

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS

COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL



**“EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON FACTOR VIII LIOFILIZADO EN LA
PROFILAXIS DE HEMARTROSIS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON HEMOFILIA A
DURANTE EL PERIODO DE JULIO 2008 A DICIEMBRE 2011 EN EL HOSPITAL
MATERNO INFANTIL DEL ISSEMyM”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

M.C. CARLOS OSEGUERA TOLEDO

DIRECTOR DE TESIS

E. EN PED: CECILIA RODRÍGUEZ CASTILLEJOS

REVISORES:

E. EN PED. VAZQUEZ CARRANZA ISRAEL

M.EN I.C. JESUS DANIEL HERNANDEZ GONZALEZ

M. EN C.S. LUIS GUILLERMO DE HOYOS MARTINEZ

M. EN C.S. MARIA DEL CARMEN FUENTES CUEVAS

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO 2013

DEDICATORIA:

Primero agradezco a Dios por el día a día, permitirme llegar hasta este lugar y cumplir una meta, un sueño, una convicción.

A mis padres por el apoyo por más de 30 años de una educación que inicio en el hogar, el respaldo en los momentos más difíciles y las palabras de aliento, el impulso y la persistencia de sus consejos para superarme desde el inicio de mi carrera como médico.

A Yola una esposa como ninguna, que soporto el inicio de una residencia y siguió a mi lado hasta el día de hoy.

A mis maestros, al Dr. Martínez a quien llamo Padre de la Pediatría y me enseñó amar esta profesión, a mis maestros y amigos de la residencia Dra. López, Dra. Zamora, Dra. Rodríguez, Dr. Rincón, en general a todos los que participaron en mi formación.

ÍNDICE:

Contenido

RESUMEN.....	1
MARCO TEORICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACIONES.....	20
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVOS.....	21
MATERIAL Y MÉTODO.....	23
PROCEDIMIENTO o DESARROLLO:.....	28
CONSIDERACIONES ETICAS.....	29
ORGANIZACIÓN:.....	30
RESULTADOS:.....	32
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	41
ANEXOS.....	45

RESUMEN

Antecedentes: La hemofilia A y la hemofilia B son los trastornos hemorrágicos hereditarios más comunes y graves. La hemofilia A es una enfermedad hereditaria, caracterizada por la deficiencia de factor VIII de la coagulación, y que presenta como principal morbilidad el sangrado a nivel articular (hemartrosis).

Objetivo: evaluar la eficacia de la profilaxis de hemartrosis en pacientes pediátricos con hemofilia A con factor VIII liofilizado en el hospital Materno Infantil del ISSEMyM.

Material y Método: Se diseñó un estudio cuasiexperimental, reclutados en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM durante el periodo de Julio de 2008 a Diciembre de 2011. Donde fueron incluidos pacientes con diagnóstico de hemofilia A, a los cuales se administró profilaxis de hemartrosis con liofilizado de Factor VIII a razón de 25 UI/kg peso, intravenoso 3 veces por semana, durante un periodo no menor a 6 meses.

Resultados: Ingresaron al estudio 8 pacientes, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. La edad mínima fue de 2 años 8 meses y la máxima de 17 años.

El 62.5% de los pacientes fueron hemofilia grave y el 37.5% fueron hemofilia moderada.

Dosis administrada promedio fue de 25 UI/Kg.

El seguimiento fue de mínimo 6 meses y máximo de 12 meses.

Dos pacientes no presentaron eventos de hemartrosis durante el periodo de estudio

Conclusiones: A pesar de que fue un estudio piloto se encontró eficacia del tratamiento profiláctico en el 25% donde se evito el evento hemartrósico. La profilaxis disminuye los costos en cuanto a discapacidad y dependencia económica ya que un paciente puede entrar a la vida económicamente activa.

ABSTRACT

Hemophilia A and Hemophilia B are the most common inherited bleeding disorders and severe. Hemophilia A is an inherited disease characterized by deficiency of coagulation factor VIII, which has the main level morbidity articular bleeding (hemarthrosis).

Objective: was to evaluate the effectiveness of prophylaxis in pediatric patients with hemarthrosis hemophilia A with factor VIII lyophilized.

Material and method: We designed a quasi-experimental study. We included patients with hemophilia A on the Materno- Infantil Hospital ISSEMyM during the period from July 2008 to December 2011 which hemarthrosis prophylaxis was administered with lyophilized Factor VIII at 25 IU/kg. intravenously three times a week for at least 6 months.

Results: They had 19 patients who were evaluable for this study 8 patients. The minimum age was 2 years 8 months and maximum of 17 years. The 62.5% of patients were severe hemophilia and 37.5% were moderate hemophilia.

Dose average was 25 UI/Kg.

Follow-up was at least 6 months and maximum 12 months.

Two patients had no hemarthrosis events during the study period

Conclusions: although it was a pilot study of prophylactic efficacy found in 25%

where the event hematrosic avoid. Propphylaxis lowers costs about economic dependency and disability and a patient can enter the economically active life.

MARCO TEORICO

La hemofilia A y la hemofilia B son los trastornos hemorrágicos hereditarios más comunes y graves. Históricamente, la hemofilia ha sido reconocida como entidad desde los tiempos bíblicos. El término de *hemofilia* se atribuye a Schönlein en 1820s. La visión progresiva en el curso fisiopatológico de la enfermedad ha llevado al desarrollo de poderosas herramientas para el diagnóstico y agentes involucrados en el tratamiento tanto como la necesidad de minimizar las complicaciones primarias y secundarias de la enfermedad y su terapia. El tiempo de coagulación prolongado de los pacientes hemofílicos fue descrito en 1893 y la asociación con los niveles disminuidos del FVIII en la hemofilia A fue identificada en 1947. Para 1952, los niveles de FIX fueron encontrados bajos en la enfermedad de Christmas, que fue el término inicialmente empleado para la hemofilia B. ¹

La hemofilia se presenta en aproximadamente 1:5000 hombres. De todos los pacientes con hemofilia, del 80% al 85% tienen hemofilia A y del 10% al 15% tienen hemofilia B. La hemofilia no muestra tener predilección racial y aparece en todos los grupos étnicos. ^{2,3}

La esperanza de vida de las personas nacidas con hemofilia que tienen acceso a un tratamiento adecuado debe aproximarse a la normal con lo disponible actualmente. ^{2,4}

La hemofilia A se transmite por un gen del cromosoma X. El hijo de un varón con hemofilia y una mujer normal no puede heredar o transmitir la hemofilia

porque recibe de su padre un cromosoma Y, no un X. La hija de esa unión es una portadora “obligada” porque recibe el cromosoma X paterno con el gen anormal del FVIII.

Una portadora tiene dos cromosomas X, uno con el gen normal del FVIII y el otro con un gen mutante. Si un óvulo con el cromosoma X que porta el gen mutante es fertilizado, dará por resultado un hijo con hemofilia o una hija portadora. Si un óvulo con el cromosoma X que porta un gen normal es fertilizado, dará por resultado un hijo o una hija normal. Con cada embarazo, una portadora tiene las mismas posibilidades de tener un hijo normal o uno con hemofilia, o una hija normal o una portadora. En concordancia con la hipótesis de Lyon sobre la inactivación del cromosoma X. De acuerdo con esta hipótesis, en la fase temprana del desarrollo de la mórula de un embarazo femenino, uno de los dos cromosomas X en cada núcleo es elegido al azar para permanecer funcional, mientras que el otro se vuelve inactivo (se observa como el cuerpo denso de Barr en el borde del núcleo). A partir de ese momento, el mismo cromosoma X permanece funcional en todas las células hijas. Debido a que la inactivación del cromosoma X es aleatoria, en una mujer promedio, posiblemente el cromosoma X paterno será funcional en la mitad de las células somáticas y el cromosoma X materno en la otra mitad. En una portadora, un cromosoma X porta el gen mutante y si ese cromosoma X es funcional en la mitad de sus células somáticas, entonces esas células no pueden producir FVIII; es probable que el nivel plasmático de FVIII sea la mitad del de una mujer normal.

Sin embargo, pueden ocurrir desviaciones. En ocasiones, la inactivación del cromosoma X favorece a un cromosoma sobre el otro, probablemente por casualidad. Por otro lado, algunas células de la mórula pueden duplicarse mejor que otras, causando el predominio de sus cromosomas X. Si el cromosoma con el gen mutante del FVIII permanece funcional en la mayoría de las células, entonces la mujer tendrá un nivel de actividad bajo del FVIII; mientras que si el cromosoma con el gen normal del FVIII permanece funcional en la mayoría de las células, la mujer tendrá un nivel de actividad normal del FVIII. ⁵

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico preciso es importante e indispensable para el tratamiento eficaz. Debe sospecharse hemofilia en pacientes que presentan una historia clínica de:

- Propensión a hematomas durante la niñez temprana;
- Hemorragias espontáneas (particularmente en articulaciones y tejidos blandos); y
- Hemorragia excesiva posterior a traumatismo o cirugía.

Si bien generalmente el historial de hemorragias abarca toda la vida, algunos niños con hemofilia severa podrían no presentar síntomas de hemorragias sino hasta después del primer año de edad o posteriormente, cuando empiezan a caminar y explorar su mundo. Los pacientes con hemofilia leve podrían no presentar hemorragias excesivas a menos que sufran un traumatismo o cirugía.

Usualmente se obtiene un historial familiar de hemorragias. La hemofilia por lo general afecta a los varones del lado materno. No obstante, los genes tanto del FVIII como del FIX son proclives a nuevas mutaciones, y casi un tercio de todos los pacientes pudiera no tener una historia familiar con estos trastornos.

Las pruebas de detección señalarán un tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado (TTPA) en casos graves y moderados, aunque podrían no señalar prolongación en algunos casos de hemofilia leve. El diagnóstico definitivo depende de la cuantificación del factor para demostrar la deficiencia de FVIII ó FIX.⁵

CUADRO CLÍNICO

La gravedad de las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia generalmente está correlacionada con el nivel de factor de coagulación.¹

Gravedad	Nivel de factor de coagulación % de actividad (UI/ml)	Episodios hemorrágicos
Severa	1% (<0.01)	Hemorragias espontáneas, principalmente en articulaciones y músculos.
Moderada	1%/5% (0.01/0.05)	Hemorragias espontáneas ocasionales. Hemorragias graves con traumatismos, cirugía.
Leve	5%-40% (0.05-0.40)	Hemorragia grave con traumatismo o cirugía importantes.

Los pacientes con hemofilia severa tienden a presentar hemorragias frecuentes ante un traumatismo mínimo o no reconocido, especialmente en las articulaciones mayores de extremidades (rodillas, tobillos y codos) y, en menor

grado, en caderas y hombros y músculos grandes. Los traumatismos causan moretones o hemorragia de las mucosas. Los pacientes con hemofilia moderada presentan hemorragias en zonas similares, ante traumas moderados. Los pacientes con hemofilia leve presentan hemorragias ante un trauma severo. Todos los pacientes con hemofilia pueden presentar hemorragias importantes durante y después de intervenciones quirúrgicas, incluyendo extracciones dentales.^{3,6}

El FVIII participa en la activación del factor X (FX) para formar un coágulo de fibrina. En general, su función se mide mediante la prueba de actividad del FVIII que culmina con la formación de bandas de fibrina (en una prueba menos común usando reactivos cromogénicos, la culminación es la formación de FX activado). En pruebas inmunológicas, anticuerpos específicos también pueden detectar la molécula.

Los niveles de Ag:FVIII pueden rebasar los niveles de actividad del FVIII en algunos pacientes con hemofilia leve o moderada que producen una molécula disfuncional. No se ha determinado el lugar de síntesis del FVIII. El FVIII circula ligado al factor von Willebrand (FvW), el cual estabiliza al primero.

Después de la exposición a FVIII exógeno pueden desarrollarse anticuerpos inhibidores. La frecuencia en el caso de hemofilia A severa es de cerca del 20% y es mucho menor en casos de hemofilia moderada.³

TRATAMIENTO

Los principios generales de la atención para el tratamiento de la hemofilia incluyen los siguientes:

- El objetivo debe ser la prevención de hemorragias.
- Las hemorragias agudas deben recibir tratamiento precoz (dentro de las primeras dos horas, en la medida de lo posible).
- La terapia en el hogar sólo debe utilizarse para el tratamiento de episodios hemorrágicos leves/moderados.
- Todas las hemorragias graves deben recibir tratamiento en un entorno clínico u hospitalario.
- Deben administrarse concentrados de reemplazo de factor de coagulación o desmopresina a fin de lograr niveles de factor adecuados antes de cualquier procedimiento invasor.
- En la medida de lo posible, los pacientes deben evitar traumatismos, modificando su estilo de vida.
- Debe recomendarse a los pacientes evitar el uso de medicamentos que afectan la función plaquetaria, particularmente ácido acetilsalicílico (AAS) y medicamentos anti-inflamatorios no esteroides (AINE), excepto ciertos inhibidores COX-2. El uso analgésico de paracetamol/ acetaminofén constituye una alternativa segura.
- Deben evitarse inyecciones intramusculares, flebotomías difíciles y punciones arteriales.
- Debe fomentarse el ejercicio cotidiano a fin de desarrollar músculos fuertes, proteger articulaciones y mejorar la condición física.

- Deben evitarse los deportes de contacto y fomentarse la natación y el ciclismo, con el equipo adecuado.

Tratamiento de hemorragias

- Durante un episodio hemorrágico agudo, debe realizarse una evaluación a fin de determinar el lugar de la hemorragia y debe administrarse tratamiento precoz.
- Los pacientes por lo general reconocen los primeros síntomas de una hemorragia, aun antes de la manifestación de señales físicas; con frecuencia tienen una sensación de cosquilleo o “aura”. El tratamiento en este momento detendrá la hemorragia de manera precoz, lo que resultará en menor daño tisular y menor uso de concentrados de factor de coagulación.⁷
- Todos los pacientes deben llevar consigo identificación fácilmente accesible que indique tipo de padecimiento, gravedad, presencia de inhibidores, tipo de tratamiento usado y datos para comunicarse con el médico/clínica que lo atiende. Esto facilitará el tratamiento en caso de emergencia y evitará investigaciones innecesarias antes de poder administrar tratamiento.
- En episodios hemorrágicos graves, especialmente en cabeza, cuello, tórax y regiones abdominales y gastrointestinales, los cuales podrían poner en peligro la vida, el tratamiento debe iniciarse de inmediato, aun antes de completar la evaluación.
- Si la hemorragia no cesa a pesar del tratamiento adecuado, deberá vigilarse el nivel de factor de coagulación y verificarse la presencia de inhibidores, si dicho nivel fuera inesperadamente bajo.

- En pacientes con hemofilia A de leve a moderada, la administración de desmopresina (DDAVP) puede elevar el FVIII a niveles suficientes (de 2 a 8 veces los niveles basales).^{8, 9, 10, 11}

Tratamiento coadyuvante de la hemofilia:

Las siguientes estrategias de tratamiento son importantes, particularmente donde los concentrados de factor de coagulación son limitados o no están disponibles y podrían disminuir la cantidad de productos de tratamiento requerida.

- La terapia RHCE (reposo, hielo, compresión y elevación) constituye un importante tratamiento coadyuvante para hemorragias musculares y articulares, aunada al incremento de los niveles de factor con concentrados de factor de coagulación o desmopresina, en casos de hemofilia A leve. Los músculos y articulaciones que presentan la hemorragia pueden mantenerse en reposo mediante cabestrillos, yeso o el uso de muletas o silla de ruedas. La aplicación de paquetes fríos o de hielo es útil para disminuir la inflamación, pero el hielo deberá aplicarse envuelto en una toalla y no directamente sobre la piel. Se recomienda la aplicación de hielo durante 20 minutos, cada cuatro a seis horas, hasta que cedan la inflamación y el dolor.

- Los medicamentos antifibrinolíticos (por ejemplo, ácido tranexámico, ácido aminocaproico) administrados durante cinco a diez días son eficaces como tratamiento coadyuvante para hemorragias en mucosas (por ejemplo, epistaxis, hemorragia bucal) y ayudan a disminuir el uso de productos coagulantes en extracciones dentales. Estos medicamentos deben evitarse en caso de hemorragia renal ya que coágulos no disueltos en pelvis renal y uréteres podrían comportarse como cálculos, ocasionando cólico ureteral y nefropatía oclusiva. Los

medicamentos antifibrinolíticos no deben administrarse junto con concentrados de complejo de protrombina activados o no activados debido a posibles complicaciones trombóticas.

- Algunos inhibidores COX-2 pueden usarse con prudencia para inflamaciones articulares posteriores a una hemorragia aguda y en casos de artritis crónica.²

PROFILAXIS proviene de una palabra griega, *prophulaktikos*. Prescripción de medicamentos o una acción, tendientes a prevenir una enfermedad u otro tipo situación desafortunada.^{12, 13}

La profilaxis de hemofilia consiste en la administración de factores de coagulación a intervalos regulares a fin de evitar hemorragias y debe ser el objetivo de todos los programas para el cuidado de la hemofilia hasta que haya una cura disponible^{14, 15}. Así mismo en el Grupo Pediátrico Europeo para el manejo de Hemofilia en el año de 1998 (septiembre 17-19) se realizó la clasificación de profilaxis primaria y secundaria, donde la primera se realizará antes de que el paciente presente daño articular o sangrado grave como es la hemorragia intracraneal; y la segunda se realiza cuando ya existe daño articular y la principal utilidad es disminuir el número de eventos hemorrágicos sobre la articulación diana afectada, y su degeneración.^{16, 17}

Régimen	Definición
Profilaxis primaria A primer sangrado	Inicia el tratamiento continuo* a largo plazo: después de la primera hemartrosis y antes de los 2 años de edad
Profilaxis primaria B por edad	Antes de los 2 años de edad, en ausencia de hemartrosis clínicamente evidente
Profilaxis secundaria A	Tratamiento continuo* a largo plazo, que no cumple completamente los criterios para profilaxis primaria, por ejemplo inicio después de dos o más hemartrosis o después de los 2 años de edad
Profilaxis secundaria B (profilaxis a corto plazo)	Tratamiento regular intermitente(corto plazo), generalmente iniciado por sangrados frecuentes
Terapia a demanda	El tratamiento administrado cuando presenta un episodio de sangrado

*Al menos 46 semanas al año, con el tratamiento de 52 semanas al año hasta la edad adulta. ¹³

- La práctica de la profilaxis primaria se concibió a partir de la observación de que pacientes con hemofilia moderada y nivel de factor de coagulación > 1% rara vez padecen hemorragias espontáneas y tienen mucho mejor preservación de la función articular. El reemplazo profiláctico del factor de coagulación ha demostrado ser útil aun cuando los niveles de factor no se mantienen por arriba del 1% durante todo el tiempo. ^{18,19,20}

- En pacientes con hemorragias repetidas, particularmente en articulaciones específicas (articulaciones diana), la profilaxis secundaria a corto plazo durante cuatro a ocho semanas puede utilizarse para interrumpir el ciclo hemorrágico. Esto puede combinarse con fisioterapia intensiva o sinoviórtesis. Los datos relacionados con la profilaxis secundaria, son limitados especialmente en la población de hemofilia adolescentes/adultos. El objetivo (en cualquier momento que inicie) es evitar o retrasar la progresión de la artropatía. Mientras más temprano será mejor calidad de vida. ^{5, 6, 14, 21}

La administración profiláctica de concentrados de factor de coagulación es recomendable antes de participar en actividades con alto riesgo de lesiones, a fin de evitar hemorragias.

Actualmente, el protocolo de profilaxis más comúnmente sugerido es la infusión de 25 a 40 UI/kg de factor de coagulación deficiente, tres veces por semana para quienes padecen hemofilia A y dos veces por semana para quienes padecen hemofilia B. No obstante, debe reconocerse que se siguen muchos protocolos de profilaxis diferentes, aun dentro de un mismo país, y que todavía queda por definir

el régimen ideal. Actualmente se evalúan diversos protocolos de profilaxis con terapia de reemplazo de factor.^{17, 22}

El factor VIII liofilizado actualmente se elabora de la siguiente manera: consiste en dos moléculas (FVIII y Factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. El Factor VIII es responsable de la actividad coaguladora, como un cofactor del Factor IX, en donde acelera la conversión al Factor X, y éste al Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina, y la trombina entonces convierte el fibrinógeno en fibrina, y entonces se forma el coágulo (ver anexo 3).

En la literatura y publicaciones médicas se tienen reportes médicos solamente de pacientes adultos en profilaxis, se menciona que la hemartrosis es la complicación de la hemofilia severa que lleva a precipitar mayor daño físico, psicosocial y económico. Se realizó una comparación de los efectos de la profilaxis secundaria con la demanda de factor VIII recombinante en la terapia de hemofilia A severa. Se realizó un estudio abierto donde se incluyeron pacientes entre 30 y 40 años de edad con factor VIII deficiente menor al 1%; y que utilizaban factor VIII como tratamiento en eventos hemorrágicos. Se realizó una comparación de la demanda por 6 meses y posteriormente se realizó seguimiento profiláctico por 7 meses a dosis de 20-40 UI/kg. Se buscó la disminución del número de hemartrosis. Cabe mencionar que la muestra de pacientes de forma inicial fue de 20, terminando el estudio solamente 19, de los cuales 16 presentaban afección articular diana. El resultado es significativo con una $p < 0.0001$ con un decremento a cero del número de hemartrosis¹⁵, pero todos con afección articular en el momento del inicio del estudio.

En el caso de pacientes pediátricos, dicho régimen a menudo (pero no siempre) requiere la inserción de un dispositivo de acceso venoso que debe mantenerse escrupulosamente limpio a fin de evitar complicaciones infecciosas y que debe lavarse adecuadamente después de cada administración para prevenir la formación de coágulos en el catéter. Los riesgos y morbilidad relacionados con tales dispositivos deben valorarse en comparación con las ventajas del inicio de la profilaxis a una edad temprana.^{13, 22}

La profilaxis primaria, como se practica en la actualidad, constituye un tratamiento oneroso y sólo puede realizarse si se dedican considerables recursos al cuidado de la hemofilia, como ocurre en países desarrollados, o con unos cuantos pacientes que pueden permitírsela en países en vías de desarrollo. Sin embargo, se ha demostrado que la profilaxis disminuye las hemorragias articulares, preserva la función articular y mejora la calidad de vida. Por lo tanto, es rentable a largo plazo porque elimina los altos costos relacionados con el tratamiento subsiguiente de articulaciones dañadas^{23, 24}.

Se carece de información en pacientes pediátricos con tratamiento profiláctico en la República Mexicana por lo que se requieren estudios de rentabilidad para identificar dosis mínimas a fin de reducir el costo de la atención y permitir el acceso a la profilaxis en más lugares del mundo.^{1, 25, 26}

Tratamiento ante la aparición de inhibidores

Cuando un inhibidor se detecta por primera vez, si el título es bajo, los pacientes pueden seguir respondiendo a FVIII reemplazo con un cambio mínimo en la dosis de FVIII. Tales inhibidores de bajo título pueden ser observados, y resolver de manera espontánea. Por encima de aproximadamente 5 UB / mL,

hace el tratamiento de sustitución FVIII ineficaces y el tratamiento de episodios de sangrado requiere un bypass del factor de coagulación deficiente. En la actualidad los agentes disponibles incluyen el factor VII activado recombinante y FEIBA VH. rFVIIa se produce utilizando células renales de hámster (BHK) las células que expresan el factor humano clonado VII gen. El rFVIIa facilita la hemostasia al activar el factor X directamente en la superficie de la plaqueta de este modo evitar el FVIII ^{27, 28}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemofilia A es una coagulopatía hereditaria que presenta como principal morbilidad hemartrosis frecuentes, las cuales condicionan secuelas articulares que llevan a discapacidad, dependencia económica deteriorando la calidad de vida de estos pacientes.

EL HMI ISSEMYM es un importante centro de referencia para pacientes con padecimientos hematológicos y hasta antes del 2007 la única alternativa era el tratamiento bajo el sistema de dosis-requerimiento con liofilizado de factor VIII y a falta de éste, administración de crioprecipitados.

En pacientes hemofílicos adultos se ha utilizado con éxito el sistema de profilaxis de hemartrosis; los reportes disponibles mencionan disminución significativa en el número de éstas y por consiguiente de las secuelas a nivel articular lo cual induce una mejor calidad de vida e integración del paciente a la vida económicamente activa, sin embargo esta alternativa terapéutica no está aun bien descrita en paciente pediátricos en la literatura internacional y en México no existen reportes de la experiencia en este tipo de alteranativa terapéutica.

Por lo tanto, el presente proyecto pretende responder a la siguiente pregunta.

Pregunta de Investigacion:

¿Es eficaz el tratamiento con factor VIII liofilizado en la profilaxis de hemartrosis en pacientes pediátricos con hemofilia A del hospital materno infantil del ISSEMyM?

JUSTIFICACIONES

CIENTIFICO-ACADEMICA

Es de vital importancia generar conocimiento científico y experiencia institucional que conlleve a la elevación de la calidad de los servicios de salud. El demostrar la efectividad del liofilizado del factor VIII en la profilaxis de hemartrosis en pacientes pediátricos con hemofilia A mediante la disminución del número de eventos de hemartrosis hasta en un 50%, permitirá establecer alternativas terapéuticas institucionales que nos permitan disminuir la morbilidad y el número de secuelas de la enfermedad a corto, mediano y a largo plazo.

POLITICO-ADMINISTRATIVO

El evaluar la eficacia del liofilizado de factor VIII en la profilaxis de hemartrosis en pacientes hemofílicos nos permitirá establecer pautas terapéuticas encaminadas a abatir de manera significativa los costos del tratamiento de las complicaciones propias de la enfermedad. Al disminuir la incidencia de estas complicaciones, se disminuye el número y la gravedad de las secuelas ofreciéndose una mejor calidad de vida, lográndose reintegrar al paciente a la sociedad. Por lo que consideramos que los resultados de este proyecto podrán contribuir a la optimización de los recursos institucionales.

HIPÓTESIS

El liofilizado de factor VIII es eficaz en la profilaxis de hemartrosis en pacientes pediátricos con hemofilia A del hospital materno infantil del ISSEMyM.

HIPÓTESIS NULA

El liofilizado de factor VIII no es eficaz en la profilaxis de hemartrosis en pacientes pediátricos con hemofilia A del hospital materno infantil del ISSEMyM.

OBJETIVOS

GENERAL

Evaluar la eficacia de la profilaxis de hemartrosis en pacientes pediátricos con hemofilia A con factor VIII liofilizado tratados en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM.

ESPECIFICO

1.- Determinar el número de eventos de hemartrosis en los 6 meses previos al tratamiento profiláctico con factor VIII.

2.- Determinar el número de eventos de hemartrosis en los 6 meses de tratamiento profiláctico con factor VIII.

3.- Identificar si alguno de los factores riesgo para la patología que influyen en la respuesta al tratamiento con liofilizado de factor VIII

-Edad.

-Traumatismos.

-Hemartrosis.

-Actividad física

4.- Determinar los eventos adversos locales y sistémicos relacionados con la administración de factor VIII liofilizado además del principal evento adverso que es la aparición de inhibidores al término del tratamiento establecido

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio descriptivo, prospectivo y cuasiexperimental.

UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes con diagnóstico de hemofilia A que se encuentren en tratamiento profiláctico de hemartrosis en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM de julio de 2008 a diciembre de 2011.

VARIABLES:

Los pacientes que cumplan los criterios de selección serán evaluados para las siguientes variables:

Variable dependiente:

Eficacia de tratamiento que presente menos de 6 eventos hemarrtrósicos.

Variables independientes:

Edad.

Hemartrosis.

Actividad física.

Traumatismos

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
EFICACIA	Es la capacidad de un medicamento y/o especialidad médica para corregir una alteración fisiopatológica o disminuir un determinado signo/síntoma. La eficacia surge de los resultados de estudios clínicos controlados de la utilización terapéutica adecuada a través del tiempo.	SI = Se considerara eficacia si presenta menos de 6 eventos hemorrágicos en el periodo de profilaxis: NO = Se considerara no eficaz si presenta más de 6 eventos hemorrágicos en el periodo de profilaxis	Cualitativa Dicotómica	Nominal
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Se consignara al tiempo de vida del	Cuantitativa Discreta	Intervalo

	de una persona y una fecha determinada.	paciente al momento del inicio del tratamiento.		
SEVERIDAD DE LA HEMOFILIA	Clasificación del paciente según la cantidad de factor deficiente.	Clasificación según la Federación Mundial de Hemofilia, en cuanto a la cantidad de factor deficiente: <ul style="list-style-type: none"> ■ Leve: 5-40% ■ Moderada: 1-5% ■ Grave: menor de 1% 	Cualitativa Ordinal	Ordinal
ACTIVIDAD FÍSICA	Llámesese a realizar algún tipo de esfuerzo que implica la utilización de uno o varios grupos musculares.	Ejercicio relacionado al riesgo de hemartrosis: <ul style="list-style-type: none"> ■ Correr ■ Soccer ■ Salto ■ Bicicleta ■ Otros no tomados en cuenta. 	Cualitativa Nominal	Nominal

HEMARTROSIS	Hemorragia dentro de una articulación cuyo diagnóstico es clínico y corroborado por radiología.	Número total de eventos presentes cada mes durante el periodo de estudio.	CUANTITATIVA Discreta	Intervalo
TRAUMATISMO	Daño físico que condiciones la salida de sangre fuera del sistema vascular.	Presencia o ausencia de eventos en un periodo de tiempo de 30 días que ameriten dosis extra de factor VIII. <ul style="list-style-type: none"> ■ Gingivorragia ■ Epistaxis ■ Hematoma de psoas ■ Hemorragia intracraneana 	CUALITATIVA Nominal	NOMINAL

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se requiere de calcular tamaño de la muestra dado que es un estudio piloto.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Paciente pediátrico con diagnóstico de hemofilia A de cualquier grado de severidad, captado en la consulta externa del servicio de Hematología pediátrica en el hospital Materno Infantil del ISSEMyM, con seguimiento completo de 6 meses bajo tratamiento profiláctico con liofilizado de factor VIII a dosis de 25-40UI/Kg 3 veces por semana.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Paciente pediátrico con diagnóstico de hemofilia A que presente hipersensibilidad (manifestada por la presencia de inhibidores de factor VIII los cuales se presentan antes de cualquier otra reacción de tipo anafiláctica), o artropatía crónica severa que limite la evaluación de la eficacia del tratamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- a) No apego al tratamiento, menor del 80%, pérdida de la derechohabencia, o defunción.

PROCEDIMIENTO o DESARROLLO:

Se revisó a los pacientes hemofílicos A que hayan acudido regularmente al servicio de hematología y se buscaron aquellos que cumplieran con los criterios de selección.

Cabe mencionar que todos los pacientes diagnosticados con hemofilia A son valorados de forma mensual en la consulta de Hematología pediátrica y evaluados para las variables de este estudio habitualmente.

Los resultados de la evaluación de las variables fueron consignados en una hoja de recolección de datos específicamente diseñada para ello (anexo 1)

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el software SPSS versión No. 17.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva:

Para las variables cuantitativas:

Medidas de tendencia central: Media, mediana y moda.

Medidas de dispersión: desviación estándar, rangos, error estándar.

Para las variables cualitativas: Porcentajes.

Estadística inferencial o analítica:

Se realizó estadística inferencial por medio del método de Chi cuadrada.

CONSIDERACIONES ETICAS

El propósito esencial de la investigación científica es generar nuevos conocimientos, encontrar mejores métodos de tratamiento y prevención de las enfermedades para promover el bienestar del ser humano,

Se realizara el presente estudio bajo las normas que dicta:

Ley General de Salud en materia de investigación en México (julio de 1984) y para seguridad de dicha investigación se mencionan los siguientes artículos:

- Capítulo I: artículos 13, 14, 15, 17 18 y 20.
- NOM 168-SSA-I del expediente clínico, ya que se registraron los datos obtenidos en este documento oficial.
- Declaración de Helsinki (1962) por la OMS.
- El consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Medicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza.
- Juramento Hipocratico

ORGANIZACIÓN:

RECURSOS

a) Humanos:

- Investigador.
- Director de Tesis.
- Asesor Metodológico.
- Enfermeras del servicio hemato-oncología.
- Pacientes y familiares

b) Materiales:

- Jeringas
- Factor VIII liofilizado
- Material de curación
- Expediente Clínico.
- Computadora Personal.
- Hoja de recolección de datos.
- Lápices
- Bolígrafo
- Hojas
- Libreta

c) Financieros:

- El Liofilizado de Factor VIII es parte del cuadro básico institucional desde 2002, por lo que no existe conflicto de intereses o gastos extraordinarios para pacientes e institución, sin embargo todo lo relacionado a gastos de impresión, etc, fueron gastos absorbidos en su totalidad por el investigador.

RESULTADOS:

En el hospital materno infantil, en el servicio de hematología, se encuentran en tratamiento de hemofilia 19 pacientes de los cuales fueron evaluables para este estudio 8 pacientes. Cuyas características se muestran en la tabla 1 (articulación diana, edad en los cuales se administró la profilaxis en forma primaria).

El paciente número 4 cursaba con una articulación diana por lo cual se requirió de otras medidas adyuvantes como la aplicación de factor VII (Tabla 1).

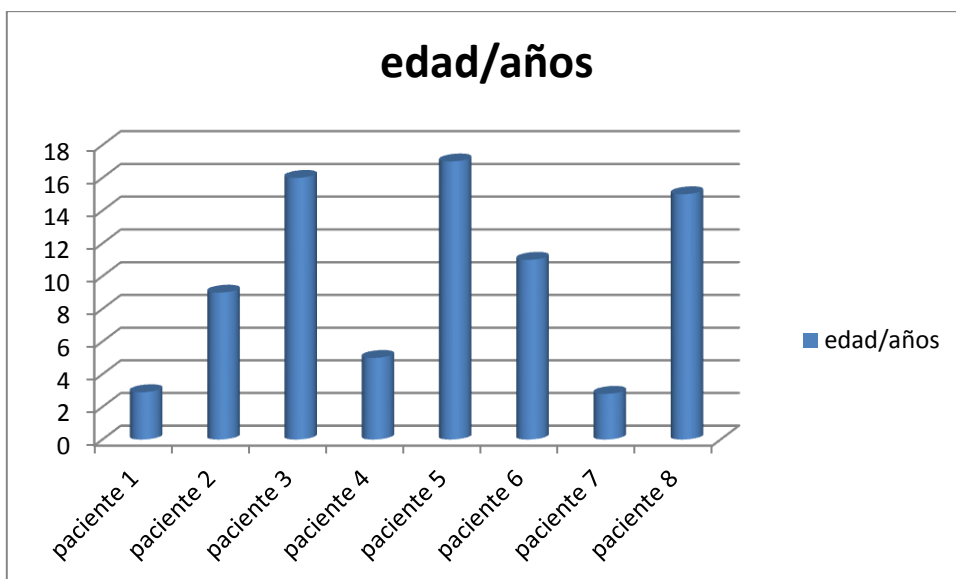
De acuerdo al interrogatorio directo a los pacientes, la actividad física no tuvo relación con respecto al número de hemartrosis. Como tratamiento adyuvante se utilizó hielo y dosis extra de factor VIII.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes en tratamiento profiláctico del HMI ISSEMyM						
PACIENTE	DIAGNÓSTICO (nivel basal del factor)	EDAD	PROFILAXIS (factor administrado)	DOSIS PROMEDIO (número de días por semana)	SEGUIMIENTO	PROMEDIO DE HERMATOSIS AL MES
Paciente 1	Hemofilia A grave (0.8 %)	2ª 9m	Primaria (FVIIIIdp)	35.8 UI/kg (2)	10 meses	No había tenido
Paciente 2	Hemofilia A grave (0.5 %)	9 años	Secundaria (FVIIIIdp)	22.4 UI/kg (3)	7 meses	5
Paciente 3	Hemofilia A grave (<1%)	16 años	Secundaria (FVIIIIdp)	32.7 UI/kg (3)	6 meses	4
Paciente 4	Hemofilia A moderada (4.5%)	5 años	Secundaria (FVIIIr)	165 mcg/kg (3)	7 meses	1
Paciente 5	Hemofilia A moderada (1.7 %)	17 años	Secundaria (FVIIIIdp)	28 UI/kg (3)	7 meses	2
Paciente 6	Hemofilia A moderada (1.4%)	11 años	Secundaria (FVIIIIdp)	23 UI/kg (3)	14 meses	3
Paciente 7	Hemofilia A grave (<1%)	2ª 8m	Primaria (FVIIIIdp)	20.2 UI/kg (3)	12 meses	No había tenido
Paciente 8	Hemofilia B grave (1%)	15 años	Secundaria (FIXdp)	20.2 UI/kg (2)	11 meses	4

Fuente: Archivo clínico del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM

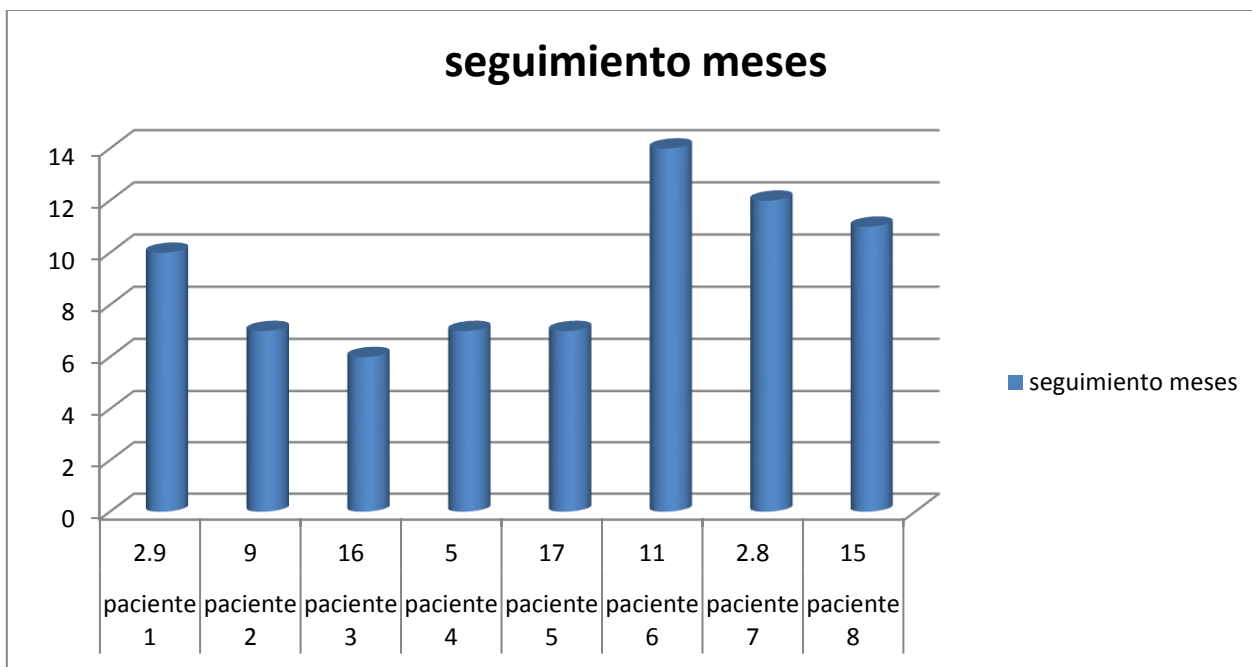
La edad promedio de los pacientes fue de 10 ± 6 años, de los cuales se les dio seguimiento durante un periodo promedio de $9 \text{ meses} \pm 3$. El nivel basal de factor VIII medido en suero antes del tratamiento profiláctico fue de 1.4 UI

TABLA COMPARATIVA POR EDAD.



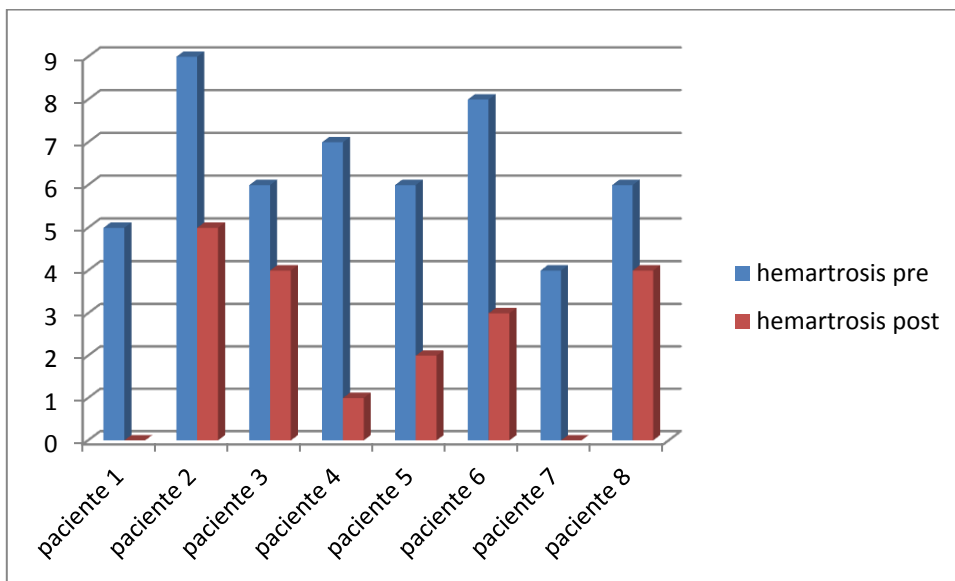
El seguimiento de los pacientes fue durante un periodo promedio de 9 meses \pm 3.

TABLA DE TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE CADA PACIENTE



El promedio de eventos hemorrágicos antes de la aplicación de factor VIII liofilizado fue de 6 ± 3 eventos. La administración intravenosa del factor VIII fue de 25.5 ± 6 UI/Kg. La hemofilia que predominó fue la severa la cual correspondió al 62.5% de los pacientes estudiados

TABLA COMPARATIVA HEMARTROSIS PRE Y POST PROFILAXIS



Los eventos hemorrágicos después de la aplicación del factor VIII disminuyeron considerablemente siendo un promedio de 2 ± 1 , de los cuales dos pacientes no volvieron a presentar dichos eventos durante el periodo del estudio representando el 25% ($p < 0.001$) siendo este estadísticamente significativo. (Tabla 2)

Tabla 2. Comparación de eventos hemorrágicos en los pacientes con hemofilia, antes y después de la aplicación de factor VIII				
	total de eventos	Media de eventos	Desviación Estándar	Valor de p IC 95%
hemartrosis_prev	51	6.375	3.58	$p < 0.001^*$
hemartrosis_post	19	2.375	1.92	2.26-5.73
<i>*T de Student</i>				

Fuente: Archivo clínico del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM

DISCUSIÓN

La hemofilia es la coagulopatía más frecuente que se atiende en nuestro hospital, que es hospital de referencia. Si bien es rara consideramos que existe un número importante de pacientes que debemos atender, (enfermedad incurable hereditaria alta morbilidad, gran número de secuelas y discapacidad lo cual conlleva al consumo excesivo de recursos institucionales¹.

Si bien el concepto de profilaxis aparece en 1980, las dificultades para obtener el factor VIII por el costo institucional que representa, hacen que esta no sea una práctica común en nuestro medio, pero los beneficios a largo plazo y la reactivación del paciente a la sociedad económicamente activa representa el beneficio más importante de este^{14,16,17}.

Los datos disponibles reportan que el uso profiláctico disminuye el número de hemartrosis y sus consiguientes secuelas y discapacidad.

En niños no es una práctica común en la mayoría de las instituciones, pero durante la realización de este estudio se observó que los pacientes tienen una disminución real en el número de hemartrosis. Si bien la presencia de estas depende de otras situaciones que quizás no se puedan controlar del todo, si es posible mejorar la calidad de vida mediante la administración de factor VIII liofilizado como profilaxis²⁰

Se requiere de ensayos clínicos controlados que incluyan la profilaxis en diferentes dosis, intervalos y periodos mayores de observación, los cuales seguramente tendrán resultados positivos

CONCLUSIONES

Los eventos hemarrágicos en los pacientes pediátricos hemofílicos estudiados en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM disminuyeron en un 40% siendo este eficaz, y pudiese ser considerado como tratamiento para pacientes con esta patología.

El número de eventos hemarrágicos previos al tratamiento profiláctico fue de 6 ± 3 disminuyendo considerablemente después de la administración del factor VIII, presentándose dichos eventos en un promedio de 2 ± 1 .

A pesar de que la muestra de pacientes es pequeña, se ve una relación de menor edad con tratamiento profiláctico menor número de eventos hemarrágicos presentes.

Los pacientes que tienen mayor edad suelen presentar mayor número de eventos adversos dado que no cumplen las medidas higiénicas para su protección, pese a esto la administración del factor VIII liofilizado disminuye el riesgo de un sangrado grave.

Este trabajo servirá como base para futuras investigaciones ayudando a la búsqueda de inhibidores contra el factor VIII liofilizado siendo benéfico para este tipo de pacientes dado los costos elevados que se tienen para esta patología si se tratara con factor VII o IX, o las secuelas por discapacidad en edades adultas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montgomery R, Cox J, Di Paola J. Chapter 30 Hemophilia and von Willebrand Disease. En: Nathan D, Orkin S, Look A, et al. Hematology of infancy and Childhood, 7th ed. USA. Saunders. 2009; p 1488.
2. Directrices para el tratamiento de la hemofilia. Federación mundial de hemofilia 2008.
3. K. NAGEL, I. WALKER, K. DECKER, A. K.C. CHAN and M. K. PAI. Comparing bleed frequency and factor concentrate use between haemophilia A and B patients, Haemophilia (2011), 1–3.
4. Nilsson IM. Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. Journal of Internal Medicine 1992; 232: 25-32
5. Trastornos hereditarios de los factores de coagulación y su manejo. Federación Mundial de Hemofilia 2008
6. L. M. Aledort. R. H. Hashmeyer,* H. Pettersson and The Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. Journal of Internal Medicine 1994; 236: 391-399
7. Michael Richards, Michael Williams, Elizabeth Chalmers, Ri Liesner, Peter Collins, Vicky Vidler and John Hanley. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor

- VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology* 2010, 149, 498–507.
8. S. Donadel-Claeyssen. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia* (2006), 12, 124–127.
 9. Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D., Brenda Riske, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kilcoyne, M.D., et al. Profilaxis frente al tratamiento a demanda para prevenir la artropatía en niños con hemofilia severa. *N Engl J Med* 2007;357:535-44.
 10. Marilyn J. Manco-Johnson, Thomas C. Abshire, Amy D. Shapiro, Brenda Riske, Michele R. Hacker, Ray Kilcoyne, et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44.
 11. W. Miesbach, S. Alesci, S. Krekeler and E. Seifried. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia* (2009), 15, 894–899.
 12. Blanchette V.S. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010,16 (Suppl 5);181-188.
 13. Antonio Coppola, Mirko Di Capua, Ciro de Simone. Primary Prophylaxis in children with Haemophilia. *Blood Transfus* 2008; 6(supple 2): s4-s11.
 14. M. Carcao, H. Chambost and R. Ljung. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia* (2010), 16 (Suppl. 2), 4–9.

15. P. Collins, A. Faradji, M. Morfini, M. M. Enriquez and L. Schwartz. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008; 8: 83–89.
16. Antonio Coppola, Massimo Franchini, Annarita Tagliaferri. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost* 2009; 101: 674–681.
17. Antonio Coppola, Mirko Di Capua, Ciro de Simone. Primary Prophylaxis in children with Haemophilia. *Blood Transfus* 2008; 6(suppl 2): s4-s11.
18. E. Berntorp, J. Astermark, S. Bjorkman, V. S. Blanchette, K. Fischer, P. L. F. Giangrande, A. Gringeri, R. C. Ljung, M. J. Manco-Johnson, M. Morfini, R. F. Kilcoyne, P. Petrini, E. C. Rodriguez-Merchan, W. Schramm, A. Shapiro, H. M. Van Den Berg and C. Hart. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* (2003), 9, (Suppl. 1), 1–4.
19. E. Berntorp, P. De Moerloose and R. C. R. Ljung. The role of prophylaxis in bleeding disorders. *Haemophilia* (2010), 16 (Suppl. 5), 189–193.
20. Pier Mannuccio Mannucci. Prophylaxis in congenital coagulations disorders: past, present and future. *Blood transfus* 2008; 6 (suppl 2): s1-s3.
21. Elena Santagostino, Maria E. Mancuso. Barriers to primary prophylaxis in haemophilic children: the issue of the venous access. *Blood transfuse*, 2008; 6 (suppl 2): s12-s16.
22. W.-S. Liou, T.-C. Tu, S.-N. Cheng, T.-Y. Chou, C.-F. Lee, T.-K. Lin, M.-I. Chung and T. -M. Cham. Secondary prophylaxis treatment versus on-

- demand treatment for patients with severe haemophilia A: comparisons of cost and outcomes in Taiwan. *Haemophilia* (2011), 17, 45–54
23. C. E. WALSH and L. A. VALENTINO, Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: results of a US survey of attitudes and practices. *Haemophilia* (2009), 15, 1014–1021.
 24. Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D., Brenda Riske, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kilcoyne, M.D., et al. Profilaxis frente al tratamiento a demanda para prevenir la artropatía en niños con hemofilia severa *N Engl J Med* 2007;357:535-44.
 25. Annarita Tagliaferri, Caterina Di Perna, Gianna Franca Rivolta, Secondary Prophylaxis in adolescent and adult haemophiliacs. *Blood Transfus*, 2008; 6 (suppl 2): S17-s20.
 26. R. WU, K.-H. LUKE, M.-C. POON, X. WU, N. ZHANG, L. ZHAO, Y. SU and J. ZHANG. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *Haemophilia* (2011), 17, 70–74
 27. Saulius Butenas, Kathleen E. Brummel, Sara G. Paradis, Kenneth G. Mann. Influence of Factor VIIa and Phospholipids on Coagulation in “Acquired” Hemophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:123-129.
 28. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood journal* 2009

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: "EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON FACTOR VIII
LIOFILIZADO EN LA PROFILAXIS DE HEMARTROSIS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DEL
ISSEMyM"

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

La hemofilia A es una enfermedad hereditaria, caracterizada por la deficiencia de factor VIII de la coagulación, y que presenta como principal morbilidad el sangrado a nivel articular (hemartrosis) y sangrados graves los cuales condicionan elevados costos institucionales, mala calidad de vida, y dificultad para incorporarse a la población económicamente activa en la edad adulta.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO:

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos evaluar si el medicamento es útil y seguro para Evaluar la eficacia de la profilaxis de hemartrosis en pacientes pediátricos con hemofilia A con factor VIII liofilizado.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO:

Se ofrece el tratamiento más actual disponible hasta la fecha, el cual se encuentra dentro del cuadro básico de la institución.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse con el conocimiento obtenido.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas relacionadas con el padecimiento hematológico de base con el que cuenta, así como acerca del tratamiento llevado y complicaciones asociadas al mismo, posteriormente se administrará el Octanate ® 3 veces por semana. Durante el tratamiento se vigilará estrechamente la función de sus órganos y sistemas, así como medición de inhibidores de factor VIII que pudiesen aparecer durante la administración de dicho tratamiento.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO:

Hasta la fecha se han descrito efectos adversos relacionados con el uso de Octanate ® como reacciones alérgicas o anafilaxia sin embargo estos efectos adversos son raros. El principal efecto adverso es la aparición de inhibidores contra el factor VIII liofilizado. En caso de que usted desarrolle algún efecto

adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

6. ACLARACIONES:

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, - aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio. Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procede a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo:

Investigador principal:

Sede donde se realizará el estudio:

Nombre del participante:

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

c.c.p. El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)

ANEXO 3

OCTAPHARMA, S. A. de C. V.

Calzada México Tacuba Núm 1419, Col. Argentina Pte. Del.

Miguel Hidalgo, 11230 México, D.F.

Tel: 5399-3138, 5399-5644, 5399-5732

Fax: 5527-0527

www.octapharma.com.mx

octapharma S.A. de C.V.
Por el uso seguro y óptimo del plasma

OCTANATE

Polvo liofilizado para solución inyectable

FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada frasco ampula con liofilizado contiene:

Factor VIII

antihemofílico

humano 250 U.I. 500 U.I. 1000 U.I.

Proteínas totales □ 5.5 mg □ 11 mg □ 22 mg

Aditivos:

Citrato de sodio 14.70 mg 29.40 mg 29.40 mg

Cloruro de sodio	33.00 mg	66.00 mg	66.00 mg
Cloruro de calcio	0.7 mg	1.50 mg	1.50 mg
Glicina	45.00 mg	90.00 mg	90.00 mg
* Fibrinógeno máximo	2.50 mg	5.0 mg	9.0 mg
Polisorbato 80	□□ 0.25 mg	0.5 mg	0.5 mg
Tri n-butilfosfato	□ 0.25 mg	0.05 mg	0.05 mg

Cada frasco con diluyente contiene:

Agua inyectable	5 ml	10 ml	10 ml
-----------------	------	-------	-------

DESCRIPCION

OCTANATE es un concentrado de FVIII de la coagulación humana, de alta pureza, estabilizado con el Factor de von Willebrand, purificado por cromatografía, con doble inactivación viral por el método de solvente/detergente (TNBP/Tween 80) y tratamiento térmico, siendo estos métodos efectivos contra virus envueltos como VIH, hepatitis B, hepatitis C y virus no envueltos como el de la hepatitis A.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con:

- Hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII antihemofílico humano).
- Deficiencia adquirida de Factor VIII antihemofílico humano.
- Hemofilia que ha desarrollado inhibidores contra Factor VIII antihemofílico humano.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El complejo de Factor VIII/FVW consiste en dos moléculas (FVIII y Factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. El Factor VIII es responsable de la actividad coaguladora, como un cofactor del Factor IX, en donde acelera la conversión al Factor X, y

éste al Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina, y la trombina entonces convierte el fibrinógeno en fibrina, y entonces se forma el coágulo.

La función del Factor de von Willebrand es transportar el FVIII al sitio específico de la lesión y lo protege contra la degradación y la activación no deseada.

OCTANATE es estabilizado con el FVW, al igual que en el complejo natural.

CONTRAINDICACIONES

En pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes.

PRECAUCIONES GENERALES

Si ocurren reacciones alérgicas o anafilácticas se deberá suspender su administración inmediatamente, y se aplicará el tratamiento para terapia de shock.

Después de los tratamientos repetidos con concentrados de Factor VIII antihemofílico humano los niveles de inhibidores deberán determinarse en plasma, ya que éstos pueden afectar la respuesta al tratamiento, si el sangrado no se detiene después de la administración del FVIII, se deberá de notificar al médico.

Cuando se administran productos terapéuticos preparados a partir de sangre o plasma humano no puede excluirse completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos.

Para reducir el riesgo de transmisión, se aplican estrictos controles durante la selección de los donadores de sangre y plasma. Así como normas prescritas de fabricación en los centros de recolección de sangre y plasma, laboratorios de análisis y plantas de fraccionamiento. En la actualidad ninguno de los métodos frecuentemente usados para la inactivación/remoción viral son capaces de prevenir la transmisión de parvovirus B19, sin embargo, en OCTANATE se

realizan pruebas de PCR en los Pool's del plasma para eliminar la posibilidad de transmisión de este virus.

Todos los pacientes que reciben productos terapéuticos derivados de la sangre o plasma humano deberán ser vacunados.

No usar en enfermedad de von Willebrand ya que no contiene las cantidades terapéuticas indicadas para esta enfermedad.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

La seguridad de OCTANATE para mujeres embarazadas no se ha establecido, el producto sólo deberá administrarse a embarazadas o en mujeres con periodo de lactancia sólo bajo estricta indicación médica.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En casos raros se han reportado reacciones alérgicas o anafilácticas. Desarrollo de inhibidores contra Factor VIII.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No interacciona con otros medicamentos, este producto no deberá ser mezclado con otro producto medicinal durante su administración.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han realizado.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El producto reconstituido deberá administrarse exclusivamente intravenoso.

La dosificación y la duración de la terapia esta basada en la cantidad de la deficiencia del factor, severidad y localización de la hemorragia, y del curso clínico de la enfermedad.

Una Unidad Internacional (U.I.) de actividad del FVIII es equivalente a la cantidad de FVIII en 1 ml de plasma humano normal. El cálculo para la dosis requerida se basa en que 1UI de FVIII/kg de peso incrementa la actividad de FVIII plasmática de 1.5 a 2% del normal. Para calcular la dosis se requiere determinar la actividad del Factor VIII en plasma y calcular la cantidad que se necesita incrementar.

La dosis requerida se calcula por la siguiente fórmula: **Unidades requeridas = peso corporal (kg) x incremento del Factor VIII requerido % x 0.5.**

Importante: La cantidad administrada y la frecuencia de la aplicación siempre deberá estar orientada a la efectividad clínica de cada paciente, por caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del FVIII no deberá caer por debajo de los niveles de actividad plasmática (en % de lo normal) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede ser usada como guía de dosificación en casos de eventos hemorrágicos o quirúrgicos:

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de FVIII requerido %	Frecuencia de dosis (horas)/duración de la terapia (días)
Hemorragia:		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que la hemorragia se resuelva o se logre sanar.
Hemartrosis más extensa, sangrado de músculo o hematoma	30-60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas, por 3-4 días o más hasta que desaparezca el dolor, o se resuelva la incapacidad.
Hemorragias que ponen en peligro la vida:		
Cirugía de cabeza, hemorragia de garganta, sangrado abdominal severo	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta resolver el problema.
Cirugía:		
Menor: Se incluye extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta cicatrizar.
Mayor: pre y postoperatorio	80-100 pre y postoperatorio	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas, hasta una adecuada cicatrización, continuar la terapia por al menos otros 7 días para mantener la actividad del factor de 30 a 60%.

Bajo ciertas circunstancias, grandes cantidades de FVIII de las calculadas son requeridas, especialmente en la dosis inicial.

En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad del FVIII en plasma) son indispensables.

Para la profilaxis de larga duración contra hemorragias en pacientes con hemofilia A severa, la dosis de 10 a 50 U.I. de FVIII/kg de peso deberá ser administrada a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, aplicaciones a intervalos cortos con dosis altas pueden ser necesarias.

En hemofílicos con anticuerpos contra FVIII (inhibidores) la terapia específica es necesaria. Se puede adquirir tolerancia inmune por tratamiento con el Factor VIII de la coagulación humana.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existen síntomas reportados de sobredosificación con FVIII de la coagulación, sin embargo se recomienda no exceder la dosificación.

PRESENTACIONES

- 1 frasco vial conteniendo liofilizado 250, 500 ó 1,000 U.I.
- 1 frasco vial con solvente (agua para inyección) 5, 10 y 10 ml.
- 1 aguja doble punta.
- 1 aguja filtrante.
- 1 equipo para infusión.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración entre + 2 a + 8°C. No se congele.

Proteger de la luz.

Si el espacio de refrigeración es pequeño, almacenar solamente el vial del liofilizado en el refrigerador; el equipo y el agua para inyección pueden almacenarse a temperatura ambiente.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Dilúyase con 5 ml de agua inyectable para 250 U.I. y con 10 ml de agua inyectable para 500 U.I. y 1,000 U.I.

La reconstitución debe hacerse en un tiempo no mayor de 10 minutos a temperatura ambiente.

Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante. Deséchese las agujas y el juego para infusión después de su uso.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Hecho en Austria por:

Octapharma Pharmazeutika

Produktionsges m.b.H.

Acondicionado y distribuido en México por:

OCTAPHARMA, S. A. de C. V.

Reg. Núm. 119M94, SSA

DEAR-05330060103397/RM2006