

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR
VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS
BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE
DICIEMBRE 2018.**

**Presentado por:
Dra. Verónica Ivette García Ramírez.**

**Asesor:
Doctora Iliana Hernández.**

**Para Optar al Título de Especialista en:
Medicina Pediátrica**

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, ENERO 2022.

TABLA DE CONTENIDOS.

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCION.	2
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
IV. OBJETIVOS	5
V. MARCO TEORICO.....	6
5.1 Historia de la Hemofilia.....	6
5.2 Epidemiología de la Hemofilia.....	7
5.3 Hemofilia.....	9
5.4 Inhibidores.....	12
5.5 Tratamiento de la hemofilia.....	15
5.6 Profilaxis en hemofilia.....	18
5.7 Manejo de la hemorragia con inhibidores.....	20
VI. DISEÑO METODOLÓGICO.....	25
6.1 Tipo de estudio.....	25
6.2 Area de estudio.....	25
6.3 Período de Investigación.....	25
6.4 Universo.....	25
6.5 Muestra.....	25
6.6 Criterios de inclusión y exclusión.....	26
6.7 Fuente de información y técnica de recolección de datos.....	27
6.8 Procesamiento y análisis de datos.....	28
VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	29
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	38
IX. CONCLUSIONES.....	40

X. RECOMENDACIONES.....	41
XI. BIBLIOGRAFIA.....	42
XII. ANEXOS.....	44
I. ANEXO: OPERATIVIZACIÓN DE VARIABLES.....	45
II. ANEXO: OPERATIVIZACIÓN DE VARIABLES.....	46
III. ANEXO: OPERATIVIZACIÓN DE VARIABLES.....	47
IV. ANEXO: OPERATIVIZACIÓN DE VARIABLES.....	48
V. ANEXO: CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	49
VI. ANEXO: FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE INHIBIDORES.....	50
VII. ANEXO: DIAS DE EXPOSICION QUE INFLUYEN EN EL RIESGO DE DESARROLLO DE INHIBIDORES.....	51
VIII. ANEXO: DEFINICIONES DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO CON CONCENTRADO DE FACTOR.....	52
IX. ANEXO: PRESUPUESTO.....	53
X. ANEXO: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	54
XI. ANEXO: TABULACION DE RESULTADOS.....	57
XII. ANEXO: GRAFICOS SOBRE RESULTADOS.....	60
XIII. ANEXO: GLOSARIO.....	70

ABSTRACT.

Hemophilia is a complex disease characterized by being a congenital bleeding disorder linked to the X chromosome, caused by the deficiency of coagulation factor VIII (FVIII) (in the case of hemophilia A) or factor IX (FIX) (in the case of hemophilia B) and that clinically present a bleeding tendency proportional to the degree of hemostatic factor deficiency. Replacement therapy is the cornerstone of management as it allows active control of bleeding through on-demand treatment of episodes or through prevention with prophylaxis. In the case of some patients with hemophilia, inhibitors arise, which are alloantibodies against Factor VIII (FVIII) and Factor IX (FIX) that typically neutralize the function of the infused factor concentrate. The appearance of inhibitors is influenced by certain genetic and family factors, environmental factors such as the age of first exposure to the antigen, infections and vaccination. Therefore, the object of study was to demonstrate the correlation that exists between the presence of inhibitors and the factors that influence their appearance. To arrive at this correlation, a method based on a series of cases was used, collecting data through the review of records to obtain information that supports an epidemiological profile, based on objectives such as the most frequent age of onset, the days of exposure to treatment, previous history of bleeding events and family history. Therefore, by collecting and correlating this information, the first epidemiological profile of patients with factor VIII inhibitors was created at the Benjamin Bloom Children's Hospital.

I. RESUMEN

La hemofilia es una enfermedad compleja caracterizada por ser un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (en el caso de la hemofilia A o del factor IX (FIX) (en el caso de la hemofilia B) y que clínicamente presentan una tendencia hemorrágica proporcional al grado de deficiencia del factor hemostático. La terapia sustitutiva es la piedra angular en el manejo ya que permite un control activo del sangrado mediante el tratamiento a demanda de los episodios o mediante la prevención con la profilaxis. Sin embargo pueden surgir inhibidores durante el tratamiento de Hemofilia A, estos son aloanticuerpos contra el Factor VIII (FVIII) y Factor IX (FIX) que típicamente neutralizan la función del concentrado de factor infundido. La aparición de inhibidores se ve influenciada por ciertos factores genéticos, familiares, factores ambientales como la edad de primera exposición al antígeno, infecciones y vacunación. Por lo cual el objeto de estudio fue señalar que existen inhibidores y cómo estos factores influyen en su aparición. Se realizó un estudio de tipo serie de casos, descriptivo, de corte transversal con enfoque retrospectivo; ya que mediante la identificación de un conjunto de casos clínicos surgidos en un determinado intervalo de tiempo se describe el perfil epidemiológico de los pacientes menores de 18 años con inhibidores al factor VIII en el periodo de 1o de enero del 2015 a 31 de diciembre del año 2018. En donde se concluye que de 42 pacientes con hemofilia A, a 11 se les detecto como positivos a inhibidores. Además que la frecuencia de edad al momento de diagnóstico de hemofilia A así como de la detección de inhibidores al factor VIII corresponde a 2.90 años con una mediana de 2 años.

II- INTRODUCCION.

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) para el caso de la hemofilia A o del factor IX (FIX) en el caso de la hemofilia B. Por lo general, la hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno y el fenotipo característico es la tendencia a presentar hemorragias y el tratamiento principal en el manejo de la hemofilia es la terapia de concentrados de factor tanto a demanda de los episodios o mediante la prevención del sangrado recurrente con la profilaxis.

Dentro de las complicaciones más serias del tratamiento es el desarrollo de inhibidores al factor que son aloanticuerpos al factor VIII que típicamente neutralizan la función de la infusión del concentrado de factor terapéutico. Se debe sospechar la presencia de un inhibidor nuevo en cualquier paciente que no responda clínicamente a los factores de coagulación, en particular si anteriormente respondió a ellos.

El objeto de estudio fue describir el primer el perfil epidemiológico de los pacientes con inhibidores al factor VIII, que incluyó, principalmente determinar el pico etéreo en el área de pediatría de mayor frecuencia en nuestro país para el desarrollo de inhibidores y los factores que influyeron en la aparición de dichos inhibidores como por ejemplo el número de días de exposición (DE) a los que ocurren los inhibidores.

También se demostró la asociación de desarrollo del inhibidor en relación a la intensidad del tratamiento, la severidad de la hemorragia o cirugía , edad a la que se expuso al primer tratamiento intensivo de concentrados de Factor VIII y la modalidad de tratamiento (Demanda o Profilaxis) previo al desarrollo del inhibidor y la correlación de la incidencia de inhibidores en diferentes miembros de una misma familia de pacientes con hemofilia.

En este protocolo se investigó el perfil epidemiológico de los pacientes con inhibidores al factor VIII durante el período de Enero 2015 a Diciembre 2018, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom constituyendo un primer abordaje a este tema ya que es el centro de tratamiento para Paciente con Hemofilia (PcH) que albergan las edades de 0 a 18 años.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los inhibidores en hemofilia se refiere a los anticuerpos IgG que neutralizan los factores de la coagulación (VIII o IX). Se debe sospechar la presencia de un inhibidor nuevo en cualquier paciente que no responda clínicamente a los factores de coagulación, en particular si anteriormente respondió a ellos.

El riesgo durante la vida de desarrollar un inhibidor en el caso de la hemofilia A grave está en el rango del 20 al 30% mientras que del 5 al 10% en casos de hemofilia leve o moderada. ³

El objeto de estudio fue describir el primer el perfil epidemiológico de los pacientes con inhibidores al factor VIII, incluyendo principalmente el pico etéreo en el área de pediatría de mayor frecuencia en nuestro país para el desarrollo de inhibidores y los factores que influyen en la aparición de dichos inhibidores como por ejemplo el número de días de exposición (DE) a los que ocurren los inhibidores, ya que estos se presentan con mayor frecuencia de desarrollo, después de los primeros 10 a 15 días de exposición al antígeno (Factor VIII). También demostrar la asociación de desarrollo del inhibidor en relación a la intensidad del tratamiento, la severidad de la hemorragia o cirugía, edad a la que se expuso al primer tratamiento intensivo de concentrados de Factor VIII y la modalidad de tratamiento (Demanda o Profilaxis) previo al desarrollo del inhibidor y correlacionar la incidencia de inhibidores en diferentes miembros de una misma familia de pacientes con hemofilia.

Otro factor epidemiológico importante es el tipo de factor que reciben, pero en el periodo de observación, los PCH han recibido diferentes tipos de concentrado: vida media extendida, derivados del plasma. Por lo que no fue objeto de estudio este factor de riesgo de desarrollo de inhibidor. En todos los casos, los inhibidores dificultan el tratamiento con concentrados de factor de reemplazo. Por lo tanto es importante destacar la epidemiología de los pacientes con hemofilia.

IV. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

- Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con inhibidores al factor VIII en menores de 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom desde el 1º de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el pico etéreo en el cual es más frecuente que se desarrollen los inhibidores al factor VIII en pacientes menores de 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.
2. Describir el número de días de exposición al tratamiento con factor VIII en paciente con inhibidores.
3. Demostrar la existencia de eventos hemorrágicos graves que requirieron el uso de Factor VIII prolongado y preceden el desarrollo de inhibidores al mismo.
4. Identificar familias con más de un miembro que posean inhibidores al Factor VIII.
5. Determinar el contexto en el que surgen los inhibidores de factor VIII con respecto al tratamiento con profilaxis o tratamiento a demanda.

V. MARCO TEÓRICO.

5.1 Historia de la hemofilia.

La hemofilia es un trastorno poco común, complejo de diagnosticar y tratar; las primeras descripciones de esta enfermedad son tan antiguas como la propia humanidad. Los primeros indicios se remontan a los papiros egipcios y en el libro antiguo sagrado de los judíos, el Talmud, en el siglo II antes de Jesucristo. En este libro se describía cómo algunos varones luego de ser circuncisos, presentaban hemorragias agudas que los llevaban a la muerte. Los rabinos no sabían a qué se debía esa anomalía, pero fueron conscientes de que estos problemas del sangrado solo ocurrían en ciertas familias. ⁴

El médico hebreo Moisés Maimónides, en el siglo XII, descubrió que si los niños tenían hemofilia eran las madres las que la transmitían, por lo que aplicó una ley nueva "si una madre tenía hijos con este problema de sangrado y ella se volvía a casar, ninguno de sus nuevos descendientes varones deberían ser circuncisos", lo que demostró ser un reconocimiento temprano de la naturaleza hereditaria del trastorno

Años más tarde, en 1803, apareció la primera descripción científica moderna de la hemofilia en Norteamérica en el tratado titulado "Recuento de una disposición hemorrágica existente en ciertas familias", en el que se describieron 3 aspectos básicos de la enfermedad, la tendencia hereditaria a las hemorragias en varones y se rastreó la genealogía de la familia.

No obstante, el término hemofilia, del griego hemo -sangre- y filia -amor- apareció por primera vez en una descripción escrita en 1828 titulada "Über die haemophilie oder die erbliche Anlage zu todlichen Blutungen". ⁵

A lo largo de los años, la hemofilia ha sido nombrada enfermedad real debido a que la padecieron diversos miembros de la nobleza europea.

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

Dos de las hijas de la Reina Victoria, Alice y Beatrice, fueron portadoras de la hemofilia; ellas transmitieron el padecimiento a diversas familias de la realeza de Europa, incluida España y Rusia. Alexis Nikolayevich Romanov, nacido en 1904, hijo del zar Nicolás II de Rusia y Alexandra de Hasse, nieta de la Reina Victoria de Inglaterra, ha sido la persona más famosa afectada por esta enfermedad. ⁵

5.2 Epidemiología de la hemofilia.

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) (en el caso de la hemofilia A) o del factor IX (FIX) (en el caso de la hemofilia B). La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación. El diagnóstico definitivo dependerá de la cuantificación del factor para demostrar la deficiencia de FVIII. ¹

La hemofilia es una enfermedad hereditaria, que se produce por una mutación es decir un cambio en la información del gen del FVIII/IX en el cromosoma X.

Los hombres con hemofilia transmiten el gen mutado a sus hijas mujeres (portadoras obligadas), pero no a sus hijos varones. Las mujeres portadoras de hemofilia pueden transmitir el gen mutado en un 25% a sus hijos varones o a sus hijas mujeres. ⁷

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

La proporción de quienes presentan hemofilia leve varía entre países, al paso del tiempo dentro del mismo país, y entre los dos tipos de hemofilia (A y B). En gran medida, esta variación depende de los recursos disponibles y de la conciencia que los médicos tengan sobre la hemofilia. En el Sondeo Anual 2004 de la Federación Mundial de Hemofilia, la proporción de pacientes diagnosticados con hemofilia leve (34 por ciento) fue cercana a la proporción de pacientes diagnosticados con hemofilia grave (43 por ciento) en países con un producto interno bruto (PIB) per cápita de más de 10,000 dólares estadounidenses. En países con un PIB per cápita menor a 2,000 dólares estadounidenses, la proporción de pacientes con hemofilia leve (18 por ciento) fue claramente menor que la de pacientes con hemofilia grave (50 por ciento). ⁶

Según el último reporte anual del 2016 de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) en el mundo hay 184,723 personas con hemofilia, de estas 149,764 padecen hemofilia A.; mientras que el número de personas con hemofilia A y con inhibidores identificados son 4,711. ⁸

5.3 Hemofilia.

La hemofilia es un desorden hemorrágico hereditario, originado por mutaciones en el cromosoma X, caracterizado por la disminución o ausencia de la actividad funcional de los factores VIII. En el caso de la HA, las mutaciones más frecuentemente observadas son las inversiones, las grandes deleciones y las mutaciones puntuales.

La hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno y en un tercio de los casos surge como consecuencia de mutaciones espontáneas (sin antecedentes familiares).

Las hemofilias se caracterizan clínicamente por una tendencia hemorrágica proporcional al grado de deficiencia del factor hemostático, aunque suele haber excepciones. Una clasificación tradicional define la gravedad de la hemofilia en tres formas:

- Forma grave – concentración de factor: <0.01 UI/ml ($<1\%$ de lo normal); Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable.
- Forma moderada – concentración de factor de: 0.01 a 0.05 UI/ml (1 a 5% de lo normal); Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
- Forma leve – concentración de factor de >0.05 a 0.40 UI/ml (más de 5 a 40% de lo normal); Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes.

Esta definición fue publicada por el subcomité sobre factor VIII y factor IX del Comité Científico y de Normalización de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostats. ¹

La gravedad de la hemorragia en pacientes con hemofilia (PcH) depende de la localización; así por ejemplo dentro de hemorragias graves se encuentran las articulaciones, músculos, en especial en los compartimientos profundos (iliopsoas, pantorrilla y antebrazo), mucosas de la boca, encías, nariz y tracto genitourinario; Mientras que las que ponen en riesgo la vida son la hemorragia intracraneal, de cuello/garganta y la hemorragia gastrointestinal. ¹

La expresión clínica de la hemofilia es la hemorragia en distintas localizaciones del cuerpo, siendo las más características y frecuentes las de las articulaciones y los músculos.

Una persona con hemofilia no sangra más rápido que una sin hemofilia, pero el sangrado es más prolongado si no se realiza el tratamiento indicado. Las articulaciones más afectadas son los tobillos, rodillas y codos. Dichas hemorragias en las articulaciones se llaman hemartrosis. ⁹

Se denomina hemartrosis o hemorragia articular al episodio caracterizado por una rápida pérdida de la amplitud de movimientos que se asocia con cualquier combinación de los siguientes síntomas: dolor o sensación inusual en la articulación, inflamación al tacto y calor en la piel que recubre la articulación. Una articulación diana es una articulación en la que han ocurrido 3 o más hemorragias espontáneas dentro de un período de 6 meses consecutivos.

Frecuentemente los pacientes describen la manifestación inicial de una hemorragia articular como una sensación de cosquilleo y tirantez en la articulación. Los primeros signos clínicos de una hemorragia articular son mayor temperatura en el área y molestia al moverse, en particular en los extremos de la amplitud de movimiento. Los signos y síntomas posteriores incluyen dolor en posición de descanso, inflamación, sensibilidad al tacto y extrema pérdida de movimiento. ¹

Por otro lado las hemorragias musculares pueden aparecer en cualquier músculo del cuerpo, habitualmente por un golpe directo o un estiramiento repentino. Se define como hemorragia muscular cualquier episodio hemorrágico en un músculo, determinado clínicamente y/o mediante estudios de imágenes, generalmente relacionado con dolor y/o inflamación y disfunción, por ejemplo, cojear como resultado de una hemorragia en una pantorrilla.

Son fundamentales la identificación temprana y el tratamiento adecuado de las hemorragias musculares a fin de prevenir contracturas permanentes, resangrados y pseudotumores.

Las hemorragias musculares que ocurren en lugares asociados con compromiso neurovascular, como los grupos de los músculos flexores profundos de las extremidades, deben tratarse de inmediato para prevenir daño permanente y pérdida de función.

Estos grupos incluyen: el músculo iliopsoas por el riesgo de parálisis del nervio femorocutáneo, crural y femoral. Los compartimentos superior posterior y posterior profundo de la parte inferior de la pierna por el riesgo de lesiones al nervio tibial posterior y al nervio peroneo profundo; el grupo flexor de los músculos del antebrazo debido al riesgo de contractura isquémica de Volkmann.

También pueden ocurrir hemorragias en músculos más superficiales como el bíceps braquial, los isquiotibiales (tríceps sural), gastrocnemio, cuádriceps y glúteos.

Los síntomas de las hemorragias musculares son: dolor muscular; mantener la extremidad en una posición cómoda; dolor intenso al estirar el músculo; dolor si se contrae activamente el músculo; tensión y sensibilidad al palpar y posible inflamación. ¹

Hemartrosis, hematomas musculares profundos y hemorragias cerebrales constituyen 95% de las hemorragias del hemofílico, aunque pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, potencialmente. El 70% de los casos tienen claramente el fenotipo de la enfermedad en sus ascendientes varones, de ahí la importancia de la anamnesis dirigida en este sentido. La hemorragia de la hemofilia suele ser tardía, es decir, no sigue inmediatamente a la lesión, sino que inicia unos minutos después del traumatismo; esto se explica porque el paciente tiene íntegra la hemostasia primaria. 4

Las hemartrosis repetidas originan una patología característica denominada artropatía hemofílica que daña todos los tejidos de a articulación y que provoca una severa limitación de la función articular y dolor crónico. El objetivo primario del tratamiento es la prevención de su desarrollo.

5.4 Inhibidores.

Los inhibidores son aloanticuerpos contra el Factor VIII (FVIII) y Factor IX (FIX) que típicamente neutralizan la función del concentrado de factor infundido. Muchos inhibidores se desarrollan dentro de 50 exposiciones al factor. Definiéndose una exposición como una infusión de FVIII que se realice en un período de por lo menos 24 horas.

La presencia de un inhibidor generalmente se confirma usando un análisis de sangre específico llamado Bethesda ensayo inhibidor. El ensayo ahora se realiza a menudo utilizando la modificación de Nijmegen del original método para mejorar la precisión de la prueba. La cantidad de el anticuerpo se puede medir usando esta prueba, y es informado como un número de unidades de Bethesda, o una Título de Bethesda. Cuanto mayor sea el número de Bethesda unidades (o, cuanto mayor es el título de Bethesda) más inhibidor está presente.

Para que dichos inhibidores sean considerados importante debe ser documentados en dos ocasiones separadas dentro de un período de una a cuatro semanas y debe tener un valor arriba de ≥ 0.6 Unidades Bethesda (BU) por mL. ³

Estos inhibidores de factor VIII (FVIII) es una inmunoglobulina (IgG) que reconoce epítopes funcionales en la molécula de FVIII, inhibiendo de este modo la funcionalidad de la proteína. El inhibidor de FVIII puede ser caracterizado como de tipo I o de tipo II, de acuerdo a su cinética de acción. El inhibidor de tipo I es un aloanticuerpo de inhibición completa que puede aparecer en hemofílicos tratados con FVIII, y el tipo II es un autoanticuerpo de inhibición parcial con actividad residual de FVIII, que reacciona contra él FVIII endógeno.

La incidencia de aparición de inhibidores en pacientes con hemofilia A congénita es de 25-30% en hemofilia A severa, afectados por los genotipos que carecen por completo de FVIII, y de 1-7% en pacientes con hemofilia A leve o moderada.

Dentro de los factores genéticos (Ver Anexo 1) para la aparición de inhibidores se encuentran la agregación familiar: sobre todo si hay hermano con inhibidor, la raza predominantemente afroamericanos, otros factores endógenos como HLA , mutaciones causales.

Por otro lado en los factores ambientales, la edad de primera exposición al antígeno, infecciones y vacunación Las infecciones durante las primeras exposiciones al FVIII podría aumentar el riesgo de aparición del inhibidor, por la teoría de un sistema inmune más activado, extravasación del factor, infusión continua, administración del factor de forma intensiva, en la primera exposición al FVIII hay mas riesgo de desarrollo de inhibidores sobre todo si es intensa es decir mas de 5 días y durante las primeras 50 exposiciones o con una dosis de factor mayor a 50 UI por kilogramo de peso, además cirugías que coinciden en las primeras administraciones, profilaxis y el tipo de concentrado.

El riesgo de desarrollo (Ver Anexo 2) de inhibidores es mayor después de un mayor número de días exposición al antígeno. Dentro de esos inhibidores la tercera parte son transitorios y desaparecen espontáneamente sin ninguna secuela o la necesidad un régimen de tratamiento específico.

El desarrollo de inhibidores es la complicación más seria del tratamiento de Pacientes con Hemofilia (PcH), ya que incrementa la morbilidad, mortalidad y el costo de tratamiento.

En todos los casos, los inhibidores dificultan el tratamiento con concentrados de factor de reemplazo. Por lo tanto, los pacientes tratados con terapia con un factor de coagulación deben someterse a pruebas para detectar el desarrollo de inhibidores.

La confirmación de la presencia de un inhibidor y la cuantificación del título se realiza en el laboratorio, preferentemente utilizando la prueba de Bethesda con la modificación de Nijmegen.

Un inhibidor es de baja respuesta cuando su nivel se mantiene en < 5 UB/ml, mientras que se lo define de alta respuesta cuando su nivel es de ≥ 5 UB/ml. Los inhibidores de alta respuesta tienden a ser persistentes.

Si no se les trata durante un período prolongado, los niveles de título pueden caer o incluso ser imposibles de detectar, pero habrá una respuesta anamnésica recurrente en tres a cinco días cuando se apliquen productos de factor específicos. Algunos inhibidores de título bajo pueden ser pasajeros y desaparecer dentro de los seis meses de su observación inicial, a pesar de una reciente exposición antigénica con concentrado de factor. 1

Las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia leve o moderada que se complican por la presencia de un inhibidor frecuentemente se asemejan a aquellas que aparecen en pacientes con hemofilia A adquirida (debido a autoanticuerpos al FVIII), con mayor predominancia de sitios hemorrágicos mucocutáneos, urogenitales y gastrointestinales. En consecuencia, el riesgo de complicaciones graves o incluso la muerte debido a una hemorragia puede ser significativa en estos pacientes.

La medición de los inhibidores también debe hacerse en todos los pacientes que han sido tratados intensivamente durante más de cinco días, dentro de las cuatro semanas de la última infusión.

5.5 Tratamiento de Hemofilia:

En la recapitulación histórica de la hemofilia, podemos ver que el tratamiento evolucionó desde la simple aplicación de crioterapia y presión local en el sitio de la hemorragia en tiempos de la reina Victoria hasta la actualidad, en que la terapia de sustitución suficiente y oportuna le confiere al paciente un estatus hemostático muy cercano al «normal». Ahora se dispone de productos liofilizados, tanto recombinantes como derivados plasmáticos de los FVIII, FIX y FVII, además de complejos activados y adyuvantes como los antifibrinolíticos, análogos de la desmopresina y gomas hemostáticas locales. El estándar de oro para el manejo actual de la hemofilia se basa en la reposición del factor faltante, de preferencia en su formato profiláctico, o en su defecto como tratamiento oportuno a demanda. 4

a) Concentrados de FVIII

Los concentrados de FVIII es el tratamiento de elección para la hemofilia A; los frascos ampolleta con concentrados de factor se presentan en dosis que van aproximadamente de 250 hasta 3000 unidades cada uno.

Ante la ausencia de un inhibidor, cada unidad de FVIII por kilogramo de peso corporal que se infunda por vía intravenosa elevará el nivel plasmático de FVIII alrededor de 2 UI/dl. La vida media del FVIII es de 8 a 12 horas aproximadamente. Se deberá medir el nivel de factor del paciente 15 minutos después de la infusión a fin de verificar la dosis calculada. La dosis se calcula multiplicando el peso en kilogramos del paciente por el aumento deseado del nivel de factor en UI/dl, multiplicado por 0,5.

El FVIII debe infundirse lentamente por vía intravenosa a un ritmo que no supere los 3 ml por minuto en adultos y 100 unidades por minuto en niños pequeños. Las dosis subsecuentes idealmente deberán basarse en la vida media del FVIII y en la respuesta de cada paciente según el producto utilizado.

La infusión continua puede llevar a reducir la cantidad total de concentrados de factor de coagulación que se necesiten, por lo que puede resultar la opción más económica para los pacientes con hemofilia grave.

Dado que los concentrados de FVIII de muy alta pureza permanecen estables en soluciones intravenosas por lo menos de 24 a 48 horas, a temperatura ambiente y con una pérdida de potencia menor al 10%, es posible administrar una infusión continua durante esa cantidad de horas. ¹

b) Plasma fresco congelado (PFC)

En vista de que el PFC contiene todos los factores de coagulación, se emplea a veces para tratar las deficiencias de factores de coagulación. Se prefiere el uso de crioprecipitado en lugar de PFC para el tratamiento de hemofilia A. Un ml de plasma fresco congelado contiene 1 unidad de actividad de factor. Suele resultar difícil alcanzar niveles de FVIII superiores a 30 UI/dl utilizando únicamente PFC. Una dosis inicial aceptable es de 15 a 20 ml/kg. ¹

c) Crioprecipitados.

El crioprecipitado se prepara mediante el descongelamiento lento de plasma fresco congelado (PFC) a una temperatura de 4° C durante 10 a 24 horas. Tiene apariencia de un precipitado insoluble y se separa por centrifugación. El crioprecipitado contiene cantidades importantes de FVIII (entre 3 y 5 UI/ml), FvW, fibrinógeno y FXIII pero no FIX ni FXI). El sobrenadante resultante es llamado plasma desprovisto de crioprecipitado y contiene otros factores de coagulación, como los factores VII, IX, X y XI. Una bolsa de crioprecipitado elaborada a partir de una unidad de PFC (200 a 250 ml) puede contener entre 70 y 80 unidades de FVIII en un volumen de 30 a 40 ml. En ausencia de Factor VIII se recomienda el uso de crioprecipitados. ¹

d) Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que inhibe eficazmente la activación del plasminógeno en plasmina. Fomenta la estabilidad del coágulo y es útil como terapia coadyuvante en la hemofilia y otros trastornos de la coagulación. El tratamiento habitual con ácido tranexámico por si sólo no es útil para prevenir hemartrosis en la hemofilia. No obstante, es valioso para controlar hemorragias en la superficie de la piel y las mucosas. ¹

Por lo general, el ácido tranexámico se administra vía oral en tabletas de 3 a 4 veces por día. También puede administrarse por infusión vía intravenosa entre 2 y 3 veces por día y también está disponible la presentación en forma de enjuague bucal.

También existe una fórmula en jarabe disponible para uso pediátrico. Si esta presentación no estuviera disponible, también puede triturarse una tableta y disolverla en agua limpia para uso tópico en lesiones hemorrágicas de las mucosas. El ácido tranexámico suele indicarse durante 7 días a continuación de una extracción dental para evitar las hemorragias post-quirúrgicas. ¹

e) Ácido épsilon aminocaproico

El ácido épsilon aminocaproico (AEAC) es similar al ácido tranexámico, pero es mucho menos utilizado porque tiene una vida media plasmática menor, es menos potente y más tóxico. El AEAC por lo general se administra por vía oral o intravenosa cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 24 g/día en adultos. Es común que produzca malestar gastrointestinal, lo que suele disminuir si se reduce la dosis. La miopatía es una reacción adversa poco común, de la que se ha informado específicamente en relación con la terapia con ácido aminocaproico (pero no con ácido tranexámico), que por lo general ocurre después de la administración de altas dosis durante varias semanas. ¹

5.6 Profilaxis en hemofilia.

Profilaxis es aplicar preventiva y regularmente el factor deficiente a un hemofílico. Se usa hace más de 50 años en Europa; hoy se acepta como el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave y es la primera opción para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia. ¹⁰

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.

En hemofilia, profilaxis es aplicar el factor deficiente para prevenir la hemorragia, principalmente, la articular. Se hace como terapia de plazo largo, pero también incluye eventos cortos previos a un evento invasivo. (Ver Anexo 3)

Desde la década de 1960 se informó que los hemofílicos leves y moderados tenían pocas hemartrosis y artropatías, lo cual, aunado a la implementación de las primeras estrategias profilácticas, cambió el manejo de la hemofilia, al menos en países desarrollados. ¹⁰

Aunque el número de hemartrosis que determina la artropatía se desconoce, la definición de profilaxis primaria se focaliza en evitar cualquier tipo de alteración articular. En cambio, la profilaxis secundaria tiene como objetivo retrasar la evolución de la artropatía.

En algunos casos, la profilaxis secundaria se indica por periodos breves para reducir la frecuencia de hemorragias, en particular si existen articulaciones blanco. Para una enfermedad congénita y crónica como la hemofilia, la cual no es curable, el tratamiento exitoso es factible con la profilaxis.

La evidencia de sus beneficios proviene de cohortes de Europa y EE.UU. que evaluaron diferentes tratamientos sobre la hemorragia y artropatía a plazo largo y otros objetivos relacionados con la calidad de vida e implicaciones sociales como el número de consultas y hospitalizaciones o el ausentismo laboral o escolar.

El estándar de oro 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. 4

Estos estudios mostraron la superioridad de la profilaxis primaria sobre la tardía o luego de varias hemorragias (secundaria), ya que el número de hemartrosis antes de la profilaxis es predictivo. La profilaxis secundaria mejora la frecuencia hemorrágica pero no detiene la artropatía. Un estudio más reciente mostró que iniciar temprano la profilaxis evita la artropatía, y que es más importante que el tratamiento usado.

5.7 Manejo de hemorragias con inhibidores:

La elección del producto para tratar la hemorragia debe basarse en los títulos del inhibidor, registros de respuesta clínica al producto, y lugar y naturaleza de la hemorragia. Los pacientes con inhibidores de baja respuesta pueden recibir tratamiento con terapia de reemplazo de factor en dosis mucho más elevadas, de ser posible, a fin de neutralizar el inhibidor con una actividad de factor excesiva y detener la hemorragia.

Los pacientes con antecedentes de inhibidores de alta respuesta, pero con títulos bajos, pueden recibir tratamiento similar al administrado en una emergencia, hasta que ocurra una respuesta anamnésica, por lo general en un lapso de tres a cinco días, que impedirá continuar el tratamiento con concentrados que sólo incluyen el factor faltante.

Con un nivel de inhibidores de >5 UB, hay pocas probabilidades de que la terapia de reemplazo de factor específica sea eficaz para vencer al inhibidor si no se administran infusiones continuas de dosis sumamente altas.

a) Inducción de la tolerancia inmune

En pacientes con hemofilia A grave, la erradicación de los inhibidores es a menudo posible mediante una terapia de inducción de la tolerancia inmune (ITI). Antes de la terapia de ITI, los pacientes de alta respuesta deben evitar productos de FVIII a fin de permitir que los títulos del inhibidor disminuyan y evitar un incremento anamnésico persistente. ²

Protocolos de ITI en Hemofilia A

Protocolo de Altas Dosis (Protocolo de Bonn): ¹¹

FVIII 100 – 150 UI / Kg cada 12 horas

Protocolo Altas Dosis:

FVIII 200 UI /Kg cada 24 horas

Protocolo de Dosis Intermedias:

FVIII 100 UI / Kg cada 24 horas

Protocolo Dosis Bajas: van Creveld:¹²

FVIII 25 (50) UI / Kg cada día de por medio, puede reducir las dosis cada que la recuperación de FVIII sea mayor a 30%, con el objetivo de llegar a una dosis de profilaxis de FVIII 10 – 15 UI / K día de por medio

Protocolo de Malmö:

FVIII altas dosis (intervalos cada 8 – 12 horas)+
inmunosupresión: Ciclofosfamida + inmunomodulación: IVIg +
adsorción inmune extracorpórea con columnas de Proteína A por
dos días consecutivos

Definición del resultado. 2

Las tasas de éxito de ITI en la hemofilia A han sido definidas por características clínicas y de laboratorio estrictas y la definición de éxito fue establecida por consenso internacional (Actas de consenso de la Segunda Conferencia Internacional sobre Terapia de Inmunotolerancia celebrada en Bonn en 1997, de la siguiente manera:

- Éxito - título de inhibidor indetectable ($<0,6$ BU / ml), recuperación in vivo de FVIII $\geq 66\%$ del valor esperado, vida media de FVIII ≥ 6 h después de un período de lavado de 72 h desde la última infusión.

Posteriormente, un panel internacional de expertos elaboró Recomendaciones del Consenso sobre ITI, acordando la definición de éxito antes mencionada y profundizando el éxito y fracaso parcial de la siguiente manera:

- Éxito parcial: reducción del título del inhibidor a <5 BU / ml, recuperación del FVIII $<66\%$ del valor esperado y vida media del FVIII <6 h después de un período de lavado de 72 h asociado a la respuesta clínica al reemplazo del FVIII y ningún aumento del título del inhibidor por encima de 5 BU / ml durante un período de 6 meses de tratamiento bajo demanda o 12 meses de profilaxis.
- Insuficiencia: el título del inhibidor disminuye menos del 20% durante un período de 6 meses después de los primeros 3 meses de ITI o no se logra el éxito o la respuesta parcial después de 33 meses de ITI.

También el papel de las dosis de FVIII y los regímenes de dosificación como predictores del éxito / fracaso de ITI ha sido muy debatido debido a los datos controvertidos procedentes de los registros. De hecho, las tasas de éxito más altas se asociaron con el uso de dosis ≥ 200 UI / kg / día, mientras que en un Registro español se obtuvieron cifras similares con dosis de FVIII < 200 IU / kg / día. Un metaanálisis de datos procedentes de ambos registros demostró finalmente que en pacientes con un buen perfil de riesgo (ver a continuación), la dosis de FVIII no tuvo impacto en las tasas de éxito [7]. De hecho, se han obtenido tasas de éxito similares mediante el uso de regímenes de dosis muy amplios que van desde protocolos de dosis bajas con 25 UI / kg de FVIII día por medio como en el modelo de Van Creveld hasta protocolos de dosis altas representado por el protocolo de Bonn con 150 UI / kg de FVIII dos veces al día.

2

El problema en torno al perfil del pronóstico ITI es clínicamente relevante teniendo en cuenta que el manejo del ITI, en particular la elección del tipo de concentrado de FVIII, la dosificación y la duración, generalmente está influido por el perfil de riesgo del paciente. Con base en las revisiones de la literatura y los datos de los registros, los pacientes con una alta probabilidad de lograr el éxito ("buen riesgo") son aquellos con un título pre-ITI < 10 BU / ml y un título pico histórico < 200 BU / ml. Por el contrario, los pacientes con una baja probabilidad de erradicación de inhibidores ("riesgo malo") son aquellos con un título pre-ITI ≥ 10 BU / ml o un título máximo histórico ≥ 200 BU / ml.

Sigue quedando por definir el régimen óptimo (producto o dosis) para la ITI. Un ensayo clínico internacional en el que se comparaba una dosis de 50 UI/kg tres veces por semana contra otra de 200 UI/kg diarias fue interrumpido recientemente debido a inquietudes sobre seguridad (mayor número de hemorragias recurrentes) en el grupo de dosis baja y está pendiente el análisis detallado y la interpretación de los datos sin embargo en pacientes con hemofilia A grave, la erradicación de los inhibidores es a menudo posible mediante una terapia de inducción de la tolerancia inmune (ITI).

VI.DISEÑO METODOLÓGICO.

6.1 Tipo de Estudio.

Se realizó un estudio de tipo serie de casos, descriptivo, de corte transversal con enfoque retrospectivo; ya que mediante la identificación de un conjunto de casos clínicos surgidos en un determinado intervalo de tiempo se describe el perfil epidemiológico de los pacientes menores de 18 años con inhibidores al factor VIII en el periodo de 1º de enero del 2015 a 31 de diciembre del año 2018.

6.2 Area de estudio.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Niños Benjamín Bloom, especialmente en los pacientes del servicio de Hematología pediátrica.

6.3 Período de investigación.

Se realizó el estudio en el periodo comprendido del 1º de enero de 2015 al 31 de diciembre del 2018, del cual se obtuvo los datos para realizar esta investigación.

6.4 Universo.

El universo tomado en cuenta para esta investigación comprendió un total de 42 pacientes dentro del periodo comprendido para esta investigación y catalogados según CIE10 como D66: Deficit del Factor Hereditario del Factor VIII y proporcionados por ESDOMED con dicho diagnóstico.

6.5 Muestra.

Se tomó en base a la revisión que se realizó de cada uno de los expedientes clínicos para determinar cuales eran catalogados como deficiencia de factor VIII y que tenían resultado de laboratorio positivo a inhibidores encontrando como muestra de estudio a un total de 11RE pacientes, el resto de la población no contaba con resultado de laboratorio o tenían resultado negativo.

6.6 Criterios de inclusión:

- Qué se encontrara dentro del rango de edad menor de 18 años.
- Que haya sido catalogado como Hemofilia A.
- Que se haya realizado una determinación por laboratorio y se comprueba la presencia de inhibidores.

6.7 Fuente de información y técnica para la recolección de datos.

El procedimiento para la recolección de datos se realizó mediante la revisión de expedientes de pacientes que fueron catalogados como Hemofilia A comparándolos a través de una lista de cotejo; en donde se enumeraban todos los pacientes catalogados según CIE 10 como hemofilia A. Debido a que se realizó un estudio retrospectivo, se revisaron los expedientes del 1º de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018. Al revisar los expedientes se utilizó una ficha de recolección de datos o cuestionario en la cual se consignó la información de cada expediente revisado. Se anexa el instrumento de recolección de datos.

Una vez se recolectó la información y procesamiento de la misma se utilizaron tabulaciones con el fin de facilitar el análisis de los resultados obtenidos de los expedientes indagados.

6.8 Procesamiento y análisis de la información.

El análisis de la información se llevó a cabo mediante el método cuantitativo describiendo las medidas aritméticas que comprenden frecuencias y medias para realizar la cuantificación de la frecuencia con que aparecían las diferentes variables propuestas en el instrumento de investigación. Se llevo a cabo al evaluar cada uno de los expedientes en busca de resultados de laboratorio que demostraran la presencia de inhibidores de Factor VIII. Si se encontraba con inhibidores registrados en el expediente se catalogaba como muestra para el estudio. Ya recolectados los datos se llevó a cabo la utilización de tabulaciones y programas computarizados.

Para esto se dispuso de varios programas informáticos con el fin de obtener los resultados más acertados de la investigación. Entre ellos, estas aplicaciones que son procesadores de textos y hojas de cálculo como Microsoft Excel así como también Power Point y Word. Se presentan resultados en gráfica y o tablas de datos para hacer mas comprensible la información recolectada.

VII.PRESENTACION DE RESULTADOS.

Frecuencia de pacientes con hemofilia A e inhibidores en pacientes menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

TABLA
1.

PACIENTES CON HEMOFILIA.	FRECUENCIA.
PACIENTES CON INHIBIDORES.	11
PACIENTES SIN INHIBIDORES.	31
TOTAL	42

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Se observa que del universo obtenido en base a los datos proporcionados de ESDOMED y con diagnóstico según CIE 10: deficiencia de Factor VIII durante el periodo comprendido para esta investigación equivale a 42 pacientes, 11 de estos pacientes se encontró que poseen resultados de laboratorio que demuestran inhibidores al factor VIII.

**Frecuencia de edad de la aparición de inhibidores al factor VIII en
pacientes menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.**

**TABLA
2**

TOTAL DE PACIENTES.	MEDIA.	DESVIACION ESTANDAR.	MÍNIMO	MEDIANA.	MÁXIMO
11	2.90	2,27	1	2	8

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

La edad se registro en años, obteniendo una media de 2.90 años con un rango que abarca desde un año hasta los 8 años como mínimo y máximo respectivamente y una mediana de 2

Días de exposición al factor VIII en el tratamiento de Hemofilia A en pacientes menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

**TABLA
3.**

TOTAL DE PACIENTES.	MEDIA.	DESVIACION ESTANDAR.	MÍNIMO	MEDIANA.	MÁXIMO
11	10.18	5.18	6	8	24

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

De los pacientes con hemofilia A que poseen inhibidores, tenemos que los días de exposición al factor VIII en el tratamiento de hemofilia A tuvo como mínimo 6 y máximo 24. Con una media de 10.18 días, una mediana de 9 días de exposición para desarrollo de inhibidores y una desviación estándar de 5.18

Número de ingresos previos a la detección de inhibidores al factor VIII en el tratamiento de Hemofilia A en pacientes menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

TABLA 4.

TOTAL DE PACIENTES.	MEDIA.	DESVIACION ESTANDAR.	MÍNIMO	MEDIANA.	MÁXIMO
11	4.81	1.74	1	5	8

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Se logró identificar que los pacientes que desarrollaron inhibidores al Factor VIII, tuvieron una mediana de 5 ingresos, con un mínimo de 1 y un máximo de 8.

Nivel de inhibidor de alta o baja respuesta al factor VIII en los pacientes con Hemofilia A menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

TABLA 5.

NIVEL DE INHIBIDOR.	FRECUENCIA.
ALTA RESPUESTA.	5
BAJA RESPUESTA.	6
TOTAL	11

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Al interpretar el nivel de inhibidor que poseen los pacientes del estudio se obtuvo que de los 11 pacientes, 6 poseen inhibidores de baja respuesta mientras 5 pacientes poseen inhibidores de alta respuesta.

Presencia de eventos hemorrágicos por Hemofilia A en pacientes con inhibidores al Factor VIII en menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

**TABLA
6.**

EVENTOS HEMORRAGICOS	FRECUENCIA.
SI	5
NO	6
TOTAL	11

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

En esta tabla se observa que 5 de 11 pacientes si presentaron eventos hemorrágicos relacionados a Hemofilia A mientras que la otra mitad de pacientes con inhibidores no tuvieron ningún episodio.

Hemorragias que amenazan la vida secundario a Hemofilia A en pacientes con inhibidores al Factor VIII en menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

**TABLA
7**

TIPOS DE EVENTOS HEMORRAGICOS PRESENTES.	FRECUENCIA.
HEMORRAGIA CEREBRAL.	5
TUBO DIGESTIVO.	0
HEMATOMA DEL PSOAS.	0
HEMORRAGIA VIA AEREA.	0
NINGUNA	6
TOTAL	11

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

De los eventos hemorrágicos amenazantes a la vida que se desglosan en la tabla anterior, el predominante que se identifica en 5 de los 11 pacientes, es la hemorragia cerebral.

Antecedente de familiares con inhibidores al Factor VIII y numero de personas por familia que los poseen en pacientes con Hemofilia A menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

TABLA 9.

ANTECEDENTES FAMILIARES.	FRECUENCIA.	NUMERO DE PERSONAS POR FAMILIA CON ANTECEDENTES DE INHIBIDORES.	FRECUENCIA.
SI	3	1 FAMILIAR.	2
NO	8	2 FAMILIARES.	1
		3 FAMILIARES.	0
TOTAL	11		3

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

De los 11 pacientes con inhibidores al Factor VIII en este estudio, a través del instrumento de investigación y la revisión de expedientes se obtuvo que 8 pacientes no poseen antecedentes familiares de inhibidores al Factor VIII, mientras que 3 pacientes si los poseen. De estos tres pacientes se recopiló que poseen uno o mas familiares enfermos, es decir; 1 paciente posee 1 familiar con inhibidores, 2 pacientes posee dos familiares con inhibidores factor VIII.

Contexto en el que surgen los inhibidores de factor VIII con respecto al tratamiento con profilaxis o tratamiento a demanda en pacientes con Hemofilia A menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

**TABLA
10.**

TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO.	FRECUENCIA.
PROFILAXIS.	3
A DEMANDA.	8
TOTAL	11

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

A través de esta tabla se demuestra el contexto terapéutico en el cual surgen los inhibidores al factor VIII; de los 11 pacientes que se encuentran en el estudio, 8 recibieron tratamiento a demanda, mientras que 3 de 11 pacientes se encontraban en profilaxis al momento del diagnóstico de inhibidores al factor VIII.

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Con base en los datos obtenidos en la investigación “Perfil epidemiológico de los pacientes con inhibidores al factor VIII” se determino que de los 42 pacientes estudiados con hemofilia A, 11 poseen inhibidores y que el grupo de edad mas frecuente en el cual se diagnostica hemofilia A abarca entre un mes y dos años con una mediana de 2 y una desviación estándar de 2.90, al igual que el rango de edad para desarrollar inhibidores al factor VIII. A diferencia de estudios comparativos, por ejemplo uno realizado en el eje cafetero, Colombia con el fin de describir características sociodemográficas, clínicas se evidencio que la mediana de edad para el diagnostico de hemofilia 11,5 años \pm 5,4 años.

Sin embargo en un estudio publicado por el British Journal of Haematology, en donde se relaciona la edad de la primera exposición a concentrados de Factor VIII con la incidencia de inhibidores se observo que quince pacientes desarrollaron inhibidores clínicamente significativos, con una mediana de 13 meses, lo cual se asemeja a este estudio.

Se determino el numero de ingresos previos con una mediana de 5 en aquellos pacientes en los cuales hubo más número de ingresos.

Así mismo se puede determinar la existencia de eventos hemorrágicos amenazantes a la vida, del total de 11 pacientes, 5 presentaron antecedente de hemorragia cerebral.

En otros estudios donde se correlaciona, los pacientes que desarrollan inhibidores son aquellos con mayor número de hospitalizaciones por complicaciones hemorrágicas que ameriten otras terapias alternativas como también un aumento en la dosis del factor.

Se ha visto implicado en otros estudios que la incidencia familiar de inhibidores es un factor predictivo de inhibidores y en esta revisión se identificó que 3 de 11 pacientes de la población tiene antecedentes familiares.

Además se determinó que el contexto predominante en el que surgen los inhibidores en el tratamiento a demanda pues de un total de 75% de pacientes recibían este tipo de tratamiento y el 25% recibían profilaxis.

IX. CONCLUSIONES.

Tomando en cuenta lo antes expuesto se puede concluir que:

- La frecuencia de la media de edad al momento de diagnóstico de hemofilia A así como de la detección de inhibidores al factor VIII corresponde a 2.90 años, con una mediana de 2 años.
- El número de eventos hemorrágicos tiene una mediana de 5 en los pacientes con presencia positiva de inhibidores de alta respuesta. También se identificó una mediana de 5 en los ingresos previos en pacientes con inhibidores y al igual una mediana de 5 en aquellos con inhibidores de alta respuesta.
- Los antecedentes familiares en este grupo de estudio se presentaron en 3 del total de pacientes, involucrando a más de un familiar con antecedente de hemofilia e inhibidores al factor VIII.
- El tratamiento sustitutivo fue la forma más frecuente identificada como intervención en pacientes con inhibidores positivos.
- En resumen, aunque se necesitan más estudios para confirmar la importancia de la edad en la terapia inicial para el desarrollo de inhibidores en la hemofilia, los resultados de este trabajo sugieren la epidemiología de la aparición de inhibidores al factor VIII como la edad más frecuente, los antecedentes familiares, la exposición al factor VIII prolongada o por un evento hemorrágico severo.

X. RECOMENDACIONES.

Una vez concluido este tema de investigación se consideró importante las siguientes recomendaciones.

Realizar un estudio comparativo de los pacientes con presencia de inhibidores y aquellos que no poseen anticuerpos para identificar factores distintivos entre ambos grupos y poder intervenir de manera temprana en dichos casos.

Como por ejemplo realizando un programa educativo a la familia y al paciente con objeto de orientar y educar sobre las medidas necesarias para; prevenir las hemorragias, tratar oportunamente las hemorragias, limitar las complicaciones inmediatas y evitar complicaciones potencialmente mortales o discapacitantes. Es fundamental enfatizar que la educación al paciente y la familia constituye la piedra angular en el éxito del tratamiento.

Xi. BIBLIOGRAFIA:

- 1- Elaboradas por el Grupo de Trabajo sobre Guías de Tratamiento, en representación de la Federación Mundial de Hemofilia. GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA. 2da edición..Haemophilia: Epub 6 JUL 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909. Paginas 7-10, 37-44, 55-61.
- 2- Maria Elisa Mancuso & Antonio Cannavo, Inmune Tolerance Induction in Hemophilia, Clinical Outcome . London 2015. Pag. 321-335.
- 3- V. S. BLANCHETTE, N. S. KEY, L. R. LJUNG M. J. MANCO-JOHNSON, H. M. VAN DEN BERG and A. SRIVASTAVA, FOR THE SUBCOMMITTEE ON FACTOR VIII, FACTOR IX AND RARE COAGULATION DISORDERS, Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 12: 1935–1939
- 4- Jaime García-Chávez¹ y Abraham Majluf-Cruz². Hemofilia. Clínica de Hemostasia y Trombosis, UMAE Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS; ²Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS Hemofilia. de México. 2013;149. Gaceta Médica de México. 2013;149:308-2.
- 5- Dra. Dunia Castillo-González, Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter vol.28 no.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2012
- 6- Sam Schulman, Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), 2006; revisado 2012. Hemofilia Leve, Noviembre de 2012 · No. 41.
- 7- Arias M. Unidad Asistencial Dr. César Milstein. CABA. Argentina. Actualización en diagnóstico inhibitor de factor VIII, Avances en hemofilia. HEMATOLOGÍA Volumen 20 • Número Extraordinario XII Congreso del Grupo CAHT: 174-179 Septiembre 2016.

- 8- World Federation of Hemophilia, 2017, Report on the Annual Global Survey 2016 is published by the World Federation of Hemophilia.
- 9- 1Generalidades de la Hemofilia [Internet]. Hemofilia.org.ar. 2018 [cited 27 June 2018]. Available from: http://www.hemofilia.org.ar/sites/default/files/Archivos_Noticias/Qu%C3%A9%20es%20la%20hemofilia.pdf
- 10- Faustino García-Candel,* Valentín Cabañas-Perianes,* Manuel Moreno-Moreno,* Juliana Majado,* Eduardo Salido-Fierrez,* José María Moraleda. Profilaxis en hemofilia: experiencias en un hospital de tercer nivel. Rev Hematol Mex 2011;12(4):249-256.
- 11- Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in hemophilia A patients by the “Bonn Protocol”: predictive parameter for therapy duration and outcome. Vos Sang. 1999,77: 49-54
- 12- Mauser-Brunsschoten EP, Nieuwenhuis KH, rosendaal G, van den Berg M. Low dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. Blood. 1995, 86:983-988

XII. ANEXOS.

ANEXO 1. OPERATIVIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Determinar el pico etéreo en el cual es más frecuente que se desarrollen los inhibidores al factor VIII en pacientes menores de 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

OBJETIVO ESPECÍFICO	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	VALORES
<p>Determinar el pico etéreo en el cual es más frecuente que se desarrollen los inhibidores al factor VIII en pacientes menores de 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.</p>	<p>La presencia de inhibidores al factor VIII</p>	<p>Los inhibidores en hemofilia se refiere a los anticuerpos IgG que neutralizan los factores de la coagulación (VIII o IX). Un inhibidor es de baja respuesta < 5 UB/ml, mientras que alta respuesta cuando su nivel es de ≥ 5 UB/ml</p>	<p>Anticuerpos que inhiben el efecto del Factor VIII.</p>	<p>Inhibidor al Factor.</p>	<p>Nivel de inhibidores en Unidades Bethesda</p>
	<p>El pico etéreo en el cual es más frecuente que se desarrollen los inhibidores al factor VIII</p>	<p>Edad mas frecuente en menores de 18 años Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom que poseen inhibidores al Factor VIII.</p>	<p>Pacientes menores de 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom que poseen inhibidores al Factor VIII.</p>	<p>Edad en años.</p>	<p>Menor a 2 años. Entre 2 a 5 años. Mayor a 5 años</p>

ANEXO 2. OPERATIVIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Demostrar la existencia de eventos hemorrágicos graves que requirieron el uso de Factor VIII prolongado y preceden el desarrollo de inhibidores al mismo.

OBJETIVO ESPECÍFICO	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	VALORES
<p> Demostrar la existencia de eventos hemorrágicos graves que requirieron el uso de Factor VIII prolongado y preceden el desarrollo de inhibidores al mismo. </p>	<p> Eventos hemorrágicos graves que requirieron el uso de Factor VIII prolongado </p>	<p> Hemorragias severas que comprenden Sistema Nervioso Central, vía aérea y músculo ileopsoas. </p>	<p> Eventos hemorrágicos que comprometen la vida del paciente. </p>	<p> SNC. Vía aérea. Digestivo. Compartimento muscular. </p>	<p> Hemorragia de tubo digestivo. Hemorragia Cerebral. Sangrado de vía aérea superior. Sangrado de ileopsoas. </p>
	<p> Aparecimiento de inhibidores al factor VIII. </p>	<p> Los inhibidores en hemofilia se refiere a los anticuerpos IgG que neutralizan los factores de la coagulación (VIII o IX). Un inhibidor es de baja respuesta < 5 UB/ml, mientras que alta respuesta cuando su nivel es de ≥ 5 UB/ml </p>	<p> Anticuerpos que inhiben el efecto del Factor VIII. </p>	<p> Inhibidor al Factor. </p>	<p> Nivel de inhibidores en Unidades Bethesda </p>

ANEXO 3. OPERATIVIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Identificar familias con más de un miembro que posean inhibidores al Factor VIII.

OBJETIVO ESPECIFICO	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	VALORES
Identificar familias con más de un miembro que posean inhibidores al Factor VIII.	Familia que posean miembros con Hemofilia A e inhibidores.	Incidencia de inhibidores en diferentes miembros de una familia de pacientes con hemofilia.	Más de un miembro con inhibidores.	Miembros de la familia.	1 miembro. 2 miembros. 3 miembros. Mas de 3 miembros en la familia.
	Aparecimiento de inhibidores al factor VIII.	Los inhibidores en hemofilia se refiere a los anticuerpos IgG que neutralizan los factores de la coagulación (VIII o IX).Un inhibidor es de baja respuesta < 5 UB/ml, mientras que alta respuesta cuando su nivel es de ≥ 5 UB/ml	Anticuerpos que inhiben el efecto del Factor VIII.	Inhibidor al Factor.	Nivel de inhibidores en Unidades Bethesda

ANEXO 4. OPERATIVIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Determinar el contexto en el que surgen los inhibidores de factor VIII con respecto al tratamiento con profilaxis o tratamiento a demanda.

OBJETIVO ESPECIFICO	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	VALORES
<p>Determinar el contexto en el que surgen los inhibidores de factor VIII con respecto al tratamiento con profilaxis o tratamiento a demanda.</p>	<p>Tratamiento con profilaxis o tratamiento a demanda en pacientes con Hemofilia A.</p>	<p>Terapia de reemplazo dado en momento de evidencia clínica de sangrado y terapia de reemplazo en ausencia de sangrado para prevenir apareamiento de inhibidores.</p>	<p>Terapia de sustitución de factor VIII, ya sea en caso de prevención o ante un sangrado activo.</p>	<p>Profilaxis. Demanda</p>	<p>- Profilaxis. - Tratamiento a demanda.</p>
	<p>Apareamiento de inhibidores al factor VIII.</p>	<p>Los inhibidores en hemofilia se refiere a los anticuerpos IgG que neutralizan los factores de la coagulación (VIII o IX). Un inhibidor es de baja respuesta < 5 UB/ml, mientras que alta respuesta cuando su nivel es de ≥ 5 UB/ml</p>	<p>Anticuerpos que inhiben el efecto del Factor VIII.</p>	<p>Inhibidor al Factor.</p>	<p>Nivel de inhibidores en Unidades Bethesda</p>

ANEXO 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

En la presente investigación se mantuvieron las siguientes consideraciones éticas.

La información que fue obtenida de los expedientes es estrictamente confidencial, resguardando la identidad de los pacientes obtenidos . Dicha información es meramente para uso académico, no se proporcionó datos de los pacientes a otras personas ni se expuso sus casos fuera del ámbito de estudio para salvaguardar la identidad de los individuos.

Dentro de la investigación no se realizaron acciones que involucren maleficencia para el paciente ni que se relacionen con su tratamiento o pronóstico.

Cabe resaltar que debido a la pandemia que acechaba nuestro país sobre SARS COV2 fue difícil la obtención de la información de los expedientes pues se mantenían bajo protocolos de higiene.

Y por ultimo; se resguardó la información a través del abordaje seguro de los expedientes, teniendo acceso únicamente para la recolección de los datos por una persona para que de esta forma no se exteriorice la información del paciente.

ANEXO 6. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE INHIBIDORES.

TABLA1: Factores de Riesgo para el desarrollo de Inhibidores.	
Relacionados con el paciente (Genéticos y no modificables)	Relacionados con el tratamiento (Genéticos y modificables)
Raza	Número de días de exposición.
Historia familiar.	Edad de la primera exposición.
FVIII mutación	Tipo de concentrado.
MHC- clase.	Infecciones interrecurrentes/estado inflamatorio.
Polimorfismos de los genes que modifican las respuesta inmunes.	Exposición intensiva al FVIII.
Fuente de datos: Kempton CI and White. Blood 2009, 113:11-17	

**ANEXO 7. DIAS DE EXPOSICION QUE INFLUYEN EN EL RIESGO DE
DESARROLLO DE INHIBIDORES.**

TABLA 2: Dias de exposición que influye en el riesgo de desarrollo dei inhibidores.	
Hemofilia A severa.	
Mayor Riesgo	Primeras 50 exposiciones.
Menor Riesgo	Después de 150-200 exposiciones.
Fuente de datos:Shapiro et al 2005// Hay et al 2011.	

ANEXO 8. DEFINICIONES DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO CON CONCENTRADO DE FACTOR.

TABLA 3. Definiciones de la terapia de reemplazo con concentrado de factor.	
Terapia de reemplazo de factor.	Definición.
Terapia por episodio "A demanda"	Terapia de reemplazo dado en momento de evidencia clínica de sangrado-
Terapia de Reemplazo Regular.	Terapia de reemplazo dada para prevenir hemorragias.
Profilaxis Primaria.	Terapia de reemplazo que inicia en la ausencia de sangrado articular documentado, determinado por el examen físico o estudio de imágenes y antes del segundo sangrado previo a los 3 años.
Profilaxis Secundaria	Terapia de reemplazo que inicia después de dos o mas sangrado articulares pero antes del establecimiento de hemartrosis documentada por examen físico o estudio de imagenes.
Profilaxis Terciaria.	Terapia de reemplazo que inicia después de establecido hemartrosis documentado por examen físico y radiografías.
Fuente de Datos: Table 1. Definitions of replacement therapy with clotting factor concentrates. 2014 international society on thrombosis and Haemostasis.	

ANEXO 9. PRESUPUESTO.

Papel Bond.	\$36.00
Internet.	\$240.00
Impresiones	\$75.00
Fotocopias.	\$20.00
Utensilios de oficina	\$35.00
Luz eléctrica.	\$350.00
Transporte.	\$100.00
Telefonía.	\$80.00

ANEXO 10. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.



**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS DEL TRABAJO PERFIL
EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN
MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS
BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE
DICIEMBRE 2018.**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: VERÓNICA IVETTE GARCÍA RAMÍREZ.

1. DATOS GENERALES: CÓDIGO DE PACIENTE: _____

Edad: _____ Dias de exposición a Factor VIII: _____

Nivel de inhibidor: _____ Número de ingresos previos: _____

Fecha de nacimiento: _____ Ultimo Valor de Inhibidores: _____ UB

2. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS: Peso: _____ Talla: _____

3. ¿Edad en qué se realizó el diagnostico de Hemofilia A? ¿Fecha de Diagnóstico? _____

- Menor a 2 años _____
- Ente 2 a 5 años. _____
- Mayor a 5 años. _____
- _____

4. ¿Edad a la surgen los inhibidores para hemofilia A? ¿Fecha de aparecimiento de inhibidores? _____

- Menor a 2 años _____
- Ente 2 a 5 años. _____
- Mayor a 5 años. _____

5. ¿Ha recibido tratamiento con profilaxis o a demanda con factor VIII?

- Profilaxis _____
- A demanda _____

6. ¿Actualmente se encuentra en profilaxis ?

- Si _____
- No _____

7. ¿Hay antecedente de eventos hemorrágicos graves? Marcar cuales.

- Hemorragia de tubo digestivo superior. _____
- Hemorragia cerebral _____
- Sangrado de vía aérea superior _____
- Sangrado de ileopsoas _____

¿A qué edad se presentaron? _____ ¿Se han registrado múltiples episodios de sangrados amenazantes de la vida ?

- Si _____
- No _____

8- ¿Cuántos días de exposición de Factor VIII recibió secundario a dicho evento hemorrágico?

- Menor de 5 días _____
- Entre 5 y 10 días. _____
- Entre 10 y 15 días _____
- Más de 15 días _____

9- ¿ Se ha registrado antecedentes de algún miembro en la familia que tenga inhibidores al Factor VIII? Si la respuesta es si, Indique grado de consanguinidad.

- Si _____
- No _____

10- ¿ Si se ha registrado antecedentes de algún miembro en la familia que tenga inhibidores al Factor VIII, cuántos miembros en dicha familia son? Indique grado de consanguinidad

- 1 _____
- 2 _____
- 3 _____
- > 3 _____
- Grado de consanguinidad: _____

11- ¿Fue necesario el tratamiento diferente a concentrados de Factor VIII?

- Si _____
- No _____

Si la respuesta es si, ¿Cuántos días se administro dicho tratamiento ? y ¿Cuál fue el tratamiento descrito? _____

ANEXO 11. TABULACIÓN DE RESULTADOS.

Frecuencia de edad de diagnóstico de Hemofilia A en menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

**TABLA
11**

EDAD DE DIAGNOSTICO	FRECUENCIA.
NEONATOS.	1
1M-2 AÑOS.	9
2- 5 AÑOS	1
MAS DE 5 AÑOS.	0
TOTAL	11

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Frecuencia de edad en pacientes con inhibidores al Factor VIII menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

**TABLA
12.**

EDAD.	FRECUENCIA.
0-2 AÑOS	5
2-5 AÑOS	4
MAYOR DE 5 AÑOS	2
TOTAL	11

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Días de exposición al factor VIII por eventos hemorrágicos asociados a Hemofilia A en pacientes con inhibidores al Factor VIII menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

TABLA 13.

DIAS DE EXPOSICIÓN AL FACTOR VIII POR EVENTO HEMORRÁGICO.	FRECUENCIA.
0-5 DIAS.	0
6-10 DIAS.	0
11-15 DIAS.	2
MAS DE 15 DIAS.	3
TOTAL	5

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Frecuencia en el uso de otros tratamientos para hemofilia A en pacientes con inhibidores al Factor VIII menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

TABLA 14.

USO DE OTROS TIPOS DE TRATAMIENTO.	FRECUENCIA.
SI	6
NO	5
TOTAL	11

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Frecuencia de otros tratamientos sustitutivo utilizados para hemofilia A en pacientes con inhibidores al Factor VIII menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

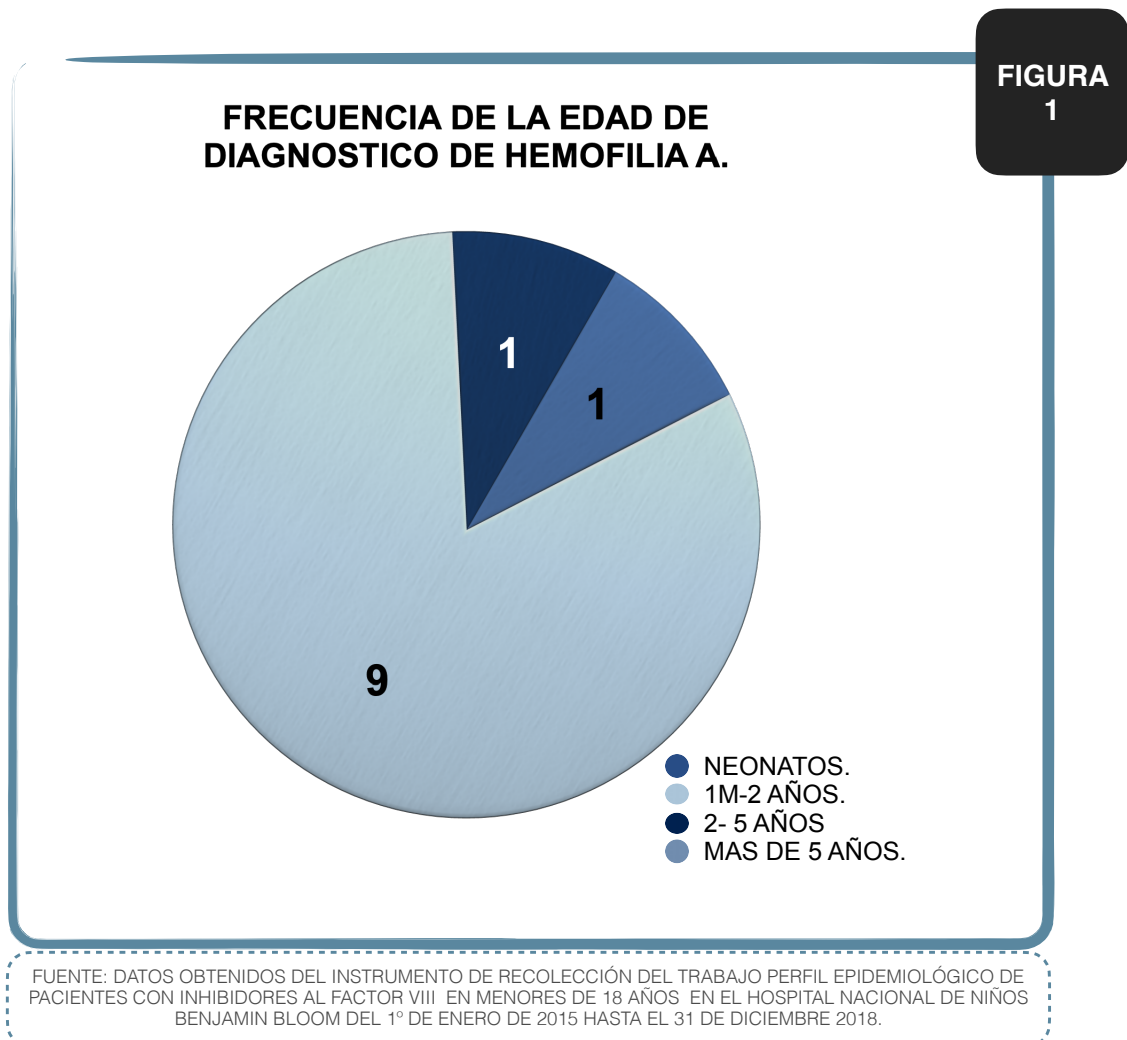
**TABLA
15**

USO DE OTROS TIPOS DE TRATAMIENTO.	FRECUENCIA.
COMPLEJO PROTOMBINICO NO ACTIVO.	7
COMPLEJO PROTOMBINICO ACTIVADO	2
FACTOR VII RECOMBINANTE.	2
TOTAL	11

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

ANEXO 12. GRÁFICOS SOBRE RESULTADOS EN EL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .

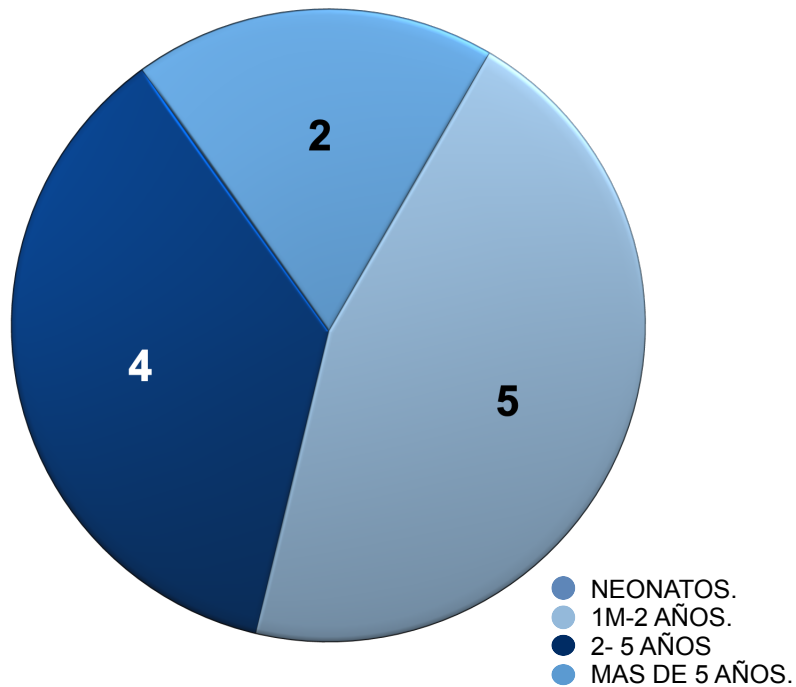
Frecuencia de edad en pacientes con inhibidores al Factor VIII menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.



Frecuencia de edad de la aparición de inhibidores al factor VIII en pacientes menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

FIGURA 2.

FRECUENCIA DE LA EDAD DE APARICIÓN DE INHIBIDORES A LA HEMOFILIA A.

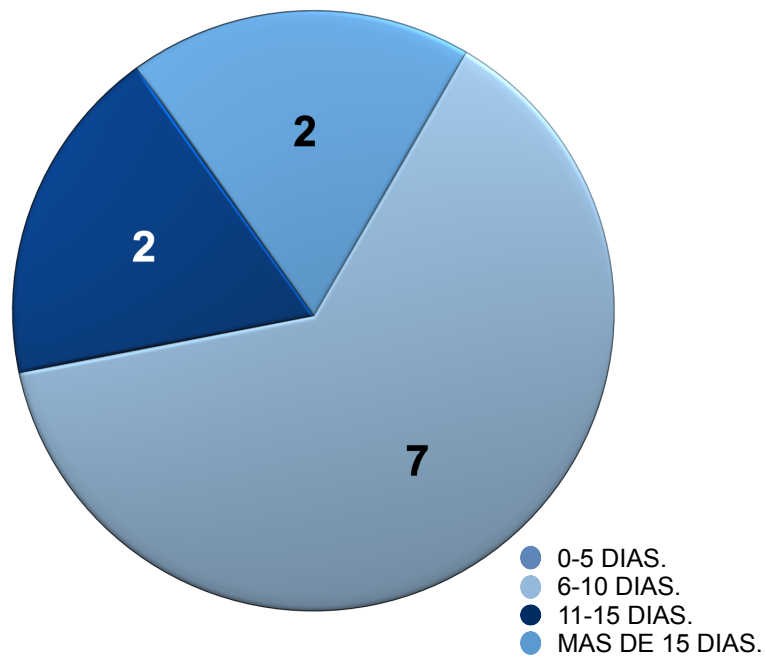


FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Días de exposición al factor VIII en el tratamiento de Hemofilia A en pacientes menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

FIGURA 3.

FRECUENCIA DE PACIENTES CON MÚLTIPLES DÍAS DE EXPOSICIÓN AL FACTOR VIII.

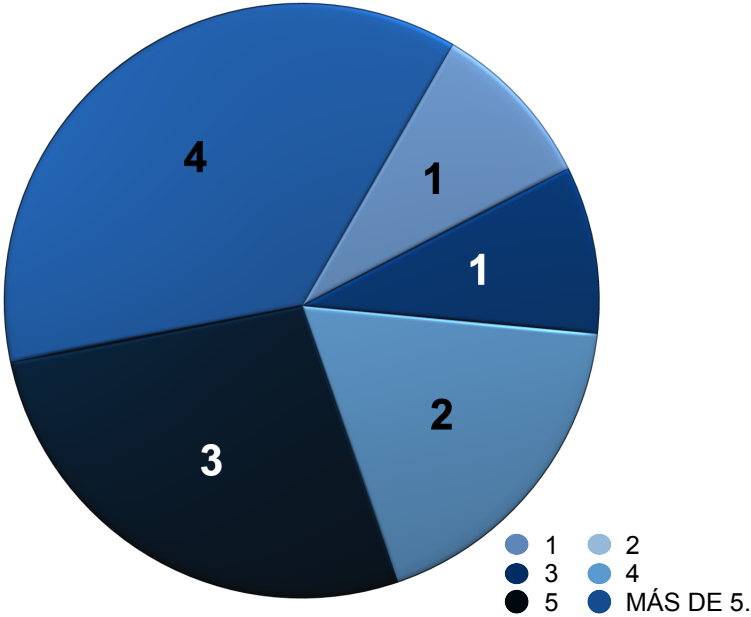


FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Número de ingresos previos a la detección de inhibidores al factor VIII en el tratamiento de Hemofilia A en pacientes menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

FIGURA 4.

FRECUENCIA DE PACIENTES CON INGRESOS PREVIOS.

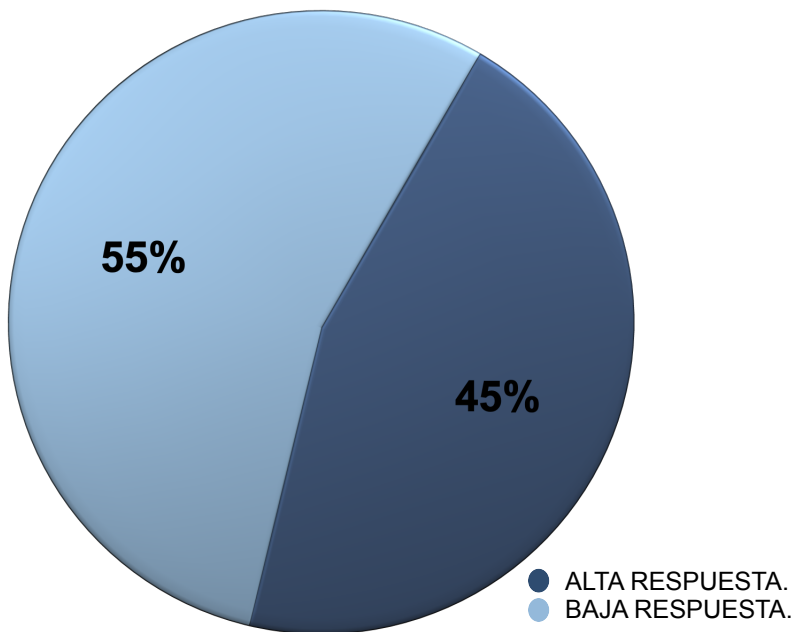


FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Nivel de inhibidor de alta o baja respuesta al factor VIII en los pacientes con Hemofilia A menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

FIGURA 5.

FRECUENCIA DE PACIENTES CON INHIBIDOR AL FACTOR VIII DE ALTA O BAJA RESPUESTA.

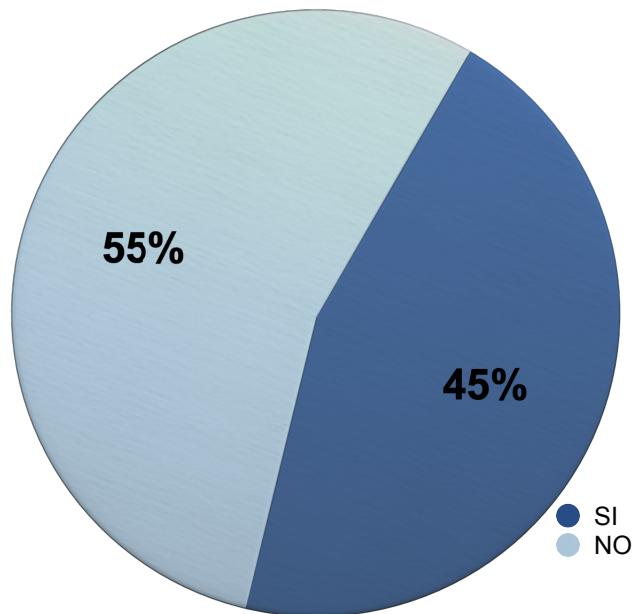


FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Presencia de eventos hemorrágicos por Hemofilia A en pacientes con inhibidores al Factor VIII en menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

FIGURA 6.

FRECUENCIA DE PACIENTES CON ANTECEDENTE DE EVENTOS HEMORRAGICOS POR HEMOFILIA A.

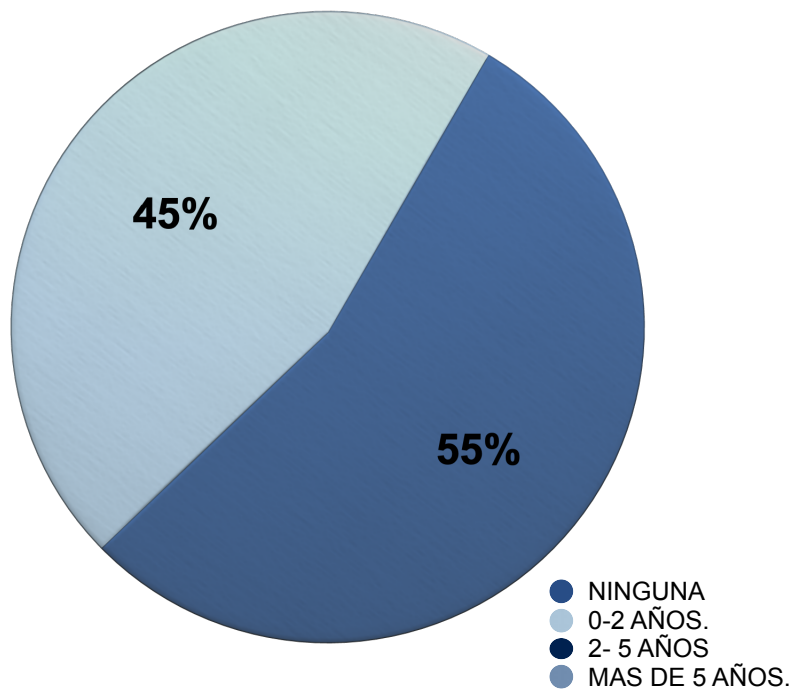


FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Frecuencia de edad en pacientes que presentaron eventos hemorrágicos e inhibidores al Factor VIII menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

FIGURA 7.

FRECUENCIA DE LA EDAD DE PRESENTACIÓN DE EVENTOS HEMORRÁGICOS POR HEMOFILIA A.

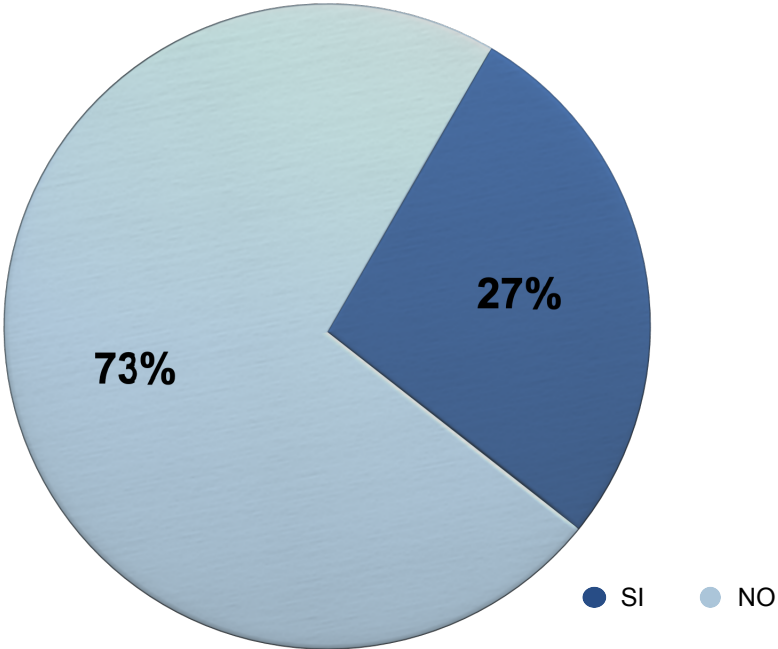


FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Antecedente de familiares con inhibidores al Factor VIII en pacientes con Hemofilia A menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

**FIGURA
8**

**FRECUENCIA DE ANTECEDENTES
FAMILIARES DE INHIBIDORES AL
FACTOR VIII.**

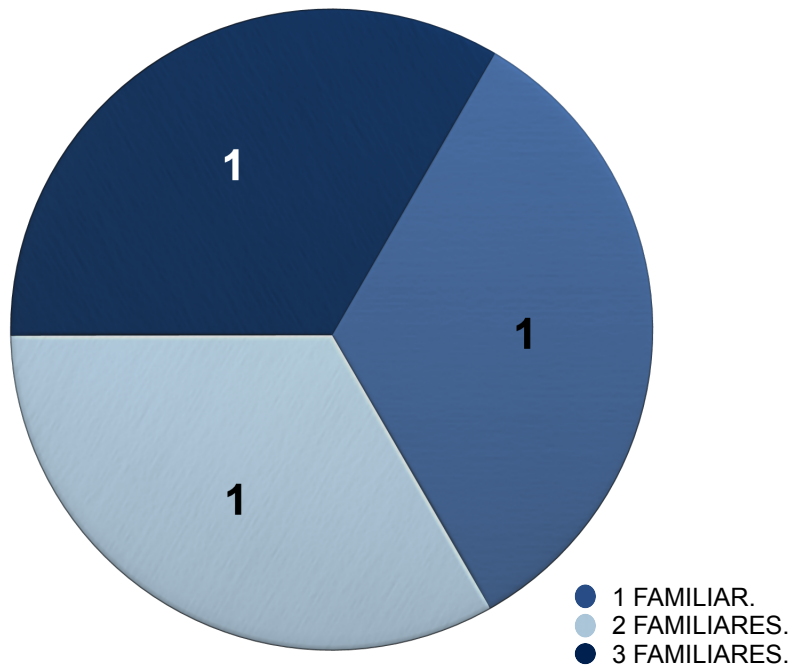


FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Número de personas por familia con inhibidores al Factor VIII en pacientes con Hemofilia A menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom

FIGURA 9

NUMERO DE FAMILIARES PRESENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII POR CADA PACIENTE.

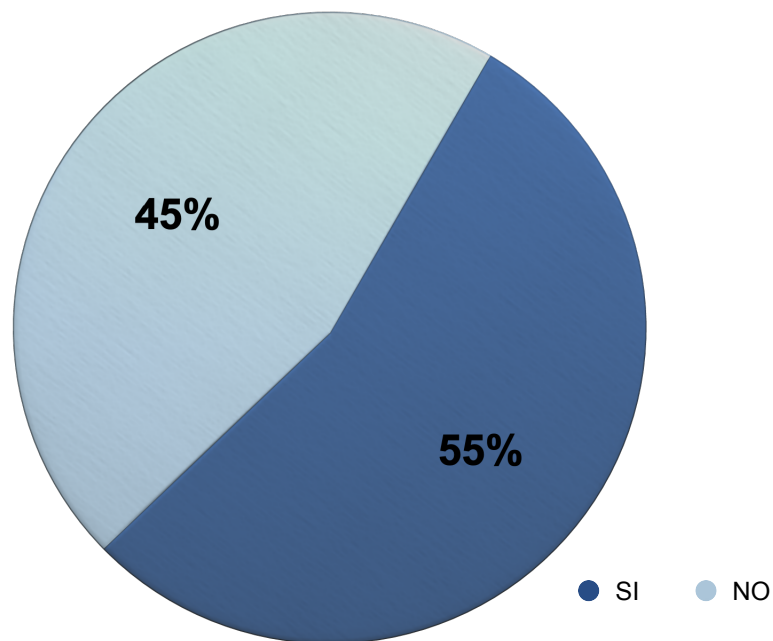


FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1º DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

Frecuencia en el uso de otros tratamientos para hemofilia A en pacientes con inhibidores al Factor VIII menores de 18 años en el Hospital de Niños Benjamin Bloom.

FIGURA 10.

FRECUENCIA EN EL USO DE OTROS TRATAMIENTOS UTILIZADOS DISTINTOS A FACTOR VIII.



FUENTE: DATOS OBTENIDOS DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL TRABAJO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON INHIBIDORES AL FACTOR VIII EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1° DE ENERO DE 2015 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2018.

ANEXO 13. GLOSARIO.

- **F VIII:** FACTOR OCTAVO DE LA COAGULACIÓN.
- **F IX:** FACTOR NOVENO DE LA COAGULACIÓN.
- **FMH:** FEDERACIÓN MUNDIAL DE LA HEMOFILIA.
- **PIB:** PRODUCTO INTERNO BRUTO.
- **UI:** UNIDAD INTERNACIONAL.
- **IgG:** INMUNOGLOBULINA G.
- **PcH:** PACIENTE CON HEMOFILIA.
- **UB:** UNIDADES BETHESDA.
- **PFC:** PLASMA FRESCO CONGELADO.
- **AEAC:** ACIDO EPSILON AMINOCAPROICO.
- **OMS:** ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD.
- **ITI:** TERAPIA DE INMUNOTOLERANCIA.
- **CIE-10:** CLASIFICACION INTERNACIONAL DE LAS ENFERMEDADES.
- **ESDOMED:** DOCUMENTOS MEDICOS.