son muy características de esta enfermedad. Hemartrosis, hematomas musculares profundos y hemorragias cerebrales constituyen 95% de las hemorragias de los pacientes con hemofilia A, aunque pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, potencialmente. Las hemorragias más frecuentes son, por mucho, las hemartrosis (en las articulaciones de carga: rodillas, tobillos y codos), y le siguen los hematomas musculares superficiales y profundos. El 70% de los casos tienen claramente el fenotipo de la enfermedad en sus ascendientes varones, de ahí la importancia de la anamnesis dirigida en este sentido. La hemorragia de la hemofilia suele ser tardía, es decir, no sigue inmediatamente a la lesión, sino que inicia unos minutos después del traumatismo; esto se explica porque el paciente tiene íntegra la hemostasia primaria. Las epistaxis, gingivorragias y hemorragias de mucosas son más propias de afecciones hemostáticas primarias como las trombocitopatías y la enfermedad de Von Willebrand. ⁽⁷⁻¹²⁾

Las hemofilias se caracterizan clínicamente por una tendencia hemorrágica proporcional al grado de deficiencia del factor hemostático, aunque suele haber excepciones. El nivel funcional del factor deficiente permite clasificar la enfermedad en: grave (< 1% de la actividad), moderada (entre 1-5%) y leve (entre 5-40%). Se ha propuesto que algunos pacientes con niveles de factor compatible con hemofilia A grave pueden exhibir síntomas leves debido a herencia conjunta de la mutación del factor V de Leiden (R506Q) con el gen de la hemofilia. ⁽⁷⁻¹²⁾

En los casos graves, la hemorragia suele ocurrir en forma espontánea y reiterativa (sobre todo articular). En la hemofilia grave, las hemartrosis inician generalmente en los primeros 2 años de vida como efecto del aumento de la movilidad y estrés articular. En pacientes gravemente afectados se producen hemartrosis recurrentes que llevan a artropatía hemofílica crónica que es altamente característica de la forma grave de la enfermedad. La hemorragia reiterativa a partir de los vasos sinoviales hacia el espacio intraarticular propicia el depósito de hierro, que dispara una reacción inflamatoria y oxidativa mediada por citocinas, la cual resulta en proliferación vascular. Este círculo vicioso promueve la hipertrofia sinovial y predispone a las hemartrosis repetitivas en la misma articulación (articulación «blanco»), que finalmente lleva a la incapacidad locomotora del paciente; conocida como artropatía hemofílica. ⁽⁷⁻¹²⁾

Aunque el patrón hemorrágico varía entre los pacientes, la mayoría tiene 10-15 hemartrosis/año. La gravedad de la artropatía y la disfunción subsecuente se asocian con la frecuencia hemorrágica y con el número total de hemartrosis, tal y como se evalúa en dos escalas de daño articular (Joint y Pettersson). Clínica y radiológicamente, 50% de los casos graves tienen degeneración articular en los 6 años siguientes a partir de la primera hemartrosis; este cuadro deletéreo característico puede evitarse hoy mediante la profilaxis primaria. De todas maneras, los episodios hemorrágicos son intermitentes y algunos pacientes pasan semanas o meses sin hemorragias. Salvo las hemorragias intracraneales la muerte súbita por hemorragias no es frecuente. En los casos leves y moderados, la hemorragia ocurre generalmente posterior a un traumatismo. En los pacientes con hemofilia moderada existe también hemartrosis, aunque es menos incapacitante que la observada en pacientes con hemofilia grave. Las formas leves suelen transcurrir clínicamente silenciosas hasta que un evento traumático lo pone de manifiesto. ⁽⁷⁻¹²⁾

La mayoría de las portadoras tienen aproximadamente un 50% de la actividad del FVIII y no experimentan problemas de sangrado incluso en procedimientos quirúrgicos. Las portadoras con niveles de FVIII menor al 50%, habitualmente debido a una inactivación X extremadamente desequilibrada, pueden experimentar sangrado excesivo tras traumatismo y por ello los niveles de factor se deberán estudiar en todas las portadoras. ⁽¹²⁾

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Los aspectos clave para el diagnóstico son la historia clínica, con énfasis en los antecedentes heredofamiliares y el patrón de herencia, la semiología de la hemorragia, la exploración física y los exámenes de laboratorio, tanto de escrutinio como confirmatorios. ⁽⁷⁾

Es conveniente iniciar con estudios de escrutinio general: biometría hemática, frotis de sangre periférica y coagulograma básico: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de trombina (TT) y tiempo de hemorragia (TH). La prueba que mejor refleja el FVIII es el TTPa. En un paciente típico, el TTPa está prolongado y corrige al adicionar plasma normal a la prueba; el tiempo de protrombina y el tiempo de hemorragia son normales, aunque algunos autores han descrito un ligero aumento del tiempo de hemorragia. Problemas no resueltos en el laboratorio de hemostasia son la variabilidad alta de los instrumentos, las técnicas coagulométricas y las diferencias entre los distintos reactivos. En pacientes con hemofilia leve el TTPa puede estar solo ligeramente prolongado o encontrarse en los límites altos de normalidad, especialmente si el FVIII está por encima del 20% de actividad. Por esto, se requiere un control de calidad y estandarización minucioso del proceso. Además de las técnicas coagulométricas tradicionales, existen otras alternativas para medir los FVIII; nos referimos a los exámenes de dos tiempos con sustratos cromogénicos, los cuales tienen algunas ventajas, por ejemplo, su variabilidad es 50% menor y proporcionan una visión más integral del proceso de coagulación. ⁽⁷⁻¹²⁾

El diagnóstico definitivo de la hemofilia y su clasificación se realizan midiendo el nivel funcional del FVIII para la HA. La mayoría de los pacientes tiene < 30% de la función del factor VIII. El antígeno del FVIII se mide por estudios inmunológicos, lo que detectara las moléculas de FVIII normales y la mayoría de las alteradas. Si el nivel antigénico del FVIII es normal, pero la actividad coagulante está reducida, el paciente tiene una molécula de FVIII disfuncional. Estos pacientes tienen una hemofilia antígeno-positiva, también denominada material con reacción cruzada positiva (MRC+). En otros pacientes tanto el antígeno como la actividad del FVIII son indetectables. Estos pacientes son MRC-negativos. Los pacientes con la forma grave se diagnostican en el primer año de vida dada su tendencia hemorrágica y por el nivel del factor en < 1 unidad/ml. Una particularidad en estos casos es que después del primer mes hay una etapa de quiescencia clínica de casi 6 meses, luego de la cual la hemorragia reaparece con un cuadro clínico muy evidente. Los casos leves y algunos moderados no tienen prolongado el TTPa, por lo que ante un cuadro clínico sugestivo deben medirse directamente los FVIII y factor de Von Willebrand (FvW); por la misma razón, el diagnóstico de las variedades no graves con frecuencia se atrasa hasta que el paciente se expone a un traumatismo más intenso. ⁽⁷⁻¹²⁾

El diagnóstico diferencial de la hemofilia A se hace principalmente con la EvW en sus distintas expresiones, algunas de las cuales tienen un cuadro clínico similar y niveles muy bajos de FVIII (variedad 2N), situación que mimetiza una hemofilia clásica. A diferencia de esta, la EvW es una

alteración de la hemostasia primaria, mientras que la hemofilia es una alteración de la coagulación propiamente dicha. Además, la EvW se hereda con un patrón autosómico en contraste con el patrón ligado a X de la HA. ⁽⁷⁾

Desde la clonación y caracterización del Gen F8 humano, se han hecho muchos intentos para el diagnóstico genético de HA, incluida análisis de vinculación, secuenciación directa, análisis de transferencia, reacción de cadena de polimerasa de larga distancia (PCR) y PCR de desplazamiento inverso. Como el gen F9 es relativamente corto, es sencillo amplificar simplemente las regiones esenciales del gen. Sin embargo, el gen F8 humano es mucho más grande y complejo. Diversas técnicas de detección de mutaciones se han utilizado para detectar las mutaciones de no inversión en el gen. En general, estas técnicas están divididas en dos categorías: análisis de vinculación indirecta y detección directa de mutaciones. El análisis de enlace no puede ser utilizado para descubrir mutaciones en pacientes masculinos, pero es más comúnmente utilizado para determinar el estado portador femenino. Sin embargo, estos métodos llevan mucho tiempo y trabajo intensivo, por lo que hay una gran demanda de técnicas de diagnóstico efectivas que pueden reemplazar estos métodos tradicionales. Secuenciación de alto rendimiento, también llamada Next Generation Sequencing (NGS), fue lanzado en 2005 y fue adoptado globalmente en 2008. Comparado con los métodos de secuenciación adicionales, NGS posee muchas ventajas. En primer lugar, NGS tiene las características de, alta precisión, alta sensibilidad, alta automatización y bajos costos de operación cuando hay una gran cantidad de muestras a realizar. En segundo lugar, este avance permite la secuenciación rápida de grandes tramos de pares de bases de ADN que abarcan genomas completos, que permite la identificación de nuevas mutaciones y detección de grandes mutaciones de inserción, deleción y otros reordenamientos. En tercer lugar, la naturaleza digital de NGS admite un rango dinámico ilimitado, muy alta sensibilidad para aplicaciones de cuantificación, por lo tanto, grandes deleción e inserción se pueden distinguir fácilmente. Hasta la fecha, NGS se ha aplicado en muchos campos, incluida la secuenciación del genoma completo. ⁽¹³⁾

Tratamiento

En la actualidad los principios generales aplicables al tratamiento de los pacientes con hemofilia A, incluyen evitar la aspirina, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y otros agentes que intervengan en la agregación plaquetaria. Hay de todos modos excepciones en esta regla, ya que en caso de dolor por artropatía hemofílica se utilizan los AINES. En estos casos el médico deberá de elegir el fármaco que cause menor riesgo de sangrado posible. Habitualmente esto requiere probar con diferentes agentes hasta encontrar el más adecuado para el paciente. Los agentes

narcóticos que causen adicción deberán de ser utilizados con gran precaución y solo cuando estén claramente indicados, puesto que la dependencia a fármacos pueden ser un problema mayor a la enfermedad. En general las inyecciones intramusculares están contraindicadas en pacientes con hemofilia, las cirugías deberán de hacerse de forma programada, garantizando siempre la cantidad suficiente de FVIII en farmacia. Todos los pacientes con hemofilia deberán de tener acceso a tratamiento domiciliario y a exploraciones periódicas en un centro de atención integral de hemofilia.

(12)

Los episodios hemorrágicos de hemofilia A anteriormente eran tratados con plasma fresco congelado y crioprecipitados siendo los únicos productos que se encontraban disponibles, una desventaja del uso de plasma fresco congelado es que se deben infundir grandes volúmenes para conseguir niveles incluso mínimos de FVIII y mantenerlos. El nivel más elevado de FVIII que puede conseguirse es de 20% de lo normal y este no es siempre alcanzable ni suficiente para la hemostasia normal. Los crioprecipitados pueden usarse para alcanzar niveles normales de FVIII, pero las bolsas normales de crioprecipitados deben de mezclarse, las dosis de FVIII solo pueden ser estimadas y el producto debe de almacenarse congelado. (12)

En la actualidad para el tratamiento de hemofilia se dispone de productos liofilizados, tanto recombinantes como derivados plasmáticos de los FVIII y FVII, además de complejos activados y adyuvantes como los antifibrinolíticos, análogos de la desmopresina y gomas hemostáticas locales. El estándar de oro para el manejo actual de la hemofilia se basa en la reposición del factor faltante, de preferencia en su formato profiláctico, o en su defecto como tratamiento oportuno a demanda; este último consiste en la infusión a la brevedad del factor hemostático deficiente en dosis óptima y suficiente de acuerdo con la gravedad de la lesión. La dosis calculada del FVIII se infunde cada 8-12 horas. (7)

Regímenes de profilaxis

Profilaxis es aplicar preventiva y regularmente el factor deficiente a un paciente con hemofilia. Se usa hace más de 50 años en Europa; hoy se acepta como el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave y es la primera opción para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia. Protege contra la hemorragia y el deterioro articular, con lo cual el paciente logra una vida casi normal, actividad física aceptable, asistencia escolar regular y reintegración social. Algunas dificultades para generalizar su uso son el acceso venoso, su costo elevado y el apego del paciente. (7)

Desde la década de 1960 se informó que los pacientes con hemofilia leve y moderada tenían pocas hemartrosis y artropatías, lo cual, aunado a la implementación de las primeras estrategias profilácticas, cambió el manejo de la hemofilia, al menos en países desarrollados. Los beneficios de la profilaxis se describieron en 1992, y luego se demostró que, entre más temprano se iniciaba, mejor era el estado articular. ⁽⁷⁾

Hasta hace poco, la evidencia provenía de estudios retrospectivos no controlados que evaluaron su efecto sobre la hemorragia y su impacto a plazo largo sobre la artropatía y otras complicaciones médicas y sociales. Sin embargo, la heterogeneidad de las definiciones y de los tratamientos hacía difícil comparar los resultados. Por esto, se hizo una revisión de definiciones. Aunque el número de hemartrosis que determina la artropatía se desconoce, la definición de profilaxis primaria se focaliza en evitar cualquier tipo de alteración articular. En cambio, la profilaxis secundaria tiene como objetivo retrasar la evolución de la artropatía. En algunos casos, la profilaxis secundaria se indica por periodos breves para reducir la frecuencia de hemorragias, en particular si existen articulaciones blanco. Para una enfermedad congénita y crónica como la hemofilia, la cual no es curable, el tratamiento exitoso es factible con la profilaxis. La evidencia de sus beneficios proviene de cohortes de Europa y EE. UU. que evaluaron diferentes tratamientos sobre la hemorragia y artropatía a plazo largo y otros objetivos relacionados con la calidad de vida e implicaciones sociales como el número de consultas y hospitalizaciones o el ausentismo laboral o escolar. ⁽⁷⁾

El estándar de oro es el sueco, que utiliza FVIII 25-40 UI/kg 3 veces por semana se inicia antes de los 2 años previo al inicio de las hemartrosis, y se mantiene toda la vida en dosis completas. Las cohortes alemana y holandesa consolidaron estos datos, aunque en Holanda se usan dosis menores (FVIII 20-40 UI/kg 2-3 veces por semana), ajustándolas a la tendencia hemorrágica. Estos estudios mostraron la superioridad de la profilaxis primaria sobre la tardía o luego de varias hemorragias (secundaria), ya que el número de hemartrosis antes de la profilaxis es predictivo. La profilaxis secundaria mejora la frecuencia hemorrágica, pero no detiene la artropatía. Un estudio más reciente mostró que iniciar temprano la profilaxis evita la artropatía. Así, la individualización del tratamiento debe ser la estrategia según el fenotipo hemorrágico, y para hacerlo existen varios esquemas. En 1996 apareció el primer estudio en menores de 12 años, el cual demostró que con la profilaxis la artropatía evoluciona más lentamente y con menos variación ortopédica y radiológica, menores costos directos e indirectos de la atención y menos hospitalizaciones y ausentismo escolar. ⁽⁷⁾

Monitoreo clínico y evaluación de la profilaxis. La vigilancia clínica del paciente en profilaxis incluye signos y síntomas hemorrágicos, estudios de laboratorio, cuantificar el factor deficiente y evaluar el estado articular, la calidad de vida y el costo. El paciente o sus padres deben registrar minuciosamente las infusiones, eventos adversos, problemas del acceso venoso, hemorragias y signos y síntomas articulares. El monitoreo diario escrito también evalúa la adherencia; la falta de esta predice el aumento de hemorragias en niños. Además, debe evaluarse la aplicación del factor, ya que la hemorragia grave disminuye significativamente si se infunde en la mañana, y se ha descrito una tendencia hemorrágica mayor en domingo en los esquemas lunes, miércoles y viernes. ⁽⁷⁾

Preservar la salud articular es el objetivo principal de la profilaxis, por lo que la evaluación articular debe estandarizarse para identificar temprano un problema. Las clasificaciones son útiles para la artropatía establecida, pero son insensibles para detectar lesiones tempranas, lo cual es crucial en la profilaxis primaria. Hoy se utiliza el Haemophilia Joint Health Score. El monitoreo radiológico es importante pero no necesario en todo paciente, y puede hacerse cada 5 años para documentar el estado articular. Sin embargo, la radiografía simple subestima la enfermedad articular, ya que no identifica cambios muy tempranos ni en los tejidos blandos. La resonancia magnética evalúa tejidos blandos y es más sensible para la artropatía temprana; sin embargo, no está disponible ampliamente, y en niños pequeños se necesita sedación. Por estas razones, hay interés en otras tecnologías como el ultrasonido articular, el cual es más barato, accesible y tiene una buena sensibilidad y especificidad para identificar lesiones sinoviales, alteraciones del cartílago, hemartrosis y para evaluar el líquido sinovial. El monitoreo por laboratorio incluye evaluar la concentración de FVIII y su vida media. Aunque el objetivo de la profilaxis es convertir la hemofilia grave en moderada, el fenotipo hemorrágico es crucial para adecuar la dosis y frecuencia de infusiones. El análisis farmacocinético en pacientes con hemofilia A de 1-6 años y de 10-65 años tiene una relación directa entre el número de hemartrosis y el tiempo en niveles apropiados de FVIII < 1 UI/dl. Además de la falta de adherencia, la vida media del FVIII y su depuración predicen hemartrosis en niños de 1-6 años, por lo que la concentración del FVIII predice la eficacia de la profilaxis. El tiempo que se mantiene el FVIII depende de la dosis, su frecuencia y de la respuesta farmacocinética individual, la cual es muy variable, sobre todo en niños. Por lo tanto, pacientes que reciben la misma dosis pueden tener diferencias enormes del tiempo que se mantienen en una concentración útil del factor. La farmacocinética permite personalizar el tratamiento al identificar la menor dosis que previene una hemorragia. En la práctica, el nivel se evalúa antes de la siguiente infusión, lo que permite ajustar la dosis considerando también el fenotipo hemorrágico y la

exposición a factores de riesgo hemorrágico. En ausencia de hemorragia o artropatía, no siempre es necesario mantener > 1 UI/dl. ⁽⁷⁾

Un paciente sin inhibidor y una concentración constante < 1 UI/dl se estudia inmediatamente en caso de hemorragia; se busca un inhibidor si en 48 horas el nivel sigue < 1 UI/dl. Se requieren estudios más formales para identificar un inhibidor si se tienen vidas medias aún más cortas. ⁽⁷⁾

Con la profilaxis temprana disminuye el riesgo de desarrollar inhibidores en pacientes no tratados antes. Sin embargo, el costo de la profilaxis parece ser el problema más importante. El consumo de factor es más alto que en el tratamiento a demanda, pero el impacto del costo directo del concentrado de factor es menor con el tiempo con la profilaxis. Si se usa la vida media del factor, es posible disminuir el consumo hasta en 41%. Es factible que la individualización (con o sin farmacocinética) reduzca el costo con respecto al tratamiento a demanda. ⁽⁷⁾

Otros factores que limitan el uso de profilaxis son la falta de educación de la familia y la necesidad de acceder frecuentemente al sistema venoso. Los programas de entrenamiento y educación intensivos a los padres son importantes para un buen tratamiento en casa y desarrollar la percepción de las ventajas de la profilaxis. La individualización de la profilaxis temprana ajustando la frecuencia y la dosis de las infusiones facilita la adherencia en familias con demanda de tratamiento alta y para reducir el problema del acceso venoso. Estas alternativas deben considerar también el fenotipo hemorrágico y la edad a la primera hemartrosis en niños con hemofilia. ⁽⁷⁾

La necesidad de acceso vascular frecuente solo se resuelve en algunos casos con un catéter. Los catéteres centrales insertados periféricamente se usan exitosamente en niños con enfermedades crónicas; su inserción no es muy difícil, se toleran bien y tienen un índice relativamente bajo de complicaciones (infección, oclusión, flebitis, movilización), sin embargo, se tiene poca experiencia en pacientes con hemofilia. El manejo del catéter requiere entrenamiento de los padres. Por estas razones, se buscan otras alternativas como la fístula arteriovenosa. Los esquemas canadiense y sueco resaltan la necesidad baja de catéteres (24 y 40%, respectivamente), contra los requerimientos más altos descritos antes (91%). ⁽⁷⁾

Tratamiento coadyuvante

Durante los años 70 se vio que la desmopresina aumentaba transitoriamente el FVIII en pacientes normales y en pacientes con hemofilia A de leve a moderada. Los pacientes con hemofilia A grave no responden. Tras una dosis de 0.3 microgramos por kg de peso, los niveles de FVIII aumentan dos

a tres veces por encima de la línea basal en la mayoría, pero no en todos los pacientes con hemofilia A afectados leve o moderadamente. La administración repetida de desmopresina produce una respuesta disminuida al agente (taquifilaxia). En muchos pacientes la respuesta a una segunda dosis de desmopresina es como media un 30% menor que la respuesta a la primera dosis y tras posteriores dosis el índice de respuesta puede ser incluso menor. ⁽¹²⁾

Los agentes antifibrinolíticos como el ácido épsilon-aminocaproico y el ácido tranexámico, se han utilizado para aumentar la hemostasia en pacientes con hemofilia A. Los agentes antifibrinolíticos pueden darse como tratamiento coadyuvante en sangrados mucomembranosos y son especialmente valiosos como tratamiento coadyuvante en procedimientos dentales. De todos modos, se debería de resaltar que el tratamiento antifibrinolíticos está contraindicado en presencia de hematuria. ⁽¹²⁾

El adhesivo de fibrina mejor conocido como adhesivo tisular de fibrina, se ha utilizado también como tratamiento coadyuvante en pacientes con hemofilia A. El adhesivo de fibrina contiene fibrinógeno, trombina y factor XIII, en algunos productos comerciales se adhiere inhibidores fibrinolíticos. La mezcla fibrinógeno-factor XIII se aplica en el lugar de la herida y se forma el coágulo con una solución de trombina que contiene calcio, como consecuencia el coágulo de fibrina se une y ancla al tejido. Es especialmente útil para hemostasia en pacientes sometidos a cirugías dentales, siendo también útil tras procedimientos ortopédicos y circuncisión. ⁽¹²⁾

Hemofilia A grave e inhibidores

Actualmente el tratamiento de HA consiste en infusiones repetidas de FVIII recombinante o derivado de plasma en un intento de restaurar la hemostasia. En hasta el 30% de los pacientes con HA grave, la terapia de reemplazo resulta en el desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-FVIII (inhibidores), aunque si se evalúa solamente pacientes con hemofilia A grave la incidencia es significativamente mayor. Estos inhibidores se producen en respuesta tanto a la administración de productos derivados plasmáticos como de productos recombinantes, aunque hay una considerable diversidad entre pacientes con hemofilia A tratados con derivados plasmáticos o rFVIII en la especificidad de dominio de los inhibidores. El desarrollo de inhibidores contra el factor VIII es actualmente, la complicación más grave para pacientes con hemofilia A sometidos a reemplazo factorial; ya que su presencia conduce a un aumento significativo en la morbilidad, que resulta en un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con hemofilia. Esta complicación implica

un mecanismo inmune complejo, y dificulta la efectividad de la terapia de reemplazo factorial en pacientes con hemofilia A. ⁽⁹⁻¹¹⁻¹⁴⁻¹⁵⁾

La respuesta inmune genera anticuerpos que neutraliza la función procoagulante del FVIII. En algunos casos, los inhibidores contra el FVIII no interfieren en su función hemostática, conocidos como anticuerpos no inhibitorios, pero pueden aumentar la eliminación de FVIII del plasma. Los datos clínicos y experimentales indican que el desarrollo de inhibidores depende de las células T CD4 +. Las interacciones entre las células B y las células T CD4 + no solo inician la expansión y diferenciación de las células B, también desencadenan cambio de isotipo y afinidad de los anticuerpos. ⁽¹⁵⁾

Diversos factores se han relacionado con el desarrollo de inhibidores. Estos incluyen el tipo de variantes patogénicas en el gen F8, edad de primera exposición, intensidad del tratamiento, tipo de producto, dosis, condiciones de exposición, uso de profilaxis versus tratamiento a demanda, antecedentes de cirugía, cambios en el producto, antecedentes familiares de inhibidores, diferencias en genes de respuesta inmune, entre otros. ⁽¹⁶⁾

La prevalencia de inhibidores difiere entre las poblaciones, algunos estudios informan una prevalencia de casi el doble en hispanos en comparación con pacientes caucásicos (se presume que estas diferencias son resultado de diferentes distribuciones de polimorfismos F8 en diferentes poblaciones, subtipos de HLA y respuestas inflamatorias diferentes). Los niveles basales de factor y tipo de mutación del gen FVIII, se han asociado repetidamente con el desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave. El riesgo de inhibidor es menor en pacientes con enfermedad leve y moderada (actividad de FVIII 1% - 40%) que, en pacientes con enfermedad grave, pero los inhibidores aún se desarrollan con una incidencia reportada de 6.7% a los 50 días de exposición. Con respecto al fondo genético, mutaciones nulas en general y deleciones grandes en particular están asociados con la mayor incidencia de inhibidores (67% - 88%) y comparativamente menos, en aquellos con hemofilia debido a variantes sin sentido (<12%). Además, los polimorfismos de un solo nucleótido en genes que codifican interleucina-10 y factores de necrosis tumoral se han asociado con un aumento del riesgo de desarrollar inhibidores. Parece plausible que, además de los factores de riesgo genéticos, las estrategias de tratamiento con FVIII también tienen un efecto en el desarrollo de inhibidores. El 50% de los inhibidores ocurren antes del día 15 de exposición y la mayoría aparecen principalmente antes del día 50 de exposición, después del día 50 de exposición, el riesgo de desarrollar inhibidores es extremadamente bajos. Se sugiere que la edad a la que los

pacientes se exponen por primera vez al FVIII influyen en el riesgo de desarrollo de inhibidores. Además, los períodos de tratamiento intensivo en los eventos de hemorragias graves (asociado con un 60% más de riesgo) o cirugía (asociaron con un riesgo más de dos veces de desarrollo posterior de inhibidores) puede desencadenar el desarrollo de inhibidores. ⁽¹⁰⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁾

Los inhibidores consisten principalmente en IgG1 e IgG4 que reconoce múltiples regiones del FVIII. Los estudios actuales demostraron una fuerte correlación entre alto títulos de anticuerpos de subclase IgG4 con la presencia de inhibidores de alta respuesta y falla de inducción de tolerancia inmune (ITI). Se identificaron los epítomos principales dentro de los dominios A2, A3 y C2 que se asocian con inhibidores. Los epítomos A2 y A3 se han identificado entre los aminoácidos 484 y 509 y residuos 558 y 565, respectivamente, Ambas regiones están cerca de los sitios de unión para FIX. Se han identificado dos epítomos en el dominio C2, una en la porción amino-terminal del dominio (residuos 2181-2243) y el otro en la porción carboxiterminal del dominio (residuos 2248-2312 y residuos 2315-2330). Los inhibidores neutralizan la actividad de FVIII en plasma por diversos mecanismos. Los mejores caracterizados son los que se unen a dominios funcionales de FVIII y así bloquean estérica o competitivamente la interacción de FVIII con FvW, FIX, FX y fosfolípidos. ⁽¹⁰⁻¹⁵⁻¹⁹⁾

La unión del FVIII a los fosfolípidos y al FvW está bloqueado por anticuerpos anti-dominio C2, la unión de FVIII a FIXa es bloqueada por anticuerpos anti-dominio A3. Existe un tipo raro de inhibidor que evita la liberación de FVIII activado del FvW y otro tipo probablemente interfiere con la vinculación del FVIII y factor X (FX) porque comparte el epítomo de un anticuerpo monoclonal con esta propiedad. ⁽⁹⁾

El estudio frecuente para un inhibidor es el estudio Bethesda, en el que el plasma del paciente se diluye hasta tal punto, que cuando se mezcla con un volumen igual de una mezcla de plasma humano normal e incubado durante 2 horas, disminuye la actividad del FVIII en la mezcla en un 50%. Una modificación del estudio Bethesda es el estudio Nijmegen, en el que el pH de la muestra se controla durante un periodo de dos horas de la incubación. Los pacientes con inhibidores de FVIII se pueden clasificar en 2 subgrupos, respondedores altos y bajos, sobre la base de títulos de unidades Bethesda (BU). El Subcomité de Factor VIII y Factor IX de la Sociedad internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda el uso de un valor de corte de 5 BU para distinguir estos grupos. Un paciente con un valor de inhibidor que permanece por debajo de 5 BU es denominado con inhibidores de baja respuesta; un nivel de inhibidor mayor de 5 BU en cualquier momento identifica inhibidores de alta respuesta. El título de inhibidor en un paciente no permanece constante. En

general, los niveles de inhibidor disminuyen en ausencia de un estímulo antigénico de FVIII, incluso en un paciente con inhibidores de alta respuesta. El título de inhibidor en un alto respondedor generalmente aumenta bruscamente de 5 a 7 días después de una infusión de FVIII. Este fenómeno se conoce como anamnésico y ocurre con mucha menos frecuencia en inhibidores de baja respuesta. Las respuestas anamnésicas también ocurren en algunos pacientes después de la utilización del concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC). En general, los estudios de inmunotransferencia han demostrado la presencia de fragmentos de cadena ligera de FVIII en aPCC; por lo tanto, las infusiones recurrentes de aPCC promueven la síntesis de inhibidores en casos en los que el epítipo reside dentro de la cadena ligera. Algunos inhibidores de FVIII desaparecen espontáneamente, especialmente los de baja respuesta. Además, algunos inhibidores parecen ser transitorios. Este último tipo de inhibidor se ha observado recientemente, principalmente en los estudios clínicos prospectivos de productos recombinantes de FVIII en pacientes no tratados previamente. ⁽¹²⁻¹⁹⁾

Los pacientes con inhibidores de baja respuesta pueden tratarse con dosis más altas de FVIII, y si esto se hace de forma continua el inhibidor puede ser eliminado. Los inhibidores pueden ser eliminados por la llamada inducción a la tolerancia inmune (ITI) basada en administración regular de dosis principalmente altas de FVIII. La inmunotolerancia es el único método probado para la erradicación de los inhibidores en el paciente con hemofilia. El tratamiento está indicado en todos los pacientes con hemofilia A que han desarrollado inhibidores, demostrada en más de una ocasión, que interfiere con la profilaxis y el tratamiento de los episodios hemorrágicos con la dosis estándar del FVIII. ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

En las guías actuales hay discrepancia sobre el momento en el que se debe comenzar la ITI, aunque la práctica más recomendada en la actualidad es comenzar desde que se detectan los inhibidores independientemente de su título. ⁽²⁰⁾

Históricamente se consideraba como un factor de riesgo para el fracaso de la ITI un título de inhibidor mayor a 10 BU al inicio de la ITI, motivo por el cual se esperaba para el comienzo de la ITI al momento en el que el título de inhibidor era menor de 10 BU. Este concepto está cambiando dado los buenos resultados de la ITI cuando se inicia desde el momento en el que se detecta el inhibidor, independientemente de su título inicial. Otros factores de mal pronóstico en el éxito de la ITI incluyen edad de inicio mayor a 8 años, título histórico de inhibidor más de 200 BU/ml y tiempo en disminuir el título más de 24 meses. ⁽²⁰⁾

Los diferentes registros sugieren que los pacientes de mal pronóstico deberían tratarse con un régimen de tratamiento con altas dosis de FVIII. El estudio I-ITI demostró que en los pacientes con factores de buen pronóstico los regímenes de altas dosis y los de bajas dosis eran igual de efectivos en la inducción de tolerancia, pero con diferencias de sangrado y tiempo a la obtención de ITI en ambas dosis. ⁽²⁰⁾

Basándose en estos resultados, la United Kingdom Doctors Haemophilia Organisation propone que el régimen inicial se base en el pico histórico del inhibidor y que el tratamiento con bajas dosis o dosis intermedias se modifique en función de los sangrados intercurrentes y de la evolución del título del inhibidor al inicio de la ITI. ⁽²⁰⁾

No existe suficiente evidencia científica para recomendar un concentrado de FVIII sobre otro para iniciar el tratamiento de ITI. De forma general se realiza la ITI con el mismo producto que recibía el paciente en el momento de desarrollar el inhibidor. En paciente de mal pronóstico se podría considerar iniciar la ITI con un FVIII plasmático rico en factor de Von Willebrand asociado al régimen de altas dosis. ⁽²⁰⁾

Al inicio de la ITI se determinará el título de inhibidor semanalmente para definir el pico del inhibidor. Una vez definido el pico del inhibidor, se continuará con controles mensuales del título del inhibidor. El tratamiento se debe continuar si se muestra una tendencia sostenida a la disminución del título de inhibidor. Si el título continúa aumentado o no hay una disminución del 20% de este en un periodo de 6 meses, se debe considerar un cambio en el régimen de la ITI. ⁽²⁰⁾

Cuando fracasa la ITI con el régimen de primera línea, se contemplan diferentes posibilidades: ITI con altas dosis de factor VIII si el tratamiento inicial se realizó con dosis bajas o intermedias, ITI con factor VIII plasmático rico en factor de Von Willebrand a altas dosis (existen experiencias positivas de rescate con el uso FVIII asociado a inmunoglobulinas) o suspender el tratamiento de inmunotolerancia e iniciar el tratamiento a demanda o profiláctico con agentes Bypass o emicizumab. ⁽²⁰⁾

JUSTIFICACIÓN

La formación de aloanticuerpos contra el factor VIII (FVIII) o factor IX (FIX) de la coagulación es la más grave complicación de la terapia de reemplazo en pacientes con hemofilia, se ha demostrado que las mutaciones genéticas constituyen un riesgo decisivo, determinante para el desarrollo de inhibidores. En hemofilia A grave las mutaciones que resultan en una proteína de FVIII ausente o trunca está asociadas con un riesgo de formación de inhibidores de 20 a 80%. En Hemofilia leve a moderada se han asociado las mutaciones sin sentido; constituyendo así el perfil de riesgo genético individual de una Paciente con hemofilia. Sin embargo, factores ambientales como el tratamiento, la intensidad de este y los eventos de hemorragia puede aumentar el riesgo de desarrollo de inhibidor. En este trabajo buscamos la asociación de los factores genéticos y ambientales que han sido determinantes para el desarrollo de inhibidor en pacientes con Hemofilia A e inhibidores de alta respuesta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemofilia A es una de las enfermedades de mayor incidencia entre los pacientes del servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general DR Gaudencio González Garza del centro médico nacional la raza. La mayoría de nuestros pacientes con diagnóstico de hemofilia A grave se encuentra en tratamiento con factor VIII ya sea derivado plasmático o recombinante; es reconocido universalmente que el desarrollo de inhibidores es la principal complicación del tratamiento factorial de estos pacientes, siendo mayor el riesgo de desarrollo de inhibidores de alta respuesta entre el grupo de pacientes con hemofilia A grave, por lo que se busca encontrar cuáles son los factores que aumentan el riesgo de aparición de inhibidores en nuestros pacientes ya que son pocos los estudios que han buscado estos factores en población Latina como nuestro grupo de estudio. Intentando así con los resultados obtenidos, aplicar estrategias para disminuir la incidencia de inhibidores y con esto la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo presentes en los pacientes con hemofilia A e inhibidores de alta respuesta en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el Centro Médico Nacional La Raza?

OBJETIVO GENERAL

- Determinar cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores de alta respuesta en niños con hemofilia A en el CMN La Raza

Objetivos específicos

1. Conocer la predisposición hereditaria al desarrollo de inhibidores de alta respuesta en niños con Hemofilia A
2. Identificar los días de exposición en que se incrementa el riesgo de desarrollo de inhibidores de alta respuesta en niños con Hemofilia A, en el CMN La Raza
3. Determinar el tipo de tratamiento administrado previo a la aparición de inhibidores en niños con Hemofilia A e inhibidores en el CMN La Raza
4. Conocer el tipo de concentrado de factor VIII al que se expuso a los niños con Hemofilia A previo al desarrollo de inhibidor de alta respuesta
5. Identificar la presencia de hemorragias graves y tratamiento intensivo con Factor VIII previo al desarrollo de inhibidor de alta respuesta en niños con hemofilia A
6. Determinar la necesidad de eventos quirúrgicos programados, previos al desarrollo de inhibidor de alta respuesta en niños con Hemofilia A grave.
7. Determinar la necesidad de eventos quirúrgicos urgentes, previos al desarrollo de inhibidor de alta respuesta en niños con Hemofilia A grave.
8. Conocer la edad de la primera exposición a los concentrados de factor VIII en niños con hemofilia A y desarrollo de inhibidor de alta respuesta.

HIPÓTESIS

Hipótesis 1: Los antecedentes heredofamiliares de hemofilia con inhibidor, la exposición intensiva al FVIII, los eventos de sangrado grave y/o cirugías aumentan el riesgo de Desarrollo de inhibidores de alta respuesta en pacientes con hemofilia A grave del servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el Centro Médico Nacional La Raza.

Hipótesis 0: Los antecedentes heredofamiliares de hemofilia con inhibidor, la exposición intensiva al FVIII, los eventos de sangrado grave y/o cirugías no aumentan el riesgo de Desarrollo de inhibidores de alta respuesta en pacientes con hemofilia A grave del servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio de casos y controles, transversal, retrolectivo, comparativo, observacional y descriptivo.

Se realizará revisión de expedientes de pacientes con Hemofilia A e inhibidor de alta repuesta, menores de 16 años, atendidos en la clínica de Hemofilia del CMN La Raza, y de pacientes con Hemofilia A, sin inhibidor, que ser1:1, homologados en edad, gravedad de hemofilia y días de exposición al concentrado de FVIII

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, es un estudio retrolectivo, observacional y descriptivo.

Criterios de selección

CASOS

Criterios de inclusión:

Se revisará expediente de:

- Pacientes menores de 16 años.
- Diagnóstico de certeza de hemofilia A
- Que se hayan expuesto al FVIII
- Con inhibidores de alta respuesta
- Pertenecientes a la clínica de hemofilia de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con expediente físico o digital completo

CONTROLES

Criterios de inclusión:

Se revisará expediente de:

- Pacientes menores de 16 años.
- Diagnóstico de certeza de hemofilia A
- Que se hayan expuesto al FVIII
- Sin inhibidores
- Pertenecientes a la clínica de hemofilia de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con expediente físico o digital completo

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, medias, frecuencias, métodos de regresión logística condicional como el recuento para el emparejamiento de los casos y los controles, y el análisis se realizó utilizando los grupos emparejados (es decir, un caso de caso y uno de control). Se presentan valores de odds ratio (OR) ajustados. Se compararon los grupos con t de Students la distribución de los datos es normal, en caso contrario, U de Mann Whitney. Se presnetan los resultados en tablas, porcentajes y gráficos.

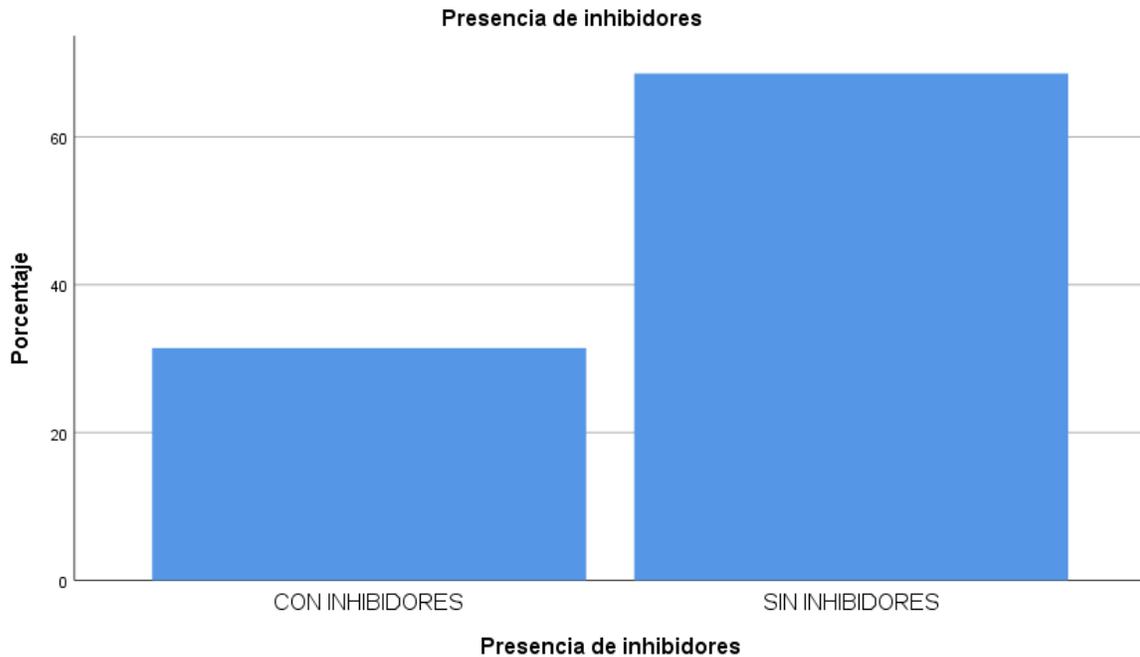
RESULTADOS

Se incluyó en el estudio un total de 35 pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A grave, siendo el 100% de sexo masculino, todos tratados en el servicio de Hematología pediátrica del CMN La Raza, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos tanto para el grupo de casos como el grupo control.

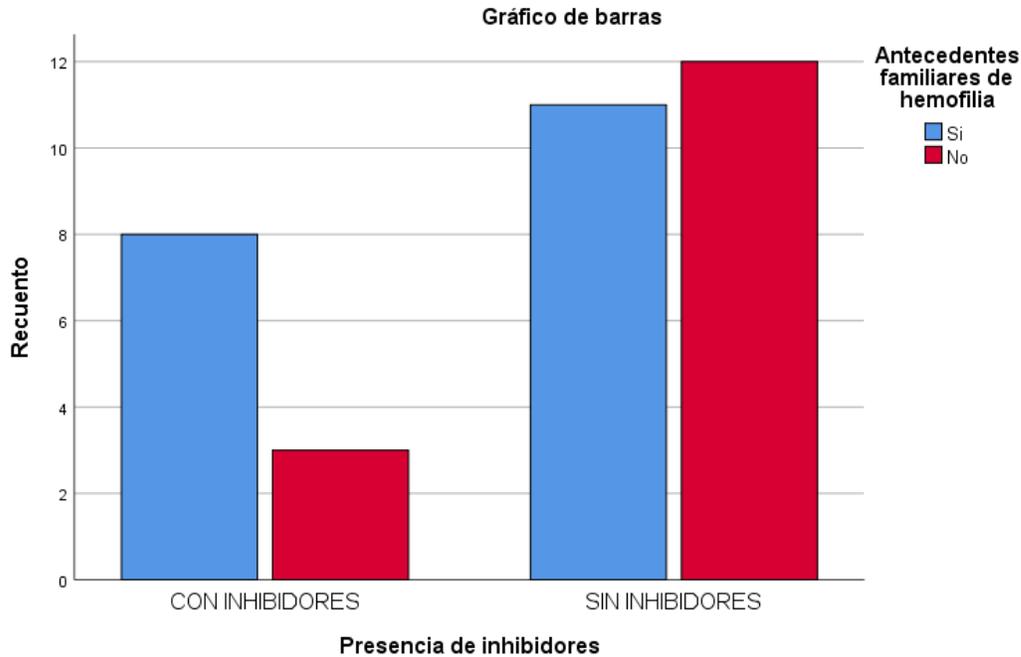
Características generales			
	Mínimo	Máximo	Media
Edad del paciente	2.7	16.9	9.518
Edad al diagnóstico de hemofilia	.1	3.0	.906
Edad al inicio de profilaxis	.1	19.0	2.479
Edad a la que presentó hemorragia grave	.1	9.0	2.907
Edad a la que se realizó cirugía urgente	6	1.1	7.0
Edad a la que se realizó cirugía programada	12	.9	12.0
N válido (por lista)	2		

Tabla 1: Características generales de la población de estudio.

De los 35 pacientes que fueron incluidos; en 11 (31.4%) se corroboró la presencia de inhibidores contra el factor VIII y en 24 (68.6%) pacientes no se detectaron los mismos siendo parte del grupo control, como se muestra en la gráfica 1.

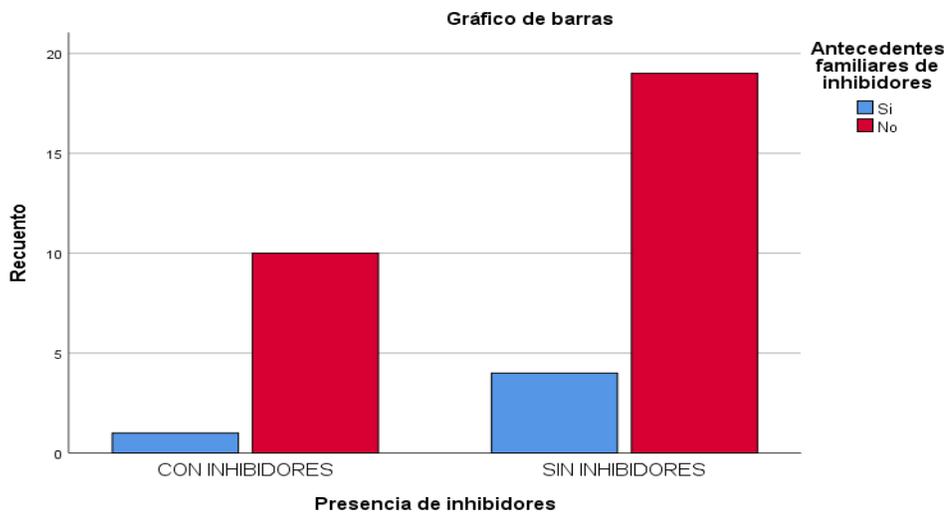


GRÁFICA 1: Porcentaje de pacientes con inhibidores.



GRÁFICA 2: Número de pacientes con antecedentes familiares de hemofilia

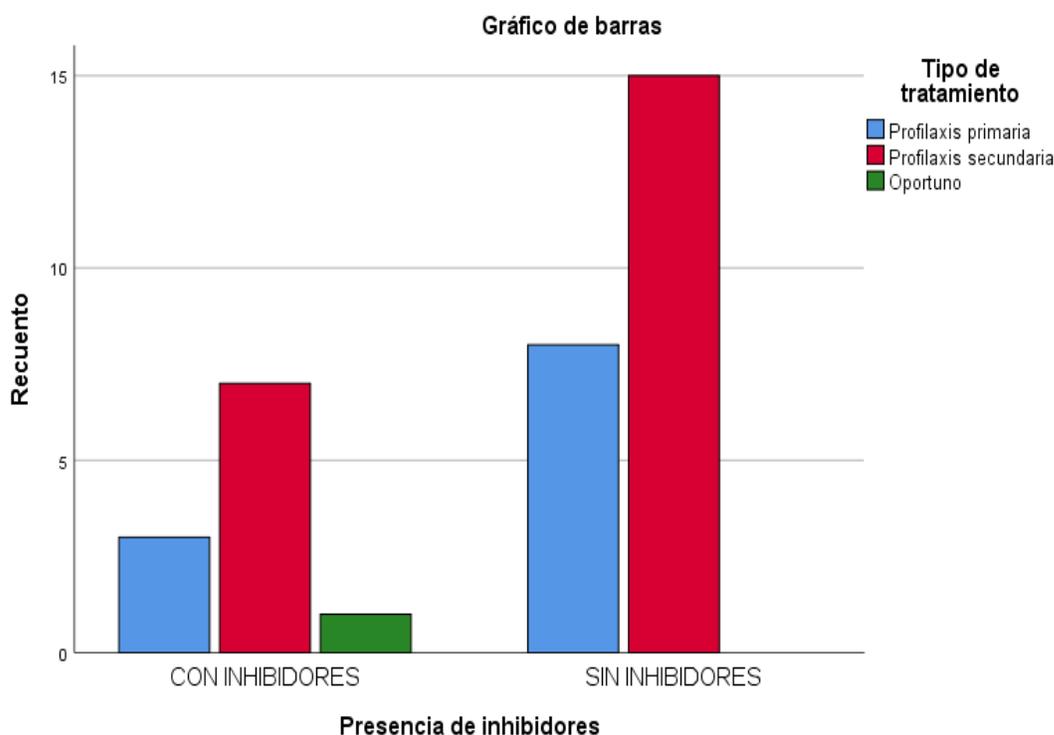
De los 11 pacientes con presencia de inhibidor 8 tenían antecedentes familiares de hemofilia A y 3 no tenían historia familiar de hemofilia. En cuanto a los controles 11 pacientes tenían antecedentes familiares de hemofilia A y 13 no tenían antecedentes (**Gráfica 2**). Se realiza prueba chi cuadrada de Pearson sin encontrar significancia estadística entre el desarrollo de inhibidores y el antecedente familiar de diagnóstico de hemofilia con p 0.171.



GRÁFICA 3: Número de pacientes con antecedentes familiares de inhibidores

En la **gráfica 3** se puede observar número de paciente de ambos grupos que tenían antecedente de por lo menos un familiar de primer grado con desarrollo de inhibidores tanto de baja como de alta respuesta. No encontramos estadística significativa que asocie el desarrollo de inhibidores y los antecedentes familiares de inhibidores contra factor VIII.

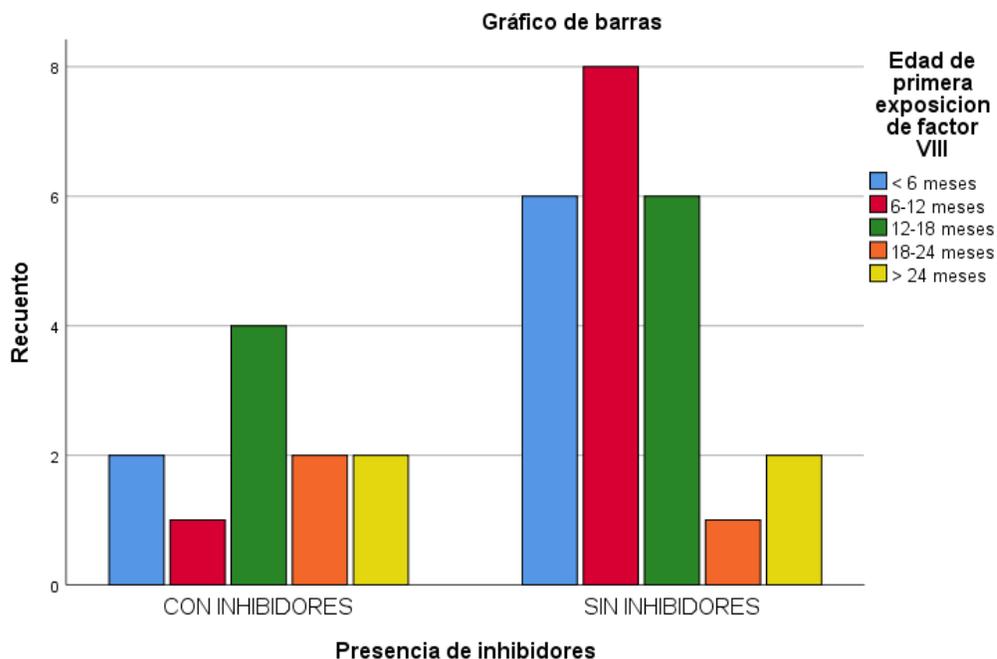
El tipo de tratamiento más utilizado fue en la modalidad profilaxis secundaria en ambos grupos. En el grupo de casos 3 recibían profilaxis primaria, 7 profilaxis secundaria y solamente 1 tratamiento oportuno, en cuento al grupo control, 8 pacientes profilaxis primaria y 15 pacientes profilaxis secundaria; ninguno de los pacientes del grupo control recibió tratamiento oportuno (**Gráfica 4**). Sin embargo, no encontramos significancia estadística en esta relación con una p 0.329.



GRÁFICA 4: Tipo de tratamiento administrado.

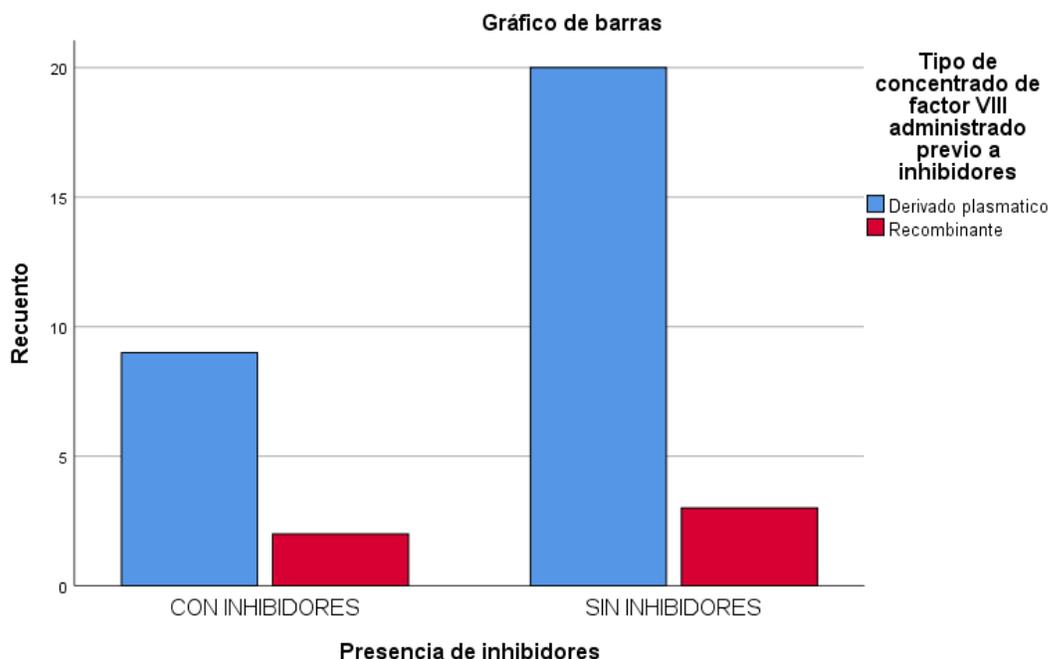
La edad de primera exposición al factor VIII más frecuente en el grupo de pacientes con inhibidor fue entre 12-18 meses, mientras que para el grupo control fue entre 6-12 meses de edad, como se puede observar en la **gráfica 5**. Relación con edad de primera exposición al factor VIII y desarrollo de inhibidores con p 0.342 no significativa. El tipo de concentrado utilizado más comúnmente en ambos grupos previo al desarrollo de inhibidores fue el derivado plasmático (9 pacientes en grupo

casos y 20 en grupo control), solamente 5 pacientes en total recibieron factor recombinante (2 pacientes con inhibidores y 3 pacientes en grupo control), p no significativa (**gráfica 6**).

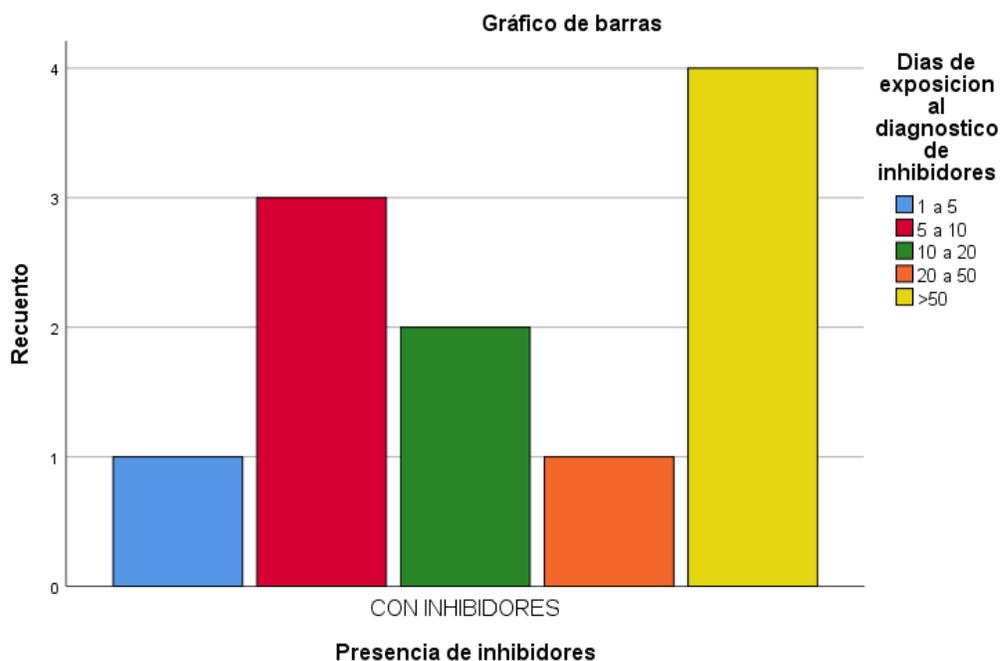


GRÁFICA 5: Edad de primera exposición al factor VIII

En la **gráfica 5**, se muestra los días de exposición al factor VIII al momento del diagnóstico de inhibidores.



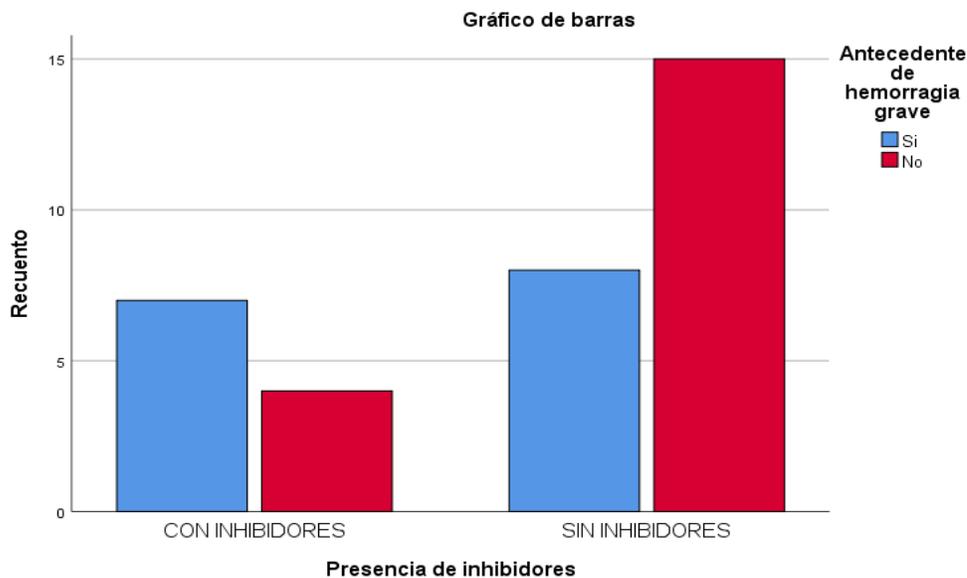
GRÁFICA 6: Tipo de concentrado de factor VIII administrado previo al desarrollo de inhibidores.



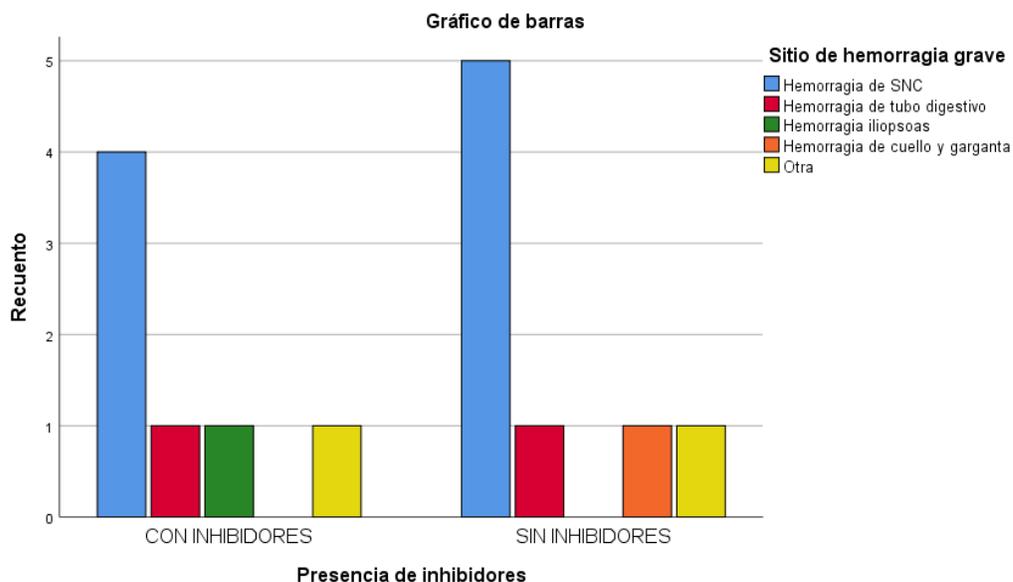
GRÁFICA 7: Días de exposición al diagnóstico de inhibidores

En la **gráfica 7** se muestra el grupo de pacientes con inhibidores y días de exposición al factor VIII al momento del diagnóstico de inhibidores. El antecedente de hemorragias graves se encontró en un 44.1% del total de paciente (7 de los pacientes con inhibidores y 8 de los pacientes sin inhibidores), representando mayor porcentaje en los pacientes con inhibidor (**gráfica 8**), sin

embargo, a la aplicación de prueba chi-cuadra se encuentra una p 0.113. El sitio de hemorragias graves más frecuente en ambos grupos fue sistema nervioso central, seguido por hemorragia del tubo digestivo, de los pacientes con inhibidores 1 presentó hemorragia en músculo iliopsoas y 1 clasificado como otras localizaciones (**gráfica 9**), p no significativa.



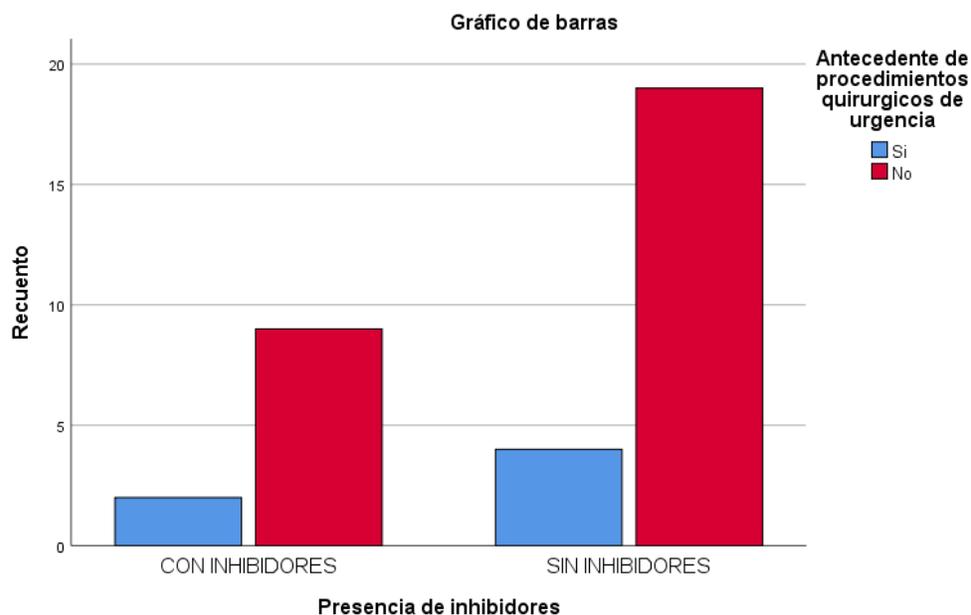
GRÁFICA 8: Antecedente de haber tenido al menos una hemorragia grave.



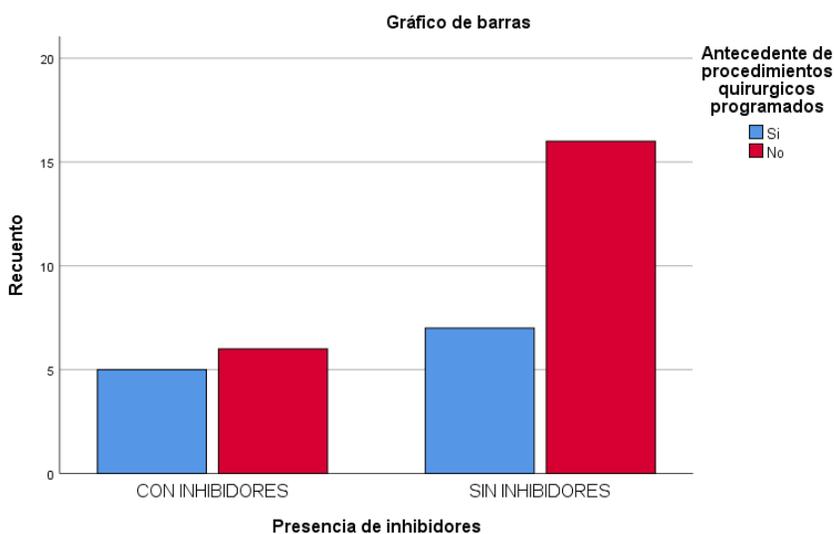
GRÁFICA 9: Sitio de hemorragia grave

En 6 pacientes se realizaron procedimientos quirúrgicos de urgencia, 2 pertenecientes al grupo de pacientes con inhibidores y 4 al grupo control, sin encontrar relación estadística significativa entre desarrollo de inhibidores y procedimientos quirúrgicos de urgencia. La cirugía de sistema nervioso

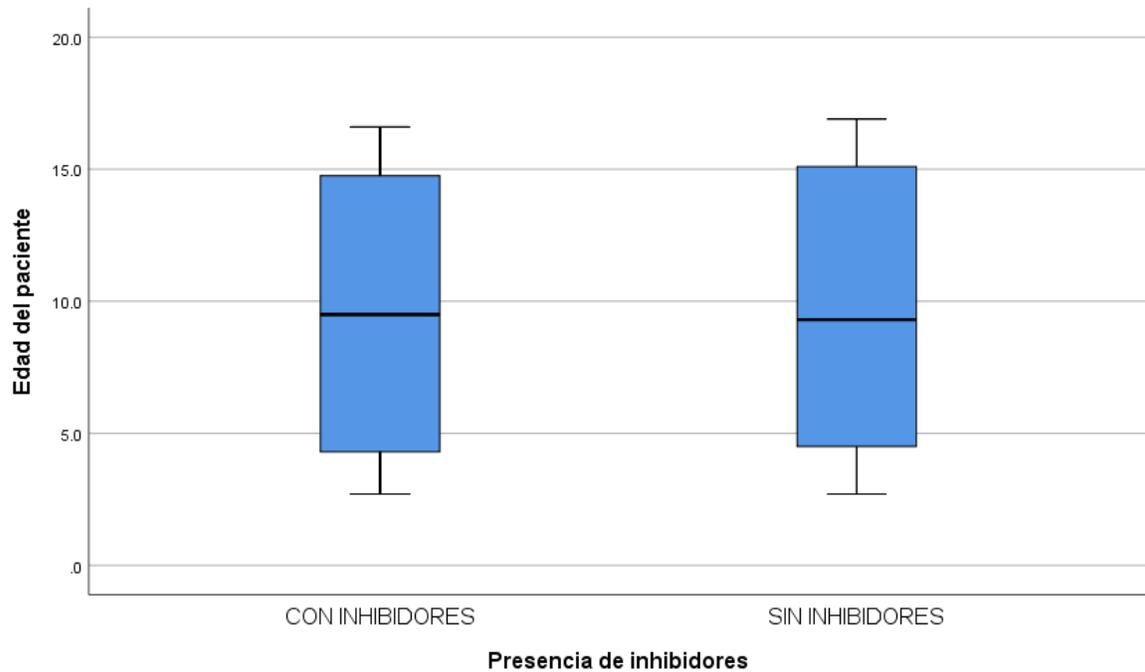
central fue la más frecuente para el grupo control, mientras que en el grupo de pacientes con inhibidores 50% se realizó cirugía de sistema nervioso central y 50% cirugía en otras localizaciones, con una p no significativa. Solo 12 pacientes se sometieron a procedimientos quirúrgicos programados 5 de los pacientes con inhibidores y 7 del grupo control, p 0.391 no significativa (gráficas 10 y 11).



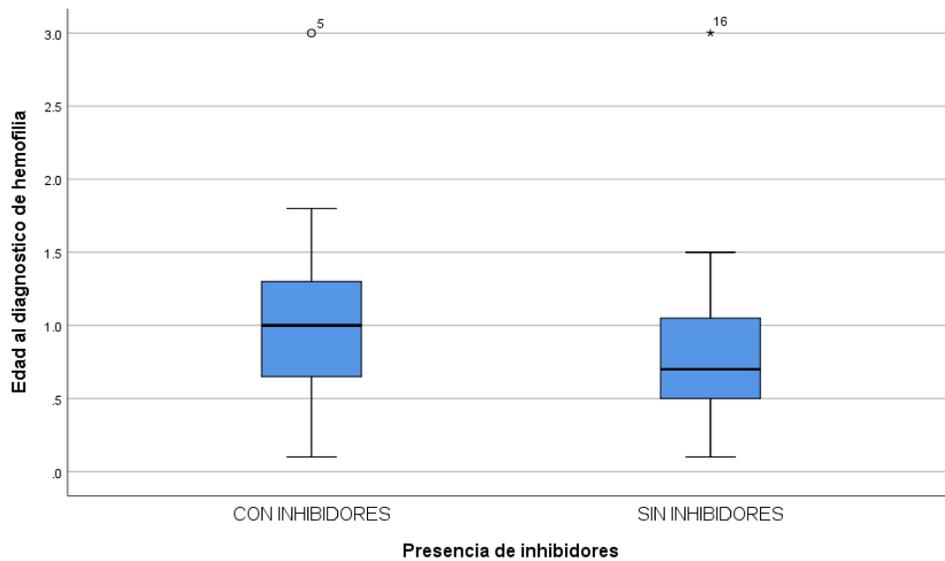
GRÁFICA 10: Antecedente de procedimientos quirúrgicos de urgencia



GRÁFICA 11: Antecedente de procedimientos quirúrgicos programados

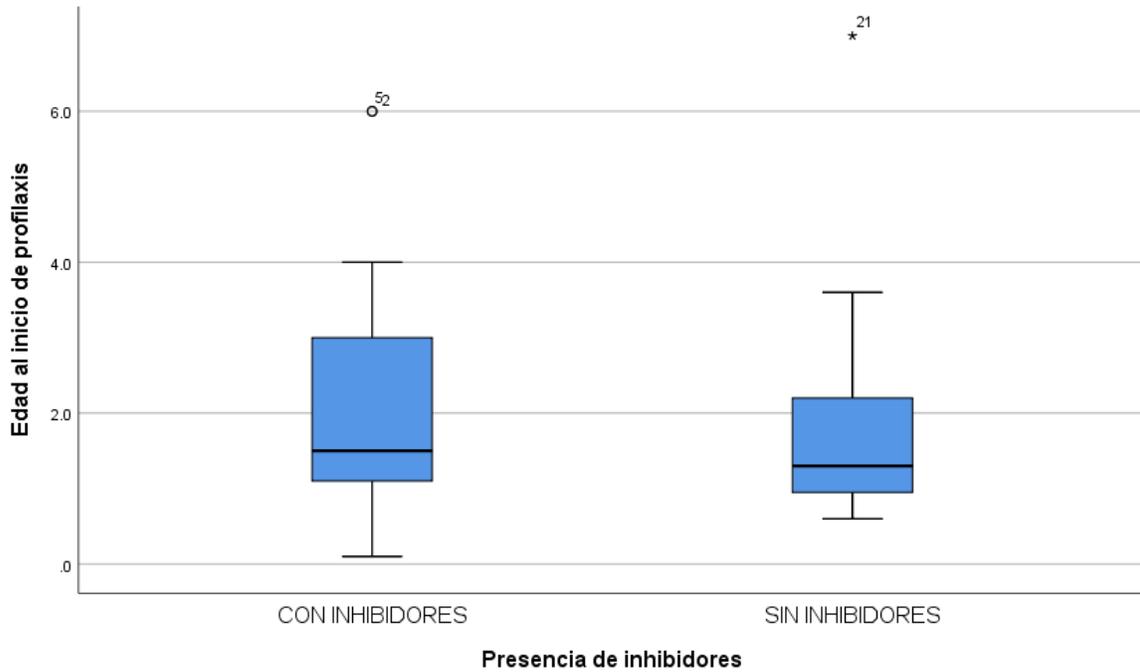


GRÁFICA 12: Se muestra la edad de los pacientes tanto con inhibidores como sin inhibidores



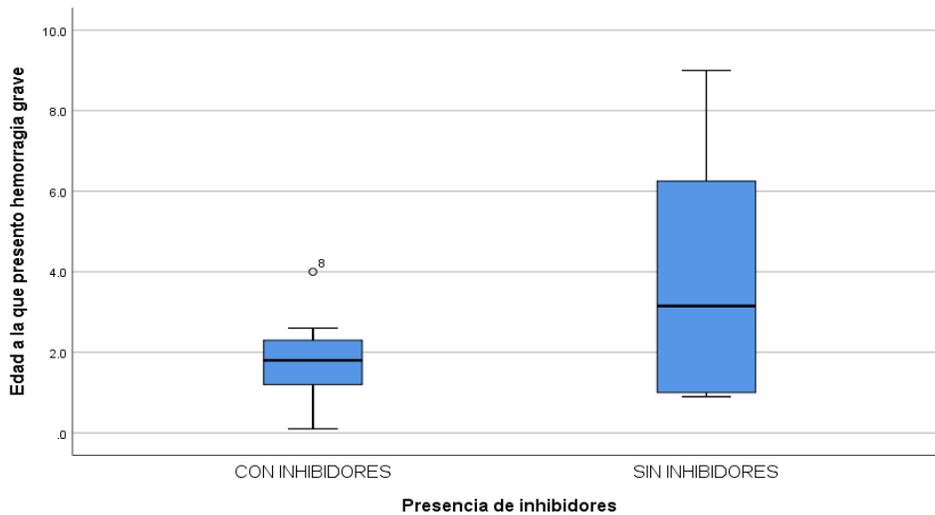
GRÁFICA 13: Edad de los pacientes al diagnóstico de hemofilia.

La **gráfica 13** muestra la edad de los pacientes al momento del diagnóstico de hemofilia A, en el grupo de pacientes con inhibidores se encontró una media de 1 año, mínimo 0.1 años y máximo de 3 años. Se realiza prueba de Levene con una p 0.311 no significativa.



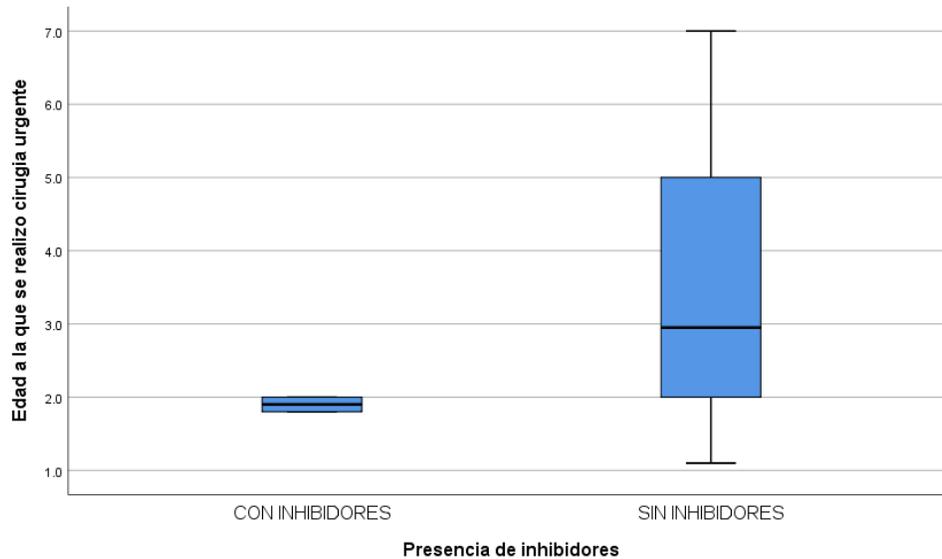
GRÁFICA 14: Edad de los pacientes al inicio de la profilaxis

La edad media de inicio de la profilaxis fue de 2.3 años para el grupo con inhibidores y 1.8 para el grupo control (**gráfica 14**). Sin embargo, la edad de inicio temprano de profilaxis no disminuyó el riesgo de desarrollo de inhibidores.



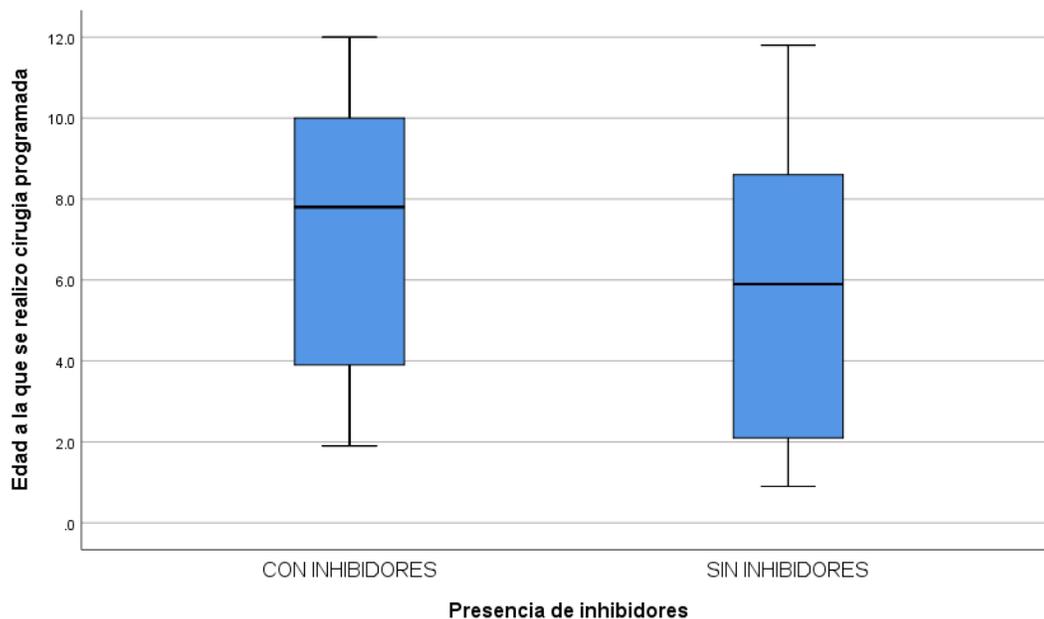
GRÁFICA 15: Edad a la que se presentó la hemorragia grave.

La media de edad al momento de la hemorragia grave en grupo control fue 3.8 años siendo menor en grupo con inhibidores de 1.8 años, sin embargo, los resultados muestran una p 0.124.



GRÁFICA 16: Edad a la que se realizó cirugía urgente

Como se puede observar en la gráfica 16 los pacientes con inhibidores tuvieron una media 1.9 años al momento de someterse a una cirugía de forma urgente con un rango 0.2. Mientras que en el grupo control el rango fue más amplio con una media de 3.5 años. Edad a la que se realizó cirugía urgente no correlaciona con el desarrollo de inhibidores.



GRÁFICA 17: Edad a la que se realizó cirugía programada

La realización de cirugías programadas fue a mayor edad en ambos grupos, con una media del grupo control de 5.7 años y de 7.1 años en grupo con inhibidor, al igual que el caso de cirugías de urgencias, no hubo significancia estadística significativa con $p = 0.594$.

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó en la clínica de hemofilia del hospital general del CMN La Raza es un estudio de casos y controles, transversal, retrolectivo, comparativo, observacional y descriptivo. Se analizaron 35 pacientes masculinos con diagnóstico de hemofilia A, de los cuales 11 tenían inhibidores de alta respuesta, con más de 5 unidades Bethesda y 24 pertenecían al grupo control.

La hemofilia A es un trastorno hereditario recesivo ligado al cromosoma X, que se caracteriza por una producción deficiente ya sea en cantidad o calidad del factor VIII de la coagulación, secundaria a mutaciones del gen que codifica este factor; causando hemorragias anormales ante traumatismos incluso leves que pueden poner en peligro la vida del individuo; siendo el principal sitio de hemorragias las articulaciones (causantes de la artropatía hemofílica), seguido por los hematomas musculares; siendo menos característico de la entidad las hemorragias en mucosas (más frecuente en Enfermedad de Von Willebrand).

En la actualidad el avance en el desarrollo de tratamientos para hemofilia A y el mejor acceso a estas terapias ha logrado que la esperanza de vida de los pacientes con hemofilia A sea prácticamente igual que en la población en general y aunque se han desarrollado moléculas novedosas como el emicizumab para el tratamiento de esta enfermedad, el tratamiento de la hemofilia A aún depende de la terapia de reemplazo con factor de coagulación. Considerando el papel protagónico de la terapia con factor VIII, se debe considerar también una serie de posibles complicaciones de este tratamiento, siendo la complicación más grave, problemática y costosa el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII.

Actualmente se sabe que los pacientes con hemofilia A tienen mayor riesgo de desarrollar inhibidores en comparación de los pacientes con hemofilia B, este asociado a la naturaleza de la molécula del factor VIII, la cual tiene un mayor peso molecular y es más inmunogénica. Los informes sobre la incidencia de inhibidores son diferentes en México y en el extranjero, un estudio realizado por Villareal y cols, observacional, transversal y descriptivo, llevado a cabo en 20 centros hospitalarios de México informó la presencia de inhibidores en Hemofilia A grave de 11.96% ⁽¹⁶⁾, mientras que a nivel mundial se informa que la incidencia de inhibidores es de 20-30% para los pacientes con hemofilia A grave. Estas diferencias en la incidencia puede obedecer a varias características peculiares presentes o ausentes en la población mexicana y no en otras razas, siendo constante en algunos estudios la menor incidencia de inhibidores en la población Latina.

El desarrollo de inhibidores hace que la terapia factorial sea ineficaz causando aumento de la morbilidad y mortalidad ⁽²⁷⁾ . Los inhibidores se clasifican generalmente según su tipo de respuesta tras la exposición a FVIII: > 5 BU es un inhibidor de alta respuesta mientras que ≤5 BU es un inhibidor de baja respuesta.

Se estima que el desarrollo de inhibidores ocurre con mayor frecuencia en personas con hemofilia A grave, representando hasta el 30% de los casos en hemofilia A ⁽²⁸⁾, lo que concuerda con nuestro estudio donde represento el 31.4% (n=11) de la población de estudio.

En los últimos años se han asociado múltiples factores de riesgo con el desarrollo de inhibidores, los cuales se pueden dividir principalmente en factores genéticos y factores ambientales. La identificación de estos factores de riesgo permite a su vez identificar aquellos pacientes que presentan mayor riesgo de desarrollar inhibidores y desarrollar estrategias para prevenir su aparición.

Se ha sugerido que los concentrados de factor VIII derivados del plasma provocan menos inhibidores que los concentrados de factor VIII recombinante ⁽²⁹⁾, sin embargo, los estudios en pacientes con hemofilia A grave han mostrado resultados contradictorios, convirtiéndose en uno de los factores de riesgo más debatidos. Algunos de las razones a lo que se ha atribuido es que el factor derivado plasmático contiene variable cantidad de factor de Von Willebrand dependiendo de la marca y el proceso de fabricación, que enmascara potencialmente los epítomos inhibidores de la proteína FVIII ⁽³⁰⁾ , otros estudios han demostrado que el factor de Von Willebrand protege al factor VIII de ser endocitado por células dendríticas y posteriormente ser presentado a células T específicas ⁽³¹⁾ , aunque se reconoce también que la detección de inhibidores se intensificó después de la introducción del FVIII recombinante. La mayoría de estos estudios solo incluyen paciente con Hemofilia A grave por lo que este factor es menos asociado en los pacientes con hemofilia A leve y moderado ⁽³²⁾ . En otros estudios se ha encontrado que el factor VIII recombinante se asoció con una incidencia de 70 a 90% más alta en el desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave ⁽³³⁾ , varios estudios han encontrado un mayor riesgo para el desarrollo de inhibidores con el factor VIII recombinante de segunda generación ^(29,34) . En nuestra población la mayoría de los pacientes fueron tratados con factor FVIII derivado plasmático (82.9%), debido a la mayor disponibilidad de este factor en nuestro medio, si bien no encontramos evidencia estadísticamente significativa de la asociación del tipo de factor utilizado y el desarrollo de inhibidores, esto puede deberse al grupo tan reducido de pacientes que tenía terapia con factor VIII recombinante (n=5)

Cuando se consideran las variables relacionadas con el tratamiento, como que el tratamiento de alta intensidad aumentó el riesgo de inhibidor alrededor de 2.5 veces, ya sea representado por la presencia de momentos pico de tratamiento o por una alta frecuencia general de tratamiento⁽³⁵⁾. Un mayor porcentaje de nuestros pacientes con inhibidores tenían antecedentes de hemorragias graves, cirugías programadas y de urgencias y con ello una mayor exposición al factor VIII exógeno, en comparación del grupo control, sin embargo, no se encontró diferencia estadística significativa en períodos de tratamiento intenso asociados con la cirugía de urgencia o programada o la presencia de hemorragias graves para un mayor riesgo de desarrollar inhibidores, lo cual también podría deberse al tamaño de la muestra y la metodología utilizada.

Algunos estudios han demostrado que la profilaxis temprana en pacientes de riesgo puede ser importante para disminuir la incidencia del desarrollo de inhibidores, esto no pudo ser evidenciado en nuestro estudio a pesar de que el inicio de la profilaxis fue de 2.3 años para el grupo con inhibidores y 1.8 para el grupo control.

Algunos informes han sugerido que la incidencia de inhibidores en la hemofilia A es la más alta en quienes se expusieron por primera vez al factor VIII antes de los 6 meses de edad. La incidencia en relación con la exposición inicial al FVIII fue: <1 mes 26%, 1-6 meses 25%, 6-12 meses 21%, 12-18 meses 20% y > 18 meses 9%⁽³⁶⁾. Los porcentajes arrojados por nuestro estudio fueron los siguientes < 6 meses 25%, 6-12 meses 11%, 12-18 meses 40%, 18-24 meses 66% y > 24 meses 50%, lo cual no concuerda con la literatura universal, sin embargo, se debe considerar el tamaño de la muestra. No se demostró asociación entre el desarrollo de inhibidores y la edad a la primera exposición al FVIII o el tipo de profilaxis primaria, secundaria o tratamiento a demanda.

Dentro de los factores de riesgo genéticos para el desarrollo de inhibidores que se ha identificado incluye el genotipo F8 y los polimorfismos en genes⁽³⁷⁾ los cuales fueron responsables de un aumento de aproximadamente 5 veces en el riesgo de inhibidores. Una de las mutaciones más estudiadas es la gran inversión de ADN del intrón 22 (Inv 22) del *F8*, que ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con esta condición de mutación. Se ha reportado una incidencia de hasta 45% en población con hemofilia A grave en México. Debido a limitaciones económicas en nuestro centro no se ha podido tener registro del tipo de mutaciones presentes en todos nuestros pacientes con hemofilia A grave. Se intentó encontrar asociaciones relacionadas con este tipo de mutaciones como es la historia familiar de hemofilia y la historia familiar de inhibidores y aunque la mayoría de los pacientes con inhibidores de alta respuesta tenían historia familiar de hemofilia (n=8) y un

pequeño porcentaje tenían historia familiar de inhibidores esto no fue estadísticamente significativo.

Se espera que se pueda mejorar el registro clínico de pacientes con hemofilia A en nuestro centro y contar con más recursos para genotipificar a todos nuestros pacientes y así en series subsecuentes poder tener un tamaño de muestra adecuado y explorar no solo los aspectos clínicos sino los aspectos genéticos que son base en este tipo de padecimientos.

CONCLUSIONES

El desarrollo de inhibidores de alta respuesta es la complicación más grave de la terapia factorial en niños con hemofilia A.

La hemofilia A grave se asocia con mayor riesgo de desarrollo de inhibidores contra el factor FVIII, tanto en México como en otros países en comparación con hemofilia A leve y moderada.

En México existen pocos estudios, pero se ha encontrado una menor incidencia de inhibidores en comparación con otros países.

Los factores de riesgo que más evidencia presentan para el desarrollo de inhibidores son los factores genéticos.

No existe evidencia suficiente que demuestra la asociación de factores de riesgo como tipo de factor utilizado, tipo de profilaxis, edad de primera exposición, cirugías, hemorragias graves, antecedentes familiares de hemofilia e inhibidores con el desarrollo de estos en nuestra población.

El número reducido de pacientes y su dispersión geográfica limitan su estudio y su mejor conocimiento.

Hacen falta más estudios en México al respecto para poder comprender de una mejor forma la fisiopatología del desarrollo de inhibidores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yunis I. Systematic molecular analysis of hemophilia A patients from Colombia. *genetics and molecular biology*. 2018;41(4):750-757.
2. Li J, Carrero I, Dong J, Yu F. Complexity and diversity of F8 genetic variations in the 1000 genomes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(11):2031-2040.
3. S Beutler E, Williams W. *Hematología*. Madrid: Marban; 2005.
4. Secretaria de salud. Reporte sobre Hemofilia en México. Ciudad de México: Cambiemos la Hemofilia; 2016 p. 1-7.
5. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia adquirida. *Gaceta de México*. 2019;156(1).
6. Hirsh J, Brain E. *Hemostasia y trombosis*. Barcelona: Ediciones Toray; 1981.
7. Amador-Medina L, Vargas- Ruiz A. Hemofilia. *Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2013;51(6):638-643.
8. Majluf-Cruz A, Garcia-Chavez J. Hemofilia. *Gaceta Medica de Mexico*. 2013;4(149):308-321.
9. Scandella D. Epitope Specificity and Inactivation Mechanisms of Factor VIII Inhibitor Antibodies. *Vox Sanguinis*. 1999;77(Suppl. 1):17-20.
10. Kahle J. Anti-factor VIII antibodies in brothers with haemophilia A share similar characteristics. *haemophilia*. 2016;10(11):1-8.
11. ShekariKhaniani M, Ebrahimi A, Daraei S, Derakhshan S. Genotyping of Intron Inversions and Point Mutations in Exon 14 of the FVIII Gene in Iranian Azeri Turkish Families with Hemophilia A. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2016;32(4):475-480.
12. Abdulqader A, Mohammed A, Rachid S, Ghoraishizadeh P, Mahmood S. Identification of the Intron 22 and Intron 1 Inversions of the Factor VIII Gene in Iraqi Kurdish Patients With Hemophilia A. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020;26:107602961988829.
13. Lyu C, Xue F, Liu X, Liu W, Fu R, Sun T et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
14. Sang V. Epidemiology of Inhibitors in Haemophilia A. *Vox Sanguinis*. 1996;1(7):2-8.
15. Montalvão S, Tucunduva A, Siqueira L, Sambo A, Medina S, Ozelo M. A longitudinal evaluation of anti-FVIII antibodies demonstrated IgG4 subclass is mainly correlated with high-titre inhibitor in haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2015;21(5):686-692.

16. Villarreal-Martínez L, García-Chávez J, Sánchez-Jara B, Moreno-González A, Soto-Padilla J, Aquino-Fernández E et al. Prevalence of inhibitors and clinical characteristics in patients with haemophilia in a middle-income Latin American country. *Haemophilia*. 2020;26(2):290-297.
17. Gouw S, Van den Berg H, Le Cessie S, Van der Bom J. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(7):1383-1390.
18. Konkle B, Johnsen J, Wheeler M, Watson C, Skinner M, Pierce G. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: Approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia*. 2018;24:87-94.
19. Shima M. Characterization of Factor VIII Inhibitors. *International Journal of Hematology*. 2006;83(2):109-118.
20. Mingot Castellano, M. and Álvarez, M., n.d. *Recomendaciones Para El Tratamiento De La Hemofilia Con Inhibidor*.
21. McVey J, Rallapalli P, Kembal-Cook G, Hampshire D, Giansily-Blaizot M, Gomez K et al. The European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) Coagulation Factor Variant Databases: Important resources for haemostasis clinicians and researchers. *Haemophilia*. 2020;26(2):306-313.
22. Yamazaki E, Mohri H, Harano H, Kanamori H, Inaba H, Okubo T. Genetic Counseling by Analysis of Intron 22 Inversions of the Factor VIII Gene. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 1998;4(2):111-113.
23. Mousavi S, Mesbah-Namin S, Zeinali S, Jazebi M, Dabbagh A, Hosseini S et al. A large deletion, spanning exons 1 to 25 of F8 gene, and a high-titer factor VIII inhibitor, in severe hemophilia A. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020;.
24. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418-435.
25. Jayandharan G, Shaji R, Baidya S, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Identification of factor VIII gene mutations in 101 patients with haemophilia A: mutation analysis by inversion screening and multiplex PCR and CSGE and molecular modelling of 10 novel missense substitutions. *Haemophilia*. 2005;11(5):481-491.
26. Abelleiro M, Radic C, Marchione V, Waisman K, Tetzlaff T, Neme D et al. Molecular insights into the mechanism of nonrecurrent F8 structural variants: Full breakpoint characterization

- and bioinformatics of DNA elements implicated in the upmost severe phenotype in hemophilia A. *Human Mutation*. 2020;41(4):825-836.
27. Eckhardt, C. L., Loomans, J. I., van Velzen, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 13(7), 1217–1225. <https://doi.org/10.1111/jth.12990>
 28. Carol C. Kasper. Diagnóstico y tratamiento de inhibidores de los factores VIII y IX. *World Federation of Hemophilia*, 2004; 1-24.
 29. Calvez, T., Chambost, H., Claeysens-Donadel, S., et al . Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*, 124(23), 3398–3408. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-586347>
 30. Delignat, S., Repessé, Y., Navarrete, et al . Immunoprotective effect of von Willebrand factor towards therapeutic factor VIII in experimental haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 18(2), 248–254. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02679.x>
 31. Delignat, S., Dasgupta, S., André, S., et al. Comparison of the immunogenicity of different therapeutic preparations of human factor VIII in the murine model of hemophilia A. *haematologica*, 92(10), 1423-1426.
 32. Franchini, M., Tagliaferri, A., Mengoli, C., & Cruciani, M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 81(1), 82-93.
 33. Peyvandi, F., Mannucci, P. M., Garagiola, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 374(21), 2054-2064.
 34. Gouw, S. C., Van Der Bom, J. G., Ljung, R., et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 368(3), 231-239.
 35. Gouw, S. C., van den Berg, H. M., Fischer, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 121(20), 4046-4055.
 36. Chalmers, E. A., Brown, S. A., Keeling, D., et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 13(2), 149-155.

37. Astermark, J. (2006). Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia*, 12, 52-60.

Anexo 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
CLÍNICA DE HEMOFILIA

FECHA DE LLENADO: _____

PROTOCOLO DE ESTUDIO:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA EN NIÑOS CON HEMOFILIA A, EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

FOLIO DE IDENTIFICACION DEL PACIENTE: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____ EDAD: _____

HEMOFILIA A, GRADO DE GRAVEDAD: LEVE (1) MODERADA (2) GRAVE (3)

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA: _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES POSITIVOS PARA HEMOFILIA: si (1) no (2)

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES PARA INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA: si (1) no (2)

TIPO DE TRATAMIENTO: PROFILAXIS PRIMARIA (1) PROFILAXIS SECUNDARIA (2) OPORTUNO (3)

FECHA DE INICIO DE PROFILAXIS: _____

EDAD DE PRIMERA EXPOSICIÓN AL FVIII:

<6m (1) 6-12m (2) 12-18m (3) 18-24m (4) >24m (5)

TIPO DE CONCENTRADO DE FACTOR DE COAGULACION ADMINISTRADO:

DERIVADO PLASMÁTICO (1) RECOMBINANTE (2)

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE INHIBIDORES (DÍAS DE EXPOSICIÓN):

Día 5 (1) Día 10 (2) Día 20 (3) Día 50 (4) Mayor a día 50 (5)

ANTECEDENTE DE HEMORRAGIAS GRAVES: No (1) Si:

Hemorragia de SNC (2) Hemorragia de tubo digestivo (3) Hemorragia iliopsoas (4)

Hemorragia de cuello y garganta (5) Otra (6) _____ Especificar.

FECHA DE HEMORRAGIA GRAVE: _____

ANTECEDENTE DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS URGENTES: No (1) Si:

Sistema nervioso central (1) Apendicectomía (2) Ortopédica (3) Otras (4) _____ Especificar

FECHA DE CIRUGÍA: _____

ANTECEDENTE DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS PROGRAMADOS: No (1) Si:

Sistema nervioso central (1) Abdominal (2) Ortopédica (3) Otras (4) _____ Especificar

FECHA DE CIRUGÍA: _____

TIPO DE FACTOR VIII QUE SE APLICA: a) derivado plasmático b) recombinante