



Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS TITULADA:**

**“CORRELACIÓN DE PRESENCIA DE INHIBIDORES CON EVENTOS DE  
SANGRADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA EN UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL”**

**PRESENTA:**

**DRA DINORAH IRASEMA SALDÍVAR VAZQUEZ**

**PARA OBTENER GRADO DE SUBESPECIALIDAD EN**

**HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DRA MARIA DEL CARMEN GONZALEZ RUBIO**

**FEBRERO DEL 2023**



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.

## **LUGAR DE REALIZACION DE LA TESIS**

Esta tesis fue realizada en el Centro Medico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE.  
No se contó con ningún tipo de financiamiento para su elaboración, desarrollo o conclusión.

## ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS .....	5
RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
I.- MARCO TEÓRICO: .....	8
I.I-INTRODUCCIÓN: .....	8
I.II MARCO CONCEPTUAL .....	9
II.- ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS .....	19
III.- PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA .....	19
IV.- JUSTIFICACION:.....	20
V.- HIPÓTESIS:.....	20
VI.- OBJETIVO GENERAL: .....	20
VII.- OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	20
VIII.- METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION:.....	20
VIII.I.- DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO:.....	20
VIII.II.- POBLACION DE ESTUDIO: .....	20
VIII.III.- UNIVERSO DE ESTUDIO: .....	20
VIII.IV.- TIEMPO DE EJECUCION: .....	20
VIII.V.- CRITERIOS DE INCLUSION:.....	21
VIII.VI.- CRITERIOS DE EXCLUSION: .....	21
VIII.VII.- CRITERIOS DE ELIMINACION:.....	21
VIII.VIII.- TIPO DE MUESTREO: .....	21
IX.-METODOLOGIA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	21
X.-TABLA DE VARIABLES .....	21
XI.-PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO: .....	23
XII.-ASPECTOS ETICOS: .....	23
XIII.-CONSENTIMIENTO INFORMADO: .....	24
XIV.-CONFLICTO DE INTERESES:.....	24
XV.-CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD: .....	24
XVI.-RECURSOS: .....	24
XVII.-RECUERSOS HUMANOS: .....	25
XVIII.-RECURSOS MATERIALES:.....	25
XIX.-RECURSOS FINANCIEROS: .....	25

XX.-RESULTADO ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES: .....	25
XXI.-APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO: .....	25
XXII.-PERSPECTIVAS:.....	25
XXIII.- RESULTADOS:.....	25
XXIV.- DISCUSIÓN:.....	31
XXV.- CONCLUSIONES: .....	32
XXVI.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	33

## ABREVIATURAS

- **CMN: Centro Médico Nacional**
- **FVIII: Factor VIII**
- **FIX: Factor IX.**
- **FVII: Factor VII.**
- **HA: Hemofilia A**
- **HB: Hemofilia B**
- **Kb: kilobases.**
- **TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado.**
- **UI: Unidades internacionales**
- **PCR: Reacción de cadena de la polimerasa**
- **PFC: Plasma fresco congelado**
- **UB: unidad Bethesda.**
- **CFC: concentrado de factor de coagulación.**
- **CCPa: complejo coagulante anti inhibitorio del Factor VIII**
- **FEIBA: Factor VIII y factor IX.**
- **rFVIIa: Factor VII recombinante activado.**
- **TFPI: inhibidor de la vida del factor tisular**
- **AT: antotrombina.**
- **ITI: inducción a la tolerancia inmunológica.**
- **MAT: microangiopatía trombótica.**
- **EHL: Factor de vida media extendida.**
- **AAV: Virus adenoasociados.**

## RESUMEN

**Introducción:** La presencia de inhibidores es una de las complicaciones graves de la terapia sustitutiva con concentrado de factor de coagulación. Existen factores de riesgo para desarrollar inhibidores como lo son mutaciones de delecciones grandes, la raza y antecedentes familiares, sin embargo, el mayor riesgo es la exposición al factor VIII y la intensidad de la exposición. El 25-30% de los pacientes con hemofilia A grave y el 13 % de no grave desarrollaran inhibidores. Los pacientes con hemofilia B desarrollan inhibidores en un menor porcentaje (5%). En México, la prevalencia de inhibidores varía entre los diferentes centros de atención, en un estudio realizado se estableció un total de 1455 pacientes, 1208 con hemofilia A y 247 pacientes con hemofilia B. El tratamiento en ellos se basa en la inmunotolerancia inducida mediante administración de altas dosis de concentrados de factor.

**Objetivo:** Correlación de presencia de inhibidores con eventos de sangrados en pacientes pediátricos con hemofilia en un hospital de tercer nivel. **Métodos:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo. Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de Hemofilia A (HA) o B(HB) atendidos en el CMN 20 de noviembre, ISSSTE. Se evaluó la presencia de inhibidores, el número de sangrados, el tipo de profilaxis con el cual cuenta, la presencia o ausencia de artropatía hemofílica, así como de mutaciones genéticas. **Resultados:** Todos los pacientes del presente estudio se les realizó búsqueda de Inhibidores, para evaluar la respuesta al tratamiento. Se encontraron Inhibidores de FVIII en el 38.1% de los casos (8 pacientes); con un rango mínimo a máximo de 0 a 6 UB, media 2.1 UB,  $\pm 1.9$  UB. Clasificándose en un 25% (2 casos) como Inhibidores de Baja Respuesta y 75% (6 casos) Inhibidores de Alta Respuesta. Se buscó la correlación entre la presencia de Inhibidores con los eventos de sangrado, reportando  $r = 0.30$ ; no existió correlación entre la presencia de inhibidores y el número de eventos de sangrado. **Discusión y conclusión:** Existe una correlación directamente proporcional al número de eventos de sangrados con la presencia de inhibidores con un valor de correlación de  $r:0.3$ . A todos los pacientes se les realizó búsqueda de inhibidores, sin embargo, para el momento del estudio no se contaba con el resultado de todos. El valor previamente expuesto de  $r$  puede cambiar a futuro con dichos resultados. Actualmente 87.8% de los pacientes con hemofilia y presencia de inhibidores se encuentra con cero sangrados.

**PALABRAS CLAVE:** hemofilia, inhibidores, sangrados

## ABSTRACT

**Introduction:** The presence of inhibitors is one of the serious complications of clotting factor concentrate replacement therapy. There are risk factors for developing inhibitors such as large deletion mutations, race and family history, however, the greatest risk is exposure to factor VIII and the intensity of exposure. 25-30% of patients with severe hemophilia A and 13% of non-severe patients will develop inhibitors. Patients with hemophilia B develop inhibitors in a lower percentage (5%). In Mexico, the prevalence of inhibitors varies among the different care centers. In a study carried out, a total of 1455 patients were established, 1208 with hemophilia A and 247 patients with hemophilia B. The treatment of these patients is based on the use of inhibitors. Treatment is based on immunotolerance induced by administration of high doses of factor concentrates. **Objective:** Correlation of the presence of inhibitors with bleeding events in pediatric patients with hemophilia in a tertiary level hospital. **Methods:** This is an observational, retrospective, cross-sectional, descriptive study. Patients with a diagnosis of hemophilia A (HA) or B (HB) attended at the CMN 20 de noviembre, ISSSTE were included. The presence of inhibitors, number of bleeds, type of prophylaxis, presence or absence of hemophilic arthropathy, as well as genetic mutations were evaluated. **Results:** All the patients in the present study underwent a search for inhibitors to evaluate the response to treatment. FVIII inhibitors were found in 38.1% of the cases (8 patients); with a minimum to maximum range from 0 to 6 BU, mean 2.1 BU,  $\pm 1.9$  BU. The 25% (2 cases) were classified as Low Response Inhibitors and 75% (6 cases) as High Response Inhibitors. Correlation was sought between the presence of inhibitors and bleeding events, reporting  $r = 0.30$ ; there was no correlation between the presence of inhibitors and the number of bleeding events. **Discussion and conclusion:** There is a correlation directly proportional to the number of bleeding events with the presence of inhibitors with a correlation value of  $r:0.3$ . All patients were searched for inhibitors; however, at the time of the study the results were not available for all of them. The previously stated  $r$  value may change in the future with these results. Currently 87.8% of the patients with hemophilia and the presence of inhibitors have zero bleeding. **KEY WORDS:** hemophilia, inhibitors, bleedings

## I.- MARCO TEÓRICO:

### I.I-INTRODUCCIÓN:

Hemofilia es una enfermedad hemorrágica, con una herencia recesiva ligado al cromosoma X (brazo largo del cromosoma X en las posiciones Xq28 y Xq27), en un 70%; el 30% restante de los casos corresponden a mutaciones espontaneas de Novo. En esta patología existe una deficiencia cuantitativa del factor VIII (FVIII) de la coagulación, llamado hemofilia A, o del factor IX (FIX) denominado como hemofilia B. La hemofilia A tiene una incidencia a nivel mundial de 1/5000 nacimientos masculinos, mientras que para hemofilia B es de 1/30000.

En México la incidencia de Hemofilia es de 5814 casos, 4761 con hemofilia A y 724 con hemofilia B. Las manifestaciones clínicas son principalmente sangrados a nivel articular (hemartrosis), el riesgo de sangrado es dependiente del grado de actividad del factor residual en el plasma.

Los principales sitios de sangrado son las articulaciones y los músculos, estos sangrados crónicos provocan discapacidad, por lo que requieren de rehabilitación, así como intervenciones quirúrgicas. El diagnostico se realiza mediante la sospecha clínica (paciente masculino con sangrados prolongados y excesivos), en conjunto con estudios paraclínicos como lo son las pruebas de coagulación primarias, biometría hemática. La gravedad de la enfermedad se clasifica en base a la actividad del factor residual plasmático circulante sin tratamiento del factor.

Severa: <1 UI/dl, Moderada: 1-5 UI/dl, Leve: 5- 40 UI/dl. El tratamiento farmacológico consiste en la administración del factor deficiente; ya sea recombinante o derivado plasmático.

Existen dos tipos de tratamiento; el profiláctico y a demanda. El tratamiento a demanda consiste en la administración del factor deficiente en presencia de hemorragia aguda. La dosis se calcula en base a la severidad de la hemorragia.

Tratamiento profiláctico consiste en administración del factor deficiente en ausencia de sangrado. El objetivo es prevenir o minimizar los sangrados espontáneos.

La presencia de inhibidores es una de las complicaciones graves de la terapia sustitutiva con concentrado de factor de coagulación. Existen factores de riesgo para desarrollar inhibidores como lo son mutaciones de delecciones grandes, la raza y antecedentes familiares, sin embargo el mayor riesgo es la exposición al factor VIII y la intensidad de la exposición.

El 25-30% de los pacientes con hemofilia A grave y el 13 % de no grave desarrollaran inhibidores. Los pacientes con hemofilia B desarrollan inhibidores en un menor porcentaje (5%). En México, la prevalencia de inhibidores varia entre los diferentes centros de atención, en un estudio realizado se estableció un total de 1455 pacientes, 1208 con hemofilia A y 247 pacientes con hemofilia B.

El tratamiento en ellos se basa en la inmunotolerancia inducida mediante administración de altas dosis de concentrados de factor. El factor VII activado recombinante se utiliza en pacientes que desarrollaron inhibidores. Existen medicamentos antihemofílicos de remplazo sin factor, como es el caso de Emicizumab.

Existen nuevas terapias para pacientes con Hemofilia A con y sin inhibidores que disminuyen las hemorragias con mayor eficacia que las terapias con el factor.

El manejo de la hemofilia ha presentado contantes cambios, los estudios farmacocinéticos prevén una profilaxis personalizada con la finalidad de reducir al máximo los sangrados y el daño articular.

## I.II MARCO CONCEPTUAL

Hemofilia es una enfermedad hemorrágica, con una herencia recesiva ligado al cromosoma X (brazo largo del cromosoma X en las posiciones Xq28 y Xq27), en un 70%; el 30% de los casos corresponden a mutaciones espontaneas de Novo. En esta patología existe una deficiencia cuantitativa del factor VIII (FVIII) de la coagulación, llamado hemofilia A, o del factor IX (FIX) denominado como hemofilia B.(1)

Las mutaciones en el gen F8 (1 de cada 5000 hombre nacido) o en el gen F9 (1 de cada 30000 hombre nacido) ocasiona la deficiencia de los factores de coagulación FVIII o FIX, respectivamente. (2)

El gen F8 tiene un tamaño de 187 kilobases (kb), compuesto por 26 exones. El 67% de los casos de hemofilia A se debe a variantes en un solo nucleótido, el 33% de los casos se asocian a otras variantes patogénicas como lo son las deleciones y duplicaciones. De acuerdo con el tipo de mutación que presente, será la gravedad con la que se presentará la enfermedad. Las que presenten alteraciones significativas de la proteína F8 como deleciones o mutaciones sin sentido, se asociaran a una enfermedad grave. (3)

La inversión del intrón 22 es la mutación más común, se presenta en el 20% de los pacientes con hemofilia, de los cuales el 45% se asocian a Hemofilia A grave. (3)

El 80% de los casos corresponde a Hemofilia A, el 20% a Hemofilia B. (1)

Al ser una patología ligada al cromosoma X, solo los varones manifiestan la enfermedad y las mujeres son portadoras. Las mujeres portadoras en cada embarazo tienen un 25% de riesgo de concebir un hijo hombre con dicha enfermedad, 25% una hija portadora. (1)

Todas las hijas de un hombre afectado se consideran portadoras obligadas. Según el grado de ionización del cromosoma X, algunas de ellas serán sintomáticas. (3)

Este trastorno ocasiona una incapacidad en la producción de trombina y amplificación de la fase fluida de la coagulación. Al presentarse una lesión tisular, el factor IX activado se une con el factor FVIII activado sobre el factor tisular en cual se encuentra en una capa lipídica (complejo diezasa intrínseco). Este complejo genera el 90% de la trombina. (1)

La hemofilia tiene una incidencia a nivel mundial de 1/5000 nacimientos masculinos, 1/10 000 de la población general. (4)

En México la incidencia de Hemofilia es de 5814 casos, 4761 con hemofilia A y 724 con hemofilia B. (1)

Las manifestaciones clínicas son principalmente sangrados a nivel articular (hemartrosis), el riesgo de sangrado es dependiente de la cantidad de factor de coagulación deficiente. (1)

Los principales sitios de sangrado son las articulaciones y los músculos, estos sangrados crónicos provocan discapacidad, por lo que requieren de rehabilitación, así como intervenciones quirúrgicas. (5)

La hemartrosis presenta signos específicos como lo es el calor, edema, dolor y limitación en el rango de movimiento de las articulaciones.

Se le denomina articulación blanco a la presencia de tres o más sangrados espontáneos en una articulación en un lapso de seis meses. (1)

La extravasación de la sangre al espacio sinovial durante la hemartrosis genera una respuesta inflamatoria, por la presencia de hierro y la generación de intermediarios de oxígeno reactivos catalizados por el hierro. (3)

Estos sangrados repetitivos ocasionan deformidad, limitación en el rango de movimiento, dolor crónico. Estos cambios son progresivos e irreversibles. (1)

El diagnóstico se realiza mediante la sospecha clínica (paciente masculino con sangrados prolongados y excesivos), en conjunto con estudios paraclínicos como lo son las pruebas de coagulación primarias, biometría hemática. En estos estudios el tiempo de protombina, el tiempo de trombina, el fibrinógeno y plaquetas se encontrarán dentro de parámetros normales. Por el contrario, el tiempo de tromboplastina parcial activado se encontrará prolongado. (3)

Si el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) se prolonga, se mezcla 1:1 el plasma del paciente y el plasma normal, con la finalidad de determinar si hay deficiencia del factor o inhibidor.

Si el TTPa se corrige se debe sospechar de una deficiencia del factor. (3)

El diagnóstico se confirma con la dosificación de los factores de coagulación. Esta cuantificación se reporta en unidades internacionales (UI) en la cual la actividad del factor presente en 1 ml de plasma, 1UI/dl, 0.01 UI/ml o 1%. (1)

La gravedad de la enfermedad se clasifica en base a la actividad del nivel plasmático circulante sin tratamiento del factor. (3)

Se clasifica en:

- Severa: <1 UI/dl (<0.01 UI ml) o <1%: sangrados espontáneos en articulaciones o músculos.
- Moderada: 1-5 UI/dl (0.01- 0.05 UI ml) o 1-5%: sangrados espontáneos ocasionales; sangrados prolongados con trauma menor o cirugía.
- Leve: 5- 40 UI/dl (0.05- 0.40 UI ml) o 5-40%: sangrado severo con trauma o cirugía mayor. El sangrado espontáneo es raro. (1)

Los pacientes con hemofilia grave les confiere mayor riesgo de presentar una hemorragia espontánea, que se manifiesta como hemartrosis, hematomas musculares o hemorragia intracraneal. (6)

Los avances en las tecnologías de genética molecular nos han permitido realizar el diagnóstico genético. El análisis del gen F8 o F9 se realiza mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación de Sanger, o secuenciación de nueva generación. (7)

El tratamiento consiste en un manejo multidisciplinario por parte de psicología, ortopedia, genética, rehabilitación, hematología. (1)

Históricamente, el tratamiento de la hemofilia consiste en la administración del factor de coagulación faltante para lograr la hemostasia. El tratamiento progresó desde el uso de crioprecipitado (reemplazo de FVIII en HA) o plasma fresco congelado (PFC) hasta concentrados de factor derivados del plasma. (6)

Se introdujeron terapias de factor recombinante con el fin de disminuir el riesgo de la transmisión de infecciones (6)

El tratamiento farmacológico consiste en la administración del factor deficiente; ya sea recombinante o derivado plasmático. (1)

Existen dos tipos de tratamiento; el profiláctico y a demanda. El tratamiento a demanda consiste en la administración del factor deficiente en presencia de hemorragia aguda. (1)

Antes de la evaluación por imagen o por laboratorio es importante administrar el factor, ya que en caso contrario se podría presentar un sangrado difícil de controlar. (3)

La dosis se calcula en base a la severidad de la hemorragia. En hemorragias que ponen leves la dosis inicial debe obtener una actividad del 10- 20%. En las hemorragias leves a moderadas, la dosis debe de mantener una actividad del factor deficiente entre un 20-50%, para las hemorragias graves de un 50- 80%, 80- 100% para las hemorragias que ponen en peligro la vida. (3)

En los pacientes con Hemofilia leve que presentan sangrados, se sugiere administración de desmopresina como agente hemostático, así como la terapia

adyuvante como lo es la protección, reposo, aplicación de frío, compresión, elevación, manejo del dolor y agentes antifibrinolíticos. (3)

Después de la resolución del sangrado se recomienda iniciar con terapia de rehabilitación de manera temprana. (3)

La dosis de mantenimiento se administra cada 12 horas en el caso de Hemofilia A y cada 24 horas en Hemofilia B. (1)

La dosis para la administración del factor deficiente se calcula en base al peso ideal- (1)

- En el caso de deficiencia de factor VIII: peso del paciente en kg x (% deseado del factor) x 0.5.
- Factor XI: peso del paciente en kg x (% deseado del factor).

La profilaxis consiste en la administración intravenosa continua a largo plazo del factor deficiente con el fin de prevenir los eventos de hemorragias espontáneas, así como el desarrollo de una artropatía hemofílica. Con la profilaxis se logra una reducción del número de hemorragias superior al 15 %. (8)

Existen diferentes tipos de profilaxis:

- **Primaria:** la cual consiste en administración continua del factor después del primer evento de hemartrosis en articulaciones grandes, sin artropatía detectada por clínica o imagen y antes de los tres años. Cuyo objetivo es prevenir o minimizar la incidencia de sangrados y artropatía hemofílica, mejorando el impacto en el desarrollo psicosocial de los niños y la calidad de vida, permitiéndoles actividad física.
- **Secundaria:** consiste en aplicación continua del factor después de 2 o más hemartrosis en articulaciones grandes, pero antes de artropatía crónica documentada por clínica y / o imagen. Su objetivo es reducir el riesgo y frecuencia de los sangrados, el desarrollo de la articulación blanco y /o artropatía, manteniendo una adecuada calidad de vida que le permita la actividad física.

- Terciaria: se administra de manera continua el factor después de una artropatía crónica documentada por clínica y radiología simple. Este tipo de profilaxis reduce la frecuencia de los sangrados y detecta o retrasa la progresión de la artropatía. Mejora la calidad de vida, previene riesgo de sangrados por comorbilidades, controla el dolor y permite fisioterapia y / o cirugías ortopédicas. (1)

La profilaxis primaria demostró disminuir los episodios de hemorragia, así como disminuir el daño articular. (5)

Teniendo además como ventaja la mejoría en la calidad de vida, ya que se redujo el número de hospitalizaciones, mejor actividad física, por consiguiente, una mejor vida social. Una de las desventajas es la necesidad de administración del factor 2-3 veces por semana de manera intravenosa. (5)

La profilaxis secundaria se utiliza en pacientes que han experimentado hemorragias articulares, con la finalidad de disminuir la frecuencia de los sangrados y detener la progresión de la artropatía crónica. (4)

Existen diferentes regímenes de profilaxis, los más utilizados son los protocolos sueco, holandés y canadiense. (8)

El modelo sueco consiste en la administración de dosis altas del factor deficiente (25 a 40 UI/kg) tres días a la semana, desde los 1 a 2 años, o antes del primer sangrado articular. Esta profilaxis será durante toda la vida del paciente. (8)

El protocolo holandés utiliza dosis intermedias (15-25 UI/kg) dos o tres veces por semana a partir de la aparición de la primera hemartrosis. El protocolo canadiense se basa en la administración de (50 UI/kg semanales al inicio, luego dosis de 30 UI/kg dos veces por semana y finalmente 25 UI/kg en días alternos dependiendo de la respuesta del paciente). (8)

Todos los regímenes de profilaxis requieren un estrecho control (cada 3 meses), así como un seguimiento de la reducción de los títulos de inhibidores. (8).

En los pacientes que presenten una respuesta clínica inadecuada, tras la administración del factor deficiente, se debe descartar la presencia de inhibidores, los cuales son aloanticuerpos anti- FVIII o anti- FIX de tipo inmunoglobulina G con actividad inhibitoria del factor de coagulación, la presencia de inhibidores es una de las complicaciones graves de la terapia sustitutiva con concentrado de factor de coagulación. (1)

Son respuestas de las células B dependientes de células T al FVIII exógeno que ocurren hasta en un 30% de los pacientes con Hemofilia A grave.

Existen factores de riesgo para desarrollar inhibidores como lo son mutaciones de deleciones grandes, la raza y antecedentes familiares, sin embargo, el mayor riesgo es la exposición al factor VIII y la intensidad de la exposición. (3)

Se confirma la presencia de inhibidores y se cuantifica mediante el ensayo Bethesda o Bethesda- Nijmegen. Esta prueba consiste en mezclar el plasma problema con plasma normal, se incuban a 37ª por un tiempo de 2 horas, se mide actividad residual del factor y se utiliza como control un plasma libre de factor VIII o IX. (1)

Una unidad Bethesda (UB) es el título de inhibidor que puede neutralizar el 50% de la actividad del factor en un mililitro de plasma. (1)

La vigilancia para detectar la presencia de inhibidores y el manejo integral de los inhibidores deberá realizarse en pacientes con hemofilia A, sobre todo en aquellos que presenten factores de riesgo; durante sus primeras 20 exposiciones a los concentrados de factor de coagulación (CFC) (con una exposición definida como todos los CFC administrados dentro de un periodo de 24 horas) hasta las 75 exposiciones. (7)

El tratamiento para la presencia de inhibidores se divide en tres tipos:

- Tratamiento de los episodios de hemorragia a demanda
- Profilaxis con agentes puente
- Tratamiento de inmunotolerancia.

El tratamiento a demanda depende del título de inhibidores (alta o baja respuesta), a los de baja respuesta se les administra dosis mayores a las habituales del factor deficiente (50-100u/kg/día) durante 2- 3 días. (1)

Actualmente, el estándar de oro para erradicar inhibidores es mediante la terapia de inducción a la inmunotolerancia (ITI). (7)

La erradicación del inhibidor con inducción de inmunotolerancia (ITI) tiene una tasa de éxito hasta en el 70% de los pacientes. (6)

En el caso de inhibidores de alta respuesta se utilizan las terapias con agentes puente (factor VII recombinante activado y el complejo coagulante anti inhibidor del factor VIII (CCPa). FEIBA (FIX y FVIII). (1)

Los agentes derivados plasmáticos son actualmente el tratamiento estándar de los episodios hemorrágicos en pacientes con presencia de inhibidores e incluyen Factor VII recombinante activado (rFVIIa; Novoseven, Novo Nordisk) y concentrados de complejo de protrombina activados (aPCC, FEIBA, Shire). (6)

El factor VII activado recombinante se utiliza en pacientes que desarrollaron inhibidores. (9)

FVIIa activa la vía extrínseca, sin la necesidad de FVIII o FIX.(6)

Estos nuevos tratamientos cuentan con diversos mecanismos de acción; algunos consisten en reemplazar el factor faltante, otros emplean estrategias de no reemplazo de factores. (10)

Las terapias que no se basan en reemplazar el factor faltante (enfoques que no reemplazan el factor) incluyen la tecnología de anticuerpos biespecíficos, los cuales logran realizar la función de coagulación del FVIII y la inhibición de las proteínas anticoagulantes (inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI] y antitrombina [AT]) usando anticuerpos, aptámeros o Tecnología de ARN de interferencia (ARNi). (10)

Las terapias sin reemplazo de factor pueden representar una opción de tratamiento alternativa para pacientes con hemofilia con inhibidores; todos aquellos pacientes que hayan recibido una inducción de tolerancia inmunológica (ITI) sin lograr el éxito, pacientes con problemas de acceso venoso, hemorragias frecuentes y articulaciones blanco. (10)

Existen medicamentos antihemofílicos de reemplazo sin factor, como es el caso de Emicizumab el cual es un anticuerpo monoclonal biespecifico, ayuda en la interacción entre el FIX activado y el factor X. Por lo que promueve la formación de trombina al imitar la actividad del FVIIIa independientemente del factor VIII y de la presencia de inhibidores. (9)

Este medicamento tiene la ventaja de administración subcutánea y vida media prolongada, con la desventaja de su alto costo. (5)

Algunas de las complicaciones que se han presentado en pacientes que recibieron profilaxis con emicizumab fueron la microangiopatía trombótica (MAT) y trombosis, estas complicaciones se asocian más a aquellos pacientes que recibieron infusiones múltiples de dosis más altas de pd-aPCC para hemorragias intercurrentes (10)

En el caso de la trombosis, se produjo después de dosis repetidas y altas de FVIII durante > 24 horas (10)

El tratamiento complementario al Emicizumab es rFVIIa en pacientes con títulos altos de inhibidores; la dosis estándar recomendada (90 µg/kg), para hemorragias leves en mucosas se pueden utilizar antifibrinolíticos como el ácido tranexámico solos o con rFVIIa. (10)

El FVIII se puede utilizar en hemorragias graves en aquellos pacientes con un título de inhibidor bajo (10)

Solo utilizar pd-aPCC para el tratamiento de hemorragias cuando no se cuenta con otra alternativa, debe ser a dosis bajas. (10).

El rFVIIa es el agente de derivación de elección para los pacientes en tratamiento con Emicizumab en la presencia de hemorragias intermenstruales. (10)

Los pacientes que reciben profilaxis con emicizumab que se someten a cirugía pueden necesitar de apoyo hemostático adicional. Los antifibrinolíticos se usan para procedimientos orales/dentales. Cuando se requieren para la prevención de hemorragias, se recomienda el rFVIIa. (10)

Los pacientes en tratamiento con emicizumab o con otros productos nuevos sin factor, se deben monitorizar estrechamente, contar con registros completos sobre los episodios de sangrado a lo largo del tiempo (incluida la causa del sangrado), ya que el fenotipo del sangrado puede cambiar. (10) también se debe registrar los eventos de dolor, los cambios en el estilo de vida y monitorizar el estado actual de las articulaciones. (10)

Existen nuevas terapias para pacientes con Hemofilia A con y sin inhibidores que disminuyen las hemorragias con mayor eficacia que las terapias con el factor. (3)

Los productos de factor de vida media extendida (EHL) son el resultado de la ingeniería de proteínas para tiempos de recuperación más prolongados en personas con hemofilia con la finalidad de disminuir la frecuencia de dosificación para la profilaxis. (6)

El FVIII EHL se caracterizan por la fusión de Fc o la PEGilación, lo que les confiere una vida media de 143 a 190 h en adolescentes y adultos con HA. (6)

Entre ellos se encuentra BIVV001 en el que el FVIII se une al factor de Von Willebrand a través de un enlazador XTEN, lo cual le confiere protección estérica al FVIII en la circulación. Esto mejora la vida media, por lo que se puede administrar de manera semanal. (3)

La terapia génica para Hemofilia A consiste en la administración de una sola dosis de manera intravenosa de un gen FVIII con dominio B humano eliminado encapsulado en un vector viral asociado a adenovirus (AAV). Este AAV- FVIII se dirige al hepatocito, se sintetiza y secreta FVIII en la circulación. Disminuyen al 90% las hemorragias espontáneas, pero también ocasiona hepatotoxicidad. (3)

El manejo de la hemofilia ha presentado constantes cambios, los estudios farmacocinéticos prevén una profilaxis personalizada con la finalidad de reducir al máximo los sangrados y el daño articular.

## II.- ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

Villarreal, et al. en el año 2020 realizó un estudio multicéntrico, observacional, transversal y descriptivo, en el cual se buscó la prevalencia de inhibidores, así como las características clínicas de los pacientes con hemofilia en un país latinoamericano. En dicho estudio se incluyeron 1455 pacientes de 20 centros de Latinoamérica, 1208(83.02%) tenían HA y 247 (16.97%) HB. Se registró la presencia de inhibidores en pacientes con el diagnóstico de HA grave en 93/777 (11.96%) y en 10/162 (6.17%) en HB grave. 91.7% presentaron títulos altos de inhibidores en HA Y 100% los pacientes con HB. Al momento de realizar el estudio ya habían recibido >50 dosis de factor.

En este estudio se encontró que la raza que más frecuentemente presenta inhibidores fue la raza hispana (HA 73.4% y HB 58.3%). La mayoría de los pacientes con el diagnóstico de HA tenían de antecedente un tratamiento previo con pdFVIII (68%) frente a rfVIII (31.9%) y en HB con pdFIX (90%) y Rfix(10%).

73 de los pacientes con inhibidores en HA presentaban articulación diana y en HB 8 pacientes. La articulación que con mayor frecuencia se afecta es la rodilla (46%), seguida del tobillo (14.3%).

## III.- PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemofilia es una enfermedad congénita, que afecta la calidad de vida, la actividad física, inclusive pone en peligro la vida si no se controla de manera adecuada.

Actualmente existen diversos tratamientos para su adecuado control, tanto de manera profiláctica como en el tratamiento a demanda. Se prevé que el tratamiento ideal es un tratamiento individualizado, con el cual se logre reducir los eventos de sangrado, así como evitar la artropatía hemofílica.

Sin embargo, la presencia de inhibidores es una de las complicaciones más importantes relacionadas con el tratamiento, por lo cual se convierte en un verdadero reto el manejo de estos pacientes.

En el Centro Médico Nacional 20 de noviembre se cuenta con alrededor de 30 pacientes pediátricos con esta patología. Los cuales cuentan con tratamiento profiláctico.

Mediante este protocolo se pretende relacionar la presencia de inhibidores con el estado actual de estos pacientes, el número de sangrados que presentan, la presencia o ausencia de artropatía hemofílica, así como el tipo de tratamiento con el que cuentan cada uno de ellos y la eficacia de estos en el control de cero sangrados.

#### IV.- JUSTIFICACION:

Correlacionar la clínica de los pacientes con hemofilia y la presencia de eventos de sangrados, así como de inhibidores.

#### V.- HIPÓTESIS:

Se espera una correlación positiva entre los pacientes hemofílicos con desarrollo de inhibidores y los eventos de sangrados.

#### VI.- OBJETIVO GENERAL:

Correlación de presencia de inhibidores con eventos de sangrados en pacientes pediátricos con hemofilia en un hospital de tercer nivel.

#### VII.- OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar el tipo de profilaxis con el cual cuenta.
- Conocer el número de sangrados que ha presentado este lapso de tiempo.
- Establecer la presencia o ausencia de inhibidores.
- Especificar el tipo de tratamiento que se administra en profilaxis.
- Señalar la presencia o ausencia de artropatía hemofílica.

#### VIII.- METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION:

##### VIII.I.- DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO:

- Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.
- Nivel de investigación: Descriptivo.
- Diseño: Clínico- epidemiológico.

##### VIII.II.- POBLACION DE ESTUDIO:

Pacientes pediátricos con el diagnostico de hemofilia en el Centro Medico Nacional 20 de noviembre.

##### VIII.III.- UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes pediátricos del hospital CMN 20 de noviembre con el diagnostico de Hemofilia del 2021 al 2022.

##### VIII.IV.- TIEMPO DE EJECUCION:

2 AÑOS

#### VIII.V.- CRITERIOS DE INCLUSION:

Todos los expedientes de los pacientes pediátricos, de cualquier etnia o estrato socioeconómico con diagnóstico de hemofilia del año 2021 al 2022 y que cuenten con información completa.

#### VIII.VI.- CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes con alguna otra coagulopatía diferente.

#### VIII. VII.- CRITERIOS DE ELIMINACION:

Pacientes con Hemofilia que abandonaron el tratamiento profiláctico

#### VIII.VIII.- TIPO DE MUESTREO:

MUESTRO NO PROBABILISTICO:

No se realizará muestreo, por conveniencia se incluirá el total de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

### IX.-METODOLOGIA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Una vez que el protocolo se aprobado por el Comité de Investigación y el comité de Ética en Investigación se solicitarán los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Hemofilia en el periodo comprendido del 2021- 2022 en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre. Con dichos registros se correlacionará el número de sangrados y presencia de inhibidores en pacientes pediátricos con hemofilia en un hospital de tercer nivel.

### X.-TABLA DE VARIABLES

<b>Variable de Definición</b>	<b>Valor final</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Sexo</b> caracterización.	1.Masculino 2.Femenino	Categórica nominal dicotómica.
<b>Edad</b>	Años	Numérica de razón.
<b>Hemofilia A</b>	1.-Si 2.-No	Categórica nominal dicotómica.
<b>Hemofilia B</b>	1.-Si 2.-No	Categórica nominal dicotómica.

<b>Mutación genética:</b> <b>-F8</b> <b>-F9</b>	Cambio al azar en la secuencia de nucleótidos o en la organización de ADN o ARN de un ser vivo, que produce una variación en las características del mismo.	1.-Si 2.-No	Categórica nominal dicotómica.
<b>Cantidad de factor</b> - <b>FVII</b> - <b>FIX</b>	Valor cuantitativo del factor de coagulación VIII y/o IX.	Números	Numérica de razón.
<b>Inhibidores</b>	aloanticuerpos anti- FVIII o anti-FIX de tipo inmunoglobulina G con actividad inhibitoria del factor de coagulación	Números	Numérica de razón.
<b>Numero de sangrados</b>	Valor cuantitativo de eventos de sangrados.	Números	Numérica de razón.
<b>Artropatía hemolífica</b>	extravasación de la sangre al espacio sinovial durante la hemartrosis genera una respuesta inflamatoria, ocasionan deformidad, limitación en el rango de movimiento, dolor crónico.	1.-Si 2.- No	Categórica nominal dicotómica.
<b>Profilaxis</b>	administración intravenosa continua a largo plazo del factor deficiente con el fin de prevenir los eventos de hemorragias espontáneas, así como el desarrollo de una artropatía hemofílica.	1.-Si 2.- No	Categórica nominal dicotómica.
<b>Tratamiento a demanda</b>	administración del factor deficiente en presencia de hemorragia aguda	1.-Si 2.- No	Categórica nominal dicotómica.
<b>Dolor</b>	Percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente en una parte del cuerpo.	1.-Si 2.- No	Categórica nominal dicotómica.

<b>Emicizumab</b>	anticuerpo monoclonal biespecifico, ayuda en la interacción entre el FIX activado y el factor X.	1.-Si 2.- No	Categórica nominal dicotómica.
<b>Derivados plasmáticos</b>	Principio activo proviene del plasma de donantes humanos sanos a través de un proceso de fraccionamiento y purificación adecuado.	1.-Si 2.-No	Categórica nominal dicotómica.
<b>Factores recombinantes</b>	Sustancia estructuralmente casi idéntica al factor de la coagulación humano.	1.-Si 2.-No	Categórica nominal dicotómica.
<b>Variable de interés.</b>	<b>Definición.</b>	<b>Valor final.</b>	<b>Tipo de variable.</b>
<b>Hemofilia</b>	enfermedad hemorrágica, con una herencia recesiva ligado al cromosoma X	1.-Si. 2.- No	Categórica nominal dicotómica.

## XI.-PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizará el análisis descriptivo de todas las variables. Las variables categóricas con frecuencia absoluta (N) y frecuencia relativa (%). Las variables numéricas con medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar).

La correlación se realizará por los métodos de los coeficientes de Pearson y Spearman.

$$r = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$$

## XII.-ASPECTOS ETICOS:

Este protocolo cumple con los principios establecidos de la Declaración de Helsinki II (Artículo 1,2,8,9) así como los lineamientos generales basados en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Título V, capítulo único, Arts 96-103) y su reglamento, Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-012-SSA-2007, así como la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 26 de enero de 2017, y

demás normatividad que resulte aplicable, en cumplimiento de su artículo 27 se da a conocer el presente AVISO DE PRIVACIDAD. Los datos personales que se ingresen en los formularios de contactos no serán difundidos, distribuidos o comercializados.

Este protocolo se considera una INVESTIGACIÓN SIN RIESGO ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos como es la revisión de expedientes clínicos. Esta definición está basada en el Reglamento de la Ley General

Investigación para la Salud, Título primero. Disposiciones Generales. Artículos 1 al 12. Título segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo I. Disposiciones comunes. Artículos 13 al 32.

De acuerdo con el capítulo III, artículos 34-38 de la Investigación en Menores de edad o con discapacidad.

No se requiere formato de consentimiento informado porque solo se obtendrá información de los expedientes. Se solicitará la anuencia del jefe de servicio y/o director para la revisión de los expedientes.

#### XIII.-CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Por ser un estudio descriptivo y analítico, no aplica.

#### XIV.-CONFLICTO DE INTERESES:

El grupo participe en el desarrollo del presente protocolo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

#### XV.-CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD:

Dado que es un estudio de tipo observacional, descriptivo y debido a que no habrá un contacto directo con el paciente (toma de muestras de fluidos corporales o biopsias de tejido que se lecheblece en la NORMA Oficial Mexicana (NOM- 087-ECOL- SSA1- 2002, Protección ambiental- Salud ambiental- Residuos peligrosos biológico- infecciosos- Clasificación y especificaciones de manejo), no aplica este rubro de seguridad para el desarrollo de este protocolo

#### XVI.-RECURSOS:

Este protocolo incluye recursos humanos, así como recursos materiales como lo son los expedientes clínicos, plataforma de archivo electrónico SIAH, computadora laptop Hp, Impresora, así como paquete de 500hojas. SOS:

#### XVII.-RECUERSOS HUMANOS:

Residente de segundo año de la sub especialidad en Hematología Pediátrica: Dra Dinorah Irasema Saldivar Vázquez.

#### XVIII.-RECURSOS MATERIALES:

Computadora Hp ENVY Laptop con procesador Intel CORE i5 7th Gen.

Se cuenta con el servicio de archivo clínico, en el cual se encuentran los expedientes clínicos físicos, así como el sistema SIAH.

Impresora multifuncional HP

500 Hojas.

Artículos electrónicos referentes al tema.

#### XIX.-RECURSOS FINANCIEROS:

Este protocolo no contara con el financiamiento de ninguna institución, fundación o bien organización de gobierno o privado, todos los gastos serán cubiertos por el investigador.

#### XX.-RESULTADO ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES:

Obtener grado de Subespecialista en Hematología Pediátrica de la residente:

Dra. Dinorah Irasema Saldivar Vázquez

#### XXI.-APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO:

Correlacionar la presencia de inhibidores con los eventos de sangrados en los pacientes con hemofilia, comparar los diferentes tratamientos profilácticos.

Identificar prevalencia de hemofilia en la institución.

Contar con un análisis estadístico sobre, el control y seguimiento de los pacientes que reciben profilaxis con terapia de no reemplazo.

#### XXII.-PERSPECTIVAS:

Correlacionar la presencia de inhibidores con los eventos de sangrados en pacientes que reciben profilaxis.

#### XXIII.- RESULTADOS:

Se presenta el siguiente trabajo a motivo de tesis, en el presente estudio, como ya se mencionó, se eligieron a los pacientes pediátricos atendidos en el servicio de

Hematología Pediátrica con diagnóstico de Hemofilia, con la finalidad de correlacionar la presencia de Inhibidores con eventos de sangrado. Se reportaron 21 pacientes atendidos en el tiempo de estudio.

Por sexo, el 95.24% correspondió a población masculino, solo 1 paciente corresponde al sexo femenino. Por rango de edad, al momento de diagnóstico de Hemofilia se reporta una población entre 1 mes mínimo y 168 meses máximo, media 65.1,  $\pm 57.5$  meses; actualmente con un rango de edades de 24 meses mínimo y 264 meses máximo, media 109.7,  $\pm 70.9$  meses. Toda nuestra población estudiada corresponde al tipo Hemofilia A, no se registran casos de otro tipo de variante de Hemofilia. (Tabla 1)

Tabla 1. Características Generales	
Variable	
Edad al Diagnóstico Hemofilia (meses)	
- Rango	1 – 168
- Media	65.1
- DE $\pm$	57.5
Edad Actual (meses)	
- Rango	24 – 264
- Media	109.7
- DE $\pm$	70.9
Factor VIII (%)	
- Rango	0.04 – 44.9
- Media	5.26
- DE $\pm$	10.83
Clasificación Hemofilia (n, %)	
- Leve	2, 9.52
- Moderada	9, 42.86
- Severo	10, 47.62
Antecedente Familiar (n, %)	
- Si	16, 76.19
Antecedente de Sangrado (n, %)	
- Si	20, 95.24

A continuación, se describen las características generales de los pacientes de Hemofilia, previo a la valoración por el servicio de Hematología Pediátrica, CMN ISSSTE 20 de Noviembre (Tabla 1). Por rango de niveles de Factor VIII al momento del diagnóstico, se reportaron valores de 0.04 – 44.9%, media 5.26,  $\pm 10.83\%$  de Actividad Factor VIII (Gráfico 1). Por clasificación de grado de Hemofilia, el 47.62% (10 pacientes) con grado Severo, 42.86% (9 pacientes) grado Moderado, 9.52% (2 pacientes) grado Leve. El 76.19% (16 pacientes) reportaron antecedentes familiares de eventos de sangrado; el 95.24% (20 pacientes) reportaron eventos previos al inicio de terapia sustitutiva.

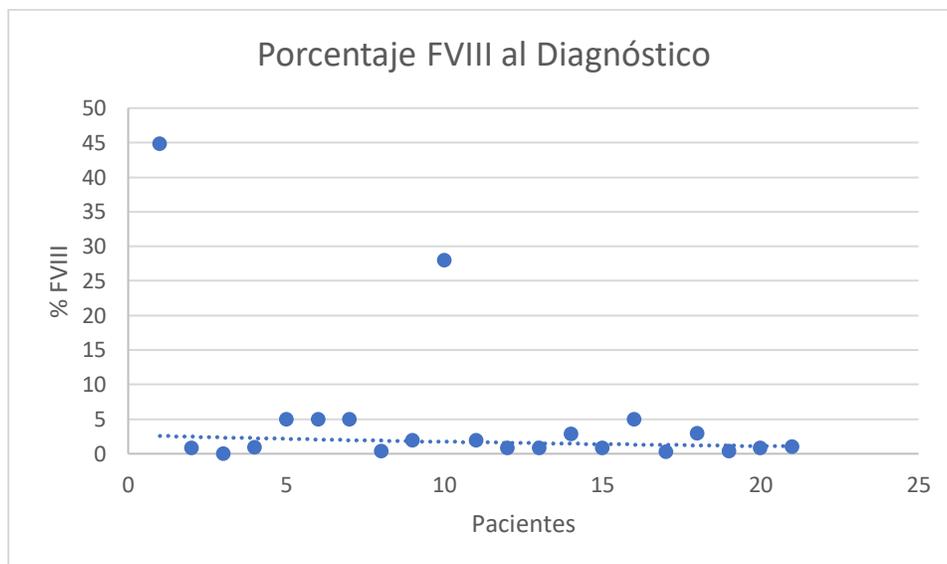


Gráfico 1. Rango de Porcentaje de Actividad FVIII al diagnóstico por paciente

Por modalidades de tratamiento, el 76.19% (16 pacientes) iniciaron con un tratamiento de Profilaxis con Factor VIII, 19.05% (4 pacientes) se encontraron en un tratamiento a Demanda y un 4.76% no requirió tratamiento sustitutivo. El rango de dosis de terapia sustitutiva con Factor VIII fue de 30 – 750 UI, con una media de 390 UI,  $\pm 175$  UI. El tratamiento se empleaba de manera semanal a manera de 1 a 3 veces por semana, el 44.44% con uso 2 veces por semana, 33.33% 1 vez por semana, 22.22% 3 veces por semana.

Posterior a la valoración por el servicio de Hematología Pediátrica se realizó ajuste a las dosis de tratamiento y modalidades de tratamiento, el 95.24% (20 pacientes) emplean tratamiento de Profilaxis, 4.76% (1 pacientes) sin ninguna modalidad de tratamiento, no se registran casos de tratamiento a demanda. El rango de dosis de terapia sustitutiva con Factor VIII fue de 30 – 1500 UI, con una media de 480 UI,  $\pm 300$  UI. Por tipo de Profilaxis, el 40% (8 pacientes) se encuentran en Profilaxis Primaria y 60% (12 pacientes) Profilaxis Secundaria. De igual modo, se modificaron el número de días empleados de FVIII, empleando 2 veces por semana el 45% (9 pacientes), 35% (7 pacientes) 1 vez por semana y un 20% (4 pacientes) 3 veces por semana. Las Gráficas 2 y 3, comparan las dosis y días de tratamiento de FVIII.

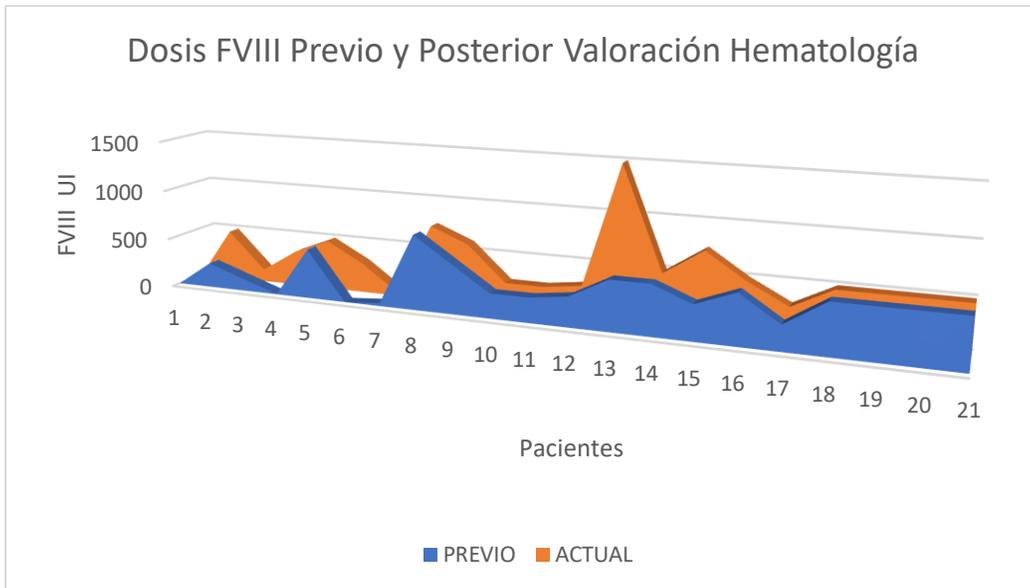


Gráfico 2. Dosis de FVIII por paciente previo y posterior a valoración por Hematología Pediátrica

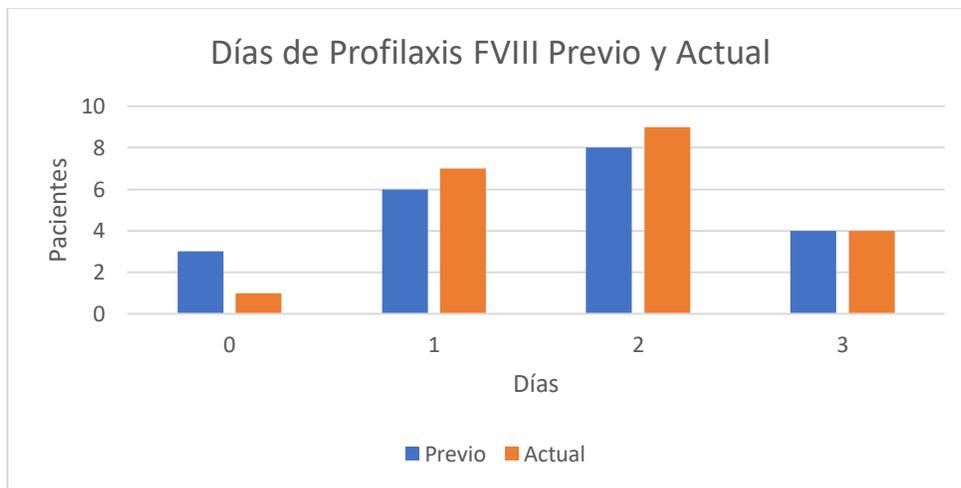


Gráfico 3. Días de aplicación de FVIII previo y posterior a valoración por Hematología Pediátrica

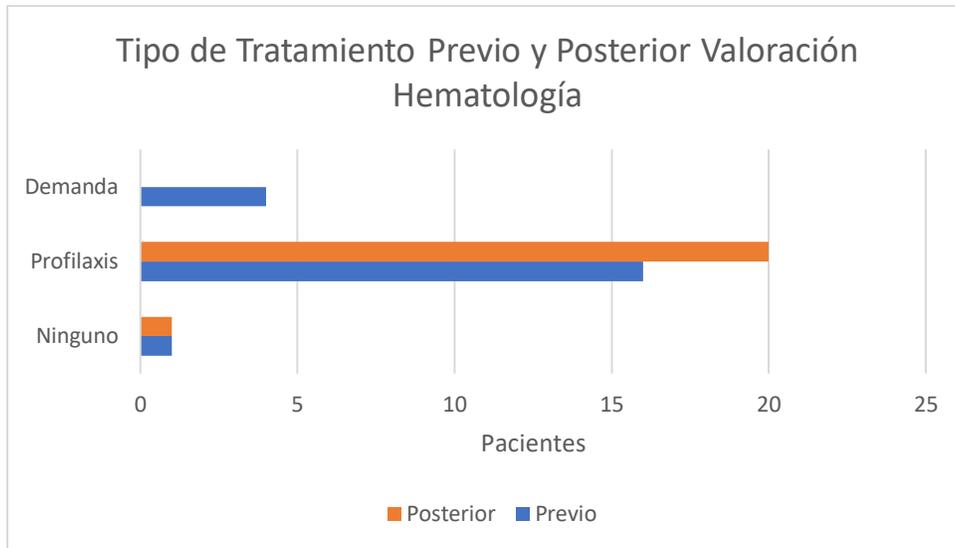


Gráfico 4. Modalidad de uso FVIII previo y posterior a valoración por Hematología Pediátrica

Posterior al inicio de tratamiento Profiláctico, se reportaron eventos de sangrado en 17 pacientes (80.95%), con un rango de eventos de sangrado por paciente de 1 mínimo a 10 eventos máximo, media de 3.5,  $\pm 2.7$  eventos de sangrado. Se reportó evidencia de hemartrosis en 12 pacientes, representando el 70.5% de los casos de sangrado, valor de  $p$  0.010. Por sitio de hemartrosis (12 casos) las principales articulaciones afectadas fueron Tobillo en 41.67% (5 casos), Rodilla 33.33% (4 casos), Codo 25% (3 casos). (Gráfico 4)

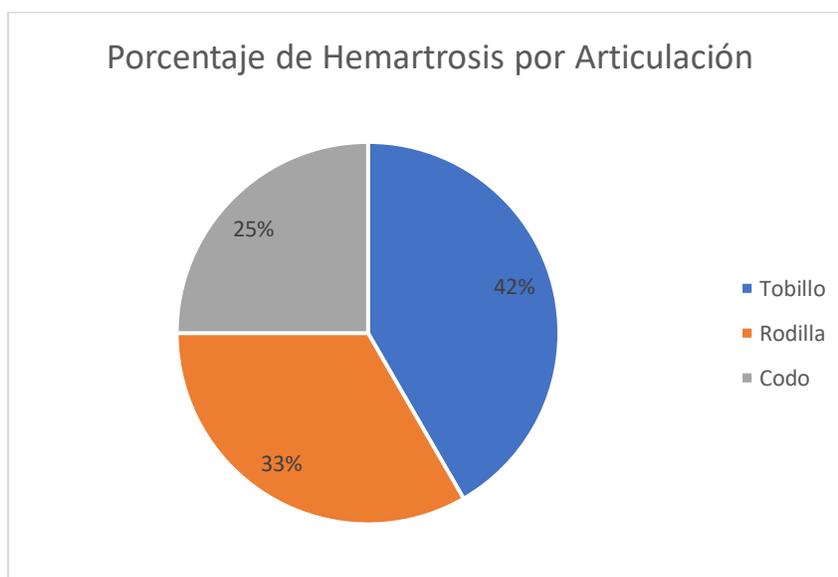


Gráfico 4. Principales Articulaciones con Hemartrosis

Todos los pacientes del presente estudio se les realizó búsqueda de Inhibidores, para evaluar la respuesta al tratamiento. Se encontraron Inhibidores de FVIII en el 38.1% de los casos (8 pacientes); con un rango mínimo a máximo de 0 a 6 UB, media 2.1 UB,  $\pm 1.9$  UB. Clasificándose en un 25% (2 casos) como Inhibidores de Baja Respuesta y 75% (6 casos) Inhibidores de Alta Respuesta. Se buscó la correlación entre la presencia de Inhibidores con los eventos de sangrado, reportando  $r = 0.30$ ; no existió correlación entre la presencia de inhibidores y el número de eventos de sangrado. La tabla 2, describe el número de casos con presencia de Inhibidores por cada una de las variables de estudio; no se reportaron valores estadísticamente significativos de  $p$  entre la presencia de Inhibidores y las variables de estudio.

Tabla 2. Presencia de Inhibidores y Características Generales		
Variable	Si (n = 8) n, %	No (n = 13) n, %
Clasificación Hemofilia		
- Leve	1, 12.5	1, 7.69
- Moderada	3, 37.5	6, 46.15
- Severo	4, 50	6, 46.15
Modalidad de Tratamiento Previo		
- Ninguno	-	1, 7.69
- Profilaxis	7, 87.5	9, 69.23
- Demanda	1, 12.5	3, 23.07
Sangrado Actual		
- Si	1, 12.5	3, 23.07
- No	7, 87.5	10, 76.92
Hemartrosis		
- Si	5, 62.5	7, 53.84
- No	3, 37.5	6, 46.15
Tipo Tratamiento Actual		
- Factor VIII	2, 25	10, 76.92
- Emicizumab	6, 75	2, 15.38
- Sin tratamiento	-	1, 7.69
Mutaciones		
- Si	3, 37.5	3, 23.07
- No	5, 62.5	10, 76.92

Se buscó la presencia de Mutaciones en el Factor VIII como parte del abordaje diagnóstico, observándose en un 23.81% (5 casos); las principales alteraciones reportadas fueron inversión 22 y alteración en el exón 26 del Gen FVIII, en un 20% (2 casos) respectivamente; no se observó una correlación estadística entre la presencia de mutaciones y la producción de Inhibidores. (Tabla 2)

Posterior al reporte de Inhibidores se realizó ajuste del esquema de tratamiento; actualmente con esquema de tratamiento con Factor VIII en el 60% de los casos (12 pacientes) y Emicizumab en el 40% de los casos (8 pacientes). El empleo de Emicizumab se usa en el 75% (6 pacientes) de los pacientes con presencia de Inhibidores, el resto continua con esquema de tratamiento con Profilaxis de FVIII (2 pacientes).

#### XXIV.- DISCUSIÓN:

El desarrollo de inhibidores es una de las complicaciones más importantes en relación con el tratamiento de los pacientes con el diagnóstico de hemofilia, lo que convierte en un reto para el hematólogo. Ya que estos inhibidores vuelven ineficaces el tratamiento sustitutivo convencional y por ende aumento en el número de sangrados, así como una elevación en los costos.

En este estudio de correlación de la presencia de inhibidores con los eventos de sangrados en pacientes con hemofilia, se encontró una prevalencia de inhibidores de FVIII de un 38.1%, la cual es mas alta a la reportada en un estudio multicéntrico realizado por Villarreal, et al. ya que ellos reportan una prevalencia de 11.9%, sin embargo, en dicho estudio se comenta que varia mucho la prevalencia de un centro a otro y hay que tomar en cuenta que nuestro número de población en estudio es menor, otro punto importante es señalar que al momento de realizar nuestro estudio no se contaba con el resultado de todos los pacientes a los que se les realizo búsqueda de inhibidores.

Se busco la correlación entre la presencia de Inhibidores con los eventos de sangrado, reportando  $r = 0.30$ ; no existió correlación entre la presencia de inhibidores y el número de eventos de sangrado. La tabla 2, describe el número de casos con presencia de Inhibidores por cada una de las variables de estudio; no se reportaron valores estadísticamente significativos de  $p$  entre la presencia de Inhibidores y las variables de estudio.

Existen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores, de los cuales hay algunos no modificables como lo son las mutaciones genéticas, antecedentes familiares, etnia, haplotipos F8. Así como factores modificables como el antecedente de cirugías, inflamación, infecciones, intensidad de la exposición a factor, tipo de concentrado de factor, edad de inicio de profilaxis.

Los pacientes que presentaron inhibidores un 25% (2 casos) se clasifican como Inhibidores de Baja Respuesta y 75% (6 casos) Inhibidores de Alta Respuesta.

Solo en tres pacientes de los que desarrollaron inhibidores se encontró la presencia se mutaciones genéticas tales como Inv 22, exón 12 en el gen F8. Siendo la Inv 22 la mutación más frecuente.

Todos los pacientes que desarrollaron inhibidores tienen más de 50 días de exposición a factor exógeno, así como todos fueron tratados previamente con factor

recombinante. Cinco pacientes de los que desarrolladores inhibidores presentan hemartrosis, siendo los sitios más comunes la rodilla y el tobillo (2 pacientes respectivamente). En comparación con lo publicado en el estudio realizado por Villarreal et al, donde reportaron (75.2%) de los pacientes con hemartrosis, encontrando que la articulación mas afectada fue la rodilla (46%), seguida del tobillo (14.3).

Seis pacientes de los ocho que presentaron inhibidores se cambio de tratamiento a emicizumab y dos continuar con inmunoterapia inducida. Actualmente solo uno de los pacientes continua con sangrados, el resto se encuentra con 0 sangrados.

## XXV.- CONCLUSIONES:

Existe una correlación directamente proporcional al numero de eventos de sangrados con la presencia de inhibidores con un valor de correlación de  $r:0.3$ .

A todos los pacientes se les realizo búsqueda de inhibidores, sin embargo, para el momento del estudio no se contaba con el resultado de todos.

El valor previamente expuesto de  $r$  puede cambiar a futuro con dichos resultados.

Actualmente 87.8% de los pacientes con hemofilia y presencia de inhibidores se encuentra con cero sangrados.

Sería importante implementar en nuestro centro la realización de valoración de las articulaciones por medio del ultrasonido para descartar la presencia de micro sangrados, ya que se ha comprobado que muchas ocasiones los pacientes no presentan clínica, sin embargo, al momento de realizar dicho estudio se evidencia sangrado activo.

## XXVI.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. López JL, Pérez JM, Merino LE, Saavedra A, Alcivar LM, Álvarez JL, et al. Consenso de hemofilia en México. *Gac Med.* 2021; 157(Supl 1):S1-S35.
2. Butterfield J, Hege K, Herzog R, Kaczmarek R. A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 20; 28(3):997- 1014.
3. Seaman C, Xavier F, Ragni M. Hemophilia A (Factor VIII Deficiency). *Hematol Oncol Clin N Am.* 2021; 35(6):1- 13.
4. Knobe K, Berntorp E. New treatments in hemophilia: insights for the clinician. *Ther Adv Hematol.* 2012; 3(3) 165–175.
5. Mannuccio P. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematol Rep.* 2020; 105(3):545-553.
6. Fassel H, McGuinn C. Hemofilia: factoring en nuevas terapias. *EJHaem.* 2021; 1- 15.
7. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020; 26(Suppl 6): 1-158.
8. Moreno M, Cuesta R. A history of prophylaxis in haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019; 30(2): 55- 57.
9. Cohen C, Diaz R. Emicizumab in pediatric hemophilia: Bleeding and surgical outcomes from a single-center retrospective study. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(11) 1-4.
10. Jimenez V, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Hermans C, Lambert T, et al. Practical considerations for nonfactor-replacement therapies in the treatment of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia.* 2021;27 (3): 1- 11.