



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

FACTORES DE RIESGO NO GENÉTICOS ASOCIADOS A
PRESENCIA DE INHIBIDORES EN PACIENTES HEMOFÍLICOS
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
2020- 2021



PRESENTADO POR
LILIANA LOZADA MEGO

ASESOR
JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

LIMA- PERÚ
2022



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES DE RIESGO NO GENÉTICOS ASOCIADOS A
PRESENCIA DE INHIBIDORES EN PACIENTES HEMOFÍLICOS
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
2020- 2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
LILIANA LOZADA MEGO**

**ASESOR
DR. JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

**LIMA, PERÚ
2022**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	3
1.4.1 Importancia	3
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	4
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definición de términos básicos	21
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1 Formulación	23
3.2 Variables y su definición operacional	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	24
4.1 Diseño metodológico	24
4.2 Diseño muestral	24
4.3 Técnicas de recolección de datos	25
4.4 Procesamiento y análisis de datos	25
4.5 Aspectos éticos	26
CRONOGRAMA	27
PRESUPUESTO	28
FUENTES DE INFORMACIÓN	29
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	
3. Consentimiento informado (cuando corresponda)	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica y hereditaria frecuente causada por deficiencias de factores de coagulación VIII, IX o XI (hemofilia A que puede ser leve, moderada y severa, hemofilia B y C respectivamente) (1). El grado de deficiencia del factor determina la probabilidad y la gravedad de la hemorragia. El uso de factores de coagulación controla esta patología, sin embargo, presenta la importante complicación de generar inhibidores que son anticuerpos dirigidos contra el FVIII, FIX o FXI, que interfieren con la acción del concentrado de factor infundido, haciéndolo ineficaz, lo que implica la necesidad de utilizar agentes hemostáticos alternativos (2).

Datos de la FMS (Federación Mundial de la Hemofilia) indican que la incidencia reportada al año de hemofilia A que es el tipo más común es de 1 caso por cada 5.000-10.000 varones, la incidencia de la hemofilia B es de 1 caso por cada 30000-50000 varones y la de hemofilia C es de 1/1000000, siendo la población más vulnerable la pediátrica y son ellos en donde se diagnostica más frecuentemente la hemofilia (3), la presencia de inhibidores es la complicación más importante de la hemofilia representa entre el 25-35% en la Hemofilia A grave, en 7-10% en la Hemofilia moderada y leve y <5% en la Hemofilia B (4).

En el Perú, en el 2019, se reporta una prevalencia de 1002 personas afectadas con esta patología identificados oficialmente, cuya incidencia es de un caso por cada 10000 habitantes y se presume que solo ha sido identificado en el 30% que la padecen y que el 70% no sabe que la tiene. No se cuenta con reportes de presencia de inhibidores en estos pacientes (5).

Los factores de riesgo asociados a presencia de inhibidores son múltiples y pueden ser genéticos y no genéticos. Entre los no asociados a la genética están la edad, tiempo de exposición al factor, traumatismos, infecciones y dependiente del

concentrado que se va a usar como tipo, régimen, modo de administración, entre otros (1).

El problema radica en que no se conoce exactamente en el medio cómo llevan el tratamiento los pacientes y de ellos, quienes presentan más factores y cuáles son los más asociados a desarrollar inhibidores, aumentando con ello, el fracaso al tratamiento, mayores episodios de sangrado, incremento de la morbimortalidad e incluso la muerte. Al intervenir de manera oportuna, la calidad de vida de estos pacientes, ya que hasta el momento no se puede hablar de curación, pero sí de control de la enfermedad.

La afectación directa que causa esta patología en la esperanza de vida de las personas es considerablemente mayor en los países subdesarrollados como el Perú. En este país no está estandarizado el dosaje de factores y más aún el de los inhibidores, que es la principal complicación en estos pacientes. Ello constituye una desventaja para la esperanza de vida de un 64% en países comparado con un 93 % de aquellos países con ingresos de nivel mediano-alto (6).

Concientizar a la población para disminuir el riesgo de desarrollar esta complicación, debería ser una prioridad, ya que el diagnóstico y más aún el tratamiento, constituyen barreras a las cuales no todos los pacientes tienen acceso. Brindar mejores oportunidades es uno de los pilares más importantes, para preservar la salud y contribuir de manera activa a la sociedad; ya que no afecta solo a los niños, sino a la población de todas las edades ya sea de forma hereditaria o adquirida, lo cual constituye un costo adicional no solo monetario sino también de pérdida de capital humano.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo no genéticos asociados a presencia de inhibidores en pacientes con hemofilia en el HNGAI en el periodo del 2020-2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo principal

Determinar cuáles son los factores de riesgo no genéticos asociados a presencia de inhibidores en pacientes con hemofilia

1.3.2 Objetivos específicos

Conocer la prevalencia e incidencia de pacientes con hemofilia.

Conocer las características de los pacientes que tienen hemofilia.

Conocer los protocolos que más se usan en el manejo de esta patología.

Valorar la adherencia al tratamiento en estos pacientes.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

El desarrollo de inhibidores como respuesta inmune al factor de coagulación infundido es una complicación importante y temida en el tratamiento del paciente hemofílico. Su presencia compromete la efectividad del tratamiento de reemplazo pudiendo causar mayor compromiso especialmente en el caso de hemorragias graves que pueden conllevar a la muerte o a la incapacidad, y al desarrollo de artropatía crónica que limita y complica la realización de procedimientos quirúrgicos e incrementa los costos del tratamiento. Es por ello importante conocer los factores de riesgo para desarrollar inhibidores a fin de intervenir de manera precoz y oportuna e impactar satisfactoriamente en la calidad de vida y a la vez disminuir la mortalidad en este grupo. Si bien no es un tema que se aborda, es importante porque constituiría una forma de cuidar la salud y contribuirá activamente en el ejercicio de las actividades cotidianas y de trabajo.

En la institución no se cuenta con estudios realizados anteriormente. Sería importante dar el primer paso en este campo, para concretar una base que sirva en investigaciones posteriores, conocer las características de la población y manejar los factores de riesgo constituye la base para poder ofrecer la mejor opción terapéutica y calidad de vida en los pacientes.

Es importante recalcar también la asignación de recursos necesarios, ya que el dosaje de factores para el diagnóstico de estas complicaciones no está estandarizado en todos los hospitales, solo disponen aquellos de alta categoría y muchas veces los pacientes no tiene acceso a ello por ser demasiado costosos.

El manejo de la hemofilia es complejo más aún si hay presencia de inhibidores que requieren la participación de varias especialidades, si no se controla o el tratamiento no es efectivo, puede causar discapacidad transitoria o permanente y en casos más graves la muerte. Esta enfermedad limita la capacidad de las personas para desenvolverse óptimamente en la sociedad, de allí la importancia de este estudio.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

En el hospital, hasta el momento, no se han realizado trabajos similares en cuanto a la presencia de inhibidores en hemofilia, pero se cuenta con la experiencia en estudios de investigación en otras patologías de la especialidad, por lo que se convertirá en un nuevo reto a fin de enriquecer la profesión médica, brindar mayor conocimiento y beneficiar a los pacientes con los resultados.

Este estudio se considera viable, debido a que se ha autorizado la ejecución del mismo en la institución en la que se realizará. El instrumento, se podrá aplicar con el uso de las historias clínicas tanto física como de manera virtual mediante el programa de ESSALUD SGSS que permitirá acceder al historial de cualquier dispositivo. Este trabajo es de tipo retrospectivo, pues se tiene al alcance la información plasmada en las historias clínicas. Se tomarán los datos necesarios para establecer las características que permitirá determinar los factores de riesgo que conllevan al desarrollo de inhibidores.

Se cuenta con el permiso del jefe de servicio de Hematología Clínica y del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en donde se realizará dicho estudio, por lo que no se registrarán problemas éticos al desarrollar la investigación.

Además, este estudio es factible, pues presenta todos los recursos necesarios que ayudarán al desarrollo del proyecto sin dificultades en el tiempo previsto.

1.5 Limitaciones

Esta investigación no se extenderá en áreas fuera del hospital Almenara, ya que se recopilarán datos solo de los pacientes adscritos a esta red prestacional.

Este proyecto se limitará a conocer los factores asociados a presencia de inhibidores, no es la naturaleza de este proyecto intervenir de alguna manera en los pacientes para disminuir el riesgo.

Se definirán, describirán y mostrarán los estadísticos tal como se recopila la información, no se hará comparaciones de cual o tal tratamiento es mejor o no.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) en 2018, publicó un artículo en el que se estudió la presencia de inhibidores en esta enfermedad, indica que hay factores de riesgo diversos que contribuyen a su formación. Éstos pueden categorizarse en genéticos que son los no modificables y ambientales que son posiblemente modificables. Los de riesgo genético que más pronostican la formación de inhibidores son mutaciones genéticas, historial familiar de inhibidores y etnicidad. Dentro de los ambientales se encuentran aquellos relacionados con el tratamiento (por ejemplo: tipo de producto, dosificación), con riesgo de activar el sistema inmunológico (1).

La Federación Española de Hemofilia en 2007, en su guía llamada “recomendaciones sobre inmunotolerancia en hemofilia”, mencionan que hay factores que predisponen al desarrollo de inhibidores, separándolo en factores genéticos y no genéticos. En estos últimos, el relacionado con la terapéutica juegan un papel importante, evidenciado por la discordancia entre gemelos monocigóticos, que se relaciona con la exposición al factor transfundido antes de los seis meses de vida (2).

En 2018, el estudio Canal, reporta que el factor más asociado a la presencia de inhibidores es la intensidad del tratamiento en edades tempranas hasta los 18 meses. También se incluye como factor de riesgo los procedimientos quirúrgicos asociados a la primera exposición a factor (65% de riesgo) frente a aquellos en los que no hay indicación quirúrgica (23% de riesgo). Además, se ha estudiado a la exposición mayor de cinco días consecutivos al concentrado como otro factor importante. Aquellos pacientes que están en profilaxis tienen menor riesgo (7).

Lemos L et al., en 2018, elaboraron en una revisión titulada Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated, comenta que el estudio se basa en el desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia congénita, que es la

complicación más grave relacionada con el tratamiento en estos pacientes. La hemofilia A (HA) es un trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X que afecta a 1: 5000-10 000 varones recién nacidos en todo el mundo. Resulta de la deficiencia del factor de coagulación VIII (FVIII), debido a mutaciones en su gen de codificación (F8) El tratamiento requiere la administración de productos que contienen FVIII a pedido o como profilaxis, lo que puede inducir el desarrollo de inhibidores en 20%-35% de los pacientes. Los pacientes con inhibidores presentan episodios de sangrado que son difíciles de controlar y tienen una respuesta reducida al reemplazo de FVIII (8).

El Grupo Latinoamericano, en 2015, realizó un reporte para el Impulso del Tratamiento de la Hemofilia (GLAITH), comenta que la profilaxis mejora el pronóstico y calidad de vida en estos pacientes con hemofilia pero que no está mundialmente implementado por lo que no se ha ejecutado eficientemente en América latina, en estos países es más difícil realizar el diagnóstico y más aún el tratamiento el cual no se ajusta a los estándares manejados en todo el orbe. El grupo GLAITH discutió el problema por medio de una encuesta entre sus colaboradores. Los hallazgos fueron discutidos en Bogotá en mayo del 2013, se definió los puntos esenciales a comunicar la ejecución de acciones. Las proporciones de casos de hemofilia A reportados fueron entre 75 y 90% y entre 10 y 25%, los de hemofilia B. La hemofilia grave estuvo entre el 26 y el 55%. Un gran porcentaje tiene artropatía causada por la hemofilia. La atención que se brinda a estos pacientes es diferente en cada país, oscila entre el 50 y 60% del tratamiento, que es a demanda en el 85 a 95% de los casos. De ellos solo 5 a 15% reciben tratamiento profiláctico, la mayoría secundaria. Pocos países están implementados con un programa nacional o registros homogéneos (9).

La FMH, en 2019, realizó un estudio científico que actualiza la prevalencia de la hemofilia a cifras más altas que las anteriormente estimadas en el 2019, en dicho estudio participaron países de todo el mundo como Australia, Italia, Canadá Nueva Zelanda, Reino Unido y Francia, concluyendo que la prevalencia (por cada 100 000 hombres) es 17,1 casos para toda la hemofilia A severa, 3,8 casos para todas las severidades de la hemofilia B, y 1,1 casos para la hemofilia B grave. La prevalencia al nacer (por cada 100 000 hombres) es de 24.6 casos para todas las severidades

de la hemofilia A, 9.5 casos para la hemofilia A severa, 5.0 casos para todas las severidades de la hemofilia B y 1.5 casos para la hemofilia B severa. La disminución de la esperanza de vida para los países de altos ingresos es del 30% para la hemofilia A, 37% para la hemofilia A grave, 24% para la hemofilia B y 27% para la hemofilia B severa. La cantidad esperada de pacientes con hemofilia en todo el mundo es de 1 125 000 en todo el mundo, de los cuales 418 000 deben tener hemofilia grave (10).

La FMH, en 2019, publicó un artículo original en donde se realizó un análisis combinado de datos de pacientes individuales de tres grandes estudios en pacientes no tratados previamente (PUP) con hemofilia A grave. Se trató un total de 1109 PUP entre 1993 y 2013, incluidos 787 PUP tratados desde 2004 en adelante (cohorte de análisis primario). Un total de 322 pacientes (29.0%) desarrollaron un inhibidor, de los cuales 192 (17.3%) un inhibidor de alto título. En el conjunto de análisis primario, el 29.9% de los pacientes desarrollaron un inhibidor y el 17.2% un inhibidor de alto título. El análisis combinado indicó un menor riesgo de desarrollo de inhibidores de alto título para el producto rFVIII de tercera generación en comparación con el producto rFVIII de segunda generación (análisis primario: razón de riesgo ajustada (HR) = 0,72, IC 95%: 0,49 a 1,06). La FC ajustada para todo el desarrollo de inhibidores fue significativamente menor para el producto de tercera generación en comparación con el producto de segunda generación. Se concluyó que la tendencia de un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en los PUP para un producto recombinante ilustra que la extrapolación de un producto de factor VIII recombinante a otros productos podría no estar justificada (11).

Sharathkumar A en 2003, en la *Journals Thromb Haemost* publicó un artículo en donde, hizo un estudio a cerca de la exposición intensiva al factor VIII siendo éste un factor de riesgo para el desarrollo de inhibidores en la hemofilia A leve; de 54 niños con hemofilia A leve, 29 (54%) habían estado expuestos al FVIII, 7 habían recibido FVIII por infusión continua, 4 inhibidores desarrollados; tres títulos altos (a las edades de 10 años, 16 años y 17 años) y un título bajo (a 1 mes de edad). Los cuatro habían recibido una infusión continua de FVIII recombinante (r) de al menos 6 días dentro de las 6 semanas posteriores al desarrollo de inhibidores. Los niveles

basales de FVIII cayeron a <1% en todos los casos y los tres con inhibidores de alto título desarrollaron sangrado severo. La terapia de tolerancia inmune se intentó en dos niños y tuvo éxito en uno, en este estudio concluyeron que la incidencia de inhibidores en su población de hemofilia A leve fue del 7,4%. Si se expresó de acuerdo con la exposición, la incidencia fue significativamente mayor: 14% (4/29) para cualquier exposición al FVIII y 57% (4/7) para la exposición por infusión continua (12).

Morado M et al., en 2003, mencionaron que el tratamiento electivo para niños con hemofilia es la profilaxis, existe un consenso común de que esta modalidad de enfoque terapéutico no se asocia con mayor riesgo de desarrollar inhibidores; se analizó la incidencia de inhibidores en 50 niños hemofílicos y su relación con las mutaciones, el tipo de factor de coagulación utilizado y la modalidad de tratamiento. Hubo una correlación significativa entre recibir tratamiento a pedido y una mayor incidencia de inhibidores, independientemente de las mutaciones o el factor utilizado. Según este estudio se sugirió poner a los niños hemofílicos bajo tratamiento profiláctico lo antes posible, especialmente si tienen mutaciones asociadas con un alto riesgo de desarrollo de inhibidores, ya que la profilaxis se asocia negativamente con el desarrollo de inhibidores (13).

Goudemand J, en 2006, realizó un estudio en el que menciona que el desarrollo de inhibidores es la principal complicación del tratamiento en niños con hemofilia A grave. No está claro si el riesgo de inhibidores es mayor con el factor VIII recombinante o con el factor VIII derivado del plasma. Utilizó análisis multivariados para comparar 2 cohortes de pacientes no tratados previamente (PUP) con hemofilia A grave: 62 pacientes tratados con la misma marca de FVIII derivado de plasma de alta pureza (pFVIII) que contiene factor von Willebrand (VWF) y 86 pacientes tratados con FVIII recombinante de longitud completa (rFVIII). Además de los puntos finales habituales (todos los inhibidores, inhibidores altos), también examinamos un tercer punto final (inhibidores altos y / o inducción de tolerancia inmune). El riesgo de desarrollo de inhibidores fue mayor en pacientes tratados con rFVIII que en pacientes tratados con pFVIII, independientemente de otros factores de riesgo (genotipo F8; origen no blanco; antecedente de inhibidores en pacientes con antecedentes familiares de hemofilia; edad en la primera infusión de FVIII). El

riesgo relativo ajustado (RRa) para el desarrollo de inhibidores con rFVIII versus pFVIII fue 2.4 (todos los inhibidores), 2.6 (inhibidores altos) y 3.2 (inhibidores altos y / o inducción de tolerancia inmune), respectivamente, dependiendo del punto final (14).

El estudio RODIN realizado en 2013, tuvo como objetivo examinar la asociación de la intensidad del tratamiento, que abarca desde el tratamiento intensivo con dosis altas de factor VIII (FVIII) hasta el tratamiento profiláctico, con la incidencia de inhibidores entre pacientes no tratados previamente con hemofilia severa A. Este estudio de cohorte incluyó pacientes consecutivos con una actividad de FVIII <0.01 IU / mL, nacidos entre 2000 y 2010, y observados durante sus primeros 75 días de exposición a FVIII. El tratamiento intensivo con FVIII de hemorragias o cirugía al inicio del tratamiento se asoció con un mayor riesgo de inhibidor (razón de riesgo ajustada [aHR], 2.0; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.3-3.0). El tratamiento con dosis altas de FVIII se asoció con un mayor riesgo de inhibidor que el tratamiento con dosis bajas de FVIII (aHR, 2.3; IC 95%, 1.0-4.8). La profilaxis solo se asoció con una disminución de la incidencia general de inhibidores después de 20 días de exposición al FVIII. La asociación con la profilaxis fue más pronunciada en pacientes con genotipos F8 de bajo riesgo que en pacientes con genotipos F8 de alto riesgo (aHR, 0.61, IC 95%, 0.19-2.0 y aHR, 0.85, IC 95%, 0.51-1.4, respectivamente) En conclusión, los hallazgos sugieren que en pacientes no tratados previamente con hemofilia A grave, el tratamiento intensivo con dosis altas de FVIII aumenta el riesgo de inhibidor y el tratamiento profiláctico con FVIII disminuye el riesgo de inhibidor, especialmente en pacientes con mutaciones de F8 de bajo riesgo. respectivamente) (15).

Kruse-Jarres, en 2013, realizó un estudio de inhibidores, menciona que los factores asociados a desarrollo de inhibidores son la gravedad de la enfermedad, los principales defectos del gen FVIII, los antecedentes familiares y la raza no caucásica, dentro de los factores genéticos, pero que hay otros variables que se cree que juegan un papel en la formación de inhibidores incluyen la edad al primer tratamiento, la intensidad del tratamiento temprano, el uso de profilaxis y la elección del producto [especialmente recombinante vs. concentrados que contienen factor von Willebrand (VWF) derivados del plasma]. Como estas variables relacionadas

con el tratamiento son modificables, brindan la oportunidad de minimizar la incidencia de inhibidores a nivel clínico. La intensidad del tratamiento temprano parece ser un factor de riesgo más fuerte para el desarrollo de inhibidores que el momento del primer tratamiento. La presentación temprana controlada de antígenos a través de la profilaxis parece prometedora, particularmente junto con estrategias para evitar las señales de peligro inmunológico, pero aún no se conoce el momento de la introducción y el régimen óptimo (16).

Van der Bom J, en 2003, publicó un artículo en el que sugiere que el inicio temprano del tratamiento con factor VIII en pacientes con hemofilia grave se asocia con un mayor riesgo de desarrollar inhibidores. Se propuso evaluar la asociación entre la edad de la primera administración del factor de coagulación VIII y el riesgo de desarrollar inhibidores en lactantes con hemofilia A severa. Este trabajo fue un estudio de cohorte, realizado en el centro nacional de tratamiento de hemofilia, incluyó 81 pacientes con hemofilia A grave que recibieron su primera dosis de factor VIII entre 1975 y 1998. Estos pacientes fueron observados hasta 2001 o 2002, en promedio por de 16 años (rango 3-26) Se desarrollaron anticuerpos inhibidores persistentes en 12 de 81 pacientes (aproximadamente en el 15%). La incidencia acumulada a los 100 días de exposición fue del 34% (intervalo de confianza del 95%: 7-61%) en pacientes que comenzaron la terapia antes de los 6 meses de edad, 20% (4-36%) en pacientes que comenzaron la terapia entre 6 meses y 1 año, 13 % (0-27%) en aquellos que comenzaron la terapia entre 1 y 1.5 años, y 0% en aquellos que comenzaron la terapia después de los 1.5 años de edad (p para la tendencia 0.03). Los resultados confirman que la edad de la primera administración de factor en aquellos niños que tienen hemofilia A severa, se encuentra inversamente relacionada con el riesgo de desarrollar anticuerpos contra el factor VIII. Es necesario evaluar el papel de los factores de confusión como el tipo de mutación del factor VIII y los factores ambientales (17).

Kruse R, et al., en 2017, publicaron una investigación en la que participaron un panel internacional de expertos en 2015, realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva de hemofilia A adquirida, recopilando 8 estudios con alta evidencia. El objetivo era desarrollar y complementar las directrices existentes, la recomendación para facilitar la erradicación de inhibidores era recibir la terapia inmunosupresora,

aunque en algunos casos éstos pueden desaparecer espontáneamente después de varios meses, mientras están presentes, la morbi-mortalidad relacionadas con el sangrado son importantes y el tratamiento hemostático es muy costoso. El papel de los pacientes pediátricos no está bien establecido debido a la falta de datos (18).

Garagiola I, et al., en 2018, realizaron el estudio titulado Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A, en el que realizó una revisión en la que menciona que una de las mayores complicaciones en la hemofilia A grave es el desarrollo de anticuerpos anti-Factor VIII (FVIII) que inhiben la actividad del FVIII en casi el 30 % de los pacientes no tratados previamente, éstos dificultan mucho el manejo de los pacientes y aumentan su morbimortalidad reduciendo drásticamente su calidad de vida, los mecanismos son complejos, y no se conocen por completo, sin embargo se plantea que hay factores genéticos y ambientales (modificables) dentro de estos últimos tenemos el tipo y la estructura del producto FVIII, la intensidad del tratamiento durante los primeros días de exposición, la edad del primer tratamiento y el efecto de la señal de peligro (cirugía, hemorragias graves, vacunas e infecciones) también han sido considerados, sin embargo estos últimos necesitan mayor estudio como potenciales factores de riesgo (19).

D'Angiolella L, et al., en 2018, desarrollaron una investigación en donde hace una descripción de los pacientes hemofílicos con inhibidores y el alta carga financiera para los sistemas de atención médica y por consiguiente para la sociedad, este estudio proporciona un escenario de referencia para evaluar el impacto socioeconómico del tratamiento en esta patología, para ello realizó dos revisiones sistemáticas para recolectar datos sobre economía de la salud y evidencias de calidad de vida relacionada con la salud en pacientes hemofílicos con inhibidores. Los costes asociados a pacientes con hemofilia e inhibidores son más de 3 veces superiores a los costes incurridos en aquellos sin inhibidores, con un coste anual por paciente que puede ser superior a un millón de euros, siendo los de mayor coste los agentes de derivación. La calidad de vida está más comprometida en este tipo de pacientes en comparación con aquellos sin inhibidores, en particular los dominios físicos, mientras que los dominios mentales fueron comparables a los de la población general. Los nuevos tratamientos podrían cambiar positivamente el manejo y la carga socioeconómica de la hemofilia con inhibidores (20).

Santoro C, et al., en 2019, publicaron un estudio titulado Inhibitors in Hemophilia B, el objetivo de esta revisión fue discutir el conocimiento que se tenía sobre los factores de riesgo, la fisiopatología y los aspectos clínicos de esta rara pero grave complicación, el desarrollo de un inhibidor frente al Factor IX es actualmente la complicación más grave que puede presentarse en pacientes con hemofilia B, el desarrollo de un inhibidor es un evento raro (1,5-3% de todos los pacientes) pero se asocia con una morbilidad significativa, relacionado no solo con el riesgo de sangrado sino también con aparición de reacciones alérgicas/anafilácticas y síndrome nefrótico, existen pocos datos sobre esta complicación, la incidencia de los inhibidores es menor que en hemofilia A, el riesgo es escaso pero si lo desarrollan son de “título alto”. El conocimiento sobre los factores de riesgo es escaso, pero se ha planteado al menos tres características distintivas para explicar la menor frecuencia en comparación con la hemofilia A. Primero, el factor IX es una proteína menos inmunogénica que Factor VIII; segundo, en su conjunto existe una menor proporción de los tipo grave en pacientes con Hemofilia B (30-40%) que en hemofilia A (60%) y en tercer lugar existen defectos del factor IX, dada la baja prevalencia de genotipos de alto riesgo entre hemofilia B (21).

Taresh A, Hassan M, en 2019, realizó un estudio trasversal en el que participaron 143 hemofílicos, 118 con hemofilia A y 25 con hemofilia B, la edad de los pacientes estuvo entre 1 y 67 años con una mediana de 13,8 años. Se detectaron inhibidores en el 18,6 % en pacientes con hemofilia A y ninguno hemofilia B. De los 22 pacientes con hemofilia A e inhibidores, 18 (82%) tenían títulos elevados de inhibidores, la frecuencia de los inhibidores fue mucho mayor entre los pacientes con hemofilia grave, antecedentes de exposición temprana (≤ 3 meses) al concentrado de factor VIII y antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes y problemas del sistema inmunitario ($P < 0,05$). Los factores de riesgo independientes asociados con el desarrollo de inhibidores fueron la hemofilia grave (IC del 95 % = 1,02-55,6, OR = 7,5) y problemas del sistema inmunitario (IC del 95 % = 1,14-5,99, OR = 2,6), concluyendo en este estudio que los inhibidores eran comunes entre los pacientes con hemofilia A, y tanto la hemofilia A severa como la activación del sistema inmunitario por cirugía o trauma son factores de riesgo independientes para el desarrollo de inhibidores (22).

Lim M, et al., en 2020, realizaron un estudio de cohorte prospectivo, en el que se incluyó 6624 personas entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2018, con seguimiento durante 8.5 años (media); de ellos, 5694 (86,0 %) eran hombres y 930 (14,0 %) mujeres. La prevalencia de inhibidores fue del 2,6% (n = 171), ocurriendo a una mediana de edad de 13 años. Al final del seguimiento, 136 personas fallecieron a una mediana de edad de 63 años, tres muertes en participantes inhibidores. La presencia de inhibidores no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad ([HR] de 0,7; intervalo de confianza [IC] del 95 % de 0,2-2,3). En personas con hemofilia A no grave, el desarrollo de inhibidores ocurrió a una edad temprana a la edad de 13 años (mucho más temprana que la mediana de edad comúnmente informada de alrededor de 30 años), con una prevalencia de 2.6%, y no se asoció con una mayor mortalidad incluso cuando se ajustó por edad. Los factores asociados de forma independiente con un mayor riesgo de muerte (HR, 95% IC) fueron los siguientes: edad (aumento de 10 años) (2,1, 2,0-2,4); masculino (2.6, 1.0-6.4); hepatitis C (2.2, 1.5-3.1); y VIH (3.6, 2.2-6.0). La causa primaria de muerte más común fue la malignidad (n = 27, 20,0%). El estado del inhibidor en el momento de la muerte no estaba disponible en el conjunto de datos, se atribuyó la muerte relacionada con inhibidores a todos los participantes que tenían antecedentes de inhibidores, independientemente de si el inhibidor estaba presente en el momento de la muerte, erradicado o eliminado espontáneamente (23).

Shang B, et al., en 2020, realizaron un estudio retrospectivo, en el que se incluyó 381 pacientes pediátricos con hemofilia A, menores de 16 años registrados en el Centro de Gestión de Registro de Hemofilia en la provincia de Henan-China en el periodo de enero de 2015 hasta agosto de 2018, el objetivo fue valorar las diferencias de hemorragia y enfermedad articular antes y después de la producción de inhibidores en niños con hemofilia A y factores asociados. De un total de 381 niños se inscribieron con 116 (30,4 %) casos leves, 196 (51,4%) moderados y 69 (18,1%) casos graves; 54 pacientes (14,2%) tenían inhibidores, incluidos 22 inhibidores de título alto y 32 de título bajo. Los antecedentes familiares positivos se asociaron positivamente con los inhibidores [P <0,001, OR = 3,299 (IC del 95 %1.743-5.983)], y la exposición de alta intensidad se asoció con inhibidores [P=0.002, OR=2.587 (IC:95% 1.414-4.731)]. La exposición de alta intensidad se

asoció con la producción de inhibidores de título alto [$P = 0,001$, $OR = 8,689$ (IC del 95%: 2,464-30,638)]. Después de la presencia de inhibidores en 54 pacientes con hemofilia A, las tasas de hemorragia anual articular general ($z = -3,440$, $P = 0,001$) y hemorragia anual traumática ($z = -2,232$, $P = 0,026$) aumentaron, pero las tasas de hemorragia articular anual ($z = -1,342$, $P = 0,180$) y el sangrado anual espontáneo ($z = -1,414$, $P = 0,157$) no fueron estadísticamente significativos; en este estudio se concluyó que los antecedentes familiares de hemofilia y la exposición de alta intensidad podrían aumentar el riesgo de inhibidores de factor VIII, y la exposición de alta intensidad aumentó el riesgo de inhibidores de título alto, sumado a ello, las tasas de sangrado anual (articular general y) aumentaron después de la presencia del inhibidor (24).

2.2. Bases teóricas

Hemofilia

La hemofilia es una enfermedad que altera la coagulación sanguínea y que está asociado a la herencia. Esta ocurre debido a la ausencia, disminución o deficiencia del factor VIII, IX u XI de la coagulación, causando hemofilia A, B y C respectivamente (3)

La hemofilia A que es la más frecuente, se subdivide en hemofilia A leve, si el factor de actividad está entre 5.1 y 40%, la hemofilia A moderada si el valor del factor esta entre 1 a 5%, y hemofilia A severa si el nivel de factor es $< a 1 \%$ (1).

Los inhibidores son anticuerpos neutralizantes contra el factor administrado que bloquea la función del factor FVIII o del factor IX en la cascada de la coagulación. El desarrollo de inhibidores se considera la complicación más importante asociada al tratamiento de la Hemofilia. Los pacientes lo presentan en un 25-35% en la Hemofilia A grave; 7-10% en la hemofilia moderada y leve y en menos del 5 de la hemofilia B (4).

Inhibidores

El sistema inmunológico está diseñado para protegernos de factores ajenos y dicha acción lo hace produciendo anticuerpos, un paciente con hemofilia puede no producir factor de coagulación o producir un factor alterado y disfuncional. Cuando estos pacientes son expuestos a concentrados de factor para reemplazar el factor de coagulación, el sistema inmunológico podría percibir a los concentrados como una proteína ajena y desarrollar aloanticuerpos neutralizantes, llamados inhibidores. Esto, a su vez, hace que el concentrado de factor de reemplazo resulte ineficaz para el tratamiento o la prevención de hemorragias. La aparición de inhibidores es un problema mucho más común en personas con hemofilia A que con hemofilia B (18).

Formación de inhibidores

Los inhibidores se forman cuando el sistema inmunológico reconoce el factor infundido como extraño, produciendo anticuerpos neutralizantes. Estos inhibidores son anticuerpos de alta afinidad sobre todo a IgG, dirigidos contra la proteína de factor, a menudo siendo policlonales, en el caso de los inhibidores del FVIII estos se unen a epítomos funcionales que por lo general se encuentran en los dominios A2, C1 y C2 del factor proteico. Esta unión interfiere con la función del FVIII infundido. Los inhibidores del FVIII en pacientes con hemofilia A son principalmente anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG), de las subclases IgG1 e IgG4. Los anticuerpos IgG4 predominan en pacientes con inhibidores de título alto, mientras que los anticuerpos IgG1 son más abundantes en pacientes con inhibidores de título bajo (2).

No todas las respuestas inmunológicas al factor en pacientes con hemofilia son inhibidores. Algunos pacientes pueden presentar anticuerpos no neutralizantes. Estos también son anticuerpos IgG pero, dado que no afectan sitios que son indispensable para la actividad del factor, no inhiben o neutralizan su función coagulante. Algunos otros pacientes (principalmente aquellos con hemofilia B severa) podrían presentar anafilaxis, una reacción alérgica inmunológica aguda que puede ser causada por anticuerpos de tipo IgE. Los anticuerpos inhibidores del FVIII también pueden presentarse como autoanticuerpos en personas que no tienen hemofilia; esto se conoce comúnmente como hemofilia adquirida. Estas personas tienden a ser de edad avanzada y pueden presentar anticuerpos que

atacan y destruyen el FVIII que producen debido a un problema con su sistema inmunológico (2).

Factores de riesgo

Los factores que contribuyen al desarrollo de inhibidores son complejas, multifactoriales y no se comprenden completamente. Es probable que involucren características del paciente (p. Ej., Variaciones en los genes de los factores y genes reguladores inmunitarios, raza), el entorno (p. Ej., Cirugía, trauma u otras señales de peligro) y el tratamiento de la hemofilia (p. Ej., Edad en la primera exposición, producto utilizado, intensidad de la dosificación, uso de profilaxis versus tratamiento a demanda) (19).

Los factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores en la hemofilia A se han estudiado ampliamente por ser la más común en comparación con la hemofilia B. Además, la hemofilia B a menudo se asocia con mutaciones puntuales, que se asocian menos comúnmente con el desarrollo de inhibidores que con deleciones (19).

Características del paciente: los inhibidores son mucho más comunes en la hemofilia A que en la hemofilia B.

Existen varias características establecidas de los pacientes que aumentan el riesgo de inhibidores. Estos incluyen factores genéticos relacionados con la mutación del factor específico y aquellos relacionados con genes de respuesta inmune. La raza y la etnia también juegan un papel, pero sus mecanismos no están bien aclarados.

Variante del factor

La mutación del factor (variante) determina la gravedad de la enfermedad, y una enfermedad más grave se asocia con un mayor riesgo de inhibidores. Esto se puede deber a que niveles más bajos (o ausencia) de factor endógeno harán que sea menos probable que el sistema inmunológico del individuo haya sido tolerado al antígeno durante el desarrollo y más probable que el producto infundido sea reconocido por el sistema inmunológico del receptor como extraños. (20).

Genes de respuesta inmunitaria

El desarrollo de inhibidores es un fenómeno inmunológico, y algunos datos han sugerido que los genes implicados en la respuesta inmunitaria a proteínas extrañas pueden contribuir al desarrollo de inhibidores (19).

Otras contribuciones genéticas

Puede haber otros factores genéticos aún no definidos que influyan en el desarrollo de inhibidores. Esta posibilidad es sugerida por estudios de casos y controles que han encontrado mayores tasas de inhibidores en individuos con antecedentes familiares de inhibidores (21).

Raza

Las personas con ascendencia africana o hispana tienen una mayor tasa de desarrollo de inhibidores en comparación con los blancos. Un estudio de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos informó sobre la prevalencia de inhibidores en 5651 personas con hemofilia A encontró la siguiente prevalencia de inhibidores en diferentes razas (22): Negro 27%, hispano 25%, blanco no hispano 16%.

Edad

En los niños, los cambios relacionados con la edad se complican por los aumentos relacionados con la edad en el número de días de exposición, lo que dificulta la distinción entre las respuestas inmunitarias endógenas y los efectos de la exposición a los factores. El riesgo cambia después de los 60 años debido a la pérdida de la vigilancia inmunitaria (23).

Consideraciones sobre la terapia

Los factores relacionados con la terapia incluyen la fuente, pureza y formulación del producto de reemplazo (p. Ej., Secuencia de factor derivado de plasma versus recombinante, secuencia de factor de longitud completa versus modificada, presencia de factor de von Willebrand [VWF] u otras proteínas) y la intensidad del tratamiento (p. Ej., Dosis, número de días de exposición) (19).

Producto de reemplazo

Hay una serie de concentrados de factor, incluidos los derivados de plasma de diversas purezas, así como productos recombinantes que contienen varias secuencias genéticas y / o secuencia u otras modificaciones para prolongar la vida media. Algunos productos derivados del plasma también contienen VWF. No es posible identificar un "mejor" producto de reemplazo de factor que tenga todos los atributos óptimos para cada paciente.

La encuesta de 2016 de inhibidores en niños pequeños expuestos a productos de plasma (SIPPET) realizada en 264 niños concluyó que para todos los pacientes, la elección del producto es compleja y debe equilibrar una serie de beneficios, riesgos y cargas. La presencia de inhibidores ocurrió antes de los 39 días de exposición y todos los inhibidores de títulos altos ocurrieron antes de los 34 días de exposición. Por lo tanto, para las personas con hemofilia A que están recibiendo un producto de factor VIII recombinante, que no han desarrollado un inhibidor y que han pasado el período de exposición de alto riesgo, no está indicado cambiar a un producto derivado de plasma que contenga FvW (24).

Intensidad de la terapia (dosis, horario, número de días de exposición)

La dosis y el horario en el que se administra el producto de factor se reflejan en el número de días de exposición (días en los que el paciente recibió una o más infusiones de factor)

Hemofilia A

Los inhibidores se desarrollan típicamente durante los primeros 20 días de exposición, dependerá si es leve a moderada o severa.

Enfermedad grave

En el ensayo SIPPET todos los inhibidores se desarrollaron antes del día 39 de exposición y el 90 por ciento ocurrió antes del día 20 de exposición; para los

inhibidores de títulos altos, todos ocurrieron antes del día 34 de exposición y el 90 por ciento antes del día 16 de exposición (25).

Enfermedad leve a moderada

En el estudio INSIGHT, con 1112 personas en total que desarrollaron inhibidores, aquellas con hemofilia A leve a moderada que fueron tratadas con factor VIII, 59 desarrollaron inhibidores (26). De estos, 41 (69%) desarrollaron un inhibidor antes de los 50 días de exposición, 17 (29%) desarrollaron un inhibidor entre 50 y 100 días de exposición y uno desarrolló un inhibidor después de 100 días de exposición.

Hemofilia B

Hay menos datos para determinar la correlación entre el número de días de exposición y el desarrollo de inhibidores en personas con hemofilia B. En una revisión de 88 pacientes de la base de datos internacional de hemofilia B, los que desarrollaron inhibidores lo hicieron en una mediana de 11 días de exposición (27).

Los datos son contradictorios con respecto a si el riesgo de inhibidores cambia con la infusión continua frente a la dosificación intermitente. Algunos estudios han sugerido que la infusión continua aumenta la tasa de inhibición y otros han sugerido lo contrario (26,27).

Edad a la que se inicia la profilaxis con factor

La edad a la que se inicia el reemplazo de factor es difícil de separar de la gravedad de la enfermedad. El inicio temprano de la profilaxis puede reducir el desarrollo de inhibidores, especialmente si hay una exposición continua sin señales de peligro. Sin embargo, esto debe equilibrarse con las cargas de la terapia intravenosa de rutina en un bebé o un niño pequeños.

Estudios demostraron que la edad al primer tratamiento no se correlacionó con el desarrollo de inhibidores después del ajuste por otros factores

En un estudio de casos y controles en el que participaron 108 niños con hemofilia A, hubo una tendencia hacia una mayor probabilidad de desarrollo de inhibidores

cuando el factor se inició a una edad más temprana (<11 meses versus \geq 11 meses), pero esta tendencia ya no estaba presente después del ajuste para factores genéticos (17).

Productos de factor de cambio

Hay varios estudios que abordan el papel de los productos de factor de cambio en el desarrollo de inhibidores; ninguno de estos respalda un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores debido al cambio de productos en pacientes tratados previamente. Un estudio observacional en el que todos los pacientes con hemofilia A en Irlanda (113 individuos) pasaron de un producto de factor VIII recombinante a otro, solo uno desarrolló un nuevo inhibidor; se trataba de un niño de un año que sólo había recibido tres dosis del producto anterior y, por tanto, tenía un alto riesgo de desarrollar inhibidores (28).

Si se forman anticuerpos en pacientes con exposición múltiple que han cambiado a un nuevo producto, es razonable investigar los factores relacionados con el producto (29). En este caso, se debe considerar el uso del producto anterior si el paciente ha tenido muchos días de exposición en el pasado, aunque el cambio al producto anterior no siempre puede resultar en la desaparición del inhibidor.

Factores externos / ambientales

Algunos estudios han sugerido que el grado de lesión o daño tisular presente en el momento de la infusión del factor puede contribuir a la respuesta inmunitaria al factor. Es probable que una lesión más grave acompañe a una hemorragia importante y / o una cirugía. Los investigadores del estudio RODIN utilizaron la dosis de factor VIII como sustituto para lesiones más graves y analizaron la tasa de desarrollo de inhibidores en relación con la intensidad de la dosis de factor VIII en un subconjunto de niños previamente no expuestos que recibieron factor VIII (30). El tratamiento con factor de alta intensidad se asoció con un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores (HR ajustado 2,0; IC del 95%: 1,3-3,0), mientras que la terapia profiláctica se asoció con un riesgo menor (HR ajustado 0,61; IC del 95%: 0,35-1,1).

Varios estudios de observación no han encontrado correlación entre la administración de vacunas de rutina (p. Ej., Vacuna contra la influenza) y el desarrollo de inhibidores (19) Los estudios preclínicos sugieren que las vacunas pueden estar asociadas con un menor riesgo de inhibidores.

Puntuación de riesgo (hemofilia A)

Los datos de una cohorte de pacientes consecutivos con hemofilia A grave en el estudio CANAL se utilizaron para desarrollar una puntuación de riesgo para el desarrollo de inhibidores del factor VIII basada en tres factores de riesgo (31):

Historia familiar de inhibidores - 2 puntos

Mutación genética de alto riesgo: 2 puntos

Tratamiento intensivo en el primer episodio hemorrágico - 3 puntos

En la cohorte del estudio inicial (332 pacientes), las incidencias de inhibidores para las personas con puntuaciones de riesgo de 0, 2 o ≥ 3 puntos fueron 6, 23 y 57 por ciento, respectivamente. Es de destacar que esta puntuación requiere que el paciente sea tratado, una desventaja cuando se intenta predecir el riesgo de desarrollo de inhibidores en individuos que no han estado expuestos al factor VIII exógeno.

Diagnóstico y caracterización de inhibidores (títulos)

Los inhibidores pueden detectarse en exámenes de detección de rutina, pruebas preoperatorias o pruebas para una indicación clínica, como una respuesta inadecuada o una reacción alérgica a la infusión de factor.

El diagnóstico de un inhibidor se realiza mediante un ensayo Bethesda, que identifica al inhibidor y lo cuantifica. El principio del ensayo utiliza diluciones seriadas de plasma del paciente incubado a 37°C con plasma normal combinado y mide la actividad del factor utilizando un ensayo basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) (2). Normalmente, se usa la modificación Nijmegen (es decir, el ensayo Nijmegen-Bethesda [NBA]); la NBA se considera el estándar de oro para las pruebas de inhibidores.

Tipos de inhibidores

Los inhibidores de acuerdo con su respuesta se clasifican en (18):

Baja respuesta

Los títulos persisten por debajo de 5 UB/ml, aún después de la administración de FVIII o FIX.

Alta respuesta

Determinación del título de inhibidor mayor a 5 UB/ml en cualquier momento, que en general aumenta con la administración de FVIII/IX (respuesta anamnésica). Estos pacientes pueden presentar en algún momento títulos bajos o negativos como consecuencia de la falta de exposición al factor. En estos casos, el uso de FVIII/IX en altas dosis está indicado solo cuando la hemorragia pone en riesgo la vida del paciente, vitalidad de un miembro o en caso de una cirugía.

La determinación del título de inhibidor se realiza en un período de washout (es decir 48-72 horas sin haberse administrado factores) (18):

Al iniciar el manejo sustitutivo: cada 5 días de exposición en las primeras 20 exposiciones o cada 3 meses (lo que ocurra primero), después cada 10 días (independiente de la cantidad de dosis que recibe en 1 día) hasta la exposición número 50.

Luego de un tratamiento intenso (≥ 5 días continuados) en pacientes mínimamente expuestos y en pacientes con hemofilia A leve.

Previo a cirugía o procedimiento invasivo

Ante la falta de respuesta al tratamiento habitual de una hemorragia

Cada 6 meses en aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento profiláctico

En todos los pacientes 1 vez al año.

En pacientes con hemofilia B que hayan presentado una reacción alérgica asociada a la infusión del FIX.

Tratamiento

El manejo de los pacientes con inhibidor comprende (18)

Tratamiento de inmunotolerancia (IT) para intentar erradicar el inhibidor

Manejo de eventos hemorrágicos

Manejo profiláctico con agentes bypassantes

Inducción de la tolerancia inmune

La inducción de la tolerancia inmunitaria (ITI) es el método principal para la erradicación de inhibidores (32). Implica la administración de dosis repetidas de factor, típicamente sin terapia inmunosupresora concurrente, para tolerar el sistema inmunológico del individuo al factor y reducir la producción de anticuerpos. Si la ITI inicial no tiene éxito, se puede usar inmunosupresión.

Con la introducción de emicizumab para la profilaxis y un mayor conocimiento sobre el uso seguro de agentes de derivación para tratar hemorragias, los conceptos y estrategias de ITI deberán reevaluarse. En algunos casos, puede ser mejor para el paciente posponer la ITI hasta que se hayan alcanzado las circunstancias óptimas para la ITI para ese paciente, o quizás de forma indefinida. Algunos estudios informaron que la ITI se realizó con éxito de forma concomitante con la administración de emicizumab (33).

Las indicaciones de ITI se individualizan según las otras opciones disponibles para la profilaxis y el tratamiento para el paciente individual.

Aquellos con hemofilia A severa y un inhibidor con un título ≥ 5 unidades Bethesda (UB) que está presente en mediciones repetidas con al menos dos semanas de diferencia.

Muchos individuos con hemofilia A y un inhibidor de título bajo que está presente en mediciones repetidas, especialmente aquellos para quienes el reemplazo de factor es difícil de manejar debido a una farmacocinética alterada.

Puede ser razonable diferir la ITI en una persona con hemofilia A o B para quien otras opciones de profilaxis o tratamiento están disponibles o funcionan (por ejemplo, emicizumab para la hemofilia A, sin pasar por las terapias para la hemofilia A o B) y para quien los costos y las cargas de ITI se consideran prohibitivo (1). Es cada vez más probable que usemos emicizumab en personas con hemofilia A que han desarrollado un inhibidor. Sin embargo, se debe tener precaución con respecto

a los efectos adversos de emicizumab más una dosis alta de un concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC).

La ITI también se puede usar para la hemofilia B, pero no se realiza la ITI de manera rutinaria para estas personas porque la tasa de éxito es menor y aquellos con una reacción anafiláctica también requerirán desensibilización antes de la ITI.

Si se desea, se puede usar un régimen de ITI modificado en personas que reciben emicizumab (o terapia de derivación). Continuar con emicizumab o un agente de derivación puede disminuir la frecuencia de hemorragia intercurrente durante la ITI. Sin embargo, es importante que no se administren emicizumab y agentes de derivación al mismo tiempo.

Agentes Bypaseantes

Se usan para los pacientes con presencia de inhibidor de alta respuesta son (18)

Concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa)

Producto derivado plasmático; contiene FII, IX y X no activados y VII activado; contiene trazas de FVIII. Dosis máxima: 100 UI/kg. Dosis máxima diaria: 200 UI/kg.

FVII activado recombinante (rFVIIa) o FEIBA

producto recombinante; no produce respuesta anamnésica. Si bien la eficacia de ambos agentes ha sido ampliamente demostrada, está asociada a variaciones significativas intra e interindividuales.

Tratamiento de eventos hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor

Este tipo de tratamiento dependerá del sitio y severidad del sangrado, del título y del tipo de respuesta del inhibidor, se evaluará el historial clínico del paciente respecto a la respuesta que ha tenido con el agente bypaseante y la gama de

agentes bypassante que cuente el centro hospitalario. Se usa administración de factores VIII-IX, de FEIBA o de CCPa (18).

Si la respuesta clínica no alcanza los valores plasmáticos deseados de factor FVIII o FIX, se recomienda aumentar las dosis de factor y/o disminuir intervalos entre aplicaciones.

2.3. Definición de términos

Hemofilia : Trastorno hemorrágico hereditario que se caracteriza por la deficiencia de factores de coagulación como el VIII, IX o XI.

Factor de riesgo: Es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o daño.

Unidad de Bethesda: Es la cantidad de inhibidor que neutraliza al 50% del FVIII/FIX en la muestra de plasma usada para la prueba.

Inhibidor: Son anticuerpos neutralizantes que interfieren con la función del factor FVIII o del factor IX en la cascada de la coagulación.

Inhibidor de baja respuesta: Si los títulos persisten por debajo de 5 UB/ml.

Inhibidor de alta respuesta: Si los títulos persisten por encima de 5 UB/ml.

Inmunotolerancia: Es un tipo de tratamiento que busca desensibilizar el sistema inmune de los pacientes frente al FVIII o al FIX por medio de exposición intensiva y repetida a los factores que a su vez actúan como antígenos desencadenando la respuesta inmune.

CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación

Existen factores de riesgo no genéticos asociados a presencia de inhibidores en pacientes con hemofilia en el HNGAI en el periodo 2020-2021.

3.2 Variables y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medida	Categoría y valores	Medios de verificación
Tipo de hemofilia	Disminución de un factor de coagulación en específico	Cuantitativa	% de disminución de factor	Ordinal	A: def. de FVIII: Leve: 5-40%:1 Moder:1-5 %:2 Severa:<1%:3 B: def. de FIX:4	Historia clínica
Raza	Características físicas y culturales que diferencian a un grupo de personas	Cualitativa	Presencia o ausencia de características físicas	Nominal	Blanca :1 Negra:2 Mestiza :3 Amarilla:4	Historia clínica
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa	Años	Ordinal	1: Niños < 12 2: Adolesce: 12-18 3: Joven 19-29 años 4: Adulto 30-59 años 5: Adulto mayor > 60 años:	Historia clínica
Sexo	Genero del paciente	Cualitativa	Genero	Nominal	Mujer:1 Hombre : 0	Historia clínica
Nivel socioeconómico	Ingreso económico y nivel social	Cualitativa	Ingreso familiar / número de personas	Ordinal	Bajo : 1 Medio :2 Alto : 3	Historia clínica
Producto de reemplazo de factor	Tipo de producto usado como terapia de reemplazo	Cualitativa	Presencia o ausencia de FVIII recombinante	Nominal	FVIII recomb:1 Otro tipo de factor: 2	Historia clínica
Dosis de terapia	Cantidad de dosis usada en el tratamiento	Cuantitativo	U/Kg/día	Ordinal	Diario: 1 Interdiario:2 3 veces x sema:3 Otro: 4	Historia clínica
Producto de factor de cambio	Uso de otro factor diferente al del inicio	Cualitativo	Presencia o ausencia de otro factor	Nominal	FVIII recombinante:1 FVIII recomb + FVW:2 Otros: 3	Historia clínica
Uso de terapia	Numero de dosis de factor que uso en un día	Cuantitativo	Veces/día	Ordinal	Una dosis : 1 Dos dosis :2 Tres dosis : 3 >4 dosis: 4	Historia clínica
Exposición al factor	Cantidad de días requeridos para producir inhibidores	Cuantitativo	N° de días de exposición	Ordinal	< 20 días:1 >20 días:2	Historia clínica

Tipos de inhibidores	Anticuerpos contra el factor de reemplazo	Cualitativo	UB/ml	Ordinal	BAJA RPT: Títulos <5 UB/ML: 1 ALTA RPT: Título >5 UB/ml: 2	Historia clínica
----------------------	---	-------------	-------	---------	---	------------------

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Según el tipo intervención del investigador: **Observacional**.

Según el alcance: **Analítico**.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: **Transversal**.

Según el momento de la recolección de datos: **Retrospectivo**.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con hemofilia que ingresan al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el servicio de hematología en el periodo del 2020 al 2021.

Población de estudio

Pacientes que han desarrollado presencia de inhibidores durante el tratamiento de hemofilia en el servicio de hematología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen el año 2020.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de hemofilia
- Paciente que han desarrollado presencia de inhibidores.

Criterios de exclusión

- Paciente con diagnóstico de hemofilia que no hayan recibido ningún tratamiento

Tamaño de la muestra

La muestra para nuestro estudio se obtendrá de las historias clínicas de los pacientes con presencia de inhibidores con hemofilia en el servicio de hematología. Para calcular el tamaño de muestra se utiliza esta fórmula, cuando se desconoce el tamaño de la población es la siguiente:

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

En donde

Z = nivel de confianza,

P = probabilidad de éxito, o proporción esperada

Q = probabilidad de fracaso

D = precisión (error máximo admisible en términos de proporción)

Muestreo

La muestra para la realización del estudio se obtendrá del registro de las historias clínicas de cada paciente del servicio de hematología. Con muestra probabilística seleccionado mediante método aleatorio simple.

4.3 Técnicas de recolección de datos

La técnica utilizada será de fuente Indirecta primaria a través de revisión de las historias clínicas correlacionando después con base de datos en formato electrónico. La hoja de registro de datos está a cargo de ser llenada por el investigador, usando formatos de evaluación elaborados por el investigador.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Se utilizará la ficha de recolección de datos (anexo1), que viene a ser un cuestionario estructurado y elaborado en base a instrumentos para la correcta identificación de casos, en ella se plasmaran las características y factores de riesgo de estos pacientes asociados al desarrollo de esta patología. Las preguntas serán objetivas con alternativas múltiples y algunas abiertas.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Una vez recogidos y depurados los datos de acuerdo a los criterios de inclusión, la información será procesada mediante programa Microsoft Excel y una base de datos en SPSS versión 25 donde se realizará el análisis estadístico correspondiente.

Se utilizará la prueba del Chi cuadrado y el criterio de asociación estadística como probabilidad de error $p < 0.05$.

Los resultados y gráficos de dicho estudio serán presentados en tablas proporcionadas por el programa SPSS.

4.5 Aspectos éticos

Los datos para la ejecución de este proyecto se tomarán de la base de datos de las historias clínicas, por lo que se pedirá el permiso para la recolección de datos a la institución para su ejecución, si bien no se va a tener algún tipo de intervención directa con los pacientes, es necesario que el investigador cumpla con las normas establecidas internacionalmente para estudios en humanos como la declaración de Helsinki y el organismo nacional que nos rige (Código de Ética del Colegio Médico del Perú).

Se muestra el anexo 02 que corresponde al consentimiento informado, el cual debe incluir declaración del objetivo del estudio, duración, procedimientos involucrados, confidencialidad de los datos, declaración de que la participación es voluntaria y firma de revocatoria de ser necesario.

CRONOGRAMA

Fases	2020-2021											
	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Redacción final del plan de investigación	X											
Aprobación del plan de investigación		X										
Recolección de datos			X	X	X							
Procesamiento y análisis de datos					X	X						
Elaboración del informe							X	X				
Correcciones del trabajo de investigación									X			
Aprobación del trabajo de investigación										X	X	
Publicación del artículo científico												X

PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	100.00
Adquisición de software	200.00
Internet	250.00
Impresiones	200.00
Logística	300.00
Traslados	300.00
TOTAL	1350.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Villar A, Villar A, Alonso C, Altisent C, Aznar JA et al, Recomendaciones sobre Inmunotolerancia en Hemofilia. FEH [Internet] 2010. Extraído el 20 Julio 2020. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/265291872>
2. Carcao M, Goudemand J. Los inhibidores en la Hemofilia: Información Básica. FMH. N° 7 [Internet] 2018. Consultado 20 Jul 2020. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1123.pdf>
3. Claire M. Hemostasis y Trombosis. 3° edición. Madrid. Arena; 2012.
4. Moraleda M. Libro de Hematología. 4° edición. Madrid. Luzan 5; 2017.
5. Ministerio de Salud. Prevalencia de Hemofilia en el Perú. Lima; 2019.
6. Iorio A, Stonebraker J, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. Annals of Internal Medicine [Internet] 2019. Extraído el 24 Jul 2020. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M19-1208>.
7. Samantha C. Johanna G. Van der Bom and H Marije. BLOOD. Treatment -related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A : the CANAL cohort study . 109 (11): 4648-54. [Internet] 2018. Extraído el 24 Jul 2020. Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17289808/>.
8. Lemos L, Gonçalves D, Meireles S. Res Pract Thromb Haemost. Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review. 4 (5): 752-760. [Internet] 2020. Extraído el 24 Jul 2020; Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32685884/>.

9. Mijares M, Boadas y el Grupo GLAITH. Investigación Clínica. Tratamiento profiláctico en la hemofilia en países de la región Latinoamericana. Un reporte del Grupo Latinoamericano para el Impulso del Tratamiento de la Hemofilia (GLAITH). 56(3): 264 – 275. [Internet] 2015. Extraído el 24 Jul 2020. Disponible en <http://ve.scielo.org/pdf/ic/v56n3/art04.pdf>
10. Lorio A, Stonebraker J, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C et al. Annals of Internal Medicine Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males. [Internet] 2019. Extraído el 24 Jul 2020. Disponible en <http://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M19-1208>
11. Volkers p, Hanschmann K, Calvez T, Chambost H, Collins P, Demiguel V et al. the official journal of the world federation of hemophilia. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: Combined analysis of three studies. 25 (3): 398-407. [Internet] 2019. Consultado el 24 Jul 2020]. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.13747>
12. Un Sharathkumar 1, D Lillicrap, VS Blanchette, M Kern, J Leggo, AM Stain, L Brooker, MD Carcao. J Thromb Haemost. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. 1(6):1228-36. [Internet] 2003. Consultado el 29 Jul 2020. Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12871324/>
13. Morado M, Villar A, Jiménez V, Quintana M, Hernandez F. Haemophilia. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. 11(2):79-83. [Internet] 2005. Consultado 29 Jul 2020. Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15810907/>
14. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerrat C, Lambert T, Chambost H et al. BLOOD. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. 107(1):46-51. [Internet] 2006 Consultado el 29 Jul 2020. Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16166584/>

15. Gouw S, Van Den Berg H , Fischer K , Auerswald G, Carcao M, Chalmers E et al. ASH publications. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. 121(20):4046-55. [Internet] 2013. Consultado 29 Jul 2020. Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553768/>
16. R Kruse-Jarres. Haemophilia. Inhibitors: our greatest challenge. Can we minimize the incidence? 19 Suppl 1:2-7. [Internet] 2013. Consultado el 29 Jul 2020. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.12049>
17. Van der Bom J, Mauser E, Fischer K, Van den Berg M. Thromb Haemost. Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. 89(3):475-9. [Internet] 2003. Consultado el 29 Jul 2020. Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12624630/>
18. Kruse R, Kempton C, Baudo F, Collins P, Knoebl P, Leissinger C, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. 92(7):695-705. [Internet] 2017. Consultado el 18 Mar 2022. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24777>
19. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. 168:20-27. [Internet] 2018. Consultado el 18 Mar 2022. Disponible en [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(18\)30368-2/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(18)30368-2/fulltext)
20. D'Angiolella L, Cortesi P, Rocino A, Coppola A, Hassan H, Giampaolo A, et al. The socioeconomic burden of patients affected by hemophilia with inhibitors. 101(4):435-45. [Internet] 2018. Consultado el 18 Mar 2022. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13108>
21. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, et al. Inhibitors in Hemophilia B. 44(6):578-589. [Internet] 2018. Consultado el 18 Mar 2022. Disponible en <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1660817>
22. Tareh A, Hassan M. Inhibitors among patients with hemophilia in Basra, Iraq - A single center experience. 22(3):416-421. [Internet] 2019. Consultado el 18 Mar

2022. Disponible en <https://www.njcponline.com/article.asp?issn=1119-3077;year=2019;volume=22;issue=3;spage=416;epage=421;aulast=Taresh>

23. Lim M, Cheng D, Recht M, Kempton C, Key N. Inhibitors and mortality in persons with nonsevere hemophilia A in the United States. 4(19):4739-4747. [Internet] 2020. Consultado el 18 Mar 2022. Disponible en <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/19/4739/463997/Inhibitors-and-mortality-in-persons-with-nonsevere>

24. Shang B, Yang S, Lei P, Ma R, He X, Yuan X, et al. Clinical study on factor VIII inhibitor in children with hemophilia A. 41 (2): 138-142. [Internet] 2020. Consultado el 18 Mar 2022. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357942/>

25. Arbesú G, Elhelou M, Gastaldo L, Honnorat S, López E, Morell M, et al. Sociedad Argentina de Hematología. Hemofilia. [Internet] 2017. Consultado el 29 Jul 2020. Disponible en <http://sah.org.ar/docs/2017/003-Hemofilia.pdf>

26. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia a. Thromb Res. 168:20. [Internet] 2018. Consultado el 05 de agosto 2020. Disponible en [http: https://www.uptodate.com/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication/abstract/5](https://www.uptodate.com/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication/abstract/5)

27. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. Br J Haematol. 130:422. [Internet]. 2005; Consultado el 05 de agosto 2020. Disponible en [http: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042693/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042693/)

28. Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, et al. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. Blood. 121:1446. [Internet] 2013. Consultado el 05 de agosto 2020. Disponible en [http: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23223434/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23223434/)

29. Carpenter SL, Michael Soucie J, Sterner S, et al. Increased prevalence of inhibitors in Hispanic patients with severe haemophilia A enrolled in the Universal

Data Collection database. Haemophilia. 18:e260. [Internet] 2012. Consultado el 05 de agosto 2020. Disponible en: [http:// https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250850/](http://https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250850/)

30. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 160:153. [Internet] 2013. Consultado el 05 de agosto 2020. Disponible en [http:// https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23157203/](http://https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23157203/)

31. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 374:2054. [Internet] 2016. Consultado el 06 de agosto 2020]. Disponible en [http:// https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27223147/](http://https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27223147/)

32. Peyvandi F, Cannavò A, Garagiola I, et al. Timing and severity of inhibitor development in recombinant versus plasma-derived factor VIII concentrates: a SIPPET analysis. J Thromb Haemost. 16:39. [Internet] 2018. Consultado el 06 de agosto 2020. Disponible en [http:// https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080391/](http://https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080391/)

33. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. Blood. 122:1954. [Internet] 2013 Consultado el 06 de agosto 2020. Disponible en [http:// https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926300/](http://https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926300/)

34. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. Br J Haematol. 138:305. [Internet] 2007. Consultado el 06 de agosto 2020. Disponible en [http:// https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17614818/](http://https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17614818/)

35. Bacon CL, Singleton E, Brady B, et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor VIII product (ADVATE®). Haemophilia. 17:407 [Internet] 2011. Consultado el 06 de agosto 2020. Disponible en [http:// https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21382134/](http://https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21382134/)

36. Peerlinck K, Arnout J, Di Giambattista M, et al. Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor

VIII concentrate. *Thromb Haemost.* 77:80. [Internet] 1997. Consultado 07 de agosto 2020. Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9031454/>

37. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 121:4046. [Internet] 2013. Consultado 07 de agosto 2020. Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553768/>

38. ter Avest PC, Fischer K, Mancuso ME, et al. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. *J Thromb Haemost.* 6:2048. [Internet] 2008. Consultado 07 de agosto 2020. Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18983511/>

39. Nakar C, Shapiro A. Hemophilia A with inhibitor: Immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time. *Transfus Apher Sci.* 58:578. [Internet] 2019. Consultado 07 de agosto 2020. Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447396/>

40. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, et al. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia.* 25:789. [Internet] 2019. Consultado 07 de agosto 2020. Disponible en <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373431/>

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Cuáles son los factores de riesgo no genéticos asociados a presencia de inhibidores en pacientes con hemofilia en el HNGAI en el periodo del 2020-2021?</p>	<p>General</p> <p>Determinar cuáles son los factores de riesgo no genéticos asociados a presencia de inhibidores en pacientes con hemofilia</p> <p>Específicos</p> <p>Conocer la prevalencia e incidencia de pacientes con hemofilia.</p> <p>Conocer las características de los pacientes que tienen hemofilia.</p> <p>Conocer los protocolos que más se usan en el manejo de esta patología.</p> <p>Valorar la adherencia al tratamiento en estos pacientes.</p>	<p>Existen factores de riesgo no genéticos asociados a presencia de inhibidores en pacientes con hemofilia en el HNGAI en el periodo 2020-2021.</p>	<p>El proyecto de investigación es una investigación observacional, retrospectiva, de tipo analítico y transversal.</p>	<p>La población está conformada por pacientes que han desarrollado presencia de inhibidores durante el tratamiento de hemofilia en el servicio de hematología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el 2020-2021.</p> <p>La muestra para nuestro estudio se obtendrá de las historias clínicas de los pacientes con presencia de inhibidores con hemofilia en el servicio de hematología</p> <p>La información será procesada mediante programa Microsoft Excel y una base de datos en SPSS versión 25 donde se realizará el análisis estadístico correspondiente.</p> <p>Se utilizará la prueba del Chi cuadrado y el criterio de asociación estadística como probabilidad de error $p < 0.05$.</p> <p>Los resultados y gráficos de dicho</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>

				estudio serán presentados en tablas proporcionadas por el programa SPSS.	
--	--	--	--	--	--

2: Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° HC: _____

DNI: _____

Tipo de hemofilia: _____

Edad al dx de hemofilia: _____

Edad al dx de inhibidores en hemofilia: _____

Inhibidores: _____ UB/ml

1. Factores propios del paciente

Sexo: _____

Nivel Socioeconómico: _____

Tiempo de enfermedad: _____

Raza: _____

Comorbilidades: _____

2. Factores asociados al tratamiento

Tratamiento con factores de coagulación

Si _____ Cual: _____ dosis: _____

Veces por semana: _____ cuanto tiempo: _____

Otros: _____

Uso otro factor de reemplazo: _____ cual: _____ dosis: _____

Veces por semana: _____ cuanto tiempo: _____

Otros: _____

3: Consentimiento informado

TÍTULO DEL PROYECTO: Factores de riesgo no genéticos asociados a presencia de inhibidores en pacientes con hemofilia en el servicio de hematología en el HNGAI en el periodo 2020-2021.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: MR. Liliana Lozada Mego

N° DE CONTACTO DEL INVESTIGADOR: 999150955

SERVICIO: Hematología Clínica

El presente estudio tiene como objetivo establecer aquellos factores no genéticos asociados desarrollo de inhibidores, si usted padece de hemofilia, hay complicaciones que pueden desarrollarse a futuro como la presencia de inhibidores cuyo efecto es la inefectividad de los tratamientos vigentes, al participar en este estudio, se recibirá información de los factores que pueden ser modificables siendo esto la causa de esta complicación y de esta manera cambiar hábitos, medicamentos, dosis o lo que fuere necesario para poder tomar las medidas preventivas correspondientes.

Yo, _____, con N° telefónico: _____ he sido informado por el Dra. Liliana Lozada Mego, colaborador/a del citado proyecto de investigación, y declaro que:

- He sido informada del proyecto en el que participare.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

El DNI y la fecha deben ser escritos a mano por el voluntario, junto con la firma

DNI del paciente:

Fecha:

Fecha:

Firma:

Firma del investigador:

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, _____ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha _____