



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente**



**Respuesta a Emicizumab en pacientes pediátricos con
Hemofilia A severa e Inhibidor.**

**Protocolo de tesis para obtener el título de la
Especialidad en
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA.**

PRESENTA

Anahí Figueroa Samaniego

DIRECTOR DE TESIS

Janet Margarita Soto Padilla

CO-DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Carlos Barrera de León

Guadalajara, Jalisco 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

ALUMNO (A)

Dra. Anahí Figueroa Samaniego

Residente de Hematología Pediátrica.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 97001292

Teléfono: 3316954413

Correo electrónico: annifs@hotmail.com

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Janet Margarita Soto Padilla

Medico de Base Hematología Pediátrica.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 11415274

Teléfono: 3316026537

Correo: sirenajanet@hotmail.com

CO-DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Carlos Barrera de León

Director de Educación e Investigación en Salud.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 10147039

Teléfono: 3331378280

Correo: jcbarrer@hotmail.com

AGRADECIMIENTOS

A Dios que durante estos 11 años ha guiado e iluminado mi camino.

A mis maravillosos padres con todo mi amor y cariño les dedico todo mi esfuerzo. Gracias por ser mi refugio y el abrigo de todos mis sueños y metas.

A mis niños por ser el ejemplo más grande de fé, amor y valentía.

A mi hermano Erick por su apoyo incondicional, durante todo este proceso.

A José el mejor compañero, gracias por ser la luz en mi camino tantas veces.

A toda mi familia por sus oraciones y palabras de aliento.

Aquellos amigos que durante todo este proceso me han acompañado, escuchado y reconfortado.

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal CMNO por abrirme las puertas y ser parte decisiva en mi formación como Hematóloga Pediatra.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a la doctora Janet Soto Padilla y Doctor Juan Carlos Barrera por su su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración que permitió el desarrollo de este trabajo.

INDICE

	PÁGINA
I. MARCO TEÓRICO	
Introducción	7
Planteamiento del problema	20
Justificación	21
Objetivos	24
Hipótesis	25
II. MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño	25
Universo de trabajo	25
Criterios de inclusión	25
Criterios de exclusión	26
Criterios de eliminación	26
Operacionalización de las variables	28
Tamaño de la muestra	28
Desarrollo del estudio	32
Análisis estadístico	33
Consideraciones éticas	34
III. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	
Programa de trabajo	36
Recursos humanos	36
Recursos materiales	36
Financiamiento	37
Resultados	39
Discusión	47
Conclusiones	50
Referencias bibliográficas	50
IV. ANEXOS	
Anexo 1. Hoja de recolección de datos	54
Anexo 2. Solicitud de excepción de la carta de Consentimiento informado	56
Anexo 3. Carta de confidencialidad	57

ABREVIATURAS

ISTH. Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

FEIBA / CCPa Concentrado de complejo de protrombina activado.

rFVIIa Factor VII recombinante activado.

1.- RESUMEN

TITULO:

" Respuesta a Emicizumab en pacientes pediátricos con Hemofilia A severa e Inhibidor."
(Soto Padilla JM, Barrera De León JC, Figueroa- Samaniego ,A)

Introducción:

La hemofilia es un trastorno hemorrágico, crónico, hereditario ligado al cromosoma X debido a la deficiencia del factor VIII (Tipo A). Su evolución está caracterizada por las complicaciones ocasionadas por hemorragias recurrentes que originan su discapacidad física el tratamiento se basa en la reposición del factor ausente , en los últimos años el desarrollo de terapias como anticuerpos monoclonales que ofrecen vidas medias de hasta una semana de duración, aplicaciones más amigables subcutáneas, y descenso de tasa de sangrados más del un 80%, es de interés para este estudio valorar la respuesta de este anticuerpo monoclonal por tratarse de un medicamento novedoso y prometedor.

Objetivo:

Describir la respuesta a Emicizumab en pacientes con Hemofilia A severa e Inhibidor en niños pertenecientes a la población de la UMAE hospital de pediatría.

Material y metodos: Se trata de un estudio observacional, descriptivo. Se obtuvieron datos de expedientes de pacientes pediátricos con hemofilia a severa e inhibidor que se encuentren en tratamiento con emicizumab por parte de consulta externa de hematología pediátrica del CMNO UMAE hospital de pediatría. No fue necesario el cálculo de tamaño de muestra ya que se incluyeron a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. Para el análisis estadístico se utilizó frecuencias y porcentajes, curva de distribución de datos y correlación de Pearson.

Resultados: Obtuvimos una muestra de 9 pacientes , edades entre los 2 y 15 años, siendo la media de edad 9.7 años, mediana 12 años y moda 14 (2 pacientes de 14 años), originarios de 3 diferentes estados Jalisco, Colima y Michoacán, el 100% se encontraba en tratamiento actual con Emicizumab, el 100% recibió tratamiento previo con FVIII, FVII, FEIBA.

Previo al tratamiento con Emicizumab, los pacientes analizados presentaban entre 0 a 2 sangrados espontáneos al mes de estos (44.4%) presentaron entre 1 a 2 sangrados mensuales en articulación diana previo al tratamiento con Emicizumab y su porcentaje de hospitalización fue de 11.1%, 66.6% presentaba Artropatía Hemofílica de Rodilla; Al iniciar tratamiento con Emicizumab el 100% de los pacientes no volvió a presentar sangrados.

Conclusiones: En nuestro estudio se encontró una disminución de sangrados espontáneos en más del 85% posterior a el inicio de tratamiento con Emicizumab respecto a lo reportado en estudios a nivel internacional. Lo que lo convierte en un medicamento eficaz y prometedor para estudios futuros.

II. MARCO TEÓRICO

Definición de Hemofilia.

La hemofilia A es una coagulopatía de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X, que se caracteriza por disminución o ausencia de la actividad funcional del factor VIII.¹

Historia de la Hemofilia

Las primeras descripciones de esta enfermedad son tan antiguas como la propia humanidad.

La hemofilia ha sido nombrada enfermedad real debido a que la padecieron diversos miembros de la nobleza europea. La Reina *Victoria* no tenía antepasados con este trastorno, pero poco después del nacimiento de su último hijo, *Leopoldo*, en 1853, se evidenció que padecía hemofilia, por lo que constituyó un ejemplo de que la hemofilia podía aparecer por una nueva mutación, o sea, sin hallazgos previos en familiares. *Leopoldo* murió a los 31 años a causa de una hemorragia intracerebral después de una caída.²

Dos de las hijas de la Reina *Victoria*, *Alice* y *Beatrice*, fueron portadoras de la hemofilia; ellas transmitieron el padecimiento a diversas familias de la realeza de Europa, incluida España y Rusia. *Alexis Nikolayevich Romanov*, nacido en 1904, hijo del zar *Nicolás II* de Rusia y *Alexandra de Hesse*, nieta de la Reina *Victoria* de Inglaterra, ha sido la persona más famosa afectada por esta enfermedad.²

Incidencia y Clasificación.

La hemofilia afecta a los individuos varones y es heredada en el 70% de los casos y 30% de los casos surge como consecuencia de mutaciones de Novo.

Se considera una enfermedad rara y afecta aproximadamente a 1 de cada 5000 a 10 000 hombres nacidos en los Estados Unidos.

Existen dos tipos de hemofilia hereditaria: la hemofilia A, que representa casi el 85 % de los casos, y la hemofilia B.¹

Los pacientes con hemofilia A tienen deficiencia del factor VIII de la coagulación, mientras que los pacientes con hemofilia B tienen deficiencia de factor IX, para finales de este estudio nos centraremos únicamente en hemofilia A severa.

Podemos clasificar a esta enfermedad según el nivel funcional del factor deficiente en: grave (< 1% de la actividad), moderada (entre 1-5%) y leve (entre 5-40%).¹

Cuadro clínico de Hemofilia en pediátricos

El fenotipo clínico de la Hemofilia es variado y se correlaciona con el nivel de actividad del factor de coagulación circulante. En la hemofilia severa, el 90% presenta un sangrado anormal en el primer año de vida. El principal sitio de sangrado ocurre en el sistema músculo-esquelético, articular (hemartrosis), muscular, especialmente en compartimentos profundos (iliopsoas, gastrocnemios), mucosas (boca, encías nariz y tracto genitourinario), algunos que pueden poner en peligro la vida y son urgencias médicas como intracraneales, cuello, garganta y gastrointestinales.³

Sin embargo, la hemartrosis es la principal manifestación hemorrágica en la hemofilia manifestada como sensación de "hormigueo" o "aura" en la articulación que precede a los signos clásicos de calor, edema, dolor y limitación del rango de movimiento. La presencia de tres o más sangrados espontáneos en una articulación en un periodo consecutivo de seis meses se define como "articulación blanco", la cual presenta cambios progresivos e irreversibles como deformación, limitación al movimiento y dolor crónico que pueden ameritar manejo quirúrgico e importante terapia de rehabilitación.³

Tratamiento en Hemofilia.

La atención adecuada de las diversas necesidades de la hemofilia es mediante la intervención de un equipo multidisciplinario integrado por diferentes profesionistas como enfermería, psicología, nutrición, ortopedia, rehabilitación, estomatología, terapia ocupacional, trabajo social y genético, coordinados por el médico hematólogo.⁴

Recordando que el objetivo primario del tratamiento de Hemofilia es la prevención cualquier tipo de hemorragia.

Se recomienda el uso de concentrados del factor VIII sobre el uso de plasma fresco congelado o crioprecipitados, debido al riesgo de infecciones relacionadas con la transfusión.

Estos derivados pueden ser recombinante o derivado plasmático y las opciones terapéuticas de aplicación son a demanda o de manera profiláctica.⁴

El tratamiento a demanda es la aplicación del factor VIII cuando existe evidencia clínica de una hemorragia aguda, calculando la dosis para incrementar la actividad del factor basada en la severidad de la hemorragia. El tratamiento a demanda ha demostrado disminuir la mortalidad y la progresión de la artropatía, pero no prevenirla. En hemorragias que ponen en peligro la vida, la dosis inicial del factor deficiente debe proporcionarse de inmediato, aun antes de completar la evaluación diagnóstica inicial para obtener una actividad del 80 al 100%, mientras que en sangrados leves a moderados el objetivo es mantener una actividad de factor entre el 35 y el 50%.⁵

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 h, y el FIX cada 12-24 horas. ⁵

Profilaxis en hemofilia

Profilaxis es aplicar preventiva y regularmente el factor deficiente a un hemofílico. 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 y la Federación Mundial de Hemofilia. Protege contra la hemorragia y el deterioro articular al inducir un fenotipo moderado en un hemofílico grave, 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.

Existen diferentes esquemas para el tratamiento profiláctico uno de ellos es el sueco, que utiliza FVIII 25-40 UI/kg 3/semana se inicia antes de 2 años de edad 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/semana ajustándolas a la tendencia hemorrágica. ⁵

Desarrollo de inhibidores

Una de las complicaciones más importantes secundario a el tratamiento con concentrados de factor VIII en aproximadamente el 20-30% de los individuos con hemofilia A severa es el desarrollo de anticuerpos contra el FVIII en los primeros años de vida, generalmente esto ocurre en los primeros 20 días de exposición

causando como consecuencia que el concentrado de factor de reemplazo resulte ineficaz para el tratamiento o la prevención de hemorragias.

Los inhibidores del FVIII se unen a epítomos funcionales que por lo general se encuentran en los dominios A2, C1 y C2 del factor proteico. Esta unión interfiere con la función del FVIII infundido. Los inhibidores del FVIII en pacientes con hemofilia A

son principalmente anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG), de las subclases IgG1 e IgG4. ⁶

Como lo recomienda la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, el valor de corte de lo que constituye la presencia de inhibidores se define como un título \geq 0.6 Unidades Bethesda, usando la modificación Nijmegen de la prueba Bethesda, documentado en 2 ocasiones separadas, generalmente dentro de un periodo de 4 semanas.

La prueba Bethesda diferencia inhibidores de título bajo e inhibidores de título alto; los primeros generalmente se definen como inhibidores con un título $<$ 5 BU, mientras que los segundos se definen como inhibidores con un título \geq 5 BU. ⁶

La presencia de anticuerpos generalmente no modifica el sitio o frecuencia de los sangrados, pero si hace más difícil su manejo, ya que los agentes puente no son 100% efectivos, por lo que existe un riesgo incrementado de hemorragia severa, sumado a ello el manejo de los inhibidores representa un desafío terapéutico importante, existen diversos tipos de tratamiento para pacientes con desarrollo de inhibidores desde inmunotolerancia para tratar de erradicar los inhibidores con exposición a altas dosis de factor VIII, el uso de agentes “bypass” o de puente como son el factor FVIIa recombinante y el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa).

Los concentrados de complejo de protrombina activado son de origen plasmático y proveen los cuatro factores de síntesis hepática dependientes de la vitamina K: II,

VII, XI , X, FIX a, FXa, trombina y FVIIa; este concentrado se obtiene después del fraccionamiento del plasma humano y la separación del crioprecipitado.⁶

Su mecanismo de acción es complicado debido a su composición multifactorial y a los potenciales sitios de acción. Se considera principalmente relacionado con el aumento de la actividad protrombinasa.

La eficacia hemostática para el control de eventos hemorrágicos de este complejo es superior al 80 %.

Este medicamento se ha empleado en profilaxis y se ha demostrado una reducción del 50 % del sangrado en general y en hemartrosis cuando se comparan los periodos entre demanda y profilaxis.

Se administra en dosis de 50-100 UI/kg cada 8-12 horas, con un máximo de 100 UI/kg/dosis y 200 UI/kg/día hasta el control del sangrado, a menos que la gravedad de la hemorragia requiera y justifique el uso de dosis superiores.

Otro agente bypass utilizado es el factor VII recombinante activado (rFVIIa). Se considera que rFVIIa actúa por dos vías para amplificar y limitar la activación en el sitio del daño tisular. Primero, el complejo rFVIIa-factor tisular liberado del subendotelio al lugar de la lesión activa el resto del proceso a través del FXa. Alternativamente, por un mecanismo independiente del factor tisular, el rFVIIa se une a las plaquetas activadas, que también permiten la activación del FXa en los sitios lesionado. Este FXa generado por ambos mecanismos permite, en último término, la generación de trombina.⁷

Se ha demostrado es eficaz en pacientes con hemofilia e inhibidor, incluidos hemartrosis, hematomas musculares, hemorragias en el sistema central y profilaxis del sangrado quirúrgico, con una eficacia global en torno al 80-90 %.

Las dosis recomendadas de rFVIIa son de 90 a 120 µg/kg cada 2-3 horas hasta que se consigue la resolución del proceso hemorrágico. Una vez conseguida una

hemostasia eficaz, el intervalo entre las dosis se puede aumentar progresivamente a cada 4, 6 o 12 horas si fuese necesario.⁷

Los agentes puentes son, opciones de manejo actuales para niños cuya eficacia puede ser subóptima e impredecible. Sumado a que los niños con inhibidores con frecuencia requieren infusiones de alto volumen, es más probable que requieran dispositivos de acceso venoso central y, como resultado, son propensos a complicaciones relacionadas con el catéter, que incluyen infecciones y trombosis. Se ha planteado la importante necesidad de opciones profilácticas más efectivas con una carga de tratamiento reducida para personas pediátricas con hemofilia A con inhibidores.⁷

Las personas con hemofilia e inhibidores a menudo experimentan complicaciones graves, incluidos episodios recurrentes o persistentes de hemorragia muscular, articular y de tejidos profundos.

Aunque los avances recientes en el tratamiento de la hemofilia con inhibidores han dado como resultado mejores resultados, el dolor y la discapacidad relacionados con el trastorno, así como el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, siguen siendo un desafío. Aunque hay datos disponibles sobre la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con hemofilia, la información es limitada y esta se ve directamente afectada por el tipo de sangrados, lleva consigo la propia hemofilia severa, la cual se ve agravada por el desarrollo de inhibidores.

Algunos de los principales campos de deterioro son punciones, hospitalizaciones, ausentismo escolar, ausentismo laboral, estrés emocional o incluso traumas.

Ha habido algunos estudios que han identificado una conexión entre el desarrollo de inhibidores y la reducción de la calidad de vida.⁸

Además de la calidad de vida de los pacientes con hemofilia e inhibidores, hay algunos estudios que demuestran que los padres pueden ser menos capaces de hacer frente a la hemofilia de sus hijos que los propios niños. Sin embargo, aún quedan datos por investigar en base a este tema debido a que los recursos de

evaluación disponibles son limitados sobre el papel del cuidador en el tratamiento de la hemofilia; sin embargo, valorar el vínculo potencial entre la carga del cuidador.⁸

En un esfuerzo por mejorar la calidad de vida, así como disminuir los episodios de sangrado, han llevado al desarrollo de nuevas tecnologías para el tratamiento de hemofilia A severa con inhibidor como ha sido el desarrollo de los anticuerpos monoclonales biespecíficos que además de tener una aplicación subcutánea que supondría ser algo menos traumático además de que su aplicación puede ser semanal, dos veces por semana, tres veces por semana e incluso 1 vez al mes.¹⁰

El mecanismo de acción consta de anticuerpo monoclonal humanizado bi específico dirigido contra los factores FIXa y FX, que imita la función de cofactor del FVIII, promoviendo así la activación del FX, lo que permite el desarrollo de un coágulo estable de fibrina. Los inhibidores del FVIII, no tienen la capacidad de unirse al emicizumab, por lo tanto, no pueden neutralizar la actividad de esta molécula. Este agente es eficaz para prevenir hemorragias (profilaxis) en pacientes con hemofilia A, pero no está indicado para tratar las hemorragias.¹⁰

Su alta eficacia, sus características farmacocinéticas y su administración por vía subcutánea hacen que se presente como un tratamiento disruptivo.

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguida de 1,5 mg/kg una vez por semana (dosis de mantenimiento) administrada por vía subcutánea, 3 mg/kg una vez cada dos semanas e incluso 6 mg/kg/ cada cuatro semanas.¹⁰

Su eficacia y seguridad se ha evaluado en pacientes con y sin inhibidor. Para obtener su aprobación, se han desarrollado dos ensayos clínicos: uno en adolescentes y adultos (HAVEN-1) y otro en población pediátrica (HAVEN-2).¹¹

Estos estudios han mostrado resultados espectaculares en cuanto a eficacia se refiere, con administración subcutánea del producto y una frecuencia de infusión de una vez a la semana, cada 2 semanas, o incluso una vez al mes, circunstancias

todas ellas que han mejorado de manera impresionante la calidad de vida del paciente además las tasas anuales de sangrados se reducen en más de 80 % respecto al tratamiento a la demanda con FVIII u otros agentes bypass.

Los sujetos en profilaxis con emicizumab tienen una tasa anual de sangrados que han precisado tratamiento de 1,7 a 11,2 frente al tratamiento a la demanda con cifras que van de 12,3 a 43,9. Esto supone una clara ventaja frente a la profilaxis con agentes bypass y por supuesto frente al tratamiento a la demanda e incluso a largo plazo en cuestión económica un ahorro importante. ¹¹

Los eventos adversos más severos e inesperados fueron tres casos de microangiopatía trombótica y dos pacientes con trombosis que ocurrieron en el estudio Haven 1.⁷ El análisis de estos casos mostró que todos ocurrieron en pacientes que recibían altas dosis de CCPa administrado simultáneamente con el emicizumab. Una vez que se puso en práctica el evitar el tratamiento concomitante con emicizumab y CCPa, no se presentaron más casos de microangiopatía o eventos trombóticos en los estudios HAVEN posteriores.¹¹

Existen reportes del desarrollo de anticuerpos contra el emicizumab. En los ensayos clínicos HAVEN agrupados, el 3,5% de los pacientes dieron positivo en anticuerpos anti-emicizumab y <1% desarrollaron anticuerpos con potencial neutralizante. Por lo tanto, se considera que la inmunogenicidad del emicizumab es razonablemente favorable.¹²

ANTECEDENTES

A pesar de considerarse una enfermedad benigna la Hemofilia tiene una evolución crónica además de volverse una enfermedad de difícil control al desarrollarse inhibidores, lo que hace que a lo largo del tiempo pueda causar repercusiones importantes en la calidad de vida de los pacientes por limitación en las actividades diarias, consultas médicas, hospitalizaciones, complicaciones como artropatía hemofílica, punciones repetidas; Por lo que no solo ha sido de vital importancia en los últimos años la mejoría de la atención integral del paciente hemofílico con inhibidor, sino también el desarrollo de terapias que logren mejorar la calidad de vida; Uno de los medicamentos con mayor impacto en esta área fue el desarrollo de los anticuerpos monoclonales como el Emicizumab que además de disminuir los sangrados hasta en un 90% en los pacientes con hemofilia A severa con inhibidor, tiene la bondad de la aplicación subcutánea semanal y en algunas ocasiones hasta mensual.¹²

Como ya se mencionó previamente, uno de los estudios más importantes que demostraron la mejoría de la calidad de vida posterior a introducir Emicizumab en el tratamiento de pacientes con hemofilia e inhibidor fue el estudio HAVEN 1 quien se observó que después de 25 semanas de estudio, los adolescentes que recibieron emicizumab tuvieron una mejor calidad de vida y estado de salud en comparación con los que recibieron agente puente a demanda. Las mejoras se observaron tan pronto como 5 semanas después de comenzar con emicizumab y se mantuvieron durante todo el estudio.

Así como en el protocolo HAVEN 2 , los niños de 8 a 11 años respondieron preguntas en una versión más corta del cuestionario de calidad de vida. Donde se observó de manera importante mejoría de la salud física.¹³

En los estudios cabe destacar el alto porcentaje de pacientes en profilaxis con emicizumab (independientemente de si tienen o no inhibidor) que no van a precisar tratamiento para el sangrado (88 % en el HAVEN-1; hasta el 90 % en el HAVEN-2;

En un ensayo clínico multicéntrico de fase III, 109 pacientes con hemofilia A e inhibidor presentaron una tasa anualizada de sangrado considerablemente menor cuando estaban en profilaxis con emicizumab frente a los pacientes sin profilaxis (2,9 vs. 23,3), con una reducción de episodios del 88 %. El 63 % de los pacientes en profilaxis experimentó 0 sangrados frente a un 6 % en los pacientes sin profilaxis. Los efectos adversos más comunes fueron reacciones locales en el punto de inyección. ¹³

Un estudio italiano de pacientes con hemofilia con inhibidores observó la calidad de vida relacionada con la salud de manera específica de los dominios de salud física en comparación con la población general. Del mismo modo, el estado ortopédico se ha relacionado y se ha determinado que está asociado su percepción de la calidad de vida relacionada con la salud. ¹⁴

En un estudio realizado en el 2012 en un Hospital Público de la Ciudad de México que buscaba valorar la calidad de Vida de Pacientes Pediátricos con Hemofilia, en el cual se participaron 89 varones, con una media de 8.6 años de edad; el 76% padecía hemofilia tipo A, y el 24% hemofilia B. El 27% presentó grado clínico leve, el 52% moderado y el 21% severo. Se aplicó el Cuestionario Calidad de Vida sobre la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes pediátricos, inclusive utilizando instrumentos específicos para esta población, se observó una correlación entre los niveles de alto riesgo en la calidad de vida y los ámbitos físicos relacionados con las complicaciones, hospitalizaciones y dificultadas para caminar o correr. En el área psicosocial los pacientes refieren problemas en el ámbito escolar con dificultades de atención y concentración; a nivel emocional refieren sentimientos de miedo, tristeza, enojo y preocupación por el futuro, todo lo cual impacta en su desarrollo integral. ¹⁵

Según los datos recabados entre el desarrollo de inhibidor y la calidad de vida, es importante resaltar que hay una disminución importante de la misma, lo que lleva a problemas graves en el desarrollo de una vida integral para este tipo de pacientes, por lo que el desarrollo de Emicizumab como una terapia menos invasiva, con resultados tan prometedores en cuanto a los aspectos farmacodinámicas, disminución de sangrados y, por lo tanto, mayor libertad física , resulta en una terapia nueva y sumamente prometedora que los centros que cuentan con ella es importante analizar.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uno de los principales desafíos en el tratamiento de la Hemofilia A severa es el tratamiento posterior a desarrollo de inhibidores, ya que este intervendrá de manera directa en la calidad de vida del paciente y sus familias, la decisión de esto derivan no sólo de los estragos de la enfermedad, sino también puede asociarse a su tratamiento por lo que es importante destacar el efecto positivo de nuevos medicamentos y hacer detecciones para encontrar oportunidades de trabajo en diferentes áreas de pacientes con Hemofilia A severa una de las más importantes prevención de sangrado y por lo tanto llevar una vida más apegada a la normalidad. Existen diversos estudios que han buscado identificar el nivel de mejoría en la calidad de vida , lo que se relaciona de manera directa con disminución de sangrados en pacientes pediátricos con Hemofilia severa posterior inicia tratamiento con emicizumab, al ser un medicamento recientemente introducido en este país y en la institucion; Es por ello que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué respuesta tienen los pacientes con Hemofilia A severa e Inhibidor al tratamiento con Emicizubam?

IV. JUSTIFICACIÓN

Magnitud: De acuerdo con datos de la Federación Mundial de Hemofilia, el 75% de las personas con deficiencias de la coagulación no cuentan con un tratamiento adecuado o incluso carecen de este en absoluto, lo que los predispone a sufrir lesiones articulares incapacitantes e incluso les pone en riesgo de morir a edades tempranas.¹⁶

La situación en México no es muy distinta, donde se calcula que de las 5,221 personas diagnosticadas con algún tipo de hemofilia, alrededor del 70% de los pacientes presentan algún grado de daño articular a causa del nulo o ineficiente tratamiento que han recibido por años.¹⁷

Hasta ahora, el único medio de información sobre la situación de vida y tratamiento de las personas con alguna deficiencia en México ha corrido a cargo de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana.¹⁸

Por lo que a pesar de ser una enfermedad rara, es una enfermedad crónica que causa secuelas importantes, ausentismo escolar, ausentismo laboral, pobre calidad de vida y en algunos casos muerte.

En la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO es uno de los centros de referencia más importantes del país para pacientes con hemofilia, además de tener una población de aproximadamente 120 pacientes, y de ellos en tratamiento con Emicizumab de acuerdo a los datos obtenidos de la consulta externa de hematología pediátrica.

Transcendencia: Dentro del espectro clínico se encuentran efectos adversos derivados del tratamiento y complicaciones propias de la enfermedad, que tienen impacto a nivel físico y emocional, con un impacto directo de la calidad de vida. El aumento en la supervivencia de los pacientes gracias a los avances en tratamientos especializados, desarrollo de profilaxis y terapias específicas para pacientes con inhibidores ha abierto nuevas posibilidades de estudio en busca de respuestas

favorables a estas nuevas opciones y mejoría en la atención integral de estos pacientes.¹⁹

Es innegable que se han tenido grandes avances en el tratamiento de la hemofilia a lo largo de los años; sin embargo, es importante tener en cuenta los que a largo plazo han mejorado no solo la enfermedad, sino que también han podido mejorar los síntomas, hospitalizaciones, punciones. Incluso a largo plazo un ahorro monetario para la institución, por lo que este estudio se dedicara a evaluar la respuesta de los pacientes con hemofilia A severa con inhibidor y tratamiento con anticuerpo monoclonal humanizado modificado; Emicizumab.²⁰

Factibilidad: Este estudio es factible, ya que la UMAE Hospital de pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente es considerado un centro de referencia para el tratamiento de pacientes con Hemofilia A , además es de los pocos centros nacionales que cuenta con el recurso de tratamiento especializado como son Factor VIII , agentes puentes y Anticuerpos monoclonales para este padecimiento, además de contar con el registro electrónico de eventos de sangrados en pacientes con Hemofilia A severa e inhibidor en terapia con agentes puente y emicizumab y los antecedentes de los pacientes.

El estudio no requiere financiamiento externo y los gastos generados pueden ser cubiertos por los recursos del instituto y el tesista. La metodología puede llevarse a cabo sin requerir un esfuerzo agregado a los pacientes en los que será aplicado. Se cuenta con la infraestructura, los recursos humanos y la disponibilidad para realizarse.

Este estudio busca mediante la descripción de las características socio demográficas del paciente , número de sangrados, beneficios observados ; Así como de crear un panorama del paciente con Hemofilia A severa con inhibidor que reciben Emicizumab como tratamiento en la UMAE Hospital de pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente, con ello entender e identificar las necesidades de nuestros pacientes a corto ,mediano y largo plazo en cuanto a tratamientos otorgados se refiere, en función de su bienestar. Describir la respuesta a este

tratamiento en paciente con Hemofilia A severa con Inhibidor sirve como punto de partida para nuevos estudios buscando la atención a las necesidades emocionales, médicas y sociales de estos pacientes, ya que por ser una enfermedad considerada como rara, en ocasiones no se da la importancia que debería en cuanto al impacto en la vida de los pacientes.

Describir la respuesta a la terapia con Emicizumab sirve como precedente para incentivar programas de atención integral al paciente durante su evolución, con atención a las repercusiones no solo físicas si no emocionales y sociales que surgen ante el enfrentamiento con una enfermedad crónica.

Además, al identificarlo como un tratamiento viable en nuestra población y por ende mejorar la calidad de vida e intervenciones dirigidas a mejorar los tratamientos disponibles no solo en esta unidad sino en el país, para su desarrollo integral e integración al medio en el que se desenvuelven.

A nivel institucional no contamos con información respecto a la respuesta a tratamiento con Emicizumab y mejoría respecto a la cantidad de sangrados en pacientes pediátricos con hemofilia A severa con Inhibidor y las repercusiones de las secuelas de la enfermedad y el tratamiento.

V. OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la respuesta a Emicizumab en pacientes con Hemofilia A severa e Inhibidor en niños pertenecientes a la población de la UMAE hospital de pediatría.

Objetivos específicos

- Medir el número de sangrados mensuales 6 meses previos a inicio Emicizumab de los pacientes con hemofilia a severa e inhibidor.
- Cuantificar el número de sangrados mensuales posterior a 6 meses de tratamiento con Emicizumab en pacientes con hemofilia A severa e inhibidor.
- Describir las variables de la enfermedad y el tratamiento en los niños que se encuentran en tratamiento con emicizumab (Edad , lugar de procedencia, presencia de secuelas articulares)

HIPÓTESIS ALTERNA

La respuesta al tratamiento con Emicizubam es favorable y disminuye sangrados espontáneos hasta un 95% con su uso profiláctico.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

- a) **Tipo y diseño:** Estudio descriptivo.

- b) **Universo de estudio:** Expedientes de pacientes con hemofilia a severa e inhibidor que se encuentren en tratamiento con emicizumab por parte de consulta externa de hematología pediátrica del CMNO UMAE hospital de pediatría.

- c) **Población de estudio:** Expedientes de pacientes con hemofilia a severa e inhibidor que se encuentren en tratamiento con emicizumab.

- d) **Cálculo muestral:** No se realizó cálculo de tamaño de muestra ya que se incluyó a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

- e) **Criterios selección**

Criterios de Inclusión:

Expediente pertenecientes a la población de la UMAE Hospital de pediatría CMNO, que pertenezcan a la consulta externa de hematología pediátrica con diagnóstico de Hemofilia A severa con inhibidor.

Tener la edad de entre 1 año y 18 años.

Tener diagnóstico de Hemofilia A severa con inhibidor.

Encontrarse en tratamiento con emicizumab.

Criterios de no inclusión:

Pacientes con hemofilia A severa sin inhibidor.

Pacientes menores a 1 año y mayores de 18 años.

Variables del estudio:

Se trata de un estudio descriptivo transversal donde no existe correlación entre las variables y, por tanto, no existe dependencia entre ellas. Se describirán y se medirán tres rubros de variables:

Variables sociodemográficas: Edad, lugar de origen.

Variables clínicas: Tratamiento Actual y fecha de inicio, Tratamientos previos utilizados.

Número de sangrados mensuales, Número de sangrados mensuales, Número de sangrados espontáneos mensuales, Número de sangrados en articulaciones diana mensuales, Número de sangrados por traumatismos mensuales, Número de hospitalizaciones.

Condición clínica y datos bioquímicos: Niveles de Inhibidor:

f) Definición de variables

Edad: Años de vida actuales a partir del nacimiento. Unidad de medición: Años.

Lugar de origen: Punto geográfico donde nació una persona.

Tratamientos previos utilizados: conjunto de medios aplicados a la cura de una enfermedad. Factor VIII, Complejo procoagulante antiinhibidor activado, factor V

Fecha de inicio de tratamiento Emicizumab: Tiempo en el que inicia tratamiento con Emicizumab

Número de sangrados mensuales: Concepto abstracto que se emplea para contar, medir la pérdida de sangre. 1, 2, 3,4.... Etc.

Secuelas articulares : Lesión o afección en alguna articulación del cuerpo que surge como consecuencia de una enfermedad o un accidente.

Número de sangrados espontáneos mensuales: Concepto abstracto que se emplea para contar, medir la pérdida de sangre sin causa aparente. 1, 2, 3,4.... Etc.

Número de sangrados en articulaciones diana mensuales: Concepto abstracto que se emplea para contar, medir la pérdida de sangre sin causa aparente articulación más frecuentemente afectada. 1, 2, 3,4....

Número de sangrados por traumatismos mensuales: Concepto abstracto que se emplea para contar, medir la pérdida de sangre posterior a recibir un golpe. 1, 2, 3,4....

Número de hospitalizaciones: Período de tiempo que una persona enferma o herida pasa en un hospital posterior a tratamiento.

Respuesta a emicizumab : Número de sangrados en 6 meses previos a inicio de Emicizumab y 6 meses posteriores a inicio de Emicizumab

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
Edad	Cuantitativa	Discreta	Meses o años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Media y DE Correlación de Pearson
Lugar de origen	Cualitativa	Nominal	Estado de la república.	Punto geográfico	Frecuencias y %

				donde nació una persona.	
Tratamientos previos utilizados.	Cualitativo	Nominal	Conjunto de medios aplicados a la cura de una enfermedad.	Factor VIII, Complejo procoagulante e antinhibidor activado Factor VII.	Frecuencias y %
Fecha de inicio de tratamiento Emicizumab.	Cuantitativo	Discreto	Año	Tiempo en el que inicia tratamiento con Emicizumab	Media y DE, Correlación de Pearson
Número de sangrados mensuales.	Cuantitativo	Discreto	1, 2, 3,4.... Etc.	Concepto abstracto que se emplea para contar, medir la pérdida de sangre.	Media y DE, correlación de Pearson
Secuelas articulares.	Cualitativa	Nominal	Artropatía Retraso en el desarrollo	Lesión o afección que surge como consecuencia de lesión articular por una enfermedad o un accidente.	Frecuencias y %

Número de sangrados espontáneos mensuales.	Cuantitativa	Discreta	1, 2, 3,4.... Etc.	Concepto abstracto que se emplea para contar, medir la pérdida de sangre sin causa aparente.	Media y DE, correlación de Pearson
Número de sangrados en articulaciones diana mensuales	Cuantitativa	Discreta	1, 2, 3,4.... Etc.	Concepto abstracto que se emplea para contar, medir la pérdida de sangre sin causa aparente articulación más frecuentemente afectada.	Media y DE, correlación de Pearson
Número de sangrados por traumatismos mensuales.	Cuantitativa	Discreta	1, 2, 3,4....	Concepto abstracto que se emplea para contar, medir la pérdida de sangre posterior a	Media y DE, correlación de Pearson

				recibir un golpe.	
Número de hospitalizaciones.	Cuantitativa	Discreta	1, 2, 3,4....	Período de tiempo que una persona enferma o herida pasa en un hospital.	Media y DE, correlación de Pearson
Niveles de inhibidor.	Cuantitativa	Continua	Unidades Bethesda	Unidades Bethesda	Media y DE, correlación de Pearson
Respuesta a Emicizumab	Cualitativa	Discreta	1,2,3,4...	Número de sangrados en 6 meses previos a inicio de Emicizumab y 6 meses posteriores a inicio de Emicizumab.	Media y DE, correlación de Pearson

DESARROLLO DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS

Con el objetivo de demostrar la respuesta en los pacientes pediátricos con hemofilia A severa e inhibidor posterior al inicio de terapia con Emicizumab en la consulta externa de hematología pediátrica en el hospital de pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente se recabó información del expediente electrónico mediante la hoja de recolección de datos con las variables a valorar.

Se seleccionaron a los pacientes de la base de datos de consulta externa de hematología pediátrica de marzo del 2021 a diciembre del 2022 y se recolectó la información mediante expediente electrónico, acerca de los sangrados presentados 6 meses previo a inicio de tratamiento con Emicizumab y 6 meses posteriores a su inicio, por lo que el riesgo que entraña el presente protocolo sin riesgo, se solicitó a Comité de Ética en Investigación en Salud y al Comité Local de Investigación en Salud 1302 del Hospital de Pediatría la dispensa de Consentimiento Informado. Los datos a la hoja de recolección de datos fueron obtenidos a través del expediente electrónico (ECE y CDI del imss) que se encuentra disponible en línea y al que los médicos tratantes tienen acceso.

Se utilizaron dos instrumentos:

- Cédula de recolección de datos: Para el registro de datos epidemiológicos y clínicos, se elaboró una cédula especialmente para este estudio. Que incluye un folio asignado, de esta cédula se recabó los aspectos clínicos que se consideran relevantes para determinar la respuesta al tratamiento con anticuerpo monoclonal como son: Variables sociodemográficas: Edad, lugar de origen.
- Variables clínicas: Edad, Tratamiento Actual y fecha de inicio, Tratamientos previos utilizados.
- Número de sangrados mensuales, Número de sangrados mensuales, Número de sangrados espontáneos mensuales, Número de sangrados en articulaciones diana

mensuales, Número de sangrados por traumatismos mensuales, Número de hospitalizaciones, Actividad física a la semana.

- Condición clínica y datos bioquímicos: Niveles de Inhibidor:

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Para el análisis descriptivo de variables cualitativas se utilizarón frecuencias y porcentajes.
- Para análisis descriptivo de variables cuantitativas se utilizó de acuerdo a la curva de distribución de datos.
 - En caso de curva simétrica se utilizarón medias y desviaciones estándar.
 - En caso de curva no simétrica se utilizarón medianas y rangos.
- Se realizó correlación de Pearson o spearman con variables cuantitativas como escala de dolor, números de sangrado, dosis de emicizumab, Edades Número de hospitalizaciones, Actividad física a la semana.
- La curva de distribución de datos se determinó con la prueba de Kolmogorov Smirnov.
- Se utilizó una base de datos en Excel.
- Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25.0.
- Los resultados se presentaran en tablas y gráficos.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio descriptivo, que se realizó a través de un instrumento que se realizó y redactó por parte de los investigadores según la información de interés a recolectar, esta hoja recolectó información de expedientes electrónicos, representa un estudio sin riesgo debido a que se trata de recolección de información del paciente y se no se tratará aspectos sensitivos de su conducta y con base en la pauta 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias médicas (CIOM): “modificaciones y dispensas del consentimiento informado” (ANEXO 2). se le solicitará al Comité de Ética en Investigación en Salud y al Comité Local de Investigación en Salud 1302 del Hospital de Pediatría la dispensa de Consentimiento Informado, ya que algunos de los pacientes resulta complicado su traslado ya que son de otros estados de la republica, no se cuenta con registro telefonico de la totalidad de los pacientes.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de salud en materia de investigación para la salud última reforma 2014 y las pautas CIOMS 2016, con el estudio de los pacientes de Hemofilia A severa con inhibidor se pretende descubrir nuevas formas de beneficiar la salud de estos pacientes, siempre respetando y protegiendo a los sujetos de esa investigación, sea justa para ellos y moralmente aceptable en las comunidades en que se realiza; Como es citado en la Pauta 1.

De acuerdo al artículo 16 y pauta 12 Se utilizó de manera con fines puramente científicos la información, se protegió la confidencialidad del paciente mediante la protección de su información, otorgando únicamente folio para su registro así como se tendrán bajo llave y bajo resguardo de los investigadores toda la información recabada en computadora personal con contraseña para su acceso, eliminándola de su base de datos el siguiente año a la finalización del estudio.

De acuerdo al artículo 17, primera sección, se considera un estudio sin riesgo, ya que solo se analizó la información obtenida de expedientes clínicos, estos son

aquellos estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, como es el caso de nuestro estudio solicitado, ya que solo se trabajará con información plasmada en registros y expedientes clínicos, sin intervenciones activas con ningún paciente.

VIII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Humanos

Tesista, residente de Hematología pediátrica de segundo año.

Directora y asesora clínica, médico pediatra y hematóloga pediatra con amplia experiencia en el tratamiento y seguimiento de pacientes con Hemofilia.

Asesor metodológico, con línea en investigación de salud en CMNO UMAE hospital de pediatría.

Investigadores participantes en la elaboración del protocolo, recolección y análisis de la información.

Materiales

Se requirieron fotocopias del instrumento y de la hoja de recolección de datos, papelería como lápices, borrador, libreta para apuntes, que fueron proporcionados por el tesista. Para la recolección de la base de datos, el tesista utilizó su computadora personal, con los programas Excel Microsoft Office 2013, y SPSS 23 se requirió también de una memoria USB y conexión personal a internet.

Financiamiento o recursos financieros

Los recursos necesarios para este protocolo fueron cubiertos por el tesista y los proporcionados por la institución, utilizándose la infraestructura disponible y los recursos que se utilizan para desarrollar la consulta de forma habitual. Este protocolo no cuenta con ninguna clase de financiamiento externo y no se ofreció remuneración a los participantes, ya que se buscó su participación de forma voluntaria.

Infraestructura

La recolección de datos se llevo a cabo en el edificio de la consulta externa de hematología, así como en el área destinada para este fin en el edificio de quimioterapia ambulatoria y consulta externa, dichos lugares cuentan con mobiliario necesario, así como computadoras, red de internet y el software necesario, que corresponde a los del expediente electrónico en línea (ECE, expediente clínico electrónico y el CDI)

Factibilidad

El estudio es factible, ya que la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, cuenta con una población de niños con Hemofilia A severa con inhibidor y tratamiento con Emicizumab. El equipo humano que realizó este trabajo, se encuentra plenamente capacitado como se describió anteriormente. La unidad cuenta con el espacio y los recursos suficientes sin necesidad de financiamiento externo o transporte, por lo cual se contó con todos los elementos, tanto materiales como de recursos humanos, para poder realizar el estudio.

IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades	Enero- febrero 2022	Marzo- abril	Mayo- junio	Julio- agosto	Septiembre- octubre	Noviembre- diciembre	Enero- Febrero 2023
Revisión bibliográfica							
Elaboración de protocolo							
Revisión por el comité							
Recopilación de datos o trabajo de campo							
Codificación, procesamiento y análisis de información							
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados							

X.- RESULTADOS.

Descripción de la población estudiada.

Se realizó la recolección de datos por medio del expediente electrónico de 9 niños de la consulta externa de hematología pediátrica con diagnóstico de Hemofilia A severa e inhibidor que se encuentran en tratamiento con Emicizumab en la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de occidente, siendo esta la muestra total del estudio.

Se incluyeron 9 pacientes con edades entre los 2 y 15 años, siendo la media de edad 9.7 años, mediana 12 años y moda 14 (2 pacientes de 14 años).

1.-

Edad		
N	Válidado	9
	Perdidos	0
Media		9.78
Mediana		12.00
Moda		14

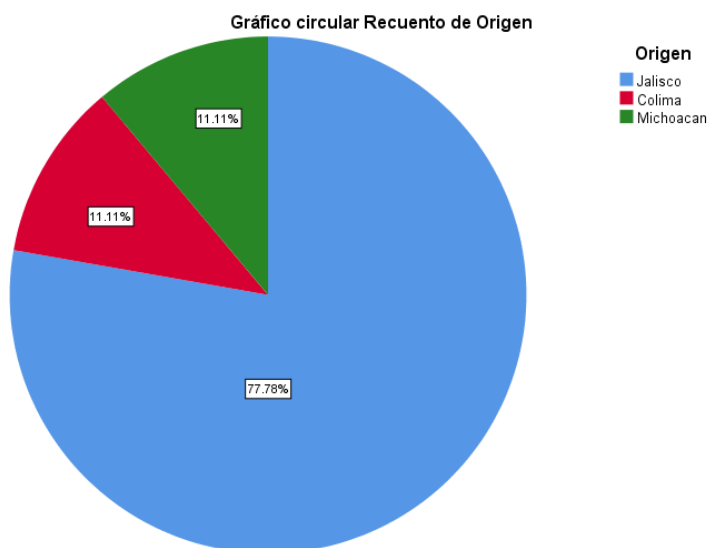
Edad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidado 2	1	11.1	11.1	11.1
4	1	11.1	11.1	22.2
5	1	11.1	11.1	33.3
9	1	11.1	11.1	44.4
12	1	11.1	11.1	55.6
13	1	11.1	11.1	66.7
14	2	22.2	22.2	88.9
15	1	11.1	11.1	100
Total	9	100	100	

2.- Lugar de origen

Se incluyeron pacientes de 3 estados diferentes siendo: Jalisco, Colima y Michoacán, siendo 7 pacientes (77.7%) de Jalisco, 1 paciente (11.1%) de Colima y 1 paciente (11.1%) de Michoacán

Origen					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Válido	Jalisco	7	77.8	77.8	77.8
	Colima	1	11.1	11.1	88.9
	Michoacán	1	11.1	11.1	100
	Total	9	100.0	100.0	



3.- Tratamiento actual. El 100% de los pacientes analizados están siendo tratados actualmente con Emicizumab

4.Tratamiento previo. El 100% de los pacientes recibían tratamiento previo al Emicizumab, dentro de cuales se incluyen combinaciones con FVII, FVIII y FEIBA.

Tratamiento Previo

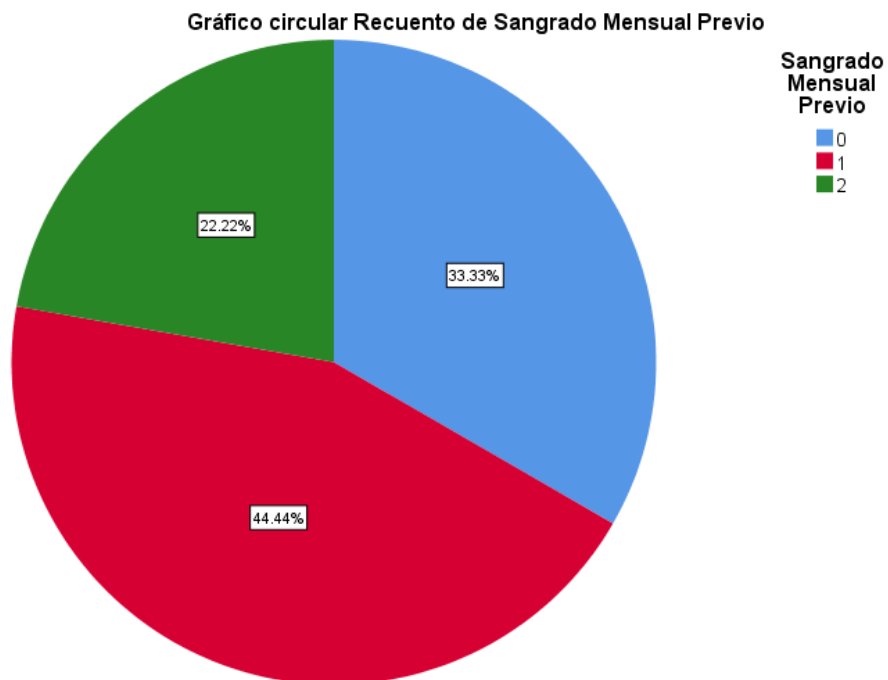
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	FVII Y FEIBA	3	33.3	33.3	33.3
	FVIII Y FEIBA	3	33.3	33.3	66.7
	FVII Y FVIII	1	11.1	11.1	77.8
	FVIII	1	11.1	11.1	88.9
	FVII	1	11.1	11.1	100
	TOTAL	9	100.0	100.0	

5.- Sangrado Mensual Espontáneo previo al tratamiento con Emicizumab

Previo al tratamiento con Emicizumab, los pacientes analizados presentaban entre 0 a 2 sangrados espontáneos al mes. 4 pacientes (44%) presentaron 1 sangrado espontáneo mensual, 2 pacientes (22%) 2 sangrados espontáneos mensuales y 3 (33%) pacientes no presentaron sangrados espontáneos al mes.

Sangrado mensual Previo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	3	33.3	33.3	33.3
	1	4	44.4	44.4	77.8
	2	2	22.2	22.2	100.0



6.-Sangrado en articulación diana MENSUAL previo al tratamiento con Emicizumab

Previo al tratamiento con Emicizumab 4 pacientes (44.4%) presentaron entre 1 a 2 sangrados mensuales en articulación diana previo al tratamiento con Emicizumab. En total, 3 pacientes (33%) presentaron 1 sangrado en articulación diana al mes y 1 paciente (11%) presentó 2 sangrados en un mes en articulación diana.

Sangrado Articular previo a Emicizumab

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	5	55.6	55.6
	1	3	33.3	88.9
	2	1	11.1	100.0
	Total	9	100.0	100.0

7.- Hospitalizaciones previas al uso de Emicizumab

En el periodo de estudio, solo 1 paciente (11.1%) se hospitalizó previo al uso de Emicizumab por su patología hematológica de base.

Hospitalizaciones Previas a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	8	88.9	88.9	88.9
	1	1	11.1	11.1	100.0
Total		9	100.0	100.0	

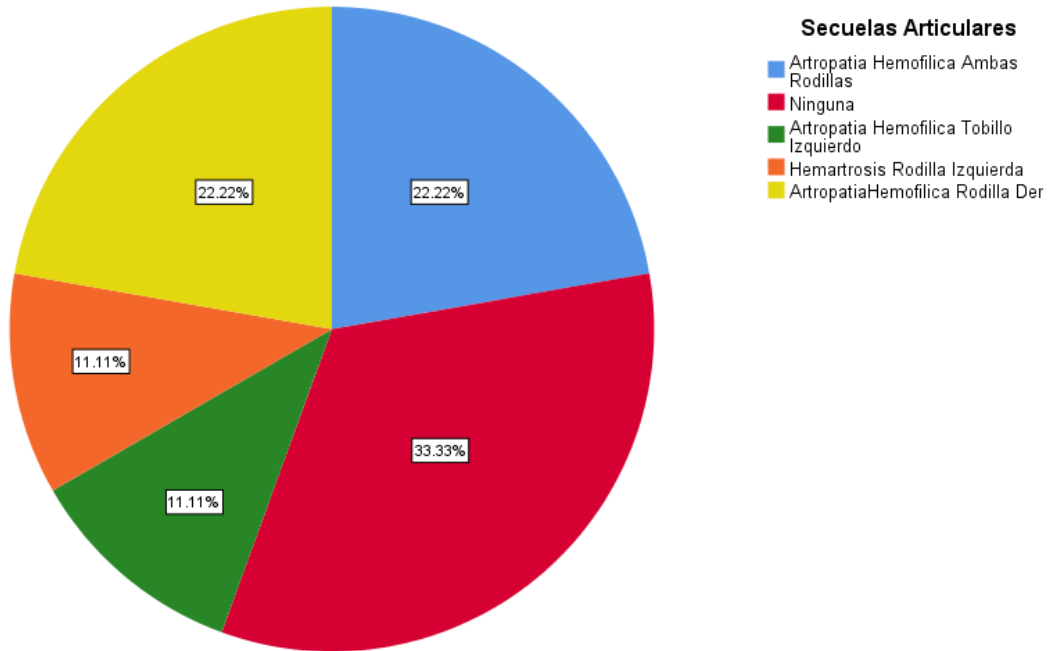
8.- Secuelas articulares

De los 9 pacientes estudiados, 6 presentaron algún tipo de secuela en articulaciones diana (66.6%) entre las cuales se encontraban Artropatía Hemofílica de Rodilla (4 pacientes, 44.4%), Hemartrosis de Rodilla (1 paciente 11.1%) y artropatía hemofílica de tobillo izquierdo (1 paciente 11.1%)

Secuelas Articulares

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	2	22.2	22.2	22.2
Artropatia Hemofílica ambas rodillas				
Ninguna	3	33.3	33.3	55.6
Artropatia hemofílica Tobillo izquierdo	1	11.1	11.1	66.7
Artropatia Hemofílica Rodilla izquierda	1	11.1	11.1	77.8
Artropatia Hemofílica Rodilla derecha	2	22.2	22.2	100.0
Total	9	100.0	100.0	

Gráfico circular Recuento de Secuelas Articulares



9.- De los 9 pacientes estudiados, tras el inicio de tratamiento con Emicizumab, ninguno presentó sangrado espontáneos, sangrados en articulación diana u hospitalizaciones durante el periodo de estudio.

XI.-DISCUSIÓN

Ha habido distintos reportes de experiencias de uso con Emicizumab para medir la tasa de sangrado en estos pacientes, en la mayoría de estas publicaciones han sido en pacientes con hemofilia A severa e inhibidor.

En México no se encontraron estudios con que comparar la tasa de sangrado con Emicizumab y se cree que es por el alto costo del mismo así como la dificultad de las instituciones públicas a su acceso.

Sin embargo en Latinoamérica ha habido distintos reportes publicados de su uso.

En el 2021 en Uruguay se realizó el reporte de caso de un paciente de 20 años de edad con Hemofilia A severa e inhibidor, que había presentado sangrado de 4 a 5 por año, la mayoría de ellas graves que requirieron incluso transfusiones; En Julio del 2019 inicia tratamiento con Emicizumab, se realizó una dosis carga de 3 mg/Kg/semana por 4 semanas y se continuó posteriormente con una dosis semanal de mantenimiento de 1,5 mg/Kg. En los primeros 12 meses de tratamiento el paciente no presentó nuevos sangrados ni reacciones adversas y se encuentra muy conforme con el tratamiento, manteniendo una excelente adherencia al mismo y relatando una notoria mejoría en su calidad de vida.²⁰

En Ecuador en el año 2022 se reportó el caso de un niño de 9 años con hemofilia A e inhibidores de alto título, con criterios de respuesta posterior a inmunotolerancia asociado a emicizumab.

El paciente presentó sangrados articulares con requerimiento hospitalario: 4-8 sangrados por año con manejo con factor VIIa recombinante, posteriormente en junio del 2021 bajo autorización ministerial se inició el tratamiento con emicizumab se aplicó dosis de carga: 3 mg/Kg cada semana por 4 semanas y Dosis de mantenimiento: 3 mg/kg c/15 días, con el único efecto adverso de eritema en el sitio de aplicación.²¹

Posterior a su aplicación se obtuvo un control de los sangrados, lo que permitió intensificar el régimen de fisioterapia y, por ende, favoreció su calidad de vida ; Por lo tanto el tratamiento con Emicizumab y los fármacos rebalanceadores de la hemostasia están revolucionando el ámbito de la hemofilia, lo que ha ampliado el margen de escenarios clínicos y manejo de nuevas terapias en enfermedades crónicas como la Hemofilia. ²¹

En estados unidos se han realizado distintos ensayos clínicos controlados y aleatorizados fase III que fundamentan el uso de emicizumab en pacientes con hemofilia A se diseñaron como estudios multicéntricos con el nombre HAVEN. Hasta ahora, se han completado cinco ensayos HAVEN y hay un sexto aún en marcha. Con respecto a la eficacia del Emicizumab en la reducción de los sangrados los resultados son impresionantes. Logrando que más del 60% de los pacientes no presenten sangrados y comparándolo con la profilaxis con FVIII, mostró una reducción del 68% en las tasas de sangrado.³

Al realizar el análisis en este estudio por número de sangrados se observó que del 100% de los pacientes estudiados el 44% de estos presentó entre 1 y 2 sangrados mensuales en articulación diana previo al tratamiento con Emicizumab; Al iniciar el tratamiento con emicizumab no se prestó ningún sangrado, ni espontáneo ni por traumatismo.

Limitaciones del estudio

Encontramos como limitaciones el tamaño muestral, ya que la muestra fue de 9 pacientes todos de la consulta externa de hematología pediátrica. Aunque la muestra se considera representativa ya que actualmente en México hay aproximadamente 100 pacientes en tratamiento con Emicizumab.

Otra de nuestras limitantes consideramos fue el periodo de tiempo a analizar que fue corto, debido a que algunos pacientes únicamente contaban con un máximo de 6 meses bajo el tratamiento.

El estudio se limitó al diseño descriptivo. Por lo que no es posible realizar comparaciones con otros grupos , ni correlaciones.

Nuevas líneas de investigación.

Como se menciona previamente en este texto hasta el día de hoy se sigue analizando el uso de Emicizumab en distintos pacientes con Hemofilia A HAVEN 1: ensayo aleatorizado, abierto, realizado para evaluar los efectos de la profilaxis con Hemlibra en 109 pacientes ≤ 12 años con hemofilia A con inhibidores del FVIII.

HAVEN 2: ensayo abierto no aleatorizado realizado para evaluar los efectos de Hemlibra cada 2 semanas y cada 4 semanas (en 88 niños con hemofilia A con inhibidores).¹⁰

HAVEN 3 evaluó los efectos de la profilaxis con Hemlibra en 152 pacientes ≤ 12 años con hemofilia A grave sin inhibidores del FVIII.

HAVEN 4: ensayo abierto no aleatorizado realizado para evaluar los efectos de la profilaxis con Emicizumab en 41 pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII.¹⁰

HAVEN 5 es un estudio aleatorizado, abierto, de fase 3 de personas de ≥ 12 años con hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII (FVIII), o hemofilia A de cualquier gravedad con inhibidores del FVIII, en la región de Asia-Pacífico .¹⁰

HAVEN 6 es un estudio de fase 3 multicéntrico, abierto y de un solo brazo que se lleva a cabo para evaluar la seguridad, la eficacia, la farmacocinética y la farmacodinámica de Hemlibra subcutáneo en pacientes con hemofilia A moderada o leve sin inhibidores del FVIII.¹⁰

Este tipo de estudio abre la puerta para nuevas líneas de investigación en un futuro no solo valorando el porcentaje de sangrado si no, para evaluar efectos adversos, e incluso su uso en pacientes sin inhibidor o en pacientes sin hemofilia severa.

XII.- CONCLUSIONES

Nuestro hospital al ser una Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, cuenta con una población de niños con Hemofilia A severa con inhibidor y es uno de los pocos hospitales a nivel nacional que cuenta con el tratamiento de Emicizumab en este centro la población que se encuentra en tratamiento con el es de 9 pacientes , de estos el 100% es del sexo masculino por ser una enfermedad ligada al X.

Las edades comprendidas fueron entre los 2 y 15 años, siendo la media de edad 9.7 años, mediana 12 años y moda 14 (2 pacientes de 14 años) y la población fue perteneciente a 3 diferentes estados Jalisco, Colima y Michoacán: el 77% de los pacientes residentes de Jalisco, el 11.1% de colima y el 11.1% de Michoacán.

El 100% de los pacientes estan siendo tratados con Emicizumab , y previo a este tratamiento el 66% recibio tratamiento con FVIII y FEIBA, el 77% recibio tratamiento con FVII Y FVIII, en el 33% fue necesaria la combinación de FVII y FEIBA.

Los sangrados espontáneos previo al tratamiento con Emicizumab presentaban al rededor de 0 a 2 sangrados mensuales; 44% de los pacientes presentaron 1 sangrado espontáneo mensual , 22% de los pacientes 2 sangrados espontáneos mensuales y 33% de los pacientes no presentaron sangrados espontaneos al mes, la mayoría de estos sangrados espontaneos fue en articulacion diana y solo 1 paciente requirio hospitalizacion por patología hemorragica.

Es importante mencionar que el 70% de los pacientes cuenta ya con secuelas articulares en diferentes articulaciones diana, la más frecuentemente afectada en el 44.4% fue la artropatia hemofilica de rodilla.

Del 100% de los pacientes desde el mes 1 hasta el 6 ninguno presento sangrado posterior al inicio de tratamiento con Emicizumab u hospitalizaciones.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. García-Chávez , J. and Majluf-Cruz., A. (2013) *Gaceta Médica de México*. 2013;149:308-21 *Artículo De Revisión*.
2. Works CitedCastillo-González, Dunia. "Hemofilia: Aspectos Históricos Y Genéticos." *Revista Cubana de Hematología, Inmunología Y Hemoterapia*, vol. 28, no. 1, 1 Mar. 2012, pp. 22–33.
3. LÓPEZ-ARROYO, J. L., PÉREZ-ZÚÑIGA., J. M. AND MERINO-PASAYE2, L. E. Consenso de hemofilia en México In-text: (López-Arroyo, Pérez-Zúñiga. and Merino-Pasaye2, 2020)
4. López-Arroyo, J., Pérez-Zúñiga., J. and Merino-Pasaye2, L., 2020. Consenso de hemofilia en México.
5. María Martínez-Sánchez L, Felipe Álvarez-Hernández L, Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo LI, Natalia Builes-Restrepo L, Villegas-Álzate JD. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica Hemophilia: Diagnostic and Therapeutic Approach. A Literature review Hemofilia: aproximação diagnóstica e terapêutica. Revisão bibliográfica. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2018;36(2):85–93.
6. M.A. EscobAr. Prophylaxis in hemophilia patients with high responding inhibitors . *Acta Médica Colombiana*. Octubre-noViembre 2015.
7. Carcao, Manuel, and Jenny Goudemand. LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA: INFORMACIÓN BÁSICA Quinta Edición.

8. Von Mackensen, S., and M. Bullinger. "Development and Testing of an Instrument to Assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL)." *Haemophilia*, vol. 10, no. s1, Mar. 2004, pp. 17–25.
9. Fuenmayor Castaño, Alexandra, et al. "Calidad de Vida En Una Población Con Hemofilia: Estudio de Corte Transversal En Un Centro de Tratamiento de Hemofilia." *Revista Colombiana de Reumatología*, vol. 24, no. 1, Jan. 2017, pp. 18–24.
10. Patient – Quality-of-Life Results with Hemlibra in Hemophilia A with Inhibitors(2004).
11. Young, Guy, et al. "A Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Emicizumab Prophylaxis in Children with Hemophilia a with Inhibitors." *Blood*, vol. 134, 12 Dec. 2019.
12. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios Subdirección General de Optimización e Integración terapéutica Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. Página 1 de 7 EMICIZUMAB (HEMLIBRA®). 10 June 2019.
13. POLLAK, E., et al. "The Haemo-QoL Index: Developing a Short Measure for Health-Related Quality of Life Assessment in Children and Adolescents with Haemophilia." *Haemophilia*, vol. 12, no. 4, July 2006, pp. 384–392.
14. DeKoven, M., et al. "Health-Related Quality of Life in Haemophilia Patients with Inhibitors and Their Caregivers." *Haemophilia*, vol. 19, no. 2, 25 Sept. 2012, pp. 287–293.

15. Bullinger, Monika, and Sylvia von Mackensen. "Quality of Life Assessment in Haemophilia." *Haemophilia*, vol. 10, no. s1, Mar. 2004, pp. 9–16.
16. Peyvandi, Flora, et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A." *New England Journal of Medicine*, vol. 374, no. 21, 26 May 2016, pp. 2054–2064.
17. Sobre, Reporte. HEMOFILIA EN MÉXICO.
18. López-Arroyo, José L., et al. "Consenso de Hemofilia En México." *Gaceta de México*, vol. 157, no. 91, 9 Apr. 2021.
19. Young, Guy, et al. "A Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Emicizumab Prophylaxis in Children with Hemophilia a with Inhibitors." *Blood*, vol. 134, 12 Dec. 2019.
20. Maximiliano Berro, Juan Insagaray, Ismael Rodríguez First report of emicizumab use in a patient with severe haemophilia A and high-titer inhibitor in Uruguay. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)* 220;7, 1 Dec. 2022
- 21.-Chiang H, González MC, Rodríguez G, Ullauri V, E1. V. Emicizumab e inmunotolerancia en paciente con hemofilia A e inhibidores: reporte de caso en Ecuador. *HEMATOLOGÍA Volumen 26 no 2: xx-xx Mayo - Agosto 2022. 18 de Julio del 2022;1–5.*

XIV. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS “RESPUESTA A EMICIZUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A SEVERA E INHIBIDOR.”

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CMNO UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Folio: _____

Datos sociodemográficos:

1. Edad _____
2. Lugar de origen: _____

Variables clínicas:

1. Tratamiento Actual y fecha de inicio: _____
2. Tratamientos previos utilizados: _____

Con agentes puente:

3. Número de sangrados mensuales: _____
4. Número de sangrados espontáneos mensuales _____
5. Número de sangrados en articulaciones diana mensuales _____
6. Número de sangrados por traumatismos mensuales _____
7. Número de hospitalizaciones _____

Con Emicizumab:

1. Número de sangrados mensuales: _____
2. Número de sangrados espontáneos mensuales _____
3. Número de sangrados en articulaciones diana mensuales _____
4. Número de sangrados por traumatismos mensuales _____
5. Número de hospitalizaciones _____
6. Dosis de Emicizumab _____



Efectos adversos:

7. Secuelas articulares : _____

Condición clínica y datos bioquímicos:

8. Niveles de Inhibidor: _____

ANEXO 2.- CARTA DE DISPENSA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

 **GOBIERNO DE MÉXICO** 

Fecha: 08 de Febrero del 2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Centro Medico Nacional de Occidente, UMAE Pediatría** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **Respuesta a Emicizumab en pacientes pediátricos con Hemofilia A severa e Inhibidor**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos: **Folio, Edad , Lugar de origen, Tratamiento Actual y fecha de inicio, Tratamientos previos utilizados, Número de sangrados mensuales, Número de sangrados espontáneos mensuales, Número de sangrados en articulaciones diana mensuales, Número de hospitalizaciones , Dosis de Emicizumab, Secuelas articulares, Niveles de Inhibidor.**

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS


En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.


La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **Respuesta a Emicizumab en pacientes pediátricos con Hemofilia A severa e Inhibidor** cuyo propósito es producto **comprometido es tesis.**

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente
Nombre: **Dra Anahí Figueroa Samaniego.**

Categoría contractual: **Residente de segundo año Hematología Pediátrica**

Investigador(a) Responsable: **Dra Janet Margarita Soto Padilla.** 

 **2022 Ricardo Flores Magón**
Año de Magón
PARTICIPANDO DE LA REALIDAD CON SU RELEVANCIA

ANEXO 3.- CARTA DE CONFIDENCIALIDAD


ANEXO 3.-Carta de confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a 29 Noviembre del 2022

La C. Janet Margarita Soto Padilla (Investigador responsable) del proyecto titulado "Respuesta a Emicizumab en pacientes pediátricos con Hemofilia A severa e Inhibidor.", con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia. CP 44340. Guadalajara, Jalisco; a 29 de noviembre 2022, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos, y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento, se estará acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto a la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto


Janet Margarita Soto Padilla

Nombre y Firma

