



Ciclo de Metodología Científica II - 2019

Grupo 25

***“Caracterización de niños y adolescentes con hemofilia
asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, período
2016-2018”***

Departamento de Pediatría, Clínica Pediátrica C, Facultad de Medicina, UdelaR.

Departamento de Medicina Transfusional, Centro Hospitalario Pereira Rossell

Estudiantes:

Juan Manuel Jaime

Camila Martínez

Analía Martínez Ríos

Juliana Massud

Keila Mautone

Santiago Medina

Tutores:

Prof. Dr. Gustavo Giachetto

Asist. Dra. Ana Laura Casuriaga

Dr. Felipe Lemos

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen	pag. 2
Abstract	pag. 3
Introducción	pág. 4
Objetivos	pág. 7
Metodología	pág. 8
Resultados	pág. 9
Discusión	pág. 15
Conclusiones	pág. 18
Referencias bibliográficas	pág. 19
Agradecimientos	pág. 20
Anexos	pág. 21

RESUMEN

Introducción: La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria, ligada al cromosoma X, caracterizada por la deficiencia de factores de la coagulación.

El Departamento de Medicina Transfusional (DMT) del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), es el Centro de Referencia Nacional (CRN) que brinda asistencia a los menores de 18 años del país.

Objetivo: Describir las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los menores de 18 años con hemofilia usuarios del DMT - CHPR desde el 1° enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018.

Metodología: Estudio descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron a los menores de 18 años con hemofilia usuarios del DMT - CHPR en el período de estudio. Variables: edad del diagnóstico y circunstancias del mismo, controles pediátricos de rutina, estudios complementarios, complicaciones; frecuencia y motivos de hospitalización y tratamiento. Los datos fueron obtenidos de la base de datos del Servicio. Fue avalado por el Comité de Ética Institucional.

Resultados: Se incluyeron 67 pacientes, 45% procedentes de Montevideo, 85,07% con hemofilia A. Mediana de edad 8 años. El 89,6% presentan hemofilia severa, 4,5% moderada y 5,9% leve. Diagnóstico en el período neonatal: 42% de los pacientes con hemofilia A y 50% con hemofilia B, la mediana de edad al diagnóstico fue 2 meses. El 66,1% presentaba antecedentes maternos conocidos. El 85% de los pacientes tenía vigente el Certificado Esquema de Vacunación. El 91% presentó complicaciones. El 10,44% desarrollaron inhibidores, todos presentaban hemofilia severa.

Conclusiones: En esta serie, predominaron los pacientes con hemofilia A, con enfermedad severa, antecedentes maternos conocidos de coagulopatía, en tratamiento profiláctico con factores de la coagulación. Esta comunicación aporta información valiosa sobre las características de estos pacientes, lo que contribuye a la gestión clínica y a planificar estrategias de mejora de la calidad asistencial.

Palabras clave: Coagulopatías, hemofilia; Pediatría.

ABSTRACT

Introduction: Hemophilia is a hereditary hemorrhagic disease, linked to the X chromosome, characterized by deficiency of coagulation factors.

The “Departamento de Medicina Transfusional” (DMT) of the “Centro Hospitalario Pereira Rossell” (CHPR) is a National Reference Center (CRN) that provides assistance to those under 18 years of age in the country.

Objective: Describe the epidemiological, clinical and evolutionary characteristics of those under 18 with hemophilia users DTM - PRHC from January 1, 2016 to December 31, 2018.

Methods: Descriptive, retrospective study. Children under 18 years with hemophilia who were users of DTM-PRHC were included in the study period. Variables analyzed: age of diagnosis and circumstances thereof, routine pediatric controls, complementary studies, complications; frequency and reasons for hospitalization and treatment. The data was obtained from the Service database.

It was endorsed by the Institutional Ethics Committee.

Results: 67 patients were included, 45% from Montevideo, 85.07% with Hemophilia A. Medium age 8 years. 89.6% have severe hemophilia, 4.5% moderate and 5.9% mild. Diagnosis in the neonatal period: 42% of patients with Hemophilia A and 50% with Hemophilia B, the median age at diagnosis was 2 months. 66.1% had a known maternal history. 85% of the patients had the Vaccination Scheme Certificate in force. 91% presented complications. 10.44% developed inhibitors, all had severe hemophilia.

Conclusions: In this series, predominated patients with hemophilia A, with severe disease, known maternal history of coagulopathy, in prophylactic treatment with coagulation factors. This communication provides valuable information about the characteristics of these patients, which contributes to clinical management and to planning strategies to improve the quality of care.

Keywords: Coagulopathies, Hemophilia; Pediatrics.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria ligada al cromosoma X. Se desarrolla como consecuencia del déficit de factor VIII en hemofilia tipo A o de factor IX en hemofilia tipo B. La hemofilia A es la más frecuente y representa aproximadamente el 85% de los casos. (1) (2)

El término hemofilia fue introducido en el año 1828 por Johann Lukas Schönlein y Friedrich Hopff. En un principio se creyó, y durante años, que era causada por una fragilidad a nivel de los vasos sanguíneos para luego atribuirlo a defectuosidad de las plaquetas. Fue en 1937, cuando Patek y Taylor descubrieron que al agregarle determinada sustancia al plasma, globulina antihemofílica, se corregía el defecto de la coagulación. Además, en 1944 Pavlovsky demostró que la sangre de una persona con hemofilia podía corregir la de otro hemofílico, teniendo deficiencia de diferentes factores. (1) (2)

Presenta una prevalencia a nivel mundial de 1 caso cada 10.000 nacimientos. Sin embargo, se estima que existe subdiagnóstico en hasta un 75% de los casos y solo reciben tratamiento adecuado el 30% de los pacientes. Entre los años 2016 y 2017 aumentó un 6,6% el diagnóstico de hemofilia a nivel mundial, registrándose hasta el 2017 315.423 personas diagnosticadas con trastornos de la coagulación, de las cuales el 62% corresponden a hemofilia: 80-85% hemofilia A, 15% hemofilia B y 4% hemofilia de tipo desconocido o no reportado. (3)

En Uruguay, el número de niños y adultos con diagnóstico de hemofilia informado en el año 2013 es de 236, de los cuales 110 son usuarios de la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE). Se estima que existe un subdiagnóstico de aproximadamente un 25% de los casos. Actualmente, la Asociación de hemofilia del Uruguay está realizando un nuevo censo de la población de pacientes con hemofilia, lo que aportará datos locales actualizados. (3)

La enfermedad está determinada por la presencia de mutaciones del gen del factor VIII (FVIII), en posición Xq28 o del factor IX (FIX) en posición Xq27. Un tercio de las mutaciones aparecen de novo, dando lugar a una mujer portadora o un varón enfermo, en los que no habrá antecedentes familiares, lo que se denomina “hemofilia esporádica”(4) (5) (6)

El diagnóstico de hemofilia se sospecha en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia y/o los que presentan clínica de coagulopatía y se confirma mediante la realización de estudios complementarios. La severidad de las manifestaciones clínicas está determinada por el grado de deficiencia del factor de la coagulación. En base a la dosificación del mismo, se clasifica la enfermedad en severa cuando el factor es menor al 1%, moderada entre 1 y 5% y leve mayor al 5%. (7) (8)

El fenotipo característico de la enfermedad a cualquier edad es la tendencia al sangrado. (9)

En la hemofilia leve, los sangrados suelen aparecer frente a lesiones severas, cirugías o procedimientos invasivos e incluso algunos pacientes pueden no presentar nunca episodios hemorrágicos. Los sangrados articulares en estos pacientes son excepcionales.

Los pacientes con hemofilia moderada pueden presentar sangrados frente a traumatismos menores, siendo los sangrados musculares y articulares más frecuentes en este grupo.

En la hemofilia severa, son características las hemorragias espontáneas y frecuentes que afectan fundamentalmente músculos y articulaciones.

Las formas severas de enfermedad suelen ser diagnosticadas en el periodo neonatal en el 52% de los casos de hemofilia A y en el 68% de los casos de hemofilia B.

Los estudios complementarios que permiten la confirmación diagnóstica son el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPPT) que suele encontrarse prolongado y que corrige con plasma normal y la dosificación de los factores VIII o IX que se encuentran disminuidos.(7) (10).

En pacientes con antecedentes familiares de coagulopatías, se recomienda realizar extracción de sangre del cordón umbilical para dosificar FVIII y/o FIX y evitar punciones venosas periféricas u otros procedimientos invasivos.

Con respecto al abordaje de la enfermedad, el mismo debe ser integral, interdisciplinario y conducido por el médico especialista en medicina transfusional. El tratamiento específico consiste en la administración del factor en déficit a demanda o en régimen de profilaxis de acuerdo a la situación clínica del paciente. Actualmente se utilizan factores derivados plasmáticos del factor VIII o IX y no se dispone en el país de factores recombinantes. (4) (5) (6)

Los pacientes al recibir el factor deficiente el sistema inmune puede reconocerlos como extraños, en tal situación, como mecanismo de defensa se desarrollan anticuerpos neutralizantes, denominados inhibidores. El desarrollo de estos inhibidores resulta en la ineficacia de los factores de la coagulación como tratamiento o profilaxis ante potenciales hemorragias. (11)

La presencia de inhibidores es más común en la hemofilia A y suelen ser anticuerpos del tipo inmunoglobulina G (IgG) del subtipo IgG1 e IgG4. (11)

En Uruguay, la mayor parte de los niños y adolescentes con hemofilia son asistidos en el Departamento de Medicina Transfusional del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR). Este constituye el Centro de Referencia Nacional para los pacientes con coagulopatías de este grupo etario y brinda asistencia a los pacientes usuarios del subsector público del Sistema Nacional Integrado de Salud.

Existen escasas comunicaciones locales que caractericen la población de niños y adolescentes con hemofilia. Conocer las características de estos pacientes permitirá generar insumos para optimizar la utilización de los recursos y planificar estrategias de mejora de la calidad asistencial de esta población. En este marco se plantea la realización del presente estudio de investigación con el objetivo descrito a continuación.

OBJETIVOS

→ **Objetivo general:** Describir las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los menores de 18 años con hemofilia usuarios del Departamento de Medicina Transfusional del CHPR desde el 1° enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018.

→ **Objetivos específicos:**

En los menores de 18 años con hemofilia usuarios del Departamento de Medicina Transfusional del CHPR asistidos entre el 1° enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018, describir

1. Algunas características epidemiológicas
1. Edad y circunstancias al momento del diagnóstico. .
2. Los cuidados de promoción y prevención en salud.
3. Frecuencia y tipo de complicaciones.
4. Tratamiento recibido.

METODOLOGÍA

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Se incluyeron todos los niños y adolescentes menores de 18 años portadores de hemofilia usuarios del Departamento de Medicina Transfusional del CHPR entre el 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre del año 2018.

Los datos fueron obtenidos de la base de datos del Departamento de Medicina Transfusional que centraliza la información de los pacientes. La base de datos fue anonimizada para resguardar la confidencialidad de la información.

La recolección de datos se realizó utilizando una ficha precodificada elaborada por el equipo de investigadores. **Anexo 1**

Se analizaron las siguientes variables: edad al momento del estudio, edad y circunstancias al momento del diagnóstico, procedencia, antecedentes familiares maternos, tipo y severidad de la hemofilia, cumplimiento con controles en salud, vigencia del Certificado Esquema de Vacunación, frecuencia de controles odontológicos, frecuencia de las consultas en el servicio de medicina transfusional, estudios complementarios realizados en los controles, presencia y tipo de complicaciones, desarrollo de inhibidores, frecuencia y causas de admisiones hospitalarias, tratamiento actual, fallecimientos.

Las variables continuas se describieron mediante media, mediana y rango, y las discretas con frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de proporciones se utilizó el test de χ^2 y el test exacto de Fisher, en la comparación de variables se consideró significativo $p < 0,05$.

Para el procesamiento de datos se utilizó el programa estadístico EPI INFO 7.2.

NORMAS ÉTICAS: El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de ética Institucional.

Se resguardó la confidencialidad de los datos en todas las etapas del estudio. **Anexo 2**

RESULTADOS

Durante el período de estudio cumplieron los criterios de inclusión 67 pacientes, 45% (n=30) procedentes de Montevideo. La distribución de los pacientes en cada departamento y en regiones norte o sur del Río Negro se muestra en las **Tabla 1**.

Tabla 1. Caracterización de niños y adolescentes con hemofilia asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, período 2016-2018. Distribución de los pacientes por departamentos (n=67).

Departamento	FA (n)*	FR (%)
Sur del Río Negro		
Montevideo	30	45 %
Colonia	7	10,4 %
Soriano	6	8,9 %
Tacuarembó	4	5,9 %
Canelones	4	5,9 %
Lavalleja	2	3 %
Durazno	2	3 %
Rocha	2	3 %
Maldonado	1	1,5 %
Cerro Largo	1	1,5 %
Norte del Río Negro		
Artigas	4	5,9 %
Rivera	2	3 %
Paysandú	1	1,5%
Sin dato	1	1,5 %
	67	100%

*FA: Frecuencia absoluta. **FR: Frecuencia relativa

El 85,07% (n=57) de los pacientes presentan hemofilia tipo A y el 14,93% hemofilia tipo B.

En cuanto a la edad, la mediana fue 8 años (rango 0,8 - 18 años). Al comparar esta variable con el tipo de hemofilia se obtuvo que los pacientes con hemofilia tipo A tienen una mediana de edad de 9 años y los de hemofilia tipo B de 6 años.

En relación a la severidad de la enfermedad, el 89,6% (n=60) presentan hemofilia severa, el 4,5% (n=3) moderada y 5,9% (n=4) leve. La comparación de la severidad de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de la misma se describe en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Caracterización de niños y adolescentes con hemofilia asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, período 2016-2018. Severidad de la enfermedad de acuerdo a tipo de hemofilia.

	Hemofilia A n, (%)	Hemofilia B n, (%)	p
Leve	4 (7%)	-	NS
Moderada	2 (3,5%)	-	NS
Severa	51 (89,5%)	10 (100%)	NS

NS: no significativo

Con respecto a la edad al momento del diagnóstico, se obtuvieron registros en 58 pacientes. La mediana fue 2 meses con un rango de 0 a 14 años. El diagnóstico de la enfermedad ocurrió en el período neonatal en el 42% (24/57) de los pacientes con hemofilia A y el 50% (5/10) de los pacientes con hemofilia B.

Sobre los antecedentes maternos de hemofilia, se obtuvieron registros en 62 pacientes, el 66,1% (41/62) presentaba antecedentes familiares maternos conocidos, 67% (35/57) de los pacientes con hemofilia A y 60% (6/10) de los pacientes con hemofilia B.

En lo referido a los controles pediátricos de rutina, se obtuvieron registros de 52 pacientes de los cuales el 98% (n=51) tenían controles adecuados en frecuencia.

El Certificado Esquema de Vacunación se encontraba vigente en el 85% (n=57) de los pacientes, en el 15% restante (n=10) no estaba consignado en los registros.

Los controles odontológicos eran adecuados en el 80,6% (n=54) de los pacientes, inadecuados en el 6% (n=4) y no estaban registrados en el 13,4% (n=9).

Con respecto a las complicaciones de la enfermedad, se obtuvieron datos en 66 pacientes de los cuales el 91% (n=60) presentó algún tipo de complicación. Al comparar tipo de hemofilia vs presencia de complicaciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas **Tabla 3**.

Tabla 3. Caracterización de niños y adolescentes con hemofilia asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, período 2016-2018. Presencia de complicaciones vs tipo de hemofilia.

	Hemofilia A n, (%)	Hemofilia B n, (%)	p
Complicaciones SI	51, (89,4%)	9, (90%)	NS
NO	5, (8,7%)	1, (10%)	NS

NS: no significativo

Al analizar la frecuencia de hospitalizaciones se observó que el 34% (n=23) no tuvieron admisiones hospitalarias durante el periodo de estudio, el 61,5% (n=41) presentaron entre 1-3, el 3% (n=2) entre 4-6 y el 1,5% (n=1) más de 6.

Los motivos de hospitalización y sus frecuencias se muestran en **Tabla 4**.

Tabla 4. Caracterización de niños y adolescentes con hemofilia asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, período 2016-2018. Motivos de admisión hospitalaria.

	FA*	FR**
Hematomas de piel y tejidos blandos	19	22,9%
Hemartrosis	11	13,3%
Sangrado de piel y mucosas (con repercusión hematológica)	11	13,3%
Hematoma del músculo psoas ilíaco	5	6 %
Traumatismo de cráneo	6	7,2%
Sangrado Gastrointestinal (con repercusión hematológica severa)	4	5%
Sangrado del Sistema Nervioso Central	3	3,6%
Otros ***	24	28,9%

*FA: frecuencia absoluta/ **FR: frecuencia relativa

*** Incluye: ingreso para realización de estudios imagenológicos, colocación de acceso vascular, inicio de terapia de inducción de tolerancia inmune.

El 10,44% (n=7) de los pacientes desarrollaron inhibidores, todos presentaban hemofilia severa, el 85,71% hemofilia A y el 14,29% hemofilia B. Los pacientes con hemofilia A recibieron tratamiento con inducción de tolerancia inmune (ITI) y los pacientes con hemofilia B frente a episodios hemorrágicos recibieron tratamiento con concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) o Factor VII recombinante activado (rFVII). Las características de estos pacientes se muestran en **Tabla 5**.

Tabla 5. Caracterización de niños y adolescentes con hemofilia asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, período 2016-2018. Características de los pacientes con desarrollo de inhibidores (n=7).

Edad desarrollo de inhibidor (años)	Procedencia	Tipo de hemofilia	Tratamiento
3,05	Montevideo	H.A* severa	ITI*** > 5U.B
4	Artigas	H.A* severa	ITI > 5U.B
0,75	Montevideo	H.A* severa	ITI > 5U.B
1,25	Artigas	H.A* severa	ITI > 5U.B
3,25	Artigas	H.A* severa	ITI > 5U.B
3,41	Montevideo	H.A* severa	ITI > 5U.B
9	Maldonado	H.B** severa	CCPa****

*HA: Hemofilia A, **HB: Hemofilia B, ***ITI: Inducción de Tolerancia Inmune, CCPa: concentrado de complejo protrombínico activado

En lo que respecta al tratamiento recibido, el 20,89% (n=14) recibieron tratamiento a demanda, el 70,16% (n=47) tratamiento profiláctico y en el 8,95% (n=6) no constaban los registros en la base de datos. Al comparar tratamiento instituido vs tipo de hemofilia no se observaron diferencias estadísticamente significativas. El tipo y frecuencia de tratamiento instituido según el tipo de hemofilia se muestran en **Tabla 6**.

Tabla 6. Caracterización de niños y adolescentes con hemofilia asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, período 2016-2018. Tipo de tratamiento según tipo de hemofilia.

Tipo de tratamiento	Hemofilia A		Hemofilia B	
	FA*	FR**	FA*	FR**
A demanda	12	21	2	20
Profiláctico uni-semanal	8	14	2	20
Profiláctico bi-semanal	10	17,5	5	40
Profiláctico tri-semanal	22	38,7	0	10
SR ***	5	8,8	1	10
Total	57		10	

*FA: frecuencia absoluta/ **FR: frecuencia relativa/ ***SR: sin registros

La comparación entre la edad de los pacientes y el tipo de tratamiento que reciben se muestra en la **Tabla 7.**

Tabla 7. Caracterización de niños y adolescentes con hemofilia asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, período 2016-2018.

Tratamiento instituido según edad (n=61)

Edad (años)	Tratamiento a demanda n=14		Tratamiento profiláctico n=47		p
	FA*	FR**	FA*	FR**	
< 2	3	21,4	0	-	<0,05
2-5	5	36	9	19	NS***
5-9	1	7	17	36	<0,05
≥10	5	35,6	21	45	NS

*FA: frecuencia absoluta/ **FR: frecuencia relativa/ ***NS: no significativo

Al analizar los estudios complementarios realizados se destaca que al 100% (n=67) de los pacientes se les realizó hemograma, dosificación del factor VIII y IX y grupo sanguíneo. Al 95% (n=64) se les realizó la búsqueda de inhibidores y serología de enfermedades transmisibles: virus Hepatitis B y C (VHB y VHC), Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Chagas y Virus Linfotrópico de Células T1 y T2 (HTLV-1 y 2).

Con respecto a la frecuencia de los controles realizados en el Servicio de Medicina transfusional del CHPR se destaca que el 33% (n=22) se controla anualmente y el 54% (n=36) semestralmente. La frecuencia de los controles se muestra en **Tabla 8**.

Tabla 8. Caracterización de niños y adolescentes con hemofilia asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, período 2016-2018.

Frecuencia de controles en el Departamento de Medicina Transfusional (DMT)- CHPR.

Frecuencia de controles en el DMT	FR*	FA**
Anual	33%	22
Semestral	54%	36
No asiste	8%	5
Sin registros	5%	4
total	100%	67

No se registraron fallecimientos durante el período de estudio.

DISCUSIÓN

Esta serie de pacientes representa el primer estudio local realizado con el objetivo de caracterizar en forma integral a la población de niños y adolescentes con hemofilia que se asisten en el Centro de Referencia Nacional – CHPR.

Al analizar las características de la población estudiada, se destaca que las frecuencias observadas de pacientes con hemofilia tipo A y B son similares a las comunicadas internacionalmente con franco predominio de hemofilia A. Sin embargo, a diferencia de lo comunicado en la literatura al analizar la severidad de la enfermedad, se destaca un predominio de formas severas. La frecuencia de formas severas observada en esta serie excede la comunicada en la encuesta realizada en el año 2017 por la Federación Mundial de la hemofilia que informa cifras cercanas al 50%. Es probable que la proporción de pacientes con enfermedad severa sea superior dado que se trata de un Centro de Referencia Nacional para esta patología lo que implica que sean derivados pacientes de todo el país y de mayor complejidad. (4) (5) (6)

Un hallazgo a destacar es que la mayoría de los pacientes asistidos en este centro proceden del interior del país y más precisamente de los departamentos al sur del Río Negro. En el año 2013, los datos comunicados en las Guías Prácticas de hemofilia señalaban que la mayoría procedían del área metropolitana. Los datos recabados en este estudio impiden inferir explicaciones para este hallazgo. (4) (5) (6)

Aproximadamente la mitad de los pacientes con hemofilia A o B fueron diagnosticados en el período neonatal, lo que coincide con la literatura al respecto. En los pacientes con antecedentes familiares maternos conocidos arribar al diagnóstico en la etapa neonatal puede resultar más sencillo. A pesar de ello, es importante recordar que aproximadamente un tercio de los pacientes con hemofilia no tienen antecedentes familiares a destacar. Se trata de pacientes con hemofilia esporádica o por mutaciones de novo. Es necesario por tanto, tener un alto índice de sospecha de la enfermedad, fundamentalmente en neonatos aparentemente sanos, sin antecedentes familiares a destacar, que presentan algún episodio de sangrado inusual. (4) (5) (6)

Es fundamental, que independientemente de los controles propios de la enfermedad que se realizan en el Departamento de Medicina Transfusional, los pacientes deben tener un pediatra de referencia y cumplir con los controles periódicos en salud recomendados. Los pediatras tratantes deben estar familiarizados con la enfermedad y los aspectos de prevención y promoción de la salud a jerarquizar en los controles.

En esta serie, si bien un porcentaje elevado tenían frecuencia de controles en salud apropiada, este dato no se pudo evaluar en todos los pacientes por falta de registro.

Este hallazgo, puede ser consecuencia de falta de jerarquización del control pediátrico por los especialistas en medicina transfusional o frecuencia inapropiada de controles pediátricos.

El tipo de información recabada en este estudio impide conocer la causa exacta. Más aún, independientemente de la frecuencia de controles, no se pudo evaluar la calidad de los mismos.

Las recomendaciones actuales tanto internacionales como locales para el abordaje del paciente con hemofilia incluyen el trabajo en equipos interdisciplinarios conducidos por el especialista en medicina transfusional e integrados por pediatra, odontólogo, traumatólogo, fisioterapeuta, licenciado en salud mental entre otros. Es probable que la integración al equipo del servicio de un especialista en pediatría contribuya al adecuado abordaje integral y a la jerarquización de los aspectos pediátricos del control.

En esta serie, una proporción elevada de pacientes tenía el CEV vigente. La vacunación de los pacientes con coagulopatías, requiere de una planificación integral, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad, el tipo y la vía de vacunación sumada al riesgo de hemorragia. En la literatura hay consenso en que las personas con hemofilia deben vacunarse de acuerdo al programa para la población general y la administración de las mismas debe ser por vía subcutánea profunda y no intramuscular.(12)

Los controles odontológicos eran adecuados en la mayoría de los pacientes. Es fundamental destacar la importancia de la salud bucal en estos pacientes mediante la promoción de una correcta higiene con cepillado dos veces al día con cerdas de textura media y una pasta dental con fluoruro adaptada a la edad. Pueden utilizarse de ser necesario aparatos de ortodoncia fijos como removibles siempre asociados a medidas preventivas y terapia de higiene regulares, con la precaución correspondiente que garantice la preservación de la gingiva. Es aconsejable que los procedimientos odontológicos complicados, como la extracción dental sean realizados en un centro de salud con la infraestructura necesaria y en coordinación con el resto del equipo tratante.

Un porcentaje muy elevado de pacientes de esta serie presentó complicaciones hemorrágicas de gravedad variables. Las localizaciones más frecuentes de los sangrados referidos en la literatura son en orden decreciente las hemartrosis (70-80%), los sangrados musculares (10-20%), otros sangrados importantes (5-10%) y las hemorragias intracraneanas (<5%). Los sitios de sangrado que predominaron en esta serie fueron los tejidos blandos y en segundo lugar los articulares.

En lo que respecta al tratamiento, se destaca que la mayoría de los pacientes reciben tratamiento profiláctico. Se define profilaxis al tratamiento con concentrado de factor de la coagulación en forma regular con la finalidad de prevenir las hemorragias. El fundamento de la profilaxis primaria es impedir el daño articular y de la secundaria detener o minimizar este daño. Existen varios esquemas a utilizar, los cuales varían de acuerdo a la frecuencia de sangrado.

Las recomendaciones actuales sugieren el inicio con un régimen progresivo, que se podrá ir aumentando pudiendo realizarse en forma semanal, bi-semanal o tri-semanal. Se postula que el único predictor de bajos requerimientos de tratamiento e incidencia de artropatía después de los veinte años es el inicio precoz de la profilaxis.

El tratamiento sustitutivo puede presentar como complicación el desarrollo de inhibidores. Por este motivo, la detección de los mismos debe ser precoz y deben solicitarse en los períodos de mayor riesgo de aparición. La mayor incidencia de formación de inhibidores ocurre durante los primeros 20 días de exposición al factor. Esto puede vincularse a la administración a demanda o episódica, o tras el inicio de la profilaxis. En esta serie, se solicitó dosificación de inhibidores a casi la totalidad de los pacientes durante los controles en el servicio. Se destaca que la presencia de inhibidores no conlleva un mayor riesgo de sangrados pero si interfiere con el tratamiento de los mismos. La proporción de los pacientes de esta serie con desarrollo de inhibidores es similar a la comunicada internacionalmente así como la edad de aparición en la mayoría de los pacientes. El desarrollo de inhibidores es más frecuente en las formas severas de enfermedad tal como se observó en esta serie. La vigilancia estrecha de la respuesta clínica a cada infusión es importante, y las pruebas de detección de inhibidores deberían realizarse, en la medida de lo posible, ante cualquier indicio de ausencia de respuesta al factor.

Finalmente es importante jerarquizar que la mayoría de los pacientes concurren en forma adecuada a los controles en el servicio de medicina transfusional.

CONCLUSIONES:

En esta serie de pacientes asistidos en el Departamento de Medicina Transfusional, Centro de Referencia Nacional predominaron los pacientes con hemofilia A, con formas severas de enfermedad, con antecedentes familiares conocidos de coagulopatía y bajo tratamiento profiláctico con factores de la coagulación.

La hemofilia es una enfermedad que requiere un abordaje integral, mediante un equipo interdisciplinario lo que será fundamental para lograr una correcta adherencia al tratamiento y a los controles. Es necesario coordinar acciones y desarrollar estrategias asistenciales que contemplen que se trata de una enfermedad crónica, potencialmente grave, que requiere en muchos casos la administración de medicación en forma prolongada, la realización de estudios complementarios y controles en forma frecuente. A esto se suma que las complicaciones hemorrágicas pueden determinar secuelas funcionales y/o hospitalizaciones con el consiguiente ausentismo escolar o laboral lo que impactará en la vida cotidiana del niño y su familia.

Se requiere realizar una intervención que contemple adecuadamente estos aspectos médicos, psicológicos y sociales del paciente y su entorno, teniendo en cuenta que en la actualidad con un seguimiento, profilaxis y tratamiento adecuados la sobrevida de éstos pacientes es similar a la de la población general.

Esta comunicación aporta información valiosa acerca de las características de los pacientes con hemofilia lo que permitirá detectar dificultades o debilidades en el proceso de asistencia y desarrollar estrategias de mejora asistencial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franchini M. Past, present and future of hemophilia: A narrative review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012;7(1):1–9. Available from: http://gateway.proquest.com/openurl?ctx_ver=Z39.88-2004&res_id=xri:pqm&req_dat=xri:pqi:pq_clntid=48421&rft_val_fmt=ori/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&issn=1750-1172&volume=7&issue=1&spage=24%0Ahttp://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7
2. Schramm W. The history of haemophilia - A short review. *Thromb Res* [Internet]. 2014;134:S4–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.020>
3. La IDE, Hemofilia DE, El S. Informe de la Federación Mundial de Hemofilia sobre el sondeo mundial anual, 2017. 2017; Available from: www.wfh.org
4. Nathan DG, Ginsburg D, Orkin SH, Look AT. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 6ª edición. Philadelphia: Saunders; 2003.
5. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric Hematology. 3ª edición. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
6. Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes A. Cervera Bravo*, M.T. Álvarez Román** *Servicio de Pediatría del Hospital de Móstoles, Madrid **Jefe de Sección de Hemostasia. Hospital Universitario La Paz, Madrid *Pediatr Integral* 2016; XX (5): 318–330
7. Boggia. B; Lemos. F; Casuriaga, A; Martínez. F; PADAI. Manejo global del paciente con hemofilia. In: Oficina del libro-FEFMUR, editor. Atención pediátrica Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. Octava edi. Montevideo; 2014.
8. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1).
9. Morosini F, Dalgalarondo A, Mezzano R, Lemos F, Boggia B, Patricia Dall'Orso P. Hemofilias : análisis de consultas en el Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. 2014;85(4):220–5.
10. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Molinari A. Hemophilia Care in the Pediatric Age. *J Clin Med*. 2017;6(5):54.
11. Goudemand J. LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA : INFORMACIÓN BÁSICA. 2018;(7).
12. Santagostino E, Riva A, Cesaro S, Esposito S, Matino D, Mazzucchelli RI, et al. Consensus statements on vaccination in patients with haemophilia—Results from the Italian haemophilia and vaccinations (HEVA) project. *Haemophilia*. 2019;(November 2018):1–12.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue realizado bajo la supervisión del Prof. Dr. Gustavo Giachetto, de la Asist. Dra. Ana Laura Casuriaga y del Dr. Felipe Lemos, a quienes nos gustaría expresar nuestro más sincero agradecimiento por hacer posible la realización de este estudio.

Además, por su paciencia, tiempo y generosidad, queremos agradecer al personal que se desempeña en el Departamento Medicina Transfusional.

ANEXO 1: Ficha de recolección de datos

Identificación paciente	Procedencia	Edad	Tipo de hemofilia	Severidad hemofilia	Edad del diag.	AF maternos

Control pediátrico de rutina	CEV	Controles odontológicos	Presencia de complicaciones	Hemartrosis	Hematoma muscular	Hematoma de de psoas	Sangrado del SNC

Sangrado de riesgo vital	Desarrollo de inhibidores (contra FVIII/FIX)	Otros (especificar)	Complicaciones musculoesqueleticas	Admisiones hospitalarias	Causas de admisiones hospitalarias

Tratamiento actual	Tipo de tratamiento	Presencia de inhibidores	Tratamiento ITI	Tipo de tratamiento ITI	Frecuencia de consultas en el Centro Medicina Transfusio	Estudios complementarios realizados en los controles en el Servicio de Medicina transfusional

ANEXO 2: Aprobación del Comité de Ética de Investigación del CHPR



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Montevideo, 8 de Junio de 2019.

INTEGRANTES

Coordinadora:

Prof. Dra. Gabriela Garrido

Dra. Beatriz Ceruti

Dr. Bruno Cuturi

Dra. Mariana Malet.

Lic. TS. María del Carmen Canavessi

Dra. Olga Larrosa.

Quím. Farm. Fernando Antunez.

Lic. Enf. Scheley Santos.

Prof. Adj. Dr. S. Scasso.

Prof. Adj. Dra. Fernanda Gomez

Lic. Psic. Ruben Garcia.

Secretaria

Obst. Part. Julie Nathalie Canobra
comite.etica.investigacion@gmail.com

Recepción de Protocolos

Dirección General del
Centro Hospitalario Pereira Rossell
7º Piso - Tel/Fax: + (598) 2 707 5224
Br. Artigas 1550 C.P. 11600
direccion.pereirarossell@asse.com.uy
Montevideo - Uruguay

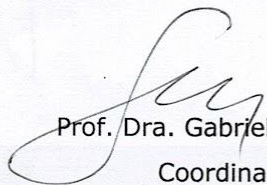
A: Dirección General del Centro
Hospitalario Pereira Rossell
Dra. Victoria Lafluf

De: Integrantes del Comité de
Ética en investigación

Por la presente se deja constancia que el Comité de
Ética en Investigación aprueba el proyecto,
**"CARACTERIZACIÓN DE LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES
CON HEMOFILIA ASISTIDOS EN EL CENTRO DE
REFERENCIA NACIONAL DE MEDICINA
TRANSFUSIONAL, CHPR DESDE EL 1º ENERO 2016 AL
31 DE DICIEMBRE 2018"**. Resp.: Dr. Felipe Lemos, Dra.
Ana Casuriaga. Prof. Dr. Gustavo Giachetto. Grupo 25. Bres.
Juan Jaime, Camila Martinez, Analía Martinez Rios, Juliana
Massud, Kelia Mautone, Santiago Medina.

Sin más, saluda a Ud. muy atentamente,

Comité de Ética en Investigación
Centro Hospitalario Pereira Rossell
Tel/Fax: + (598) 2707 5224
e-mail:comite.etica.investigacion@gmail.com


Prof. Dra. Gabriela Garrido
Coordinadora

Montevideo, 14 de junio de 2019.

De: Dirección General del
Centro Hospitalario Pereira Rossell
Dra. Victoria Lafluf

A: Prof. Dr. Gustavo Giachetto - Dres. Lemos – Casuriaga
Bres. Jaime – Martínez – Martínez Ríos – Massud
Mautone - Medina

Por la presente adjunto a ustedes nota del Comité de Ética en Investigación de este Centro Hospitalario, referente al Proyecto "Características de los niños y adolescentes con hemofilia asistidos en el Centro de referencia nacional de medicina transfusional, CHPR desde el 1º de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018".

Le saluda atentamente,



Dra. Victoria Lafluf
Directora General
Centro Hospitalario Pereira Rossell