

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Especialidades Médicas
Especialidad en Pediatría

“Caracterización clínico y epidemiológica de la población diagnosticada con hemofilia atendida en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde 1 enero del año 2019 hasta el 31 diciembre de 2023”

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del Posgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en Pediatría.

Dra. Karla Mora Membreño

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2024



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, _____, con cédula de identidad _____, en mi condición de autor del TFG titulado _____

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI** **NO** *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Autora de Tesis

Dra. Karla Mora Membreño
Residente de Pediatría, Universidad de Costa Rica
Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
correo: karla.mora2494@gmail.com

Investigador principal ante CEC-HNN

Dra. Kathia Valverde Muñoz
Hematóloga Pediatra
Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
correo: kavalverde@ccss.sa.cr

Investigador secundario para el CEC-HNN

Dra. Paola Granados Alfaro
Hematóloga Pediatra
Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
correo: pgranados@ccss.sa.cr

Dra. Karla Mora Membreño
Residente de Pediatría, Universidad de Costa Rica
Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
correo: karla.mora2494@gmail.com

“Esta tesis fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al
grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado Pediatría”.

Dra. Kathia Valverde Muñoz, Hematóloga Pediatra
Tutora de la Investigación

Dra. Paola Granados Alfaro, Hematóloga Pediatra
Tutora de la Investigación

Dra. Lilliam Hoover Palma, Pediatra
Lectora de tesis

Dra. Ingrid Montero Solís, Pediatra
Directora Coordinadora Programa de Posgrado en la Especialidad en Pediatría

Dra. Karla Mora Membreño
Sustentante

Dedicatoria

A mi familia, es especial a mis padres, Carlos y Jackeline, por su esfuerzo y dedicación realizado en mi vida, fue lo que me llevó a graduarme como especialista. A mis hermanos Carlos, Abi, Daniela, y a mi novio Helberth que siempre me brindaron su apoyo incondicional durante todo este proceso. A mis compañeros de residencia, que poco a poco se convirtieron en mis amigos, por todo el apoyo que nos dimos siempre.

Tabla de contenido

Resumen.....	vii
Lista de tablas.....	viii
Lista de gráficos.....	xi
Lista de abreviaturas.....	xiii
Introducción	1
Justificación del estudio.....	3
Objetivos	4
Objetivo general.....	4
Objetivos específicos.....	4
Marco teórico	4
Historia.....	5
Epidemiología	5
Etiología.....	6
Patrón de herencia.....	6
Fisiopatología de la hemofilia	7
Tipos de hemofilia.....	8
Hemofilia A.....	8
Hemofilia B.....	9
Diagnóstico	11
Estudios moleculares en hemofilia	12
Alteraciones moleculares de la hemofilia A	12
Alteraciones moleculares de la hemofilia B	13
Manifestaciones clínicas.....	13
Inhibidores de la coagulación	15
Tratamiento	17
Tratamiento para pacientes con inhibidores	19
Terapia sin factor de reemplazo.....	20
Materiales y métodos.....	21
Diseño del estudio	21
Población del estudio.....	21
Criterios de inclusión.....	21
Criterios de exclusión.....	21
Tamaño de la muestra	22
Recolección de datos.....	22

Análisis estadístico	22
Aspectos éticos.....	24
Principios respetados.....	24
Fuentes de financiamiento.....	26
Resultados	27
Discusión	60
Conclusiones	75
Limitaciones y sesgos.....	76
Referencias.....	77

Resumen

Introducción: La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X, causado por la deficiencia de los factores de coagulación VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B). Esta enfermedad afecta principalmente a varones y se asocia con sangrados recurrentes que pueden ocasionar complicaciones musculoesqueléticas graves, como la artropatía hemofílica. En Costa Rica, se han realizado estudios previos acerca de la hemofilia en pacientes adultos, por lo que este estudio se realizó para describir las características clínicas y epidemiológicas en la población pediátrica atendida en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, entre 2019 y 2023.

Objetivo: Describir las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de la población con hemofilia tratada en el Hospital Nacional De Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, en el período comprendido desde el 1 enero del año 2019 hasta el 31 diciembre de 2023.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, basado en la revisión de expedientes clínicos y mediante una hoja de recolección de datos previamente estructurada con base en los objetivos propuestos. Se reclutaron pacientes de 0 a 13 años con el diagnóstico de hemofilia A o hemofilia B atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, en el período del 01 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2023. En total, se obtuvo una muestra de 41 pacientes, y se excluyeron 10 pacientes.

Resultados: Se incluyó un total de 31 pacientes, de los cuales el 100 % pertenecía al sexo masculino. Según el tipo de hemofilia, el 80.6 % (n=25) presentó hemofilia A y el 19.4 % (n=6) hemofilia B. La prevalencia de hemofilia A y B en el año 2023 fue de 4.3/100.000 varones, y de 1.3/100.000 varones, respectivamente. Según su procedencia, la mayoría de pacientes provino de la provincia de San José (tasa 1.1/100.000 varones). El 9.7 % (n=3) fue diagnosticado fuera de Costa Rica. La mediana de edad al momento del diagnóstico de la hemofilia A fue de 16 meses, mientras que en la hemofilia B fue de 8 meses. Los antecedentes heredofamiliares de hemofilia estuvieron ausentes en el 39 % (n=12). La hemofilia A grave se identificó en el 68 % (n=17), el sangrado en tejidos blandos fue la principal manifestación al momento del diagnóstico. La inversión del intrón 22 estuvo presente en el 48 % de la hemofilia A, además se identificaron 2 mutaciones en pacientes con hemofilia A que no habían sido previamente descritas. A lo largo del estudio, se identificó una disminución en las tasas de hospitalización en la hemofilia A. El 100 % de los pacientes con hemofilia A grave recibió profilaxis, 93 % (n=14) con FVIII y 7 % (n=1) con emicizumab. En el 2023, el 63 % de pacientes con hemofilia A grave recibió la profilaxis en el hogar. La artropatía hemofílica se documentó en 1 paciente con hemofilia A grave. La hemofilia B grave se identificó en el 33 % (n=2), el sangrado en tejidos blandos y cavidad oral fueron los principales hallazgos al diagnóstico. Se detectó una variante CNV en el FIX, con pérdida completa de los exones 7 y 8 codificantes para la proteína del FIX en 1 paciente con hemofilia B grave. El 100 % de los pacientes con hemofilia B grave recibió profilaxis. La incidencia de inhibidores fue de 0, la prevalencia en la hemofilia A fue de 22 % y 9 % en los años 2019 y 2020, respectivamente; en los años siguientes la prevalencia fue 0. La prevalencia de inhibidores en la hemofilia B fue de 0. No se documentaron infecciones asociadas a los catéteres venosos centrales.

Conclusión: Este estudio caracteriza por primera vez a la población pediátrica con hemofilia en Costa Rica, proporcionando datos valiosos para el manejo de la enfermedad. Se destaca la importancia de la profilaxis temprana, la detección y manejo de inhibidores y el acceso a tratamientos innovadores.

Lista de tablas

Tabla 1. Distribución de las variables epidemiológicas de los pacientes con hemofilia A y B, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	27
Tabla 2. Distribución de las variables demográficas de los pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	28
Tabla 3. Prevalencia de la hemofilia en la población de 0 a 12 años, basado en los pacientes con diagnóstico de hemofilia atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	30
Tabla 4. Distribución de los eventos de sangrado de los pacientes con hemofilia atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	30
Tabla 5. Distribución, según la edad al momento del diagnóstico de los pacientes con hemofilia A, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	31
Tabla 6. Distribución de las variables demográficas de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	32
Tabla 7. Distribución de las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	35
Tabla 8. Distribución de los hallazgos de laboratorio en los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	36
Tabla 9. Distribución de las mutaciones genéticas en los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	38
Tabla 10. Distribución de las hospitalizaciones de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	39
Tabla 11. Distribución de las variables de las hospitalizaciones de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	40

Tabla 12. Tratamiento utilizado en los pacientes con hemofilia A, según la severidad de la enfermedad, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	41
Tabla 13. Distribución de los pacientes con hemofilia A que recibieron tratamiento profiláctico domiciliar y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	44
Tabla 14. Distribución de los pacientes con hemofilia A con catéter venoso central e infecciones asociadas a este dispositivo que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	45
Tabla 15. Prevalencia de inhibidores en la población con hemofilia atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	46
Tabla 16. Distribución de las características clínicas de los pacientes con hemofilia A con inhibidores que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	47
Tabla 17. Distribución de los eventos de sangrado en los pacientes con hemofilia A que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	48
Tabla 18. Distribución de las complicaciones musculoesqueléticas en pacientes con hemofilia A que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	48
Tabla 19. Distribución según la edad al momento del diagnóstico de los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	49
Tabla 20. Distribución de las variables demográficas en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	49
Tabla 21. Distribución de los antecedentes heredofamiliares y quirúrgicos en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	50
Tabla 22. Distribución de las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	51
Tabla 23. Distribución de los hallazgos de laboratorio según la severidad en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	52

Tabla 24. Distribución de las mutaciones genéticas en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	53
Tabla 25. Distribución de las hospitalizaciones en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	54
Tabla 26. Distribución de las variables de los ingresos hospitalarios de los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	55
Tabla 27. Tratamiento utilizado en los pacientes con hemofilia B, según la severidad de la enfermedad, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	55
Tabla 28. Distribución de los pacientes con hemofilia B que recibieron tratamiento a demanda y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	56
Tabla 29. Distribución de los pacientes con hemofilia B con catéter venoso central e infecciones asociadas a este dispositivo, que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	58
Tabla 30. Distribución de los eventos de sangrado en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	59

Lista de gráficos

Gráfico 1. Distribución según el país donde se realizó el diagnóstico de hemofilia de los pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	28
Gráfico 2. Distribución según el tipo de hemofilia de los pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	29
Gráfico 3. Distribución de los pacientes hemofílicos, según la presencia de antecedentes heredofamiliares, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	29
Gráfico 4. Clasificación de los pacientes con hemofilia A, según la severidad de la enfermedad, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.	32
Gráfico 5. Distribución de los pacientes con hemofilia A, según la presencia de antecedente heredofamiliar para hemofilia, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	33
Gráfico 6. Distribución de los pacientes con hemofilia A, según la presencia de antecedentes quirúrgicos, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	34
Gráfico 7. Distribución según la presencia de mutaciones de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	37
Gráfico 8. Distribución para cada año del estudio de las hospitalizaciones de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	39
Gráfico 9. Distribución de los pacientes con hemofilia A que recibieron tratamiento a demanda y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.	41
Gráfico 10. Distribución por año de los pacientes con hemofilia A que utilizaron tratamiento profiláctico y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	42
Gráfico 11. Distribución según el tipo de profilaxis administrada en los pacientes con hemofilia A que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.	43
Gráfico 12. Distribución por año de los pacientes con hemofilia A que recibieron tratamiento profiláctico domiciliar y que fueron atendidos en el Servicio de	

Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	44
Gráfico 13. Distribución de los pacientes con hemofilia A, según la presencia de un catéter venoso central, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	45
Gráfico 14. Distribución de pacientes con hemofilia A, según la presencia de inhibidores, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	46
Gráfico 15. Clasificación de los pacientes con hemofilia B, según la severidad de la enfermedad, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	50
Gráfico 16. Presencia de mutaciones genéticas en los pacientes con hemofilia B atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	52
Gráfico 17. Distribución de las hospitalizaciones de los pacientes con hemofilia B atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	54
Gráfico 18. Distribución por año de los pacientes con hemofilia B que recibieron tratamiento profiláctico y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.....	56
Gráfico 19. Distribución de los pacientes con hemofilia B, según la presencia de un catéter venoso central, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023..	58

Lista de abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico.	FV: Factor V de la coagulación.
AT: Antitrombina.	FVa: Factor V activado.
CCP: Concentrado de complejo protrombina.	FVII: Factor VII de la coagulación.
CCPA: Concentrado de complejo protrombínico activado.	FVIIa: Factor VII activado.
CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social.	FVIII: Factor VIII de la coagulación.
CFC: Concentrados de factor de coagulación.	FVIIIa: Factor VIII activado.
CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.	FvW: Factor de Von Willebrand.
CNV: Variante del número de copias.	FX: Factor X de la coagulación.
EDUS: Expediente digital única en salud.	FXa: Factor X activado.
FDA: U.S. Food and Drug Administration.	FXI: Factor XI.
FDP: Factor concentrado derivado del plasma.	HA: Hemofilia A.
FMH: Federación Mundial de Hemofilia.	HB: Hemofilia B.
FI: Factor I de la coagulación.	I: Intrón.
FII: Factor II de la coagulación o protrombina.	Ig: Inmunoglobulina.
FIIa: Factor II activado o trombina.	IgG: Inmunoglobulina G.
FIII: Factor III de la coagulación.	IgE: Inmunoglobulina E.
FIV: Factor IV de la coagulación.	IL: Interleucina.
FIX: Factor IX de la coagulación.	Inv22: Inversión del intrón 22.
FIXa: factor IX activado.	IV: Intravenoso.
FT: Factor tisular.	Kb: Kilobase.
	KDa: Kilodalton.
	mL: Mililitros.
	NBDF: National Bleeding Disorders Foundation.
	PFC: Plasma fresco congelado.
	q: Brazo largo del cromosoma.

rFVIIa: FVII recombinante activado.

TP: Tiempos de protombina.

TT: Tiempo de trombina.

TTP: Tiempo de tromboplastina parcial.

UB: Unidades de Bethesda.

U/ml: Unidades por mililitro.

Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario provocado por la deficiencia del factor VIII (FVIII) o del factor IX (FIX) de la coagulación, denominada hemofilia A y hemofilia B, respectivamente. La hemofilia A corresponde al 80 % de los casos, mientras que la hemofilia B al 20 % restante. La prevalencia es de 17.1 por cada 100.000 hombres para la hemofilia A, y de 3.8 por cada 100.000 hombres para la hemofilia B (1). Esta enfermedad se presenta en todos los grupos étnicos y no presenta una distribución geográfica específica. La hemofilia tiene un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, de modo que los varones manifiestan clínicamente la enfermedad, y las mujeres son portadoras asintomáticas o presentan sangrados menores. Aproximadamente el 70 % de los pacientes con hemofilia tendrá antecedentes heredofamiliares para esta enfermedad (2).

Los pacientes con hemofilia severa son aquellos que poseen menos de 1 % de actividad del FVIII o FIX. Estos pacientes presentan con frecuencia sangrados espontáneos en articulaciones, tejidos blandos y músculos; los sangrados también pueden ocurrir en espacios cerrados, como las hemorragias intracraneales o retroperitoneales (2, 3).

Las hemartrosis representan alrededor del 75 % de los eventos de sangrado en los pacientes con hemofilia, y las articulaciones que se ven afectadas con mayor frecuencia son la rodilla, el codo y el tobillo. Los sangrados articulares recurrentes conllevan al daño articular, y el desarrollo de artropatías facilita la aparición de más episodios de sangrados, lo cual provoca mayor lesión articular. Esta secuencia de eventos genera un círculo vicioso, donde los sangrados producen mayor daño articular, conllevando a la aparición de dolor, limitación para la movilización articular y debilidad muscular en el miembro afectado (2, 3, 4).

El tratamiento consiste en el inicio de la profilaxis desde la niñez y a lo largo de la vida adulta, mediante el reemplazo del factor de coagulación que se encuentra deficiente. El objetivo terapéutico de la profilaxis es limitar los sangrados espontáneos, disminuyendo así la morbilidad y mortalidad asociadas a los sangrados recurrentes. Uno de los principales retos de este tratamiento es la vía de administración intravenosa, lo cual puede afectar la adherencia al tratamiento;

además, el acceso a estos fármacos se encuentra limitado en países en vías de desarrollo (5).

Por otra parte, se ha descrito que aproximadamente el 30 % de los pacientes con hemofilia A que reciben profilaxis con FVIII desarrollaran inhibidores, lo cuales son aloanticuerpos neutralizantes contra el FVIII exógeno utilizado en el tratamiento de reemplazo. El desarrollo de inhibidores es una de las complicaciones más importantes en los pacientes hemofílicos, ya que presentarán mayor frecuencia de episodios de sangrado, hemartrosis e ingresos hospitalarios (6).

En el estudio anual para el año 2022, realizado por la Federación Mundial de Hemofilia, con la participación de 125 países, se reporta que el número de personas con hemofilia A y hemofilia B fue de 257 146, con una distribución de pacientes con hemofilia A de 208 957, y de pacientes con hemofilia B de 42 203. En ese mismo estudio, en el cual participó Costa Rica, se reportan 228 personas con hemofilia. Es importante destacar que, según los datos de dicha investigación, Costa Rica no reportó nuevos casos de inhibidores en el año 2022 (1).

El presente estudio de investigación, el cual corresponde a la caracterización de los pacientes pediátricos con hemofilia de Costa Rica, valorados en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, busca corroborar el comportamiento de la enfermedad descrito en la literatura; además, se plantea obtener un mayor conocimiento científico de esta enfermedad en la población pediátrica, así como el reporte epidemiológico, aspectos que no han sido previamente descritos para dicha población en nuestro país.

Justificación del estudio

La hemofilia representa aproximadamente el 90 % de todos los trastornos hemorrágicos congénitos. Sin embargo, en Costa Rica no se cuenta con un estudio previo que describa las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos que reciben este diagnóstico, ya que únicamente se han publicado investigaciones centradas en los pacientes adultos con hemofilia.

El propósito de esta investigación, por consiguiente, es conocer la realidad nacional mediante un estudio descriptivo, retrospectivo, basado en registros médicos sobre la hemofilia en la población pediátrica. De esta manera, se busca ampliar el conocimiento científico, y con ello mejorar la atención que reciben estos pacientes en los diferentes niveles del sistema de salud de nuestro país.

Objetivos

Objetivo general

Describir las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de la población con hemofilia atendidos en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, en el período comprendido desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Objetivos específicos

1. Caracterizar las principales variables epidemiológicas y demográficas de los pacientes con hemofilia atendidos en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, en el período descrito.
2. Establecer la prevalencia de hemofilia A y hemofilia B en Costa Rica para cada año del período estudiado.
3. Determinar la presentación clínica al momento del diagnóstico en los pacientes con hemofilia durante el período descrito atendidos en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera.
4. Enlistar los hallazgos de laboratorio presentes en los pacientes diagnosticados con hemofilia en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, en el período descrito.
5. Describir el manejo terapéutico brindado a los pacientes con hemofilia en el período descrito atendidos en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera.
6. Identificar los eventos de sangrado de los pacientes con hemofilia atendidos en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, en el período descrito.
7. Establecer la incidencia de inhibidores en la población descrita para cada año del estudio.
8. Determinar las mutaciones detectables en la institución que se encuentran presentes en la población analizada.
9. Contabilizar los pacientes que reciben terapia profiláctica.
10. Contabilizar los pacientes que reciben terapia domiciliar.

Marco teórico

Historia

La descripción de un trastorno hemorrágico ligado al sexo es reconocida desde el siglo II antes de Cristo (a.C.) en el Talmud, antiguo libro judío, el cual explicaba que no debía de realizarse la circuncisión a los recién nacidos varones si dos hermanos habían fallecido a causa de ese procedimiento. La causa de estos sangrados se desconocía, pero se observaron patrones repetitivos en algunas familias. En el siglo X, el médico árabe Albucasis describió familias en las cuales los varones fallecían de hemorragias incontroladas posteriores a traumas, y fue el primer médico en realizar un análisis detallado de la sintomatología y características de la enfermedad (4, 7).

En el siglo XVII, se describe la hemofilia como la enfermedad de la realeza. Esto responde al conocimiento de diversos miembros de la nobleza europea que portaban esta enfermedad, la cual fue transmitida por la reina Victoria a sus descendientes en los tronos de Gran Bretaña, Alemania y España (2, 4, 7).

En 1803, John Conrad Otto, médico de Filadelfia, publicó el primer artículo científico que reconocía un padecimiento hemorrágico familiar que afectaba principalmente a los hombres. Posteriormente, en 1828, Friedrich Hopff, estudiante de la Universidad de Zurich, y su profesor, el Dr. Schönlein, acuñan por primera vez el término “hemorrafilia”, el cual luego sería transformado a “hemofilia”. En 1947, el Dr. Pavlosky, médico argentino, logró distinguir en su laboratorio los dos tipos de hemofilia: A y B (2, 7).

Epidemiología

Según lo publicado en la encuesta anual global de 2022, realizada por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), y que obtuvo información de 125 países participantes, se reportaron 247 146 casos de hemofilia, de los cuales 208 957 correspondieron a hemofilia A, 42 203 a hemofilia B y 5986 a hemofilia de tipo desconocido. El 95 % de los casos fueron varones y un 5%, mujeres. La prevalencia de hemofilia a nivel mundial es de 17.1 por cada 100.000 hombres para la hemofilia A, y de 3.8 por cada 100.000 hombres para la hemofilia B. Además, 6 de cada 100.000 habitantes presentan hemofilia A severa, y 1.1 por cada 100.000 habitantes registran hemofilia B severa. La hemofilia puede presentarse en cualquier área

geográfica del mundo, sin embargo, no se ha logrado determinar su prevalencia real, lo cual se debe a un diagnóstico inadecuado en diversas regiones (1).

Costa Rica se encuentra incluido dentro de los 125 países participantes de la encuesta anual global de la FMH. Para el año 2022, en nuestro país se reportaron 228 personas con hemofilia, de las cuales 184 correspondieron a hemofilia A y 44 a hemofilia B. Nuestro país reportó 170 pacientes con enfermedad severa recibiendo profilaxis, así como 23 casos nuevos para el año 2022. Además, se registraron 16 pacientes con hemofilia A que presentaban inhibidores y que se encontraban recibiendo emicizumab. En Costa Rica, en ese mismo año, se reporta el uso de 17 931 000 UI de FVIII derivado de plasma y de 3 618 000 de FIX derivado de plasma (1).

Etiología

La hemofilia representa aproximadamente el 90 % de todos los trastornos hemorrágicos congénitos. Tiene un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X y afecta predominantemente a los varones, ya que los genes codificantes para los FVIII y FIX se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X, en las posiciones Xq28 y Xq27, respectivamente. De esta manera, ocurre una deficiencia del FVIII de la coagulación, denominada hemofilia A, y del FIX de la coagulación, la cual corresponde a hemofilia B. La deficiencia de los FVIII y FIX resulta en una producción insuficiente de trombina, lo que tiene como consecuencia la formación de un coágulo inestable que conlleva a la aparición de sangrados excesivos (2, 3, 8).

Patrón de herencia

La hemofilia se trasmite con un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, por lo tanto, todas las hijas de un paciente hemofílico (XY) inevitablemente serán portadoras al heredar el cromosoma X afectado, mientras que los hijos varones serán sanos, ya que heredarán el cromosoma Y sano del padre. Por otra parte, para las mujeres portadoras (XX) de hemofilia, existe un riesgo de un 25 % de concebir un hijo varón hemofílico, de un 25 % de concebir una hija portadora y de un 50 % de probabilidad de concebir un hijo o hija no afectados. De forma general, el 50 % de los descendientes varones de una madre portadora serán hemofílicos, y el 50 % de las hijas serán portadoras de la enfermedad (2, 4).

Fisiopatología de la hemofilia

El proceso de coagulación está formado por tres fases: iniciación, amplificación y propagación. Estas tienen el objetivo de generar suficiente trombina para formar un coágulo estable (3, 8).

1. Fase de iniciación

Durante esta fase, pequeñas cantidades de factor X activado (FXa), factor IX activado (FIXa) y trombina son producidas en las células que expresan factor tisular (FT). Para iniciar el proceso de coagulación, es fundamental la interacción entre el FT y el factor VII activado (FVIIa). El complejo tenasa extrínseca (FVIIa/FT) activa los factores X (FX) e IX; el FXa genera pequeñas cantidades de trombina de forma local. La trombina producida en la fase de iniciación es fundamental para la activación plaquetaria a un estado procoagulante (4, 8).

2. Fase de amplificación

Esta fase depende de la presencia de membranas plaquetarias activadas y de su interacción con los factores de la coagulación. La activación plaquetaria expresa sitios de unión para los factores de coagulación activados. La trombina activa a los cofactores V, VIII, XI en la superficie plaquetaria. El FVIII es separado del FvW gracias a la trombina, iniciando la fase de propagación (4, 8).

3. Fase de propagación

Posterior a una lesión tisular, el FIXa se une al FVIIIa sobre una capa rica en FT, formando el complejo tenasa intrínseca en la superficie plaquetaria, el cual se encarga de activar al FX. Este complejo genera el 90 % de la trombina ante un daño tisular, con una eficiencia 50 veces mayor que el formado por el complejo tenasa extrínseca. El FXa y el FVa forman el complejo protrombinasa (FXa/FVa), el cual se encarga de activar la protrombina (FII) para producir trombina (FIIa), esta convierte el fibrinógeno soluble en cadenas de fibrina insoluble (2, 4).

Con la deficiencia de los FVIII o FIX, se presentan los episodios de sangrados clásicos de la hemofilia, ya que se produce un desbalance entre las proteínas procoagulantes (como lo son el FVIII y FIX) y las anticoagulantes; hay una reducción en la producción de trombina en la superficie plaquetaria durante la fase de amplificación, lo que provoca inestabilidad del coágulo que se manifiesta en forma

de sangrados. Por ende, en la hemofilia se da una incapacidad de amplificar, controlar y mantener la generación de trombina (2, 8).

Tipos de hemofilia

La hemofilia se define por la deficiencia del FVIII en el caso de hemofilia A, y de FIX para la hemofilia B. Esta deficiencia provoca una disminución en la hemostasia, lo que conlleva a sangrados espontáneos que varían en frecuencia y severidad según los niveles del factor deficiente. Las manifestaciones clínicas, así como el patrón de herencia para la hemofilia A y B son idénticos, por lo que fue hasta principios de la década de los años cincuenta que se identificaron los dos tipos de hemofilia (2, 4).

Hemofilia A

La hemofilia A es una enfermedad hereditaria causada por un defecto en el brazo largo del cromosoma X, específicamente en la posición Xq28, el cual causa una deficiencia cuantitativa o funcional del FVIII de la coagulación. Un padre con el cromosoma X mutado transmite esta alteración a sus hijas, convirtiéndolas en portadoras, pero sus hijos varones no se verán afectados. Las mujeres portadoras transmiten la enfermedad al 50 % de sus hijos, y el 50 % de sus hijas serán portadoras.

La hemofilia A corresponde al tipo encontrado con mayor frecuencia y representa entre el 80 % y el 85 % de todos los casos de esta enfermedad. Se describe que alrededor del 30 % de los casos se debe a mutaciones espontáneas, por lo que se observa en pacientes sin antecedentes heredofamiliares de hemofilia. La presencia de hemofilia A en mujeres es extremadamente rara, sin embargo, se han descrito casos aislados en mujeres afectadas con antecedentes heredofamiliares, quienes tienen un padre hemofílico y una madre portadora de la enfermedad (3, 4).

La deficiencia del FVIII provoca sangrados espontáneos, cuya frecuencia y gravedad varía de acuerdo con el nivel plasmático del FVIII. La hemofilia A se clasifica, de acuerdo con la actividad del FVIII, de la siguiente manera:

- Deficiencia leve: La concentración del FVIII es de 5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL), o presenta de 5 % a 40 % de actividad del factor. Por lo general, estos pacientes presentan sangrados posteriores a procedimientos

quirúrgicos. El sangrado espontáneo en estos pacientes es infrecuente (2, 4).

- Deficiencia moderada: La concentración del FVIII es de 1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL), o presenta de 1 % a 5 % de actividad del factor. Estos pacientes desarrollan sangrados espontáneos ocasionales y hemorragias prolongadas después de traumas menores o cirugías (2, 4).
- Deficiencia severa: La concentración del FVIII es de <1 UI/dL (<0.01UI/mL), o presenta menos del 1 % de actividad del factor. Se caracteriza por la presencia de sangrados espontáneos en articulaciones y músculos. Este fenotipo de sangrado severo se puede presentar desde los primeros meses de vida (2, 4).

El FVIII es una glicoproteína de alto peso molecular que actúa como un cofactor en la cascada de la coagulación. El gen que lo codifica se localiza en el brazo largo (q) del cromosoma X, en la posición Xq28, tiene una longitud de 186 kilobases (kb) de ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico, consiste en 26 exones. El FVIII es un factor inestable que circula en el plasma unido al factor de Von Willebrand (FvW). Tiene una vida media aproximadamente de 12 horas en adultos y tiende a ser menor en la población pediátrica. El FvW protege al FVIII de la degradación proteolítica y, además, se encarga de transportarlo a los sitios de lesión vascular (4).

Hemofilia B

La hemofilia B se caracteriza por la deficiencia del FIX de la coagulación, lo cual resulta en episodios de sangrado prolongados posteriores a traumas, extracciones dentales o procedimientos quirúrgicos. La edad al momento del diagnóstico, así como la frecuencia de los sangrados van de la mano con los niveles de la actividad del FIX.

Este tipo de hemofilia tiene un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, por lo que únicamente las madres portadoras tendrán un 50 % de probabilidad de heredar esta enfermedad a sus hijos, mientras que un padre se lo transmite a sus hijas, pero no a sus hijos varones. Los pacientes con hemofilia B presentan mayor frecuencia de episodios de sangrado en la niñez que en su vida adulta. Las mujeres portadoras de la enfermedad se presentan generalmente de forma asintomática, sin embargo, el 30 % de las mujeres heterocigotas tienen una actividad del FIX inferior a 40 %, lo cual les confiere riesgo de sangrado (3, 9).

La clasificación de la hemofilia B se realiza, de acuerdo con la deficiencia de la actividad del FIX, de la siguiente manera:

- Deficiencia leve: La concentración del FIX es de 5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL), o presenta de 5 % a 40 % de actividad del factor. Estos pacientes no presentan sangrados espontáneos. Los sangrados posteriores a procedimientos quirúrgicos y extracciones dentales ocurren en pacientes que no utilizaron tratamiento previo. La frecuencia de los sangrados va desde una vez al año hasta una vez cada diez años, razón por la que el diagnóstico se realiza en edades avanzadas (9, 10).
- Deficiencia moderada: La concentración del FIX es de 1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL), o presenta de 1 % a 5 % de actividad del factor. Los sangrados espontáneos son inusuales, sin embargo, presentan sangrados prolongados secundarios a traumas menores. El diagnóstico se realiza entre los 5 y 6 años. La frecuencia de los episodios de sangrado varía entre uno al mes y uno al año (9, 10).
- Deficiencia severa: La concentración del FIX es de <1 UI/dL (<0.01UI/mL) o presenta menos del 1 % de actividad del factor. Se diagnostica en los primeros dos años de vida. En ausencia de tratamiento profiláctico, los pacientes presentan un promedio de dos a cinco episodios de sangrado espontáneo por mes, incluyendo hemartrosis, sangrado muscular y sangrado prolongado secundario a traumas menores (9, 10).

La actividad del FIX puede encontrarse baja en neonatos sanos, así como en prematuros, frente a la deficiencia de la vitamina K, con el uso de anticoagulantes con antagonistas de la vitamina K –como la warfarina–, así como en casos de enfermedad hepática. No obstante, en estos casos también ocurrirá una disminución en los factores de la coagulación dependientes de vitamina K, como el factor VII (FVII), lo que resulta en una prolongación del TP, además de la prolongación en el tiempo de tromboplastina parcial (TTP).

El diagnóstico de hemofilia B en el paciente neonatal puede pasar desapercibido, ya que los niveles de FIX alcanzan los valores adultos a los seis meses de edad. Por esta razón, la interpretación de la actividad del FIX en los lactantes con hemofilia B leve y moderada representa un reto (10).

El gen que codifica el FIX se localiza en el brazo largo del cromosoma X, en Xq27.1, y mide aproximadamente 33,5 kb de ADN. Estructuralmente es más simple que el gen que codifica el FVIII, contiene 8 exones. El FIX puede ser activado por el FVII y FT, o bien por el factor XI (FXI), en las vías extrínsecas o intrínsecas, respectivamente. El FIX en presencia del cofactor FVIII activa al FX, el cual se encarga de convertir la protrombina en trombina para facilitar la formación del coágulo (10).

Diagnóstico

La hemofilia se debe sospechar en aquellos pacientes varones que se presentan con un sangrado prolongado y excesivo que no corresponde con la magnitud del trauma, y en aquellos que registran sangrados recurrentes. Los estudios de laboratorio iniciales reportarán resultados normales para el conteo plaquetario, el TP, el tiempo de trombina (TT) y el fibrinógeno; sin embargo, presentarán prolongación del TTP (2).

Es importante mencionar que un TTP prolongado no es un factor específico de hemofilia; las mediciones del TTP y el TP brindan información sobre la formación del coágulo en la fase de iniciación. El punto final de estas pruebas ocurre tras la formación de apenas el 5 % del total de la trombina, por lo que no representan el proceso completo de la formación del coágulo (8, 9).

Las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia A y B son similares y van a depender de la severidad de la enfermedad según la actividad del FVIII o FIX circulante, según sea hemofilia A o B, respectivamente. Los casos de hemofilia severa pueden ser diagnosticados desde el primer y segundo año de vida, a diferencia de los casos leves y moderados, para los cuales el diagnóstico podría retrasarse (2, 9).

El diagnóstico definitivo de la hemofilia se establece mediante la medición de la actividad funcional del FVIII para la hemofilia A, y del FIX para la hemofilia B. La determinación de la actividad funcional del FVIII se puede realizar mediante el ensayo coagulométrico o cromogénico. El FIX se determina mediante el ensayo coagulométrico de una etapa.

Existe controversia sobre cuál es el mejor de dichos ensayos para reflejar la gravedad clínica en los pacientes con hemofilia A. Las distintas guías internacionales

sugieren que se utilicen ambos ensayos para la determinación de la actividad del FVIII en los centros de hemofilia. Se ha observado que el método cromogénico muestra valores entre un 10 % y un 15 % más bajos en pacientes con hemofilia A leve (genéticamente confirmado) (2, 10, 11).

Los estudios de mezclas se realizan con el objetivo de distinguir entre una deficiencia del FVIII o FIX y la presencia de inhibidores. Tienen como finalidad determinar la causa de la prolongación del TTP. Estas pruebas se realizan al adicionar cantidades iguales de plasma del paciente y de un *pool* de plasma normal en una relación 1:1. Si la prolongación del tiempo de coagulación corrige en la mezcla, se debe sospechar una deficiencia del factor; si se mantiene prolongado, podría corresponder con la presencia de inhibidores o con algún anticoagulante presente en el plasma (2).

El diagnóstico prenatal de la hemofilia se puede realizar entre las semanas nueve y once de gestación, mediante la toma de biopsia de las vellosidades coriónicas. También se puede diagnosticar por medio de la cordocentesis para el análisis del ADN de las células fetales entre las semanas once y catorce de gestación, sin embargo, se desaconseja el uso de esta técnica por el riesgo fetal (12).

Estudios moleculares en hemofilia

La hemofilia generalmente se hereda a través del cromosoma X, debido a una mutación en el gen del FVIII o FIX. Ambos genes son proclives a nuevas mutaciones, y aproximadamente el 30 % de todos los casos son producto de variantes genéticas espontáneas. La valoración genética de la hemofilia es importante para establecer el diagnóstico en los casos difíciles, y puede predecir el riesgo en la aparición de inhibidores. Las diferentes guías recomiendan realizar el análisis del genotipo a todos los pacientes con hemofilia (12).

Alteraciones moleculares de la hemofilia A

El gen del FVIII está formado por dominios (A1, A2, B, A3, C1 y C2), y las mutaciones en cualquiera de estos dominios se consideran causas de la hemofilia A. Se ha identificado un gran número de mutaciones en el gen del FVIII, y las más comunes son la inversión del intrón 22 (inv22) y del intrón 1 (inv1), las cuales corresponden a entre el 50 % y el 55 % de las mutaciones en este tipo de hemofilia.

La inv22 es la mutación más frecuente, responsable de entre el 45 % y el 50 % de las mutaciones. En ella, se produce la translocación de los exones 1 al 22, lo que provoca la ausencia completa de la expresión del FVIII. La inv1 representa menos del 5 % de las mutaciones encontradas en la hemofilia A (4, 13).

Por otra parte, se han descrito mutaciones puntuales, inserciones, rearreglos, deleciones y mutaciones sin sentido. Las mutaciones que se han asociado con hemofilia severa y con un mayor riesgo de desarrollar inhibidores son las mutaciones sin sentido, la inv22 y las deleciones largas (4).

Alteraciones moleculares de la hemofilia B

La hemofilia B se produce como resultado de aproximadamente 1000 variantes patogénicas conocidas en el gen del FIX. Las mutaciones sin sentido son las más frecuentes, representan aproximadamente el 58 % de los casos, mientras que las mutaciones con cambio de sentido corresponden al 18 %. Además, se han observado deleciones pequeñas, mutaciones en el sitio de empalme, deleciones mayores y mutaciones en el promotor del gen del FIX (10).

Los pacientes con hemofilia B tienen una mayor prevalencia de mutaciones de menor severidad, de manera que esta se asocia a un fenotipo de sangrado más leve en comparación a la hemofilia A. Un estudio realizado en Estados Unidos, en el período comprendido entre 2012 y 2018, en los pacientes atendidos por el Centro de Tratamiento de Hemofilia, determinó que el 48,1 % de los pacientes con hemofilia A presentaban una deficiencia severa del FVIII, mientras que solamente el 28,7 % de los pacientes con hemofilia B tuvo una deficiencia severa del FIX (13).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hemofilia A y B son similares; la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas va de la mano con el grado de deficiencia del factor de coagulación. El fenotipo característico de la hemofilia es el sangrado, y el principal hallazgo en los casos severos es el sangrado articular (hemartrosis). Sin una terapia adecuada, el paciente puede llegar a desarrollar una artropatía crónica, la cual corresponde a la principal causa de morbilidad. Los sangrados iniciales reportados con mayor frecuencia son aquellos iatrogénicos (punción del talón, inyección intramuscular, venopunciones) y traumáticos (mucosa oral, tejido blando, articulaciones) (10).

Esta enfermedad se debe sospechar en pacientes con propensión a hematomas, con historia de hemorragias espontáneas, sobre todo en articulaciones, tejidos blandos y músculos, y en aquellos con sangrados prolongados posterior a traumas y procedimientos quirúrgicos. Los sangrados pueden ser secundarios a traumatismos de intensidad variable, así como de carácter espontáneo (2).

Las hemartrosis representan aproximadamente entre el 70 % y el 80 % de los episodios de sangrado. En los niños pequeños, estas se localizan con mayor frecuencia en la articulación del tobillo, a diferencia de los niños mayores, en quienes las hemartrosis ocurren mayormente en la articulación de la rodilla y, en menor frecuencia, en el codo.

Los pacientes con hemofilia también cursan con hematomas, sangrados en la cavidad oral, epistaxis, así como sangrados prolongados que se generan después de un trauma o cirugía. Con menor frecuencia, presentan hematuria, sangrados en el tracto gastrointestinal, tracto respiratorio y sistema nervioso central (4).

Según la edad del paciente, los sangrados tienden a localizarse con mayor o menor frecuencia en órganos determinados. A continuación, se puntualizan dichas variaciones durante la edad pediátrica.

En el período neonatal, son frecuentes los sangrados por diferentes causas; la hemorragia intracraneal en estos pacientes tiene una incidencia de entre un 3 % y un 10 %, y generalmente ocurre de manera secundaria a un parto traumático, especialmente en los recién nacidos con hemofilia severa. Esta condición constituye la primera causa de muerte en este grupo de pacientes.

Los niños entre los seis y los doce meses representan un grupo especial de pacientes, ya que se encuentran en la etapa del desarrollo donde da inicio la actividad motora. En esta etapa, los sangrados tienden a localizarse en tejidos blandos, se dan de manera posterior a traumas menores, y se presentan habitualmente con equimosis, hematomas posteriores a traumas menores y sangrados en la cavidad oral (3).

Posteriormente, durante la niñez y la etapa de la adolescencia, los sangrados más frecuentes corresponden a las hemartrosis, y el 80 % de estas se localizan en las articulaciones del tobillo, rodilla y codo. El sangrado intraarticular se reabsorbe en

un período de dos a tres semanas; empero, su presencia en la articulación afectada desencadena un proceso inflamatorio que conlleva al daño articular. Cuando se da de manera recurrente, el sangrado intraarticular provoca la hipertrofia de la membrana sinovial y cambios estructurales a nivel del cartílago articular. A este proceso se le conoce como 'artropatía hemofílica', la cual constituye la causa más común de morbilidad en los pacientes con hemofilia (2, 3).

En ambos tipos de hemofilia, es posible desarrollar la artropatía severa, la atrofia muscular y los pseudotumores, que tienen como consecuencia el dolor crónico y una disminución en el rango de movilidad articular (13).

La sinovitis hemofílica corresponde al trastorno inflamatorio de la membrana sinovial de una articulación, la cual se desarrolla a medida que ocurren episodios repetidos de hemartrosis en una misma articulación. Esta complicación es clave en el desarrollo de la artropatía hemofílica, ya que influye en el proceso degenerativo articular. La artropatía en los pacientes con hemofilia generalmente se desarrolla a partir de la segunda década de vida, y es causada por la combinación de la sinovitis crónica y la hemartrosis recurrente, lo cual termina por provocar un daño irreversible sobre el cartílago articular. Conforme progresa el daño articular, el paciente desarrollará disminución en la amplitud del movimiento articular, contractura en flexión de la articulación afectada, deformidades angulares y dolor crónico (14).

Los pseudotumores son una complicación infrecuente en los pacientes con hemofilia. Estos corresponden a hematomas encapsulados en diferentes estadios y con degeneración quística. Son el resultado de múltiples hemorragias que no se resolvieron de forma completa, tienen un crecimiento lento y destruyen los tejidos adyacentes. Se pueden manifestar radiológicamente como lesiones osteolíticas u osteoblásticas (15).

Inhibidores de la coagulación

Los inhibidores son anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG), de la subclase IgG1 e IgG4. Su función es destruir las sustancias que no reconocen como propias.

Aproximadamente el 30 % de los pacientes con hemofilia A severa desarrolla anticuerpos contra el FVIII, también llamados inhibidores. Estos son la consecuencia de una respuesta inmunológica al tratamiento con FVIII y representan la complicación

más importante durante el tratamiento con concentrado de factor de coagulación (CFC).

En contraste con la hemofilia A, los pacientes con hemofilia B presentan una incidencia mucho menor de inhibidores, la cual se sitúa entre un 3 % y un 5 %. La presencia de inhibidores en los pacientes con hemofilia tiene como consecuencia una disminución en la eficacia de la terapia de reemplazo con factor de coagulación, razón por la cual aumentan los episodios de sangrado y, por ende, se da un aumento en la mortalidad y morbilidad de estos pacientes (4, 16).

Los anticuerpos IgG4 predominan en los pacientes con títulos altos de inhibidores, mientras que los anticuerpos IgG1 son los que predominan en los pacientes con títulos bajos. Los inhibidores se cuantifican en unidades Bethesda (UB), y una UB se define como el título de inhibidor que neutraliza el 50 % de la actividad del factor en un mililitro de plasma, en una mezcla del plasma del paciente y un *pool* de plasma normal (4, 16).

Existen dos tipos de inhibidores: los de baja respuesta, los cuales mantienen una concentración menor o igual a 5 UB por mililitro (UB/mL) y mayores a 0,6 UB/mL, y los de alta respuesta, que corresponden a niveles mayores o iguales a 5 UB/mL. Los títulos menores a 0.6 UB/mL se consideran negativos (4).

Existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores, entre los cuales se encuentran ciertas mutaciones genéticas, el antecedente heredofamiliar positivo de inhibidores, la hemofilia severa, así como ser de raza afroamericana, hispánica o caucásica. En este sentido, los estudios realizados en pacientes hemofílicos con inhibidores reportan una incidencia hasta 4,9 veces mayor en pacientes afrodescendientes.

Las mutaciones en las que hay una ausencia completa de la proteína se asocian con un mayor riesgo de desarrollar inhibidores, lo cual explica como las deleciones largas, las mutaciones sin sentido y las inversiones de los intrones 1 y 22 al provocar una deficiencia completa en la producción de cualquier polipéptido del FVIII conllevan a un riesgo aumentado de desarrollar inhibidores. Las mutaciones genéticas en los pacientes con hemofilia B que confieren un mayor riesgo para desarrollar inhibidores son las deleciones, los cambios en el marco de lectura y las

mutaciones sin sentido que provocan la producción truncada o ausencia completa de la proteína del FIX (4, 16).

Otros factores descritos que se han asociado a una mayor incidencia de inhibidores son una edad temprana al inicio del tratamiento de reemplazo con CFC y la administración frecuente de este tratamiento. Además, en otros estudios se han observado polimorfismos genéticos en la interleucina 10 y el factor de necrosis tumoral, así como algunos tipos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) como CMH-DR15 y CMH-DQ6, los cuales están asociados con un doble riesgo para el desarrollo de inhibidores (4).

La terapia de inducción de tolerancia inmune tiene como objetivo disminuir la respuesta inmune mediante la exposición frecuente e intensa al FVIII para la hemofilia A, y a FIX para la hemofilia B. La erradicación de los inhibidores por medio de esta terapia es efectiva en aproximadamente dos tercios de los casos en un período de hasta tres años. Los pacientes con títulos altos de inhibidores (>5 UB) son los que se ven mayormente beneficiados de esta terapia (4).

Tratamiento

Gracias a los avances científicos en el desarrollo de nuevas terapias, la esperanza de vida de los pacientes con hemofilia ha aumentado de forma significativa. En el año 1992 y en 1997, la FDA aprobó el primer FVIII y el primer FIX, respectivamente, desarrollados a partir de la tecnología recombinante. A partir del uso de estas nuevas terapias, se inició el desarrollo de inhibidores en los pacientes con hemofilia. Para el siglo XXI, se comenzaron a desarrollar nuevas terapias recombinantes, las cuales no se desarrollaban a partir de productos derivados del plasma humano, lo que permitió una disminución de la presencia de inhibidores. En el año 2013, se inició con la implementación de nuevas tecnologías de terapia génica para el manejo de la hemofilia A y B (7).

Actualmente, el tratamiento de los pacientes con hemofilia se basa en corregir la deficiencia del factor faltante a partir de la administración del factor recombinante o concentrados de derivados plasmáticos. De acuerdo con la gravedad de la enfermedad, el tratamiento se administra de manera posterior a un evento de sangrado o de forma profiláctica para prevenir nuevos sangrados. El tratamiento a demanda se administra después de un episodio de sangrado, con el objetivo de

alcanzar la hemostasis en ese evento; también es utilizado en los pacientes que se someterán a un procedimiento quirúrgico. Las guías mencionan que, en regiones donde no se encuentran disponibles los CFC, el plasma fresco congelado (PFC) y los crioprecipitados pueden utilizarse como alternativas, siempre que hayan sido previamente sometidos a pruebas de detección e inactivación viral (4,9).

La primera línea de tratamiento en los pacientes con hemofilia grave es la terapia de reemplazo periódica (profilaxis) con CFC, ya sea mediante derivados de plasma o recombinantes, ambos de administración intravenosa. La vida media de los concentrados de FVIII o FIX cae de manera exponencial desde su infusión intravenosa, siendo de 12 a 15 horas para el FVIII y de 25 a 30 horas para el FIX. El objetivo de la profilaxis es mantener los niveles de FVIII o FIX por encima de 1UI/dl para modificar el fenotipo de sangrado de severo a moderado, preservar la función articular, disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida. Se recomienda iniciar dicho tratamiento en los primeros años de vida, preferiblemente antes de los tres años, con el fin de prevenir las complicaciones musculoesqueléticas, que son el resultado de las hemartrosis y las hemorragias recurrentes en los músculos. Basta mantener los niveles de FVIII y FIX por encima de 3-5IU/dL para reducir el número de episodios de sangrado a uno o dos por año (3, 4).

Se han definido tres tipos de profilaxis según el momento de inicio de la terapia de reemplazo. La profilaxis primaria es aquella iniciada antes de los tres años, antes de un segundo episodio de hemartrosis y en ausencia de daño articular. Por otra parte, la profilaxis secundaria es la que se inicia posterior a dos hemartrosis en una o más articulaciones grandes, sin secuelas articulares graves, con el objetivo de reducir las recurrencias de sangrados y disminuir la progresión de la enfermedad articular. La profilaxis terciaria es la administrada posterior al inicio de la enfermedad articular (3, 4).

Uno de los principales retos del uso de los CFC es la necesidad de administrarlos de manera frecuente y de forma intravenosa cada dos a tres días para el FVIII y cada cinco a siete días para el FIX. Los CFC que poseen una vida media prolongada han contribuido a mejorar la adherencia al tratamiento y mantienen por más tiempo los niveles mínimos requeridos del factor, en comparación con los CFC de vida media estándar. Además, el FIX recombinante de vida media extendida permite disminuir la frecuencia en la administración durante la profilaxis. Los

pacientes con difícil acceso venoso, necesario para la administración del CFC, requieren de la colocación de catéteres venosos, lo cual aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas asociadas a estos dispositivos (17, 18).

Tratamiento para pacientes con inhibidores

El abordaje terapéutico de los pacientes que desarrollaron inhibidores dependerá del título de estos. Se ha observado que los casos con títulos bajos de inhibidores pueden llegar a desaparecer sin requerir ningún tratamiento adicional. Sin embargo, debe determinarse el título del inhibidor cada dos a cuatro semanas, con el objetivo de vigilar que no se convierta en inhibidor de título alto. Si estos inhibidores de título bajo persisten a lo largo del tiempo o si aumenta la frecuencia de los sangrados, se debe de iniciar la inducción de tolerancia inmune (6).

Los pacientes con títulos bajos en los inhibidores pueden continuar con el FVIII, utilizando mayores dosis que las usuales. En la hemofilia A leve con títulos bajos de inhibidores, y cuando estos no inhiben por completo al FVIII endógeno, se puede utilizar la desmopresina con el objetivo de aumentar la liberación de FVIII. De este modo, será posible neutralizar los inhibidores circulantes y aumentar de forma suficiente los niveles de FVIII para cesar los sangrados de menor gravedad o para poder realizar procedimientos quirúrgicos menores (6).

Los inhibidores de títulos altos son persistentes y provocan una resistencia completa a los CFC. Estos pacientes requieren la modificación del tratamiento mediante la administración de agentes de desvío, con el uso de FVII recombinante activado (rFVIIa) o CCPA. En estos casos, es fundamental suspender el FVIII o FIX según corresponda, para lograr disminuir los títulos de los inhibidores; se puede iniciar la terapia con el rFVIIIa y, finalmente, se encuentra indicada la terapia de inducción de tolerancia inmune. Si bien el emicizumab se encuentra indicado en los pacientes con hemofilia A que desarrollan inhibidores, y, además, ha demostrado una alta eficacia, la literatura recomienda realizar primero al menos una inducción de tolerancia inmune para lograr la tolerancia al FVIII, sobre todo en los pacientes menores de dos años, para quienes es necesario realizar más estudios que evalúen la seguridad y eficacia de este tratamiento (16, 19, 20).

Las hemorragias menores se puede abordar de forma local con presión y con tratamiento antifibrinolítico. En los sangrados de mayor severidad, es necesaria la

administración de agentes de desvío (CCPA o rFVIIIa). El CCPA se deriva del plasma atenuado viralmente y contiene FII, FVII, FIX, FX y sus formas activas, así como una pequeña cantidad de FVIII. Los agentes de desvío están aprobados para su uso como profilaxis en los pacientes con inhibidores (19).

Terapia sin factor de reemplazo

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 específico, desarrollado a partir de la biología molecular. Este fármaco se encuentra indicado para la profilaxis en todos los grupos de edad con hemofilia A en presencia de inhibidores, y también en pacientes con hemofilia A grave sin inhibidores, ya que ha demostrado una alta eficacia en la prevención de sangrados. El emicizumab actúa como el cofactor FVIIIa, el cual se une al FIXa y FX, formando una estructura tridimensional en el complejo tenasa. Las uniones formadas son débiles, lo que asegura un equilibrio durante el proceso de la coagulación y permite la activación del FX. Es de administración subcutánea y tiene una vida media de cuatro a cinco semanas, lo que permite una menor frecuencia en su administración al compararse con los CFC.

Algunos estudios realizados en niños con edades entre uno y quince años y en pacientes con inhibidores arrojaron buenos resultados. Los autores de dichas investigaciones describen una adecuada eficacia y seguridad en niños menores de doce años; no obstante, estos estudios muestran datos limitados en los menores de dos años, por lo que es necesario el desarrollo de más investigaciones específicas para el caso de los niños.

Se han reportado escenarios de tromboembolismo venoso y microangiopatía trombótica asociados a la administración concomitante de emicizumab y el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPA). El emicizumab no está indicado en el tratamiento de eventos de sangrado agudo; en esos casos, se debe administrar el CFC o un agente de desvío en cantidades suficientes para lograr la hemostasia. El indicador más importante de la eficacia de la terapia hemostática es la frecuencia de las hemorragias, sobre todo las articulares y musculares; es el principal parámetro utilizado como pronóstico de posibles lesiones musculoesqueléticas a largo plazo (4, 20, 21, 22).

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Para el desarrollo de la presente investigación, se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo y descriptivo. En este, se incluyó a todos los pacientes menores de 13 años y que contaban con el diagnóstico de hemofilia A y hemofilia B, con una cohorte de cinco años, comprendida entre el 01 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2023. Como parte de su desarrollo, se realizó una revisión exhaustiva de los expedientes electrónicos.

Por su parte, este estudio fue avalado y supervisado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños, y su protocolo fue aprobado el 4 de setiembre del 2024. El número del protocolo corresponde a: CEC-HNN-012-2024.

Población del estudio

La población del estudio estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico de hemofilia A y hemofilia B de 0 a 12 años 11 meses y 30 días, atendidos entre el 01 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2023 en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera.

Criterios de inclusión

Se incluyó a todos los pacientes mayores de 0 días y menores de 13 años, pertenecientes a cualquier etnia, que tuvieran el diagnóstico de hemofilia A (CIE-10 D66) o hemofilia B (CIE-10 D67) en su expediente electrónico. Estos pacientes debían haber recibido al menos una atención en el Hospital Nacional de Niños en el período comprendido entre el 01 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2023.

Criterios de exclusión

- a. Pacientes que cumplieran 13 años durante uno de los años del estudio.
- b. Pacientes con otro trastorno de coagulación que, por error, fueron tratados inicialmente como si tuvieran hemofilia A o B, según la definición clínica vigente al momento del diagnóstico (la hemofilia A se caracteriza por la disminución o ausencia del factor de coagulación VIII; la hemofilia B se debe a la disminución o ausencia del factor de la coagulación IX).

- c. Pacientes cuyos expedientes clínicos no aportaran al menos el 50 % de la información necesaria de las hojas de recolección de datos, de acuerdo con las variables que se deseaba estudiar, y que, por lo tanto, interfirieran con un análisis adecuado de los datos.

Tamaño de la muestra

Se recopilaron datos de todos los pacientes con diagnóstico de hemofilia A y hemofilia B en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 1 enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023, para un total de 41 pacientes. De esta muestra inicial, se excluyeron 10 pacientes a partir de los criterios de exclusión establecidos, por lo que se obtuvo una muestra final de 31 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Recolección de datos

Se solicitaron las bases de datos correspondientes al período comprendido entre el 01 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2023 al Departamento de Estadística e Informática del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera. Se obtuvo la información mediante la revisión sistemática de los expedientes electrónicos de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión definidos para el estudio. Posteriormente, se procedió a recopilar la información mediante una hoja de recolección de datos.

Análisis estadístico

El reclutamiento se realizó a través de una lista de pacientes con diagnóstico de hemofilia A y hemofilia B facilitada por el Departamento de Estadística e Informática del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 1 enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023, comparada de manera cruzada con la base de datos interna del Servicio de Hematología. Los datos se obtuvieron a partir de la aplicación de una hoja de recolección diseñada para el estudio. La información recolectada fue ingresada en una base de datos confeccionada con el programa Microsoft Excel 365 (versión 16.77); posteriormente, se procedió con el análisis de las variables dependiendo de la naturaleza de estas y las asociaciones posibles con otras variables según los objetivos de investigación planteados. Se utilizó el *software* STATA IC 14 para correr las pruebas, utilizando como valor de

referencia la significancia estadística con corte en el 95 % de confianza cuando fue necesario.

Para el análisis de los datos, se realizó un análisis univariado en el que se procedió con la determinación y descripción de las características epidemiológicas y clínicas de la población de estudio. Este análisis incluyó el cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y la estimación de las medianas, medias respectivas e intervalo de confianza y rango de valores para las variables cuantitativas. Los resultados se presentaron por medio de tablas de distribución de frecuencia y en gráficos.

Además, para la estimación de las tasas de prevalencia, se utilizaron los datos disponibles del Censo Nacional 2022, realizado por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). La prevalencia de inhibidores se calculó mediante la determinación de los pacientes que presentaron un resultado positivo para inhibidores durante el estudio, tomando como base la población total de la investigación.

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, con el código CEC-HNN-012-2024. Durante su elaboración, se respetaron y tomaron en cuenta todos los principios éticos básicos estipulados en el Informe de Belmont y en guías internacionales, así como lo señalado en la Ley Reguladora de Investigación Biomédica, No. 9234, y su respectivo reglamento. Adicionalmente, al tratarse de un estudio realizado con pacientes de la Caja Costarricense de Seguro Social, se respetaron los lineamientos establecidos por esta institución.

Principios respetados

Principio de autonomía

Al ser un estudio retrospectivo observacional, en el cual solamente se realizó revisión de expedientes clínicos, no hubo contacto entre el investigador y el participante. Se solicitó la excepción del uso del consentimiento informado.

Principio de justicia

Se incluyó a todos los pacientes sin distinción de su etnia, religión, nacionalidad, situación económica u otras variables que pudieran generar desigualdad, sobre todo al tratarse de una población vulnerable como es la pediátrica. Todos los datos aportados por cada sujeto fueron incluidos y analizados en conjunto, lo cual evitó que algún grupo fuese expuesto a condiciones de desigualdad.

Principio de beneficencia

Su objetivo es promover el bienestar del paciente, asegurando que exista un equilibrio entre los beneficios de una intervención y sus posibles perjuicios. Al tratarse de un estudio observacional, no hubo una intervención clínica directa con los participantes. Lo que se pretendió fue ampliar el conocimiento científico de la hemofilia y, a partir de este, brindar una mejor atención a estos pacientes. Además, se conocieron las características clínicas de la población perteneciente al Hospital Nacional de Niños. Por consiguiente, no se dio un beneficio directo para el participante, pero sí para la sociedad mediante el conocimiento científico obtenido.

Principio de no maleficencia

Su objetivo es no realizar acciones que causen daño o perjuicio a los participantes de la investigación. Al ser un estudio observacional, los datos se obtuvieron a través de la revisión sistemática de los expedientes clínicos y no hubo intervenciones directas con los participantes del estudio. Sin embargo, el potencial riesgo correspondió a la posible pérdida de la confidencialidad, el cual fue minimizado mediante el resguardo de los datos y la anonimización de los participantes.

Fuentes de financiamiento

Obligaciones financieras del participante:

No aplica.

Compensación financiera por participación:

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos adicionales para la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consistió únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos en los que se incurrió durante la revisión de expedientes, papelería e impresión, así como los relacionados con la presentación final de los resultados y su publicación final, fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores suscritos.

Resultados

En cuanto a los resultados, el total de pacientes reclutados fue de 41 y se excluyeron 10 de ellos a partir de los criterios previamente mencionados, de modo que la muestra se redujo a 31 pacientes. Los pacientes excluidos del estudio fueron aquellos con expedientes clínicos que aportaban menos del 50 % de la información necesaria, aquellos que tenían una edad mayor a 13 años y aquellos en los que el diagnóstico de hemofilia no estuviera confirmado.

Con respecto al género, el 100 % de la muestra estuvo compuesto por hombres. La edad media al momento del diagnóstico fue de 28 meses, con una mediana de 15 meses. Asimismo, 13 pacientes (41,94 %) fueron diagnosticados antes del primer año de edad, 8 (25,82 %) entre el año y los dos años, y 3 (9,68 %) se diagnosticaron luego de los 8 años (ver Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las variables epidemiológicas de los pacientes con hemofilia A y B, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variable		n	%
Sexo	Masculino	31	100
Edad al diagnóstico	Menores de 1 año	13	41.94
	1 a 1,99 años	8	25.81
	2 a 2,99 años	2	6.45
	3 a 3,99 años	1	3.23
	4 a 4,99 años	1	3.23
	5 a 5,99 años	1	3.23
	6 a 6,99 años	1	3.23
	7 a 7,99 años	1	3.23
	Mayores de 8 años	3	9.68

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En cuanto a la provincia de procedencia, se calculó la tasa por cada 100.000 habitantes menores de 13 años. La mayoría de los pacientes provenía de la provincia de San José (tasa 1.1/100.000 habitantes), seguida por Alajuela (tasa 0.7/100.000 habitantes), mientras que la minoría provino de las provincias de Guanacaste (tasa

0.5/100.000 habitantes), Cartago (tasa 0.4/100.000 habitantes), Limón (tasa 0.4/100.000 habitantes) y Puntarenas (tasa 0.2/100.000 habitantes) (ver Tabla 2).

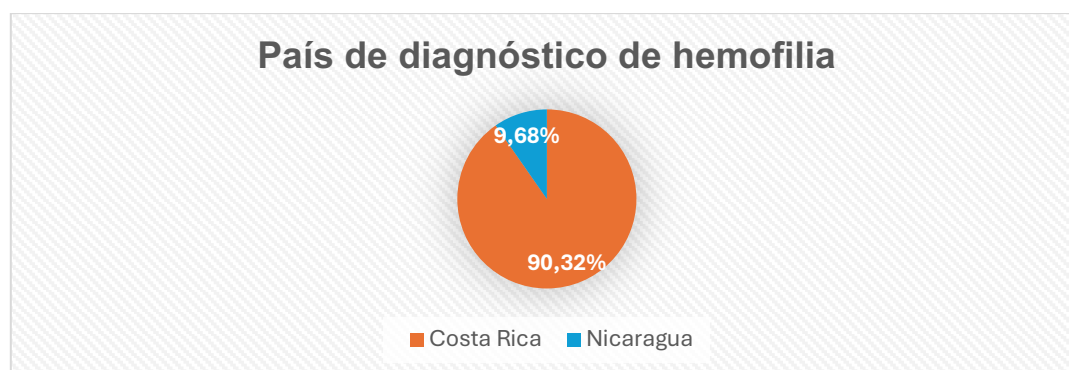
Tabla 2. Distribución de las variables demográficas de los pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variab les		n	Tasa por 100000 habitantes
Provincia procedencia	San José	17	1.1
	Alajuela	7	0.7
	Guanacaste	2	0.5
	Cartago	2	0.4
	Limón	2	0.4
	Puntarenas	1	0.2
	Heredia	0	0.0

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que respecta a la nacionalidad, la mayoría de los pacientes fueron costarricenses, para un total de 28 (90,32 %), mientras que 3 de ellos (9,68 %) fueron nicaragüenses y recibieron el diagnóstico de hemofilia A en Nicaragua (ver Gráfico 1).

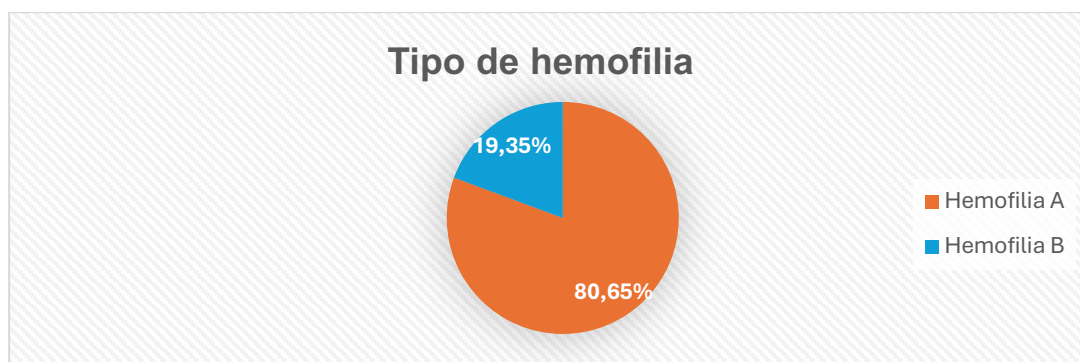
Gráfico 2. Distribución según el país donde se realizó el diagnóstico de hemofilia de los pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

La hemofilia A se encontró con mayor frecuencia que la hemofilia B, para un total de 25 pacientes (80,65 %), mientras que esta última se identificó en 6 casos (19,35 %) (ver Gráfico 2).

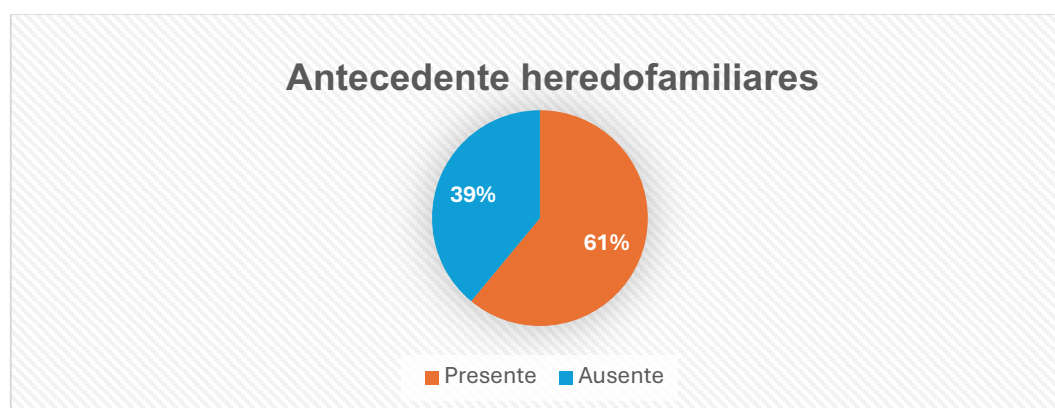
Gráfico 2. Distribución según el tipo de hemofilia de los pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que se refiere al antecedente heredofamiliar de hemofilia, se encontró presente en el 61 % (n=19) de los pacientes, mientras que en el 39 % (n=12) estuvo ausente (ver Gráfico 3).

Gráfico 3. Distribución de los pacientes hemofílicos, según la presencia de antecedentes heredofamiliares, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

La prevalencia general de hemofilia A y B para el año 2023 fue de 5.6/100.000 varones en las edades de 0 a 12 años. Para la hemofilia A, en ese mismo año, la prevalencia fue de 4.3/100.000 varones, mientras que, para la hemofilia B, fue de 1.3/100.000 varones (ver Tabla 3).

Tabla 3. Prevalencia de la hemofilia en la población de 0 a 12 años, basado en los pacientes con diagnóstico de hemofilia atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Año	2019	2020	2021	2022	2023
Población 0 a 12 años	489733	479201	466674	455645	444525
Prevalencia hemofilia*	3,1	3,8	4,5	5,0	5,6
Prevalencia hemofilia A*	2,5	2,9	3,4	4,0	4,3
Prevalencia hemofilia B*	0,6	0,8	1,1	1,1	1,3

* Prevalencia por 100 000 habitantes en ese grupo de edad.

Fuente: Elaboración propia con datos de INEC (2024).

Con respecto a la distribución de los eventos hemorrágicos ocurridos al momento del diagnóstico, la localización de sangrado encontrada con mayor frecuencia fue en tejidos blandos (58 %), seguida de la hemartrosis (41 %) y el sangrado en la cavidad oral (35 %). Con menor frecuencia, se encontró la epistaxis (13 %) y el sangrado intracraneal (6 %). El resto de las complicaciones hemorrágicas se detallan en la Tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los eventos de sangrado de los pacientes con hemofilia atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variabes	n	%
Localización complicaciones hemorrágicas	Hemorragia tejidos blandos	18 58.06
	Hemartrosis	13 41.00
	Sangrado cavidad oral	11 35.48
	Hemorragia muscular	5 16.12
	Epistaxis	4 12.90
	Sangrado intracraneal	2 6.45
	Otorragia	1 3.22

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

El total de pacientes de la muestra que presentaron hemofilia A correspondió a 25 pacientes. La media de edad al momento del diagnóstico para este tipo de hemofilia fue de 2,21 años (IC95 % 1.18 – 3.23), con un rango entre 7 días y 8 años, con una mediana de 16 meses. En lo que respecta a la edad al momento del diagnóstico, 10 pacientes (40 %) fueron diagnosticados antes del primer año de edad, 8 (32 %) entre el año y los dos años, y 2 (8 %) se diagnosticaron luego de los 8 años de edad (ver Tabla 5).

Tabla 5. Distribución, según la edad al momento del diagnóstico de los pacientes con hemofilia A, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variable	n	%
Edad al diagnóstico		
Menores de 1 año	10	40.00
1 a 1,99 años	8	32.00
2 a 2,99 años	2	8.00
3 a 3,99 años	1	4.00
4 a 4,99 años	1	4.00
5 a 5,99 años	1	4.00
6 a 6,99 años	0	0.00
7 a 7,99 años	0	0.00
Mayores de 8 años	2	8.00

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En cuanto a la provincia de procedencia de los pacientes con hemofilia A, se calculó la tasa por cada 100.000 habitantes menores de 13 años. La mayoría de los pacientes provino de San José (tasa 0.8/100.000 habitantes), seguido por Alajuela (tasa 0.7/100.000 habitantes), mientras que la minoría pertenecía a las provincias de Limón (tasa 0.4/100.000 habitantes), Guanacaste (tasa 0.2/100.000 habitantes), Cartago (tasa 0.2/100.000 habitantes) y Puntarenas (tasa 0.2/100.000 habitantes) (ver Tabla 6).

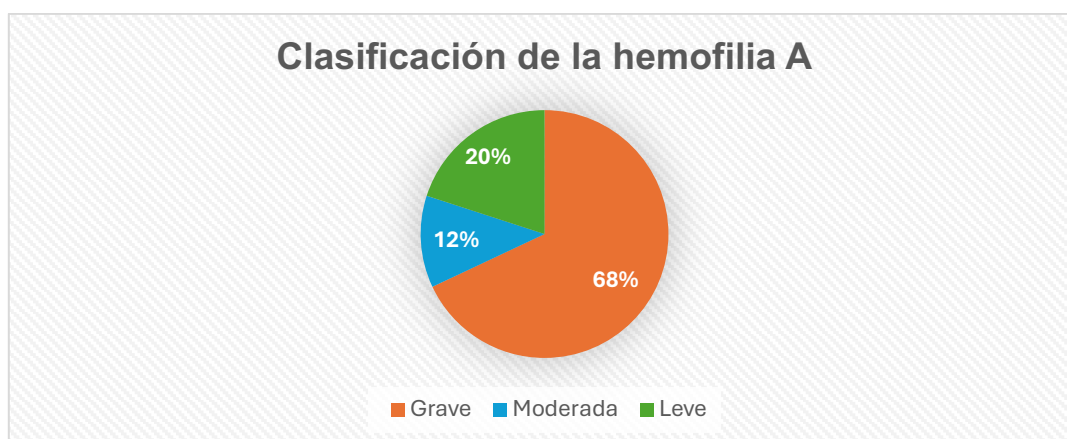
Tabla 6. Distribución de las variables demográficas de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variabes		n	Tasa por 100000 habitantes
Provincia procedencia	San José	13	0.8
	Alajuela	7	0.7
	Limón	2	0.4
	Cartago	1	0.2
	Guanacaste	1	0.2
	Puntarenas	1	0.2
	Heredia	0	0.0

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que respecta a la clasificación de la hemofilia A según la actividad del FVIII, el 68 % (n=17) de los pacientes presentaba enfermedad grave, 20 % (n=5) tenía hemofilia A leve y el restante 12 % (n=3) padecía enfermedad moderada (ver Gráfico 4).

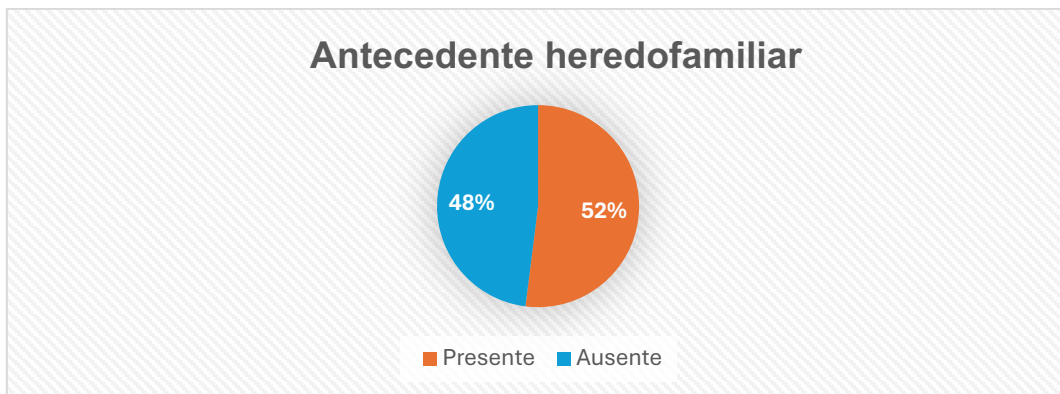
Gráfico 4. Clasificación de los pacientes con hemofilia A, según la severidad de la enfermedad, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

No se encontró diferencia con respecto a la presencia de antecedentes heredofamiliares en los pacientes con hemofilia A, ya que el 52 % (n=13) tenía historia familiar de esta enfermedad, mientras que el 48 % (n=12) tuvo ausencia de este antecedente (ver Gráfico 5).

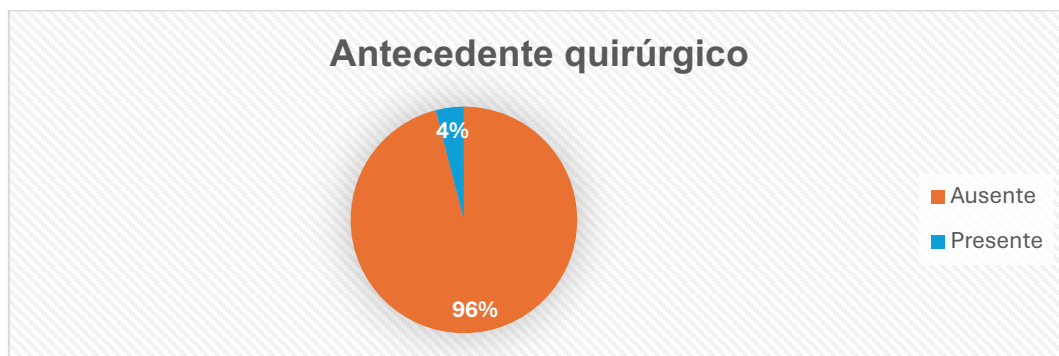
Gráfico 5. Distribución de los pacientes con hemofilia A, según la presencia de antecedente heredofamiliar para hemofilia, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que corresponde a la presencia de antecedentes quirúrgicos que fueran el motivo de diagnóstico de la hemofilia A, este escenario se encontró presente solamente en 1 paciente (4 %) (ver Gráfico 6).

Gráfico 6. Distribución de los pacientes con hemofilia A, según la presencia de antecedentes quirúrgicos, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Con respecto a las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, en los pacientes con hemofilia A grave, se presentó con mayor frecuencia el sangrado localizado en tejidos blandos (52,94 %), seguido por el sangrado en la cavidad oral (11,76 %) e intracraneal (11,76 %); solamente un paciente (5,88 %) no presentó sangrado al momento del diagnóstico. Los pacientes con hemofilia A moderada registraron el sangrado en el tracto genitourinario (33,33 %) y en tejidos blandos (33,33 %) con igual frecuencia. En los pacientes con enfermedad leve, se encontró con mayor frecuencia la epistaxis (40 %), mientras que dos pacientes (40 %) no presentaron ningún sangrado al momento del diagnóstico (ver Tabla 7).

Tabla 7. Distribución de las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variable		n	%	
Manifestaciones clínicas al diagnóstico en hemofilia A	Grave: <1% actividad factor VIII (n=17)	Tejidos blandos	9	52.94
		Cavidad oral	2	11.76
		Intracraneal	2	11.76
		Hemartrosis	1	5.88
		Tracto gastrointestinal	1	5.88
		Sin sangrado	1	5.88
		No indica	4	23.52
	Moderada: 1-5% de actividad factor VIII (n=3)	Tracto Genitourinario	1	33.33
		Tejidos blandos	1	33.33
		No indica	1	33.33
	Leve: >5 a 40% de actividad factor VIII (n=5)	Epistaxis	2	40.00
		Tejidos blandos	1	20.00
		Sin sangrado	2	40.00

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que respecta a los hallazgos en los exámenes de laboratorio que fueron realizados al momento del diagnóstico, se encontró prolongación del TTP en todos los pacientes a los cuales se les realizó este análisis. Solamente 1 paciente (8.33 %) con hemofilia A grave tuvo prolongación en el TP, mientras que el 100 % de los pacientes con enfermedad moderada y leve tuvo un TP normal. No se encontró ningún paciente con alteración del FvW ni con alteración del recuento plaquetario (ver Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de los hallazgos de laboratorio en los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

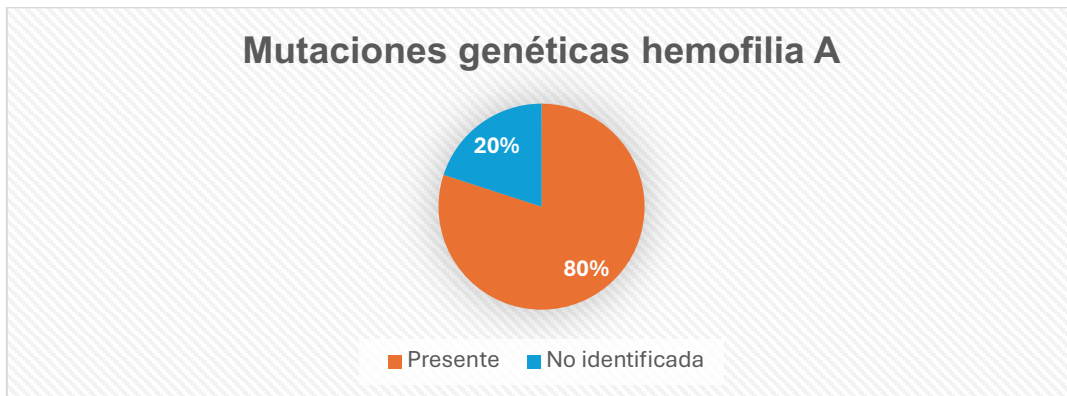
Severidad	Prueba de laboratorio		n	%
Grave				
	TP	Prolongado	1	8.33
		Normal	11	91.67
	Porcentaje actividad TP	Anormal	1	8.33
		Normal	11	91.67
	TTP	Prolongado	14	100.00
	FvW	Normal	4	100.00
	Recuento plaquetario	Normal	13	100.00
Moderada				
	TP	Normal	3	100.00
	Porcentaje actividad TP	Normal	3	100.00
	TTP	Prolongado	3	100.00
	FvW	Normal	2	100.00
	Recuento plaquetario	Normal	3	100.00
Leve				
	TP	Normal	5	100.00
	Porcentaje actividad TP	Normal	5	100.00
	TTP	Prolongado	5	100.00
	FvW	Normal	3	100.00
	Recuento plaquetario	Normal	5	100.00

Nota: TP: Tiempo de protrombina; TTP: Tiempo de tromboplastina parcial; FvW: Factor de Von Willebrand.

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que se refiere a las mutaciones genéticas para la hemofilia A, estas fueron encontradas en 20 pacientes (80 %), lo que corresponde a la mayoría de esta población, mientras que en 5 casos (20 %) no se identificaron mutaciones genéticas (ver Gráfico 7).

Gráfico 7. Distribución según la presencia de mutaciones de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

La mutación encontrada con mayor frecuencia en los pacientes con hemofilia A, así como en los casos de enfermedad grave y moderada, fue la inv22 del FVIII. Esta mutación se identificó en 10 pacientes (58,82 %) con enfermedad grave y en 2 (66.66 %) con enfermedad moderada. El resto de las mutaciones identificadas se detallan en la Tabla 9.

Tabla 9. Distribución de las mutaciones genéticas en los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Hemofilia A	Mutación genética	n	%
Grave (n=17)	Inversión intrón 22	10	58.82
	Deleción trece nucleótidos exón 25 de FVIII (CC.6859-6872DELGGCCATCAGTGGA) dentro de dominio C1	1	5.88
	Secuenciación FVIII C. 1834 C>T p ARG 612	1	5.88
	Mutación intrónica C. 1271 + 1G>A intrón 8 FVIII	1	5.88
	Deleción dos nucleótidos en posición 5893 y 5894 sustituye por dos residuos timina exón 18 FVIII	1	5.88
	Secuenciación FVIII C. 3251 C>G p Ser1084 exón 14 gen FVIII	1	5.88
	No identificada	2	11.76
Moderada (n=3)	Inversión intrón 22	2	66.66%
	Missense FVIII C. 6239C>T, P.ALA2080VAL, dentro del dominio C1	1	33.33%
	No identificada	0	0.00
Leve (n=5)	Secuenciación FVIII C. 1628 C>G p Ser 543 exón 11 gen FVIII	1	20.00
	Secuenciación FVIII C. 1834 C>T p ARG 612 exón 12 gen FVIII	1	20.00
	No identificada	3	60.00

Nota: FVIII: factor VIII; " missense": con pérdida de sentido.

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Los pacientes con hemofilia A tuvieron un total de 32 hospitalizaciones relacionadas con su enfermedad. El 87,5 % ocurrieron en pacientes con enfermedad grave, mientras que el restante 12,5 % se dio en pacientes con hemofilia A moderada. Por otra parte, los pacientes con enfermedad leve no requirieron ser hospitalizados (ver Tabla 10).

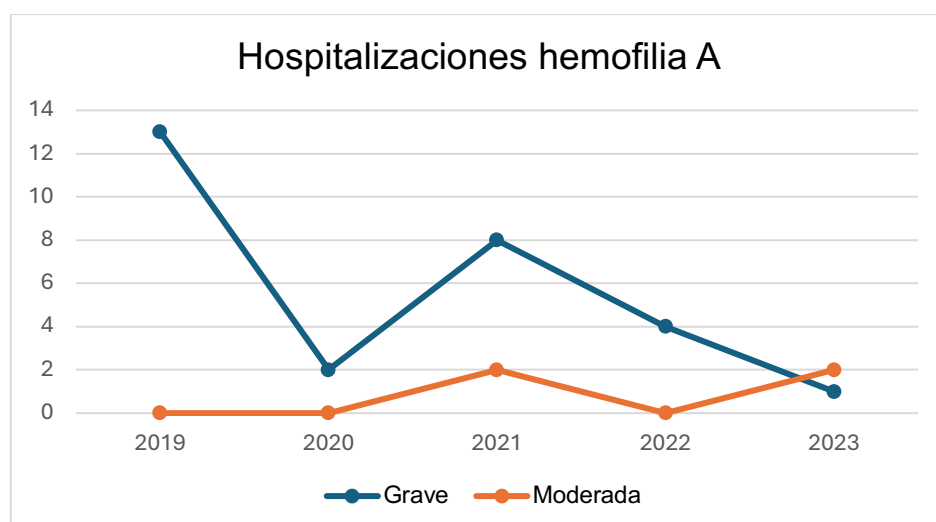
Tabla 10. Distribución de las hospitalizaciones de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variables		n	%
Hospitalizaciones para hemofilia A	Grave	28	87.50
	Moderada	4	12.50
	Leve	0	0.00

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Se encontró una disminución en la cantidad de hospitalizaciones de los casos con hemofilia A grave a lo largo del período del estudio. En el 2019, se dio la mayor cantidad de hospitalizaciones para estos pacientes (n=13), seguido del año 2021, cuando hubo 8 hospitalizaciones; en el último año del estudio, solamente hubo 1 hospitalización. En la hemofilia A moderada, no se registraron hospitalizaciones en los años 2019, 2020 y 2022; para estos pacientes, solamente hubo 2 ingresos hospitalarios en el año 2021 y en 2023 (ver Gráfico 8).

Gráfico 8. Distribución para cada año del estudio de las hospitalizaciones de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Con respecto a las causas de la hospitalización en los pacientes con hemofilia A, 21 fueron motivadas por sangrados y 11 fueron programadas. El antecedente de trauma estuvo presente en el 50 % de los ingresos, mientras que la mayoría de las hospitalizaciones se dio como consecuencia de sangrado moderado. Las hospitalizaciones de los pacientes con enfermedad grave respondieron, en su mayoría, a sangrado moderado (64,28 %). No se encontró diferencia con respecto a la presencia de antecedente de trauma, ya que estuvo presente en el 53,57 %. Los ingresos de los pacientes con hemofilia A moderada se debieron en 25 % a sangrado moderado; además, el antecedente de trauma estuvo presente en el 25 %. El resto de los motivos de ingreso se detallan en la Tabla 11.

Tabla 11. Distribución de las variables de las hospitalizaciones de los pacientes con hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variables de hospitalizaciones para pacientes hemofilia A		Moderada		Grave		Total	
		n	%	n	%	n	%
Antecedente de trauma	Presente	1	25.00	15	53.57	16	50.00
	Ausente	3	75.00	13	46.42	16	50.00
Motivo de ingreso	Sangrado grave	0	0.00	2	7.14	2	6.25
	Sangrado moderado	1	25.00	18	64.28	19	59.37
	Colocación acceso vascular	1	25.00	1	3.57	2	6.25
	Procedimiento dental	0	0.00	2	7.14	2	6.25
	Procedimiento quirúrgico	1	25.00	2	7.14	3	9.37
	Completar estudios diagnósticos	1	25.00	3	10.7	4	12.50

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que corresponde al tratamiento brindado a los casos de hemofilia A, el fármaco más utilizado en los pacientes con enfermedad grave fue el FVIII (94,11 %). En aquellos con inhibidores para el FVIII, los tratamientos utilizados fueron el emicizumab, el rFVIIa y el CCPa. En el 66,66 % (n=2) de los pacientes con hemofilia A moderada, el tratamiento administrado fue el FVIII, mientras que el 33,3 % (n=1) no requirió de la administración de ningún fármaco. El 80 % de los pacientes con enfermedad leve no utilizó ningún tratamiento farmacológico, en tanto que el 20 % utilizó FVIII (ver Tabla 12).

Tabla 12. Tratamiento utilizado en los pacientes con hemofilia A, según la severidad de la enfermedad, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variables			n	%
Tratamiento utilizado en pacientes con hemofilia A	Grave (n=17)	FVIII	16	94.11
		Emicizumab*	1	5.88
		rFVIIa*	1	5.88
		CCPa*	2	11.76
		PFC	1	5.88
	Moderada (n=3)	FVIII	2	66.66
		Sin tratamiento	1	33.33
	Leve (n=5)	FVIII	1	20.00
		Sin tratamiento	4	80.00

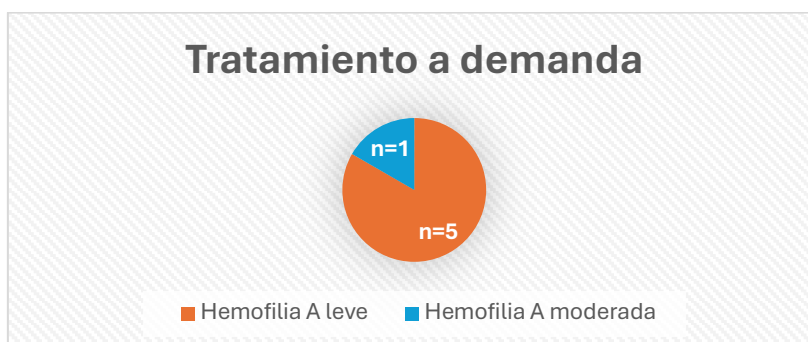
Nota: CCPa: concentrado de complejo de protrombina activado; FVIII: factor VIII; PFC: plasma fresco congelado; rFVIIa: factor VII activado recombinante.

* Presencia de inhibidores.

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

El tratamiento con FVIII fue administrado a demanda en el 100 % (n=5) de los pacientes con hemofilia A leve, así como en el 33 % de los pacientes con hemofilia A moderada (ver Gráfico 9).

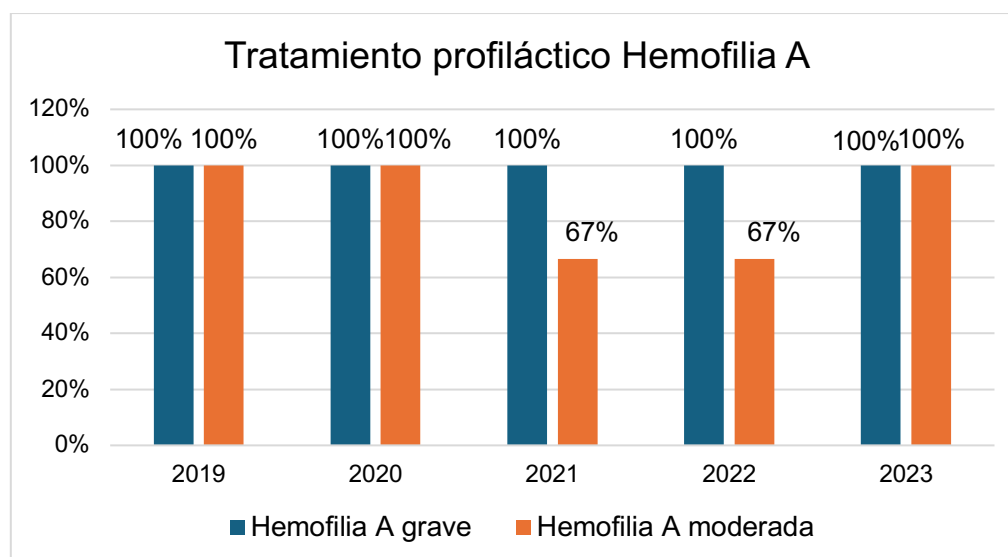
Gráfico 9. Distribución de los pacientes con hemofilia A que recibieron tratamiento a demanda y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En el Gráfico 10, se muestra la distribución por año de los pacientes mayores de 9 meses, con hemofilia A grave y moderada, que recibieron tratamiento profiláctico. Durante los 5 años del estudio, el 100 % de los pacientes con hemofilia A grave recibió profilaxis. Por otra parte, el 100 % (n=2) de los pacientes con hemofilia A moderada recibió profilaxis primaria en el año 2019, 2020 y 2023; en el año 2021 y 2022, el 67% (n=2) recibió profilaxis (ver Gráfico 10).

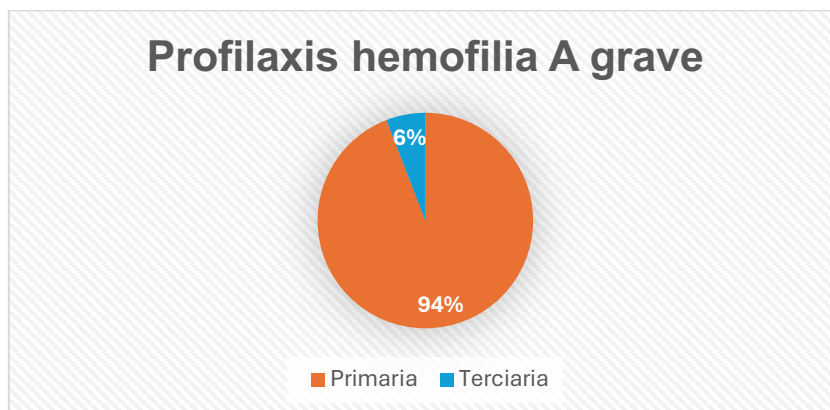
Gráfico 10. Distribución por año de los pacientes con hemofilia A que utilizaron tratamiento profiláctico y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Con respecto al tipo de profilaxis administrada en los pacientes con hemofilia A, un total de 17 de ellos recibieron profilaxis. El 94 % correspondió a profilaxis primaria y 6 % a profilaxis terciaria (ver Gráfico 11).

Gráfico 11. Distribución según el tipo de profilaxis administrada en los pacientes con hemofilia A que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que se refiere a la terapia domiciliar en los pacientes con hemofilia A, en el 60 % (n=9) de los casos de enfermedad grave que recibían tratamiento con profilaxis, esta era administrada en su domicilio. De igual forma, el 50 % (n=1) de los pacientes con enfermedad moderada y que se encontraban recibiendo tratamiento profiláctico, lo recibían en su domicilio (ver Tabla 13).

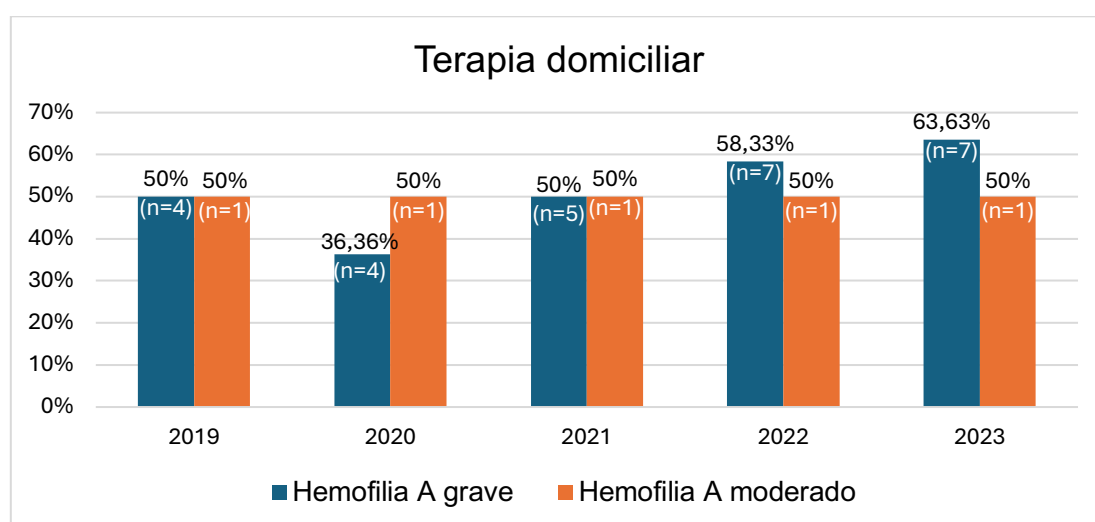
En el Gráfico 12, se muestra la distribución por años de los pacientes con enfermedad grave y moderada que recibieron tratamiento profiláctico domiciliar. Se evidencia un aumento en el porcentaje de pacientes con hemofilia A grave que se encuentran en terapia domiciliar, ya que, para el año 2023, el 63,63 % (n=7) de los pacientes con tratamiento profiláctico lo recibieron de dicha forma. Por su parte, el porcentaje de pacientes con hemofilia A moderada que se encuentra en terapia domiciliar se mantuvo constante durante el estudio, el cual corresponde al 50 % (n=1) (ver Gráfico 12).

Tabla 13. Distribución de los pacientes con hemofilia A que recibieron tratamiento profiláctico domiciliario y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variables		n	%
Terapia domiciliar hemofilia A	Grave	9	60.00
	Moderada	1	50.00

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Gráfico 12. Distribución por año de los pacientes con hemofilia A que recibieron tratamiento profiláctico domiciliario y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

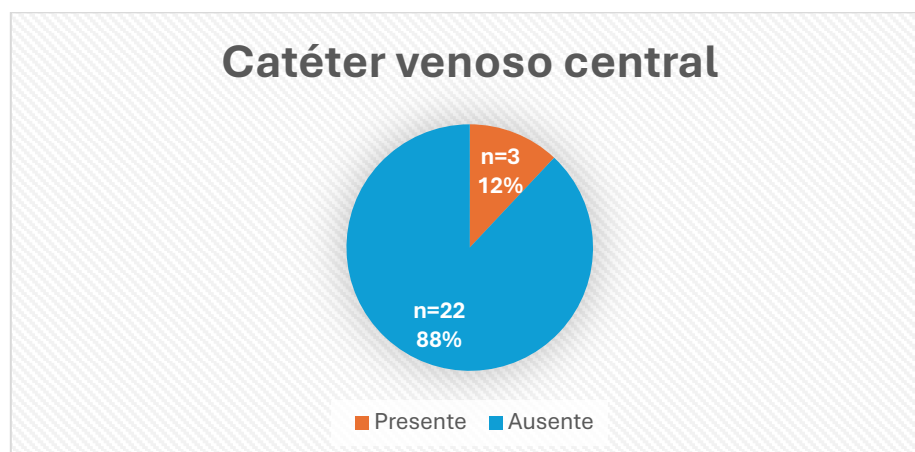


Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En relación con la presencia de accesos vasculares, el 12 % (n=3) de los pacientes con hemofilia A requirió la colocación de un catéter venoso central para la administración del tratamiento. Ningún paciente tuvo infecciones asociadas a los catéteres venosos centrales (ver Gráfico 13 y Tabla 14).

De acuerdo con la severidad de la enfermedad, el 11,76 % (n=2) de los pacientes con hemofilia A grave tuvo colocado un catéter venoso central; mientras tanto, para los casos moderados, fue del 33,33 % (n=1). Asimismo, ningún paciente con enfermedad leve requirió la colocación de un catéter venoso central (ver Tabla 14).

Gráfico 13. Distribución de los pacientes con hemofilia A, según la presencia de un catéter venoso central, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Tabla 14. Distribución de los pacientes con hemofilia A con catéter venoso central e infecciones asociadas a este dispositivo que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variable		n	%
Catéter venoso central en hemofilia A	Grave	2	11.76
	Moderada	1	33.33
	Leve	0	0.00
Infección asociada al catéter venoso central	Presente	0	0.00
	Ausente	3	100.00

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

La incidencia de inhibidores para la hemofilia A y B fue 0, ya que no hubo ningún caso nuevo de inhibidores durante los años del estudio. La prevalencia de inhibidores para la hemofilia A severa fue de 22 % en el año 2019, y de 9 % en el 2020. Para la hemofilia B, la prevalencia de inhibidores fue 0 a lo largo de todos los años del estudio, es decir, que estos pacientes no desarrollaron inhibidores. En los últimos tres años de la investigación, la prevalencia para inhibidores en la hemofilia A fue de 0 (ver Tabla 15). Los inhibidores se desarrollaron en el 11,7 % (n=2) de los pacientes con hemofilia A severa (ver Gráfico 14).

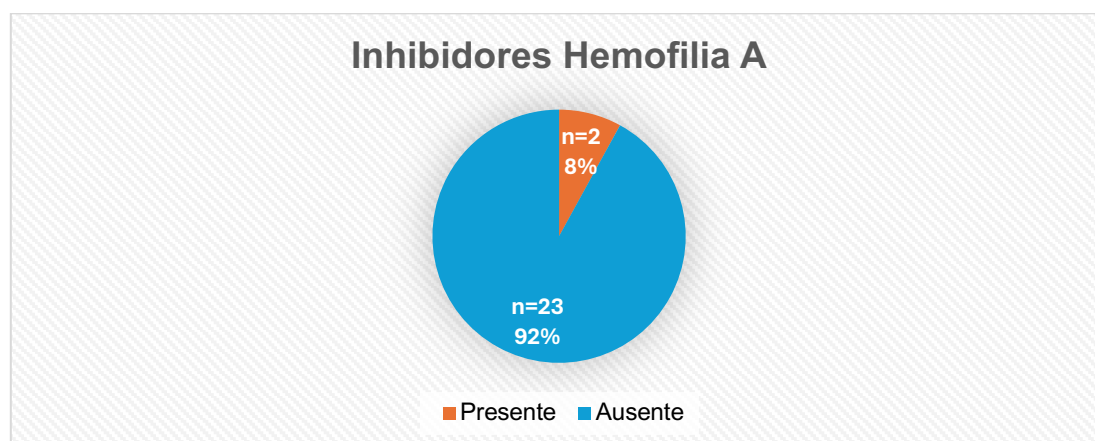
Tabla 15. Prevalencia de inhibidores en la población con hemofilia atendida en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Año	2019	2020	2021	2022	2023
Población hemofilia A	12	14	16	18	19
Prevalencia hemofilia A*	1,6	0,7	0	0	0
Prevalencia hemofilia A severa*	2,2	0,9	0	0	0

* Prevalencia por cada 10 pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del HNN.

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Gráfico 14. Distribución de pacientes con hemofilia A, según la presencia de inhibidores, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En relación con las características clínicas de los pacientes con hemofilia A que desarrollaron inhibidores, se encontró como factor de riesgo más frecuente la gravedad de la hemofilia en un 100 % (n=2) de los casos, seguido de la exposición intensa CFC en un 50% (n=1). Durante los años del estudio, únicamente 1 paciente (50 %) recibió terapia de inducción de tolerancia inmune, la cual fue exitosa. Las complicaciones hemorrágicas en estos pacientes fueron: hemartrosis (50 %), sangrado de tejidos blandos (50 %) y hemorragia muscular (50 %) (ver Tabla 16).

Tabla 16. Distribución de las características clínicas de los pacientes con hemofilia A con inhibidores que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variable		n	%
Terapia inducción tolerancia inmune (n=2)	Sí	1	50.00
	No	1	50.00
Factores riesgo (n=2)	Gravedad hemofilia	2	100.00
	Exposición intensa CFC	1	50.00
Complicaciones hemorrágicas (n=2)	Hemartrosis	1	50.00
	Sangrado tejidos blandos	1	50.00
	Hemorragia muscular	1	50.00

Nota: CFC: concentrado factor de coagulación.

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Los pacientes con hemofilia A leve tuvieron como complicación hemorrágica más frecuente la epistaxis (40 %), seguida de sangrado en la cavidad oral (20 %), hemorragia en tejidos blandos (20 %) y hemartrosis (20 %). En los pacientes con enfermedad moderada, se presentaron con igual frecuencia la hemartrosis (66,66 %), la hemorragia de tejidos blandos (66,66 %) y el sangrado en la cavidad oral (66,66 %). Los pacientes con enfermedad grave presentaron con mayor frecuencia: hemorragia de tejidos blandos (71 %), hemartrosis (47 %), hemorragia muscular (29 %); adicionalmente, este fue el único grupo de pacientes que presentó el sangrado intracraneal (12 %). El resto de las complicaciones hemorrágicas se detallan en la Tabla 17.

Tabla 17. Distribución de los eventos de sangrado en los pacientes con hemofilia A que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Localización complicaciones hemorrágicas	Leve (n=5)		Moderada (n=3)		Grave (n=17)		Total (n=25)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Epistaxis	2	40.00	0	0.00	1	5.88	3	12.00
Hemartrosis	1	20.00	2	66.66	8	47.05	11	44.00
Hemorragia muscular	0	0.00	0	0.00	5	29.41	5	20.00
Hemorragia tejidos blandos	1	20.00	2	66.66	12	70.58	15	60.00
Sangrado cavidad oral	1	20.00	2	66.66	4	23.52	7	28.00
Sangrado intracraneal	0	0.00	0	0.00	2	11.76	2	8.00
Otorragia	0	0.00	0	0.00	1	5.88	1	4.00

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Con respecto a las complicaciones musculoesqueléticas, se encontró la presencia de artropatía en el 4 % (n=1) de los pacientes con hemofilia A. Según la severidad de la enfermedad, esta complicación se presentó en el 5,88 % (n=1) de los casos de hemofilia A grave (ver Tabla 18).

Tabla 18. Distribución de las complicaciones musculoesqueléticas en pacientes con hemofilia A que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variable	n	%
Complicación musculoesquelética (n=25)	1	4.00
Artropatía		

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

El total de la muestra con hemofilia B corresponde a 6 pacientes. La media de edad al momento del diagnóstico para estos pacientes fue de 2,72 años (IC95 % - 1,00 – 6,44), con un rango entre 3 meses y 8 años, y con una mediana de 8 meses. La distribución de las edades corresponde a: 3 pacientes (50 %) fueron diagnosticados antes del primer año de edad, 1 de ellos recibió su diagnóstico (16,67

%) entre los 6 y los 6,99 años de edad, 1 (16,67 %) entre los 7 y los 7,99 años de edad y 1 (16,67 %) luego de los 8 años (ver Tabla 19).

Tabla 19. Distribución según la edad al momento del diagnóstico de los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variable		n	%
Edad al diagnóstico	Menores de 1 año	3	50.00
	1 a 1,99 años	0	0.00
	2 a 2,99 años	0	0.00
	3 a 3,99 años	0	0.00
	4 a 4,99 años	0	0.00
	5 a 5,99 años	0	0.00
	6 a 6,99 años	1	16.67
	7 a 7,99 años	1	16.67
	Mayores de 8 años	1	16.67

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En cuanto a la provincia de procedencia, la mayoría de los pacientes vivían en San José (tasa 0.2/100.000 habitantes) y Guanacaste (tasa 0.2/100.000 habitantes), mientras que la minoría provenía de la provincia de Cartago (tasa 0.18/100.000 habitantes). El total de pacientes fueron costarricenses y ninguno fue diagnosticado fuera de Costa Rica (ver Tabla 20).

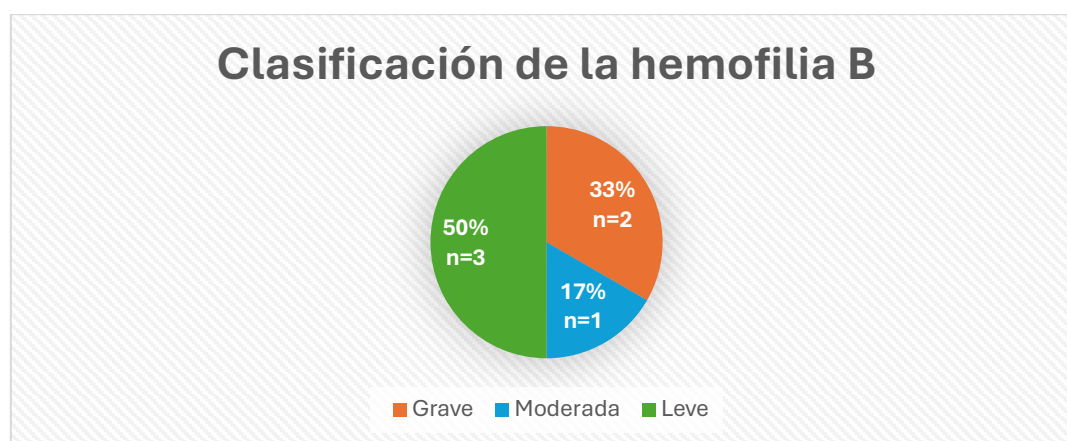
Tabla 20. Distribución de las variables demográficas en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variabes		n	Tasa por 100000 habitantes
Provincia procedencia	San José	4	0.2
	Guanacaste	1	0.2
	Cartago	1	0.18
	Heredia	0	0.00
	Alajuela	0	0.00
	Puntarenas	0	0.00
	Limón	0	0.00

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Con respecto a la clasificación de la hemofilia B según la actividad del FIX, el 50 % (n=3) de los pacientes tenía enfermedad leve, el 33,33 % (n=2) enfermedad grave y el restante 16,67 % (n=1), enfermedad moderada (ver Gráfico 15).

Gráfico 15. Clasificación de los pacientes con hemofilia B, según la severidad de la enfermedad, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

El 100 % (n=6) de los pacientes con hemofilia B tuvo antecedentes heredofamiliares para esta enfermedad. Por otra parte, ningún paciente con hemofilia B tuvo antecedentes quirúrgicos previos al diagnóstico de hemofilia (ver Tabla 21).

Tabla 21. Distribución de los antecedentes heredofamiliares y quirúrgicos en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variable		n	%
Antecedente heredofamiliar hemofilia B	Presente	6	100.00
Antecedente quirúrgico	Presente	0	0.00

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que respecta a las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, el 100 % (n=2) de los pacientes con hemofilia B grave tuvo sangrado de tejidos

blandos. El 100 % (n=1) de los casos con enfermedad moderada no presentó sangrado previo al diagnóstico. Por otra parte, los pacientes con hemofilia B leve presentaron el sangrado en la cavidad oral (66,6 %) con mayor frecuencia (ver Tabla 22).

Tabla 22. Distribución de las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variable		n	%
Localización del sangrado al diagnóstico en hemofilia B	Grave: <1% actividad factor IX (n=2)	Tejidos blandos	2 100.00
	Moderada: 1-5% de actividad factor IX (n=1)	Sin sangrado	1 100.00
	Leve >5 a 40% de actividad factor IX (n=3)	Cavidad oral	2 66.66
		No indica	1 33.33

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que corresponde a los hallazgos de los exámenes de laboratorio realizados al momento del diagnóstico, se encontró prolongación del TTP en el 100 % de los pacientes con hemofilia B grave y moderada. En la enfermedad leve, se encontró prolongación del TTP en el 50 % de la muestra a la cual se realizó este estudio. Ningún paciente presentó alteración del TP ni del recuento plaquetario (ver Tabla 23).

Tabla 23. Distribución de los hallazgos de laboratorio según la severidad en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

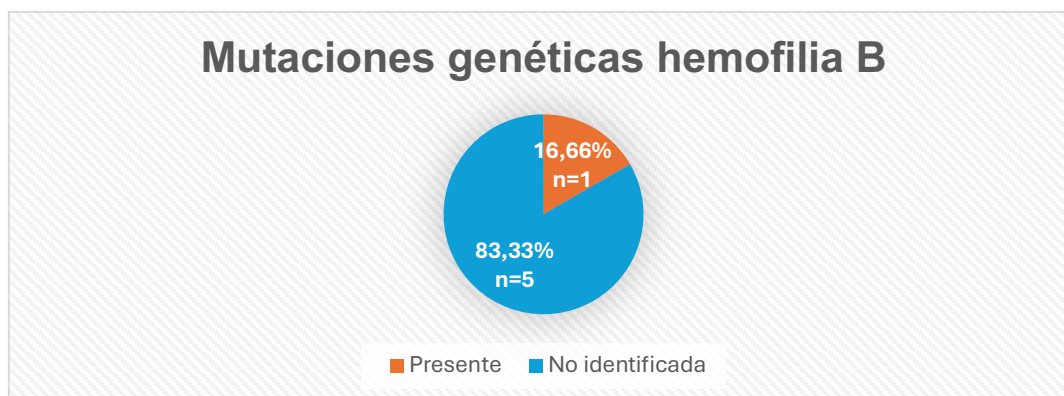
Severidad	Prueba de laboratorio		n	%
Grave				
	TP	Normal	2	100.00
	Porcentaje actividad TP	Normal	2	100.00
	TTP	Prolongado	2	100.00
	Recuento plaquetario	Normal	1	100.00
Moderada				
	TP	Normal	1	100.00
	Porcentaje actividad TP	Normal	1	100.00
	TTP	Prolongado	1	100.00
	Recuento plaquetario	Normal	0	0.00
		Disminuido	0	0.00
Leve				
	TP	Normal	2	100.00
	Porcentaje actividad TP	Normal	2	100.00
	TTP	Prolongado	1	50.00
		Normal	1	50.00
	Recuento plaquetario	Normal	2	100.00

Nota: TP: Tiempo de protrombina; TTP: Tiempo de tromboplastina parcial.

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Con respecto a las mutaciones genéticas, se determinó su presencia para hemofilia B en 1 paciente (16,66 %). Mientras tanto, en los restantes 5 pacientes (83,33 %), no se identificaron mutaciones genéticas (ver Gráfico 16).

Gráfico 16. Presencia de mutaciones genéticas en los pacientes con hemofilia B atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

La mutación encontrada en los pacientes con hemofilia B corresponde a una variante del número de copias (CNV) en el FIX, con pérdida completa de los exones 7 y 8 codificantes para la proteína FIX. Esta mutación se identificó en 1 paciente (50 %) con enfermedad grave. Por su parte, no se identificaron mutaciones genéticas en el total de los casos con hemofilia B moderada y leve, así como en el 50 % (n=1) de los pacientes con hemofilia B leve (ver Tabla 24).

Tabla 24. Distribución de las mutaciones genéticas en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Hemofilia B	Mutación genética	n	%
Grave (n=2)	Variante CNV en el FIX con pérdida completa de exones 7 y 8 codificantes para la proteína FIX	1	50.00
	No identificada	1	50.00
Moderada (n=1)	No identificada	1	100.00
Leve (n=3)	No identificada	3	100.00

Nota: CNV: variación del número de copias; FIX: factor IX.

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Los pacientes con hemofilia B tuvieron un total de 5 hospitalizaciones relacionadas con su enfermedad. El 60 % (n=3) ocurrió en pacientes con enfermedad

leve, 20 % (n=1) en pacientes con enfermedad moderada y 20 % (n=1) en casos de hemofilia B grave (ver Tabla 25).

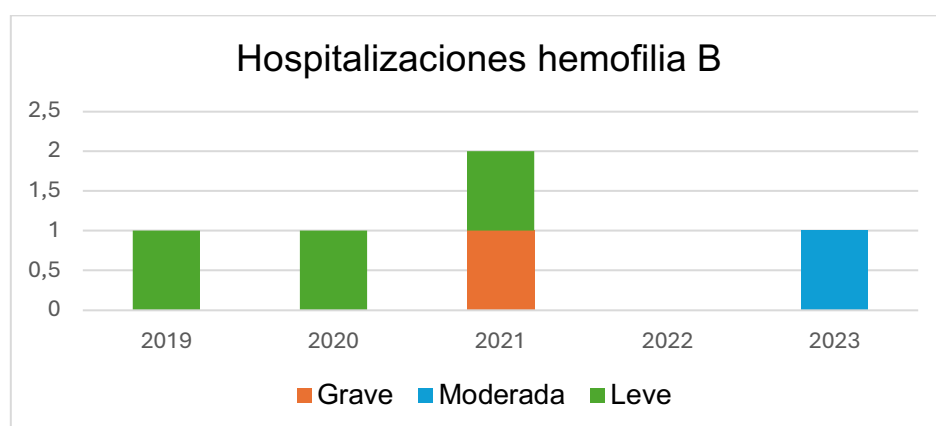
Tabla 25. Distribución de las hospitalizaciones en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variables		n	%
Hospitalizaciones para hemofilia B	Grave	1	20.00
	Moderada	1	20.00
	Leve	3	60.00

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que se refiere a la distribución de las hospitalizaciones por año en los pacientes con hemofilia B, se registró la mayor cantidad de ingresos hospitalarios en el año 2021, para un total de 2 ingresos, específicamente en los casos de 1 paciente con enfermedad leve y 1 con enfermedad grave. En el año 2022, no hubo hospitalizaciones registradas. En general, los pacientes con enfermedad leve tuvieron la mayor cantidad de hospitalizaciones, para un total de 3 ingresos en un período de 3 años (ver Gráfico 17).

Gráfico 17. Distribución de las hospitalizaciones de los pacientes con hemofilia B atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Con respecto a los motivos de hospitalización en los pacientes con hemofilia B, el antecedente de trauma estuvo presente en el 40 %. La mayoría de los ingresos se dio a causa de sangrado moderado (60 %), seguido de los procedimientos dentales (40 %). El 100 % (n=1) de los ingresos en los pacientes con enfermedad grave se dio como consecuencia de sangrado moderado, con antecedente de trauma ausente. El 100 % (n=1) de los ingresos en pacientes con enfermedad moderada respondió a procedimientos dentales. Por otra parte, en los pacientes con enfermedad leve, el 66,66 % (n=2) de las hospitalizaciones se debió a sangrado moderado y el 33,33 % (n=1), a procedimientos dentales; en estos pacientes, el antecedente de trauma estuvo presente en el 66,66 % (n=2), lo que corresponde a los ingresos por sangrado moderado (ver Tabla 26).

Tabla 26. Distribución de las variables de los ingresos hospitalarios de los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variables de hospitalizaciones para pacientes hemofilia B		Leve		Moderado		Grave		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Antecedente de trauma	Presente	2	66.66	0	0.00	0	0.00	2	40.00
	Ausente	1	33.33	1	100.00	1	100.00	3	60.00
	Sangrado moderado	2	66.66	0	0.00	1	100.00	3	60.00
	Procedimiento dental	1	33.33	1	100.00	0	0.00	2	40.00

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que corresponde al tratamiento administrado en los pacientes con hemofilia B, el FIX fue el utilizado en el 100 % de los casos leves, moderados y graves. El concentrado de complejo de protrombina (CCP) fue administrado en el paciente que presentaba enfermedad moderada (ver Tabla 27).

Tabla 27. Tratamiento utilizado en los pacientes con hemofilia B, según la severidad de la enfermedad, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variables	n	%
Grave	2	100.00
FIX		

Tratamiento utilizado en pacientes con hemofilia B	(n=2)			
	Moderada	FIX	1	100.00
	(n=1)	CCP	1	100.00
	Leve	FIX	3	100.00
	(n=3)			

Nota: CCP: concentrado de complejo de protrombina; FIX: factor IX.

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En lo que respecta al abordaje terapéutico en la hemofilia B, la modalidad de tratamiento utilizada en los pacientes con enfermedad moderada y leve fue a demanda en el 100 % de los casos (ver Tabla 28).

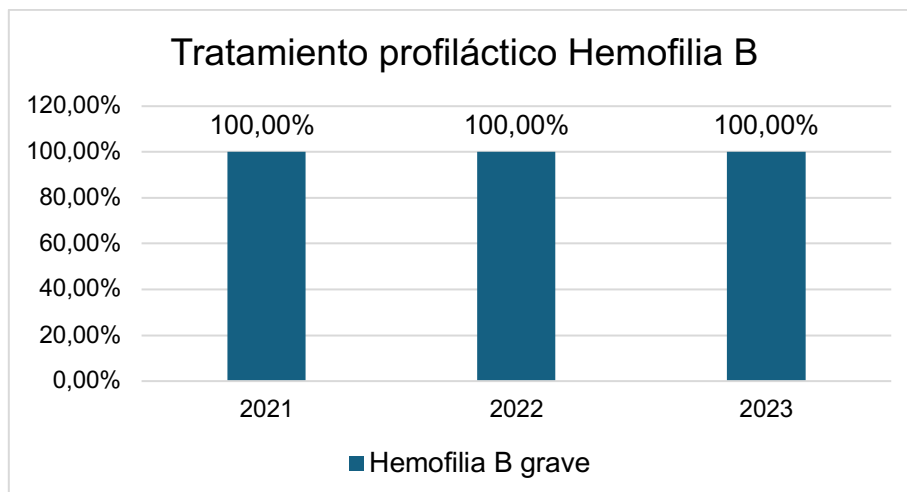
Tabla 28. Distribución de los pacientes con hemofilia B que recibieron tratamiento a demanda y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variables			n	%
Tratamiento a demanda	Grave	Demanda	0	0.00
	(n=2)			
	Moderada	Demanda	1	100.00
	(n=1)			
	Leve	Demanda	3	100.00
	(n=3)			

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En el Gráfico 18, se muestra la distribución a partir del año 2021 de los pacientes con hemofilia B grave que recibieron tratamiento profiláctico. En los años 2019 y 2020, no se registró ningún paciente con hemofilia B grave. El 100 % de los pacientes mayores de 9 meses con hemofilia B grave recibió profilaxis primaria, la cual fue administrada de forma hospitalaria (ver Gráfico 18).

Gráfico 18. Distribución por año de los pacientes con hemofilia B que recibieron tratamiento profiláctico y que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

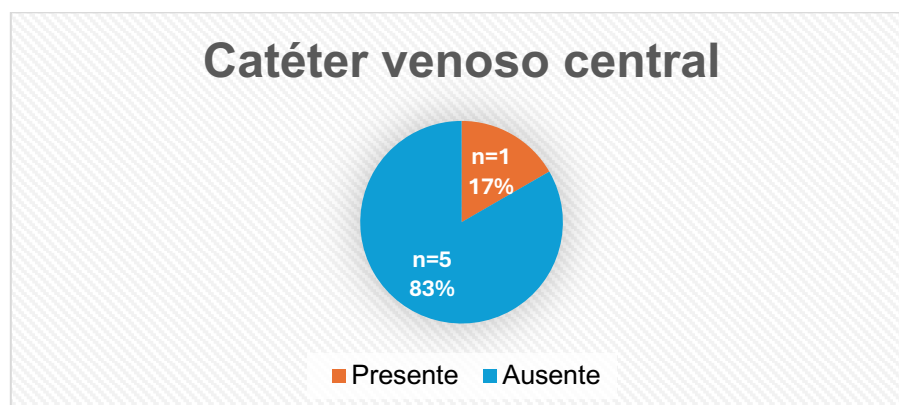


Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

En relación con la presencia de accesos vasculares, el 17 % (n=1) de los pacientes con hemofilia B requirió la colocación de un catéter venoso central para la administración del tratamiento. Ningún paciente tuvo infecciones asociadas a los catéteres venosos centrales (ver Gráfico 19 y Tabla 29).

De acuerdo con la severidad de la enfermedad, el 50 % (n=1) de los pacientes con enfermedad grave requirió la colocación de un catéter venoso central. Por su parte, ningún paciente con enfermedad moderada y leve requirió de un catéter venoso central (ver Tabla 29).

Gráfico 19. Distribución de los pacientes con hemofilia B, según la presencia de un catéter venoso central, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.



Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Tabla 29. Distribución de los pacientes con hemofilia B con catéter venoso central e infecciones asociadas a este dispositivo, que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Variable		n	%
Catéter venoso central en hemofilia B	Grave	1	50.00
	Moderada	0	0.00
	Leve	0	0.00
Infección asociada al catéter venoso central	Presente	0	0.00
	Ausente	1	100.00

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Con respecto a las complicaciones hemorrágicas en los pacientes con hemofilia B, la localización de sangrado encontrada con mayor frecuencia fue en la cavidad oral (66,66 %), seguido de la hemorragia en tejidos blandos (50 %). De acuerdo con la severidad de la enfermedad, los pacientes con hemofilia B leve tuvieron como complicación hemorrágica más frecuente el sangrado en la cavidad oral (67 %), seguido de la hemartrosis (33,33 %), la hemorragia de tejidos blandos (33,33 %) y la epistaxis (33,33 %). El 100 % (n=1) de los pacientes con enfermedad moderada presentó hemorragia de tejidos blandos, así como sangrado en la cavidad oral. Los pacientes con enfermedad grave presentaron con igual frecuencia la

hemartrosis (50 %), la hemorragia de tejidos blandos (50 %) y el sangrado en la cavidad oral (50 %). Ningún paciente con hemofilia B presentó complicaciones musculoesqueléticas (ver Tabla 30).

Tabla 30. Distribución de los eventos de sangrado en los pacientes con hemofilia B que fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, desde el 01 de enero del año 2019 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Localización complicaciones hemorrágicas	Leve (n=3)		Moderada (n=1)		Grave (n=2)		Total (n=6)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hemartrosis	1	33.33	0	0.00	1	50.00	2	33.33
Hemorragia tejidos blandos	1	33.33	1	100.00	1	50.00	3	50.00
Sangrado cavidad oral	2	66.66	1	100.00	1	50.00	4	66.66
Epistaxis	1	33.33	0	0.00	0	0.00	1	16.66

Fuente: Elaboración propia con datos de la estadística de hemofilia, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Luis Carlos Sáenz Herrera.

Discusión

La hemofilia representa aproximadamente el 90 % de todos los trastornos hemorrágicos congénitos. En la presente investigación, se incluyó a 31 pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, en un período de cinco años. Este constituye el primer estudio sobre hemofilia en la población pediátrica que se realiza a nivel nacional.

Todos los pacientes del estudio fueron varones, lo cual es esperable para una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Según los datos recopilados, se mantuvo la proporción esperada de 4:1 entre la cantidad de pacientes con hemofilia A y B, ya que la hemofilia A fue encontrada en 25 pacientes, mientras que la hemofilia B estuvo presente en 6 pacientes.

La mayoría de los pacientes analizados provenía de la provincia de San José (tasa 1.1/100.000 habitantes); por su parte, entre aquellos provenientes de fuera del Gran Área Metropolitana, la mayoría procedía de la provincia de Guanacaste (0.5/100.000 habitantes). Según la nacionalidad, se obtuvo que 28 pacientes eran costarricenses y fueron diagnosticados en nuestro país, y solamente 3 pacientes fueron diagnosticados fuera de Costa Rica, todos ellos de nacionalidad nicaragüense.

Con respecto a la edad al momento del diagnóstico de hemofilia, la literatura indica que estos pacientes son diagnosticados entre los 12 y 18 meses, etapa en la cual los niños son más activos y las equimosis y los hematomas se vuelven más evidentes. En nuestro estudio, la mediana de edad para el diagnóstico de la hemofilia fue de 15 meses.

En las investigaciones internacionales, se ha evidenciado una variación en la edad de diagnóstico de hemofilia según la región y la severidad de la enfermedad. La FMH reporta una mediana de 37 meses al momento del diagnóstico, la reportada en Estados Unidos es de 8 meses, en Europa corresponde a 30 meses y en África, a 52 meses (23).

En el presente estudio, el 39 % de los pacientes tuvo ausencia de antecedentes heredofamiliares de hemofilia. Este hallazgo es muy similar a lo

reportado en la literatura, en la que se describe ausencia de este antecedente en el 30 % de los pacientes con hemofilia (3).

Los pacientes con hemofilia leve y moderada con frecuencia son diagnosticados al presentar sangrado prolongado después de una lesión o luego de una cirugía. En el caso del presente estudio, solamente 1 paciente con hemofilia A moderada fue diagnosticado después de presentar sangrado prolongado luego de una cirugía del tracto genitourinario.

Hemofilia A

La FMH estipuló en su reporte mundial anual una prevalencia estimada de 17.1/100.000 varones para la hemofilia A (1). Algunos estudios internacionales han evidenciado una discrepancia en la prevalencia de hemofilia según la región, probablemente a causa de un subregistro de la enfermedad y en relación con la posibilidad de acceder a un diagnóstico oportuno. La prevalencia de la hemofilia A es de 12.8/100.00 varones en los países de alto ingreso, mientras que, en los países de bajo ingreso, la prevalencia es de 6.6/100.000 varones (3).

En el centro de salud donde se llevó a cabo esta investigación, la prevalencia de hemofilia A en 2023 fue de 4.3/100.000 varones de 0 a 12 años. Si bien es menor a la descrita en la literatura, muy probablemente esto se deba a que los estudios incluyen todos los grupos etarios y no hacen distinción entre la prevalencia en los adultos y en la población pediátrica. Un estudio realizado en Alemania, en pacientes pediátricos y adultos, muestra una prevalencia de hemofilia A similar a la nuestra, de 3.58/100.000 habitantes (24).

En cuanto a la provincia de procedencia de quienes padecen de hemofilia A, la mayoría de los pacientes analizados se concentraron en el Gran Área Metropolitana, de manera que la mayoría provino de San José (tasa 0.8/100.000 habitantes) y Alajuela (tasa 0.7/100.000 habitantes). Fuera del Gran Área Metropolitana, la mayoría provino de la provincia de Limón (tasa 0.4/100.000 habitantes).

La edad para realizar el diagnóstico de hemofilia A varía según la severidad de la enfermedad. De forma general, se diagnostica antes de los 2 años en los pacientes con hemofilia A grave; aquellos con hemofilia A leve y moderada son

diagnosticados de forma más tardía al manifestar síntomas de sangrado posterior a una lesión o asociado a una cirugía (3). En nuestro estudio, la mediana de edad al momento del diagnóstico de la hemofilia A fue de 16 meses, factor que es similar a lo descrito en la literatura.

La hemofilia A se clasifica en leve, moderada y grave, de acuerdo con la actividad del FVIII. Según la región geográfica, se han encontrado diferencias en cuanto a la distribución según la severidad. Durante la ejecución de la presente investigación, se encontró una mayor proporción de hemofilia A grave en comparación con lo descrito en la literatura y lo encontrado en los estudios internacionales, ya que en nuestro estudio, el 68 % de los casos correspondió a enfermedad grave, 12 % a moderada y 20 % a leve. Por su parte, la literatura menciona que el 40 % de los pacientes con hemofilia A tendrá enfermedad grave, 10 % enfermedad moderada y 50 % enfermedad leve (3); asimismo, un estudio realizado en el 2018 en el Reino Unido registró una proporción de 41 % para la hemofilia A grave (25).

Por otra parte, la FMH reportó en el año 2023 la distribución de la hemofilia A según la severidad, con una predominancia de la hemofilia A grave, seguida de la hemofilia A leve (1). Al comparar los datos recopilados con la literatura, en nuestro estudio encontramos una menor proporción de pacientes con hemofilia A leve; este hallazgo podría estar relacionado con un subregistro de los pacientes con este tipo de hemofilia, en quienes el diagnóstico se realiza en edades más avanzadas.

De acuerdo con la literatura consultada, el patrón de sangrado que predomina en los pacientes con hemofilia se localiza en tejidos blandos y articulaciones (2, 26). Dichos hallazgos son similares a los registrados en nuestro estudio, donde se encontró el sangrado en tejidos blandos como la principal manifestación al momento del diagnóstico en los pacientes con hemofilia A.

Sin embargo, la distribución de los hallazgos clínicos varía de acuerdo con la severidad de la enfermedad. Un estudio realizado en Estados Unidos en pacientes con hemofilia A leve describió los episodios de sangrado que fueron el motivo para el diagnóstico, y los principales fueron el sangrado en tejidos blandos, mucosas y articulaciones (27). En el presente estudio, se encontró un comportamiento similar en los pacientes con hemofilia A leve, ya que el 40 % presentó epistaxis, 20 % sangrado en tejidos blandos y 40 % no tuvo antecedente de sangrado previo al diagnóstico.

Por otra parte, los pacientes con hemofilia A moderada presentaron sangrado en tejidos blandos y en el tracto genitourinario con igual frecuencia. De acuerdo con la literatura, el sangrado localizado en el tracto genitourinario ocurre con poca frecuencia (2); no obstante, nuestra muestra de pacientes con enfermedad moderada corresponde a 3 pacientes, razón por la cual no se encontró predominancia por la ubicación del sangrado al momento del diagnóstico.

El sangrado en tejidos blandos fue la manifestación clínica inicial encontrada con mayor frecuencia en la hemofilia A grave, lo que resulta similar a lo descrito en la literatura (2, 26). El sangrado grave estuvo presente en el 8 % de los pacientes con hemofilia A que se analizaron en nuestro estudio; en este sentido, 2 pacientes presentaron sangrado intracraneal durante el período neonatal, lo que causó el fallecimiento de uno de ellos.

La incidencia de hemorragia cerebral fue similar a la descrita en la literatura, donde se menciona una incidencia aproximada de entre un 3 % y un 10 % que afecta de forma predominante a los neonatos hemofílicos. Esta complicación se ha visto asociada a labores de parto prolongadas, así como a partos instrumentados (3).

De acuerdo con la literatura, en las pruebas de coagulación primarias realizadas a los pacientes con hemofilia, el número de plaquetas, el TP, el TT y el fibrinógeno serán normales, y estos pacientes también presentarán prolongación del TTP (2). En la presente investigación, según los estudios de laboratorio iniciales, todos nuestros pacientes con hemofilia A tuvieron el conteo plaquetario y el TP en niveles normales, además de prolongación del TTP, con excepción de 1 paciente con hemofilia A grave que sí presentó prolongación del TTP y el TP. Este paciente presentó sangrado intracraneal en el período neonatal, y fue durante el episodio agudo de este evento de sangrado que se documentó la prolongación en el TP (30 segundos), con un porcentaje de actividad del 30 %. Al haber requerido transfusión con PFC, no se realizó en ese momento el control de los factores de la coagulación. Sin embargo, los estudios de control realizados luego del evento agudo documentaron la normalización del TP (13 segundos). Este hallazgo inusual en un paciente con hemofilia se podría explicar debido a una coagulopatía de consumo en el contexto del paciente gravemente enfermo.

En los pacientes analizados en esta investigación, se identificaron mutaciones genéticas en 20 casos de hemofilia A, lo cual representa el 80 %. La inv22 del FVIII

se identificó en el 48 % de los pacientes con hemofilia A, lo cual representa el 58.8 % (n=10) de los casos graves y el 66.7 % (n=2) de los casos moderados. Este hallazgo concuerda con lo descrito en la literatura, en donde la inv22 se encuentra presente en entre un 45 % y un 50 %. Además, esta mutación se ha asociado con hemofilia A grave y el desarrollo de inhibidores; en nuestro estudio, 2 pacientes desarrollaron inhibidores y ambos presentaban la mutación de la inv22 (4, 13).

En el presente estudio, se identificaron mutaciones de tipo *missense* (“con pérdida de sentido”) en 3 pacientes con hemofilia A, las cuales han sido descritas previamente en las bases de mutaciones de hemofilia A. La mutación C.6239C>T, p.ALA2080VAL dentro del dominio C1 estuvo presente en 1 paciente con hemofilia A moderada. Por otro lado, la mutación C.1834C>T, p.ARG612Cys dentro del dominio A2 se identificó en 1 paciente con hemofilia A leve y en 1 paciente con hemofilia A grave; esta mutación se ha descrito de forma predominante en casos leves y moderados (28).

Las mutaciones *nonsense* (“sin sentido”) fueron identificadas en 2 pacientes con hemofilia A, la primera corresponde a C.1628 C>G p.Ser543 en el exón 11 del FVIII, descrita en casos de hemofilia A grave (29); empero, en nuestro estudio se identificó en 1 paciente con hemofilia A leve. La segunda corresponde a C.3251 C>G p.Ser1084 en el exón 14 del FVIII, descrita en casos graves (30), la cual se identificó en 1 paciente con hemofilia A grave. La mutación en el sitio de empalme (“*splicing*”) fue encontrada en 1 paciente con hemofilia A grave, y esta corresponde a la mutación intrónica C.1271+1G>A en el intrón 8 del FVIII, descrita en la literatura en pacientes con hemofilia A grave (31).

En nuestro centro médico, se identificaron dos mutaciones en pacientes con hemofilia A grave, las cuales no habían sido descritas previamente en las bases de mutaciones de hemofilia A. En este sentido, se identificó la delección de 13 nucleótidos en el exón 25 del FVIII (CC.6859-6872DELGGCCATCAGTGGA) dentro del dominio C1, y la delección de dos nucleótidos en la posición 5893 y 5894, y sustituidas por dos residuos de timina en el exón 18 del FVIII (C.5893_5894DELINSTT), dentro del dominio C3.

Los estudios internacionales reportan la urgencia o emergencia relacionadas con la hemofilia como el principal motivo de ingreso hospitalario en los pacientes con hemofilia A (32). En un estudio publicado en el 2019, por Jackson et al., realizado en

varios hospitales pediátricos en Estados Unidos, se evaluaron las hospitalizaciones de los pacientes hemofílicos durante un período de 10 años. Se obtuvo que el 84.4 % de los ingresos ocurrieron en pacientes con hemofilia A. Los episodios de sangrado fueron la causa de ingreso en el 25 % de los pacientes, y se confirmó la infección durante la hospitalización en el 26 %. Además, durante el ingreso, se colocaron accesos vasculares centrales en el 21.5 % de los casos (33). Por su parte, en nuestro estudio, el 86.5 % de las hospitalizaciones correspondió a pacientes con hemofilia A, similar a lo reportado en las publicaciones internacionales. Con respecto a las causas de los ingresos, 21 fueron motivadas por sangrados y 11 fueron programadas. El 87.5 % de los ingresos ocurrió en pacientes con hemofilia A grave, y ningún paciente con hemofilia A leve requirió ser hospitalizado.

En lo que se refiere a los ingresos, en la hemofilia A grave, el 53.5 % tuvo antecedente de trauma y la principal causa de ingreso fue el sangrado moderado, que se presentó en un 64.2 %; mientras tanto, el sangrado grave fue motivo de hospitalización en el 7 %. En contraste con la enfermedad grave, el 75 % de las hospitalizaciones de los pacientes con hemofilia A moderada fueron programadas para realizar procedimientos quirúrgicos o completar estudios diagnósticos.

De acuerdo con los datos recopilados en la presente investigación, se detectó una importante disminución en el número de hospitalizaciones a lo largo del estudio en los pacientes con hemofilia A grave. En este sentido, en el año 2019 se registró la mayor cantidad de ingresos, con un total de 13, seguido de 2021, cuando hubo 8 hospitalizaciones, y en 2023 solo se registró 1 hospitalización. Estos hallazgos reflejan el impacto positivo de que las personas sean atendidas en un centro pediátrico de hemofilia donde se brinde un abordaje multidisciplinario y se proporcione una cobertura de profilaxis del 100 %.

Un estudio realizado en Estados Unidos, por Takemoto et al., publicado en el año 2012, no reportó fallecimientos fuera del período neonatal en los pacientes que requirieron ser hospitalizados (32). Al comparar este resultado con los hallazgos del presente estudio, se encuentran datos similares, ya que en el año 2019 un paciente con hemofilia A grave falleció en el período neonatal debido a un sangrado intracraneal.

A través de los años, el principal tratamiento para la hemofilia A ha sido la terapia de reemplazo con FVIII. El uso del FVIII ha ido en aumento de forma global,

con un mayor acceso para los países de altos ingresos, y menor en los de mediano y bajo ingreso (34). Según los datos reportados de la FMH, en los últimos años se ha evidenciado un aumento en el acceso al uso del FVIII en las regiones de mediano ingreso (1). En la presente investigación, el 94 % (n=16) de los pacientes con enfermedad grave recibió FVIII y el 6 % (n=1) utilizó emicizumab y rFVIIa. Asimismo, el 66.6 % (n=2) de los pacientes con enfermedad moderada requirió de la administración de FVIII; por otra parte, el 80 % (n=4) de los pacientes con enfermedad leve no requirió la administración de ningún tratamiento farmacológico. El tratamiento a demanda fue utilizado en el 100 % de los pacientes con enfermedad leve y en el 33 % de los casos de enfermedad moderada.

El emicizumab es el tratamiento de elección para los pacientes con hemofilia A que desarrollan inhibidores; sin embargo, la recomendación encontrada en la literatura es realizar al menos una inducción de tolerancia inmune (20). En nuestro estudio, se inició la administración de emicizumab para el paciente con hemofilia A grave con inhibidores, en quien la inducción de tolerancia inmune no fue exitosa. Tras el inicio del emicizumab, en el segundo semestre de 2019, la evolución clínica de este paciente mejoró considerablemente, lo que se vio reflejado en las hospitalizaciones a lo largo del estudio. En los primeros meses de 2019, este paciente tuvo una gran cantidad de hospitalizaciones con estancias prolongadas a causa de sangrados moderados, pero finalmente, en el año 2022, no presentó sangrados que ameritaran la hospitalización. Además, se debe considerar que, a pesar del elevado costo económico de dicho medicamento, este es brindado al paciente por medio de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera.

El tratamiento de la hemofilia A está enfocado en prevenir y tratar las hemorragias mediante la administración del FVIII. El estándar de oro en el manejo de los pacientes con hemofilia A grave se basa en la reposición periódica del FVIII, de manera profiláctica (4). Según los datos de la FMH, para el año 2023, la cobertura con profilaxis en el paciente pediátrico con hemofilia grave fue de 27 % (1, 23).

En nuestro estudio, la cobertura del tratamiento profiláctico fue del 100 % en los pacientes con hemofilia A grave mayores de 9 meses. El 100 % de los pacientes con hemofilia A moderada recibió profilaxis primaria en los años 2019, 2020 y 2023; por su parte, la cobertura fue de 67 % en los años 2021 y 2022. De acuerdo con el

tipo de profilaxis, el 94 % recibió profilaxis primaria y un 6 %, profilaxis terciaria; este porcentaje corresponde a 1 paciente diagnosticado fuera de Costa Rica, el cual inició el control de su enfermedad en nuestro centro a los 8 años, con una artropatía ya establecida. Al comparar nuestros datos con los observados en estudios internacionales, los pacientes de nuestro centro médico tuvieron acceso a la profilaxis de la misma manera que en los países de altos ingresos (1, 23).

Estudios internacionales han evaluado los beneficios en la administración de la profilaxis en el hogar, y han concluido que reduce las tasas de hospitalización por sangrados, además de que le permite al paciente recibir el tratamiento en un ambiente más cómodo, por lo general administrado por sus padres, lo que mejora su calidad de vida y la adherencia al tratamiento. La terapia administrada en el hogar tiene como objetivo facilitar el tratamiento temprano ante los eventos de sangrado, y así prevenir el daño articular (35, 36).

Según los datos obtenidos en esta investigación, el 58 % de los pacientes con hemofilia A recibió la profilaxis en el hogar. De estos, el 60 % corresponde a pacientes con enfermedad severa y 50 % a enfermedad moderada.

A lo largo de los años de nuestro estudio, se evidenció un aumento en la administración de la profilaxis en el hogar en los pacientes con hemofilia A grave, en 2019, el 50 % de los pacientes a quienes se les administraba profilaxis la recibieron en su domicilio; para el 2023, este porcentaje aumentó a un 63 %. Este hallazgo podría ir de la mano con la disminución en las tasas de hospitalización por sangrado a lo largo del período del estudio, ya que, en los años 2020, 2021, 2022 y 2023 ningún paciente que se encontraba en terapia domiciliar requirió ser hospitalizado a causa de sangrado. No obstante, en 2019, 2 pacientes en terapia domiciliar requirieron ser ingresados por sangrado moderado. Además, se encontraron 3 pacientes con hemofilia A grave que fueron hospitalizados a causa de sangrado moderado antes del inicio de la terapia domiciliar; sin embargo, una vez iniciada, no volvieron a presentar sangrados que ameritaran la hospitalización.

Las guías de manejo recomiendan administrar la profilaxis de forma domiciliar. Si bien en nuestro estudio se evidenció un aumento en el alcance de la terapia domiciliar en los pacientes con hemofilia A grave a un 63 %, el 37 % restante que aún se encuentra recibiendo profilaxis hospitalaria corresponde a pacientes con accesos venosos inadecuados, con condiciones sociales que no permiten la administración

de la terapia en el hogar, así como aquellos que se encuentran en proceso de formación para la administración de la profilaxis domiciliar.

Los catéteres venosos centrales son utilizados para la administración del tratamiento profiláctico con FVIII y de la terapia de inducción de tolerancia inmune. Las infecciones asociadas con el empleo de catéteres venosos centrales ocurren en el 44 % de los pacientes con hemofilia con accesos vasculares centrales (37). En nuestro estudio, se colocaron catéteres de este tipo en el 17.6 % de los pacientes con hemofilia A que recibían profilaxis, de estos, 2 pacientes sufrían enfermedad grave y 1 paciente cursaba enfermedad moderada. La incidencia de infecciones asociadas con los catéteres venosos centrales fue de 0 para estos pacientes.

Los inhibidores se presentan con mayor frecuencia en pacientes con hemofilia A grave, y el riesgo general de por vida se encuentra entre un 25 % y un 40 %. En el caso de la hemofilia A grave, la prevalencia de inhibidores es de aproximadamente entre un 5 % y un 10 % (6). Los inhibidores se presentan con una incidencia acumulada de aproximadamente 30 % entre pacientes con hemofilia A que no han recibido tratamiento previo. La incidencia de inhibidores en pacientes con hemofilia A leve y moderada se sitúa entre un 5 % y un 10 % menos que en quienes tienen hemofilia grave (5). Además, de acuerdo con los datos de la FMH, el 21 % de los pacientes con hemofilia grave desarrolló inhibidores en 2023 (1).

En nuestro estudio, la incidencia de inhibidores para la hemofilia A fue de 0. La prevalencia de inhibidores en la hemofilia A grave fue de 22 % en el año 2019, y de 9 % en el 2020. En los años 2021, 2022 y 2023, la prevalencia de inhibidores en la hemofilia A fue de 0. Al comparar estos datos con los de las publicaciones internacionales, queda en evidencia la baja incidencia y prevalencia para el desarrollo de inhibidores en el centro médico en que se realizó la investigación.

Los factores de riesgo para la formación de inhibidores en la hemofilia A son: historial familiar de inhibidores, ascendencia africana e hispana, gravedad de la hemofilia y exposición intensa a la terapia de reemplazo con FVIII (5). Los factores de riesgo identificados en la presente investigación fueron la severidad de la enfermedad y la exposición intensa a concentrados de factor de coagulación. Los 2 pacientes que desarrollaron inhibidores recibieron terapia de tolerancia inmune; sin embargo, fue exitosa solo en uno de ellos. La literatura describe un éxito de entre un 60 % y un 80 % en la inducción de tolerancia inmune (38); empero, en nuestro estudio

esos datos no son comparables debido a la baja prevalencia de inhibidores en el centro médico analizado.

La frecuencia de los eventos de sangrado en la hemofilia A depende de la actividad del FVIII y de la localización del sangrado. En la literatura consultada, la incidencia descrita de hemartrosis se encuentra entre un 70 % y un 80 % (3, 4). Según los datos obtenidos a partir del presente estudio, las complicaciones hemorrágicas más comunes en la hemofilia A grave fueron la hemorragia de tejidos blandos, la hemartrosis y la hemorragia muscular. El sangrado intracraneal afectó al 8 % de nuestros pacientes con hemofilia A, específicamente, se presentó en 2 pacientes con hemofilia A grave que se encontraban en el período neonatal.

El comportamiento encontrado en los pacientes con hemofilia A grave es similar al descrito en la literatura, ya que, según los datos de la FMH, en la hemofilia grave, el 80 % de los eventos de sangrado ocurrieron en las articulaciones, y un 11 % en los músculos (23). Además, la incidencia descrita en los pacientes con hemofilia para el sangrado intracraneal corresponde a entre un 3 % y un 10 % (3).

Los pacientes con hemofilia A moderada presentaron hemartrosis, hemorragia de tejidos blandos y sangrado en la cavidad oral con mayor frecuencia. La epistaxis fue el sitio de sangrado más común en los pacientes con hemofilia A leve. Al comparar estos datos con los observados en la literatura consultada, se evidencia un patrón de sangrado similar al descrito (2, 26, 27). Según los datos publicado por la FMH, en la hemofilia leve y moderada, la hemartrosis ocurrió en el 74 % de los casos y la hemorragia muscular en un 14 % (23).

La complicación más importante en la hemofilia es la artropatía, y representa la principal causa de morbilidad en estos pacientes. Esta corresponde al producto de episodios repetidos de hemartrosis que provocan inflamación, la cual, a su vez, conduce a un mayor daño articular. La artropatía es más frecuente en la hemofilia A grave (2). En nuestro estudio, se evidenció la presencia de artropatía en 1 caso de hemofilia A grave. Es importante mencionar que este paciente inició el manejo de la hemofilia en el Hospital Nacional de Niños a los 8 años, ya que había sido diagnosticado y tratado inicialmente en otro centro médico fuera de Costa Rica.

Hemofilia B

La FMH indicó, en su reporte anual de 2023, una prevalencia estimada de 3.8/100.000 varones para la hemofilia B (1). Sin embargo, se ha evidenciado una discrepancia en la prevalencia según la región. En los países de altos ingresos, la prevalencia reportada para este tipo de hemofilia fue de 2.7/100.00 varones, mientras que en los países de bajos ingresos alcanzó 1.2/100.00 varones (3).

En el caso del presente estudio, la prevalencia para el año 2023 fue de 1.3/100.000 varones de 0 a 12 años. Si bien este hallazgo es similar a lo reportado para los países de bajo ingreso, se debe tener presente que nuestra investigación abarca la población de 0 a 12 años, dejando de lado la población adolescente y adulta con hemofilia B.

Con respecto a la provincia de procedencia, la mayoría de los pacientes se concentraron en el Gran Área Metropolitana. Empero, al analizar las tasas por provincia, es posible observar que la mayor cantidad de pacientes con el diagnóstico de hemofilia B provino de San José (tasa 0.2/100.000 habitantes) y Guanacaste (tasa 0.2/100.000 habitantes). En lo que se refiere al país donde se realizó el diagnóstico, todos los pacientes con hemofilia B fueron diagnosticados en Costa Rica y son de nacionalidad costarricense.

La edad al momento del diagnóstico de la hemofilia B depende de la gravedad de la enfermedad. De esta manera, los pacientes con hemofilia B leve y moderada generalmente son diagnosticados entre los 5 y 6 años; en cambio, la hemofilia B grave suele diagnosticarse en los primeros 2 años de vida (9). En nuestro estudio, la mediana de edad al momento del diagnóstico de hemofilia B fue de 8 meses; los pacientes con hemofilia B grave (n=2) y moderada (n=1) fueron diagnosticados en el primer año de vida, mientras que los pacientes con hemofilia B leve (n=3) se diagnosticaron luego de los 5 años.

La hemofilia B se clasifica, de acuerdo con la actividad del FIX, en leve, moderada y severa. De acuerdo con la literatura analizada, la hemofilia B leve y moderada corresponde a la mayoría de los casos. Un estudio realizado en el Reino Unido en el 2019 registró una proporción del 32 % para la hemofilia B grave (3). Además, en el año 2023, la FMH reportó la distribución de los pacientes con hemofilia B, y determinó que 55 % correspondió a enfermedad leve y moderada (1). Estos

datos son similares a los encontrados en nuestro estudio, donde la hemofilia B leve y moderada representó el 66.6 %, y la hemofilia B grave estuvo presente en el 33.3 % de los casos.

El patrón de sangrado que predomina en los pacientes con hemofilia es el localizado en tejidos blandos y articulaciones (2, 26). En nuestra investigación, se encontró el sangrado en tejidos blandos y en la cavidad oral como las principales manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico en los pacientes con hemofilia B.

De acuerdo con la literatura, los pacientes con hemofilia B leve pueden presentarse con epistaxis y sangrado en la mucosa oral posterior a procedimientos dentales o traumas (39). En el presente estudio, se obtuvieron hallazgos similares a los descritos en la literatura, ya que los pacientes con hemofilia B leve presentaron únicamente sangrado en la cavidad oral, mientras que en la hemofilia B moderada, los pacientes no presentaron ningún evento de sangrado al momento del diagnóstico. Los casos de quienes sufrían enfermedad grave cursaron únicamente con sangrado en tejidos blandos; además, en estos pacientes no se registraron complicaciones graves asociadas a eventos hemorrágicos.

A partir de lo manifestado en la literatura consultada, los resultados de las pruebas de coagulación primarias realizadas a los pacientes con hemofilia B se encontrarán normales, a excepción del TTP, que generalmente se encuentra prolongado; no obstante, los pacientes con enfermedad leve pueden presentar el TTP normal (9).

En el marco de nuestra investigación, de acuerdo con los estudios de laboratorio iniciales realizados como parte del diagnóstico, se obtuvieron resultados acordes con la evidencia científica previamente descrita. En este sentido, ningún paciente con hemofilia B presentó alteración del conteo plaquetario ni del TP. El 100 % de nuestros pacientes con hemofilia B grave y moderada tuvieron prolongación en el TTP, mientras que el 50 % de quienes sufrían enfermedad leve presentaron el TTP normal.

De acuerdo con lo estipulado en la literatura, las mutaciones "*missense*" (con pérdida de sentido) representan el 58 % de las mutaciones en los pacientes con hemofilia B grave, seguidas de las mutaciones "*nonsense*" (sin sentido), que

constituyen un 18 % (13). En nuestro estudio, se identificó la presencia de mutaciones únicamente en 1 paciente con hemofilia B grave. Se detectó una variante CNV en el FIX, con pérdida completa de los exones 7 y 8 codificantes para la proteína del FIX, la cual ha sido descrita en varios estudios de casos de personas con hemofilia B severa, incluyendo pacientes mexicanos y argentinos, sin presencia de inhibidores, tanto con episodios esporádicos como con historial familiar (40, 41).

En el estudio publicado por Jackson et al., en el 2019, realizado en varios hospitales pediátricos en Estados Unidos, y que evaluó las hospitalizaciones de los pacientes con hemofilia, se encontró que el 15.6 % de los ingresos correspondieron a pacientes con hemofilia B (33). En el caso de nuestro estudio, hubo una distribución similar, ya que el 13.5 % de las hospitalizaciones ocurrieron en pacientes con hemofilia B, para un total de 3 ingresos a causa de sangrado y 2 ingresos programados. El 60 % de los ingresos ocurrieron en pacientes con hemofilia B leve, mientras que la hemofilia B grave y moderada fueron responsables de los ingresos en un 20 % cada una. El motivo principal de ingreso en los pacientes con hemofilia B leve y grave fue el sangrado moderado; sin embargo, el sangrado en los pacientes con enfermedad leve ocurrió luego de un trauma, y en los pacientes con enfermedad grave fue de inicio espontáneo. Estos hallazgos son similares a lo descrito en la literatura, en donde los pacientes con enfermedad grave presentan sangrados espontáneos, mientras que, en los pacientes con hemofilia B leve y moderada, los sangrados ocurren generalmente luego de un trauma (9). El ingreso hospitalario en el paciente con hemofilia B moderada fue programado para la realización de un procedimiento dental.

El tratamiento de la hemofilia B se centra en prevenir y tratar las complicaciones hemorrágicas mediante la terapia de reemplazo con el FIX. Al igual que lo ocurrido con el FVIII en la hemofilia A, existe un mayor acceso a este fármaco en los países de alto y mediano ingreso (34). El tratamiento más utilizado en nuestros pacientes con hemofilia B fue el FIX –este fue el fármaco de elección para el 100 % de los casos–. Al comparar nuestros datos con los reportados por la FMH, es posible observar cómo el centro médico en el que se desarrolló la investigación tiene un acceso al FIX de manera similar al reportado por los países con altos ingresos (1).

De acuerdo con las guías de manejo de este padecimiento, el estándar de oro en el tratamiento de los pacientes con hemofilia B grave es la reposición periódica

con FIX, de forma profiláctica. El tratamiento con reemplazo del FIX a demanda se encuentra indicado en los pacientes con hemofilia B leve. Por otra parte, el fenotipo de sangrado en los pacientes con enfermedad moderada dictará la manera de administrar la terapia de reemplazo con FIX (5). El 100 % de los pacientes con hemofilia B leve y moderada utilizó la terapia de reemplazo a demanda. El 100 % de los pacientes mayores a 9 meses con hemofilia B grave recibió profilaxis primaria, la cual fue administrada de forma hospitalaria. Asimismo, en el caso del presente estudio, la cobertura en cuanto a la profilaxis se encuentra por encima de la descrita por la FMH, que reportó un 27 % en el paciente pediátrico con hemofilia grave para el año 2023 (1).

Los catéteres venosos centrales son empleados para la administración del tratamiento de reemplazo profiláctico con FIX. En nuestra investigación, fue posible observar que se colocó un acceso venoso central en un paciente con hemofilia B grave que recibía profilaxis. Este paciente no presentó ningún proceso infeccioso asociado al uso de dichos catéteres.

El riesgo de desarrollar inhibidores en los pacientes con hemofilia B es alrededor de un 1 % y un 5 %, y se observa sobre todo en la hemofilia B grave (6). En nuestro estudio, la incidencia de inhibidores para la hemofilia B fue de 0; de la misma manera, la prevalencia de inhibidores para la hemofilia B fue de 0 durante todos los años del estudio. Esta baja prevalencia para inhibidores, similar a la descrita en la literatura, va de la mano con la baja prevalencia de pacientes con hemofilia B grave en el centro médico analizado.

Las complicaciones hemorrágicas en los pacientes con hemofilia B varían de acuerdo con la actividad del FIX y la edad del paciente. Los episodios de sangrado en los pacientes con hemofilia B grave y moderada se localizan principalmente en las articulaciones, así como en tejidos blandos, músculos y cavidad oral. En la hemofilia B leve, los sangrados ocurren de manera posterior a traumas mayores, cirugías y extracciones dentales (9).

En el caso del presente estudio, los pacientes con hemofilia B grave presentaron con igual frecuencia hemartrosis, sangrado en tejidos blandos y cavidad oral. Si bien la hemartrosis ha sido descrita en la literatura como la principal manifestación de sangrado en la hemofilia B grave, se debe tomar en cuenta que, durante todo el estudio, solamente un paciente con enfermedad grave presentó estos

sangrados, por lo cual no encontramos ninguna complicación hemorrágica que predominara sobre las demás. Según los datos publicado por la FMH, en la hemofilia leve y moderada, la hemartrosis ocurrió en el 74 % y la hemorragia muscular en un 14 % (23); no obstante, en nuestro estudio la hemartrosis ocurrió en el 25 % de los pacientes con hemofilia B leve y moderada, y en ellos predominó el sangrado en la cavidad oral, encontrado en el 75 % de los casos.

Conclusiones

El estudio sobre la caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos con hemofilia atendidos en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera, durante el período comprendido entre 2019 y 2023 proporciona una visión integral sobre el comportamiento de esta enfermedad en la población pediátrica costarricense. Los resultados reflejan una prevalencia alineada con los datos internacionales, entre los que destaca que la hemofilia A es significativamente más frecuente que la hemofilia B.

Los hallazgos sobre la presentación clínica, los eventos hemorrágicos y las características de los tratamientos utilizados evidencian avances en el manejo terapéutico, ya que brindan a los pacientes la terapia profiláctica de manera oportuna. Uno de los hallazgos más importantes en este estudio corresponde al alcance del tratamiento profiláctico, dado que este fue proporcionado al 100 % de los pacientes con hemofilia grave. Este abordaje permite prevenir el desarrollo de las complicaciones hemorrágicas y musculoesqueléticas, sobre todo la artropatía hemofílica, la cual solo se encontró en un paciente. Además, se evidenció un descenso en la cantidad de hospitalizaciones por sangrado moderado, gracias al inicio oportuno y constante del tratamiento profiláctico en los pacientes con hemofilia grave, así como por el aumento de pacientes que reciben la profilaxis en su hogar. En el año 2023, solamente hubo 1 hospitalización por sangrado en los pacientes con hemofilia A grave.

Este trabajo subraya la importancia de continuar fortaleciendo el seguimiento integral de estos pacientes, priorizando estrategias de detección temprana por parte de los médicos tratantes a nivel local y con el fin de minimizar las complicaciones a corto y largo plazo. De esta manera, los pacientes podrán ser referidos de forma oportuna al Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera.

Los datos recopilados no solo llenan un vacío en el conocimiento epidemiológico nacional, sino que también ofrecen una base sólida para optimizar las estrategias clínicas y mejorar el pronóstico de los pacientes pediátricos con hemofilia en Costa Rica.

Limitaciones y sesgos

Al tratarse de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo realizado a partir de la revisión de expedientes, se encuentra limitado en gran medida por el tipo de diseño, ya que algunos expedientes contienen información incompleta. Todos estos datos que no fueron recopilados generan sesgos de información. Adicionalmente, dentro de las limitaciones se debe mencionar el *hackeo* que sufrió el expediente electrónico de la Caja Costarricense del Seguro Social durante el período comprendido entre los meses de mayo y agosto de 2022, circunstancia que limitó la recolección de los datos.

Para realizar el cálculo de la prevalencia e incidencia, se recurrió a los datos estadísticos suministrados por el censo de 2022, realizado por Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Sin embargo, la cobertura de dicho sondeo fue solamente del 61 %, lo cual es una limitante para los cálculos estadísticos, los cuales corresponden, en su mayoría, a proyecciones de los grupos poblacionales para cada período anual.

Por último, es importante destacar que Latinoamérica corresponde a una región con características distintas desde el punto de vista étnico, lo cual puede afectar en los resultados si se compara esta población con la de otras regiones como Norteamérica y Europa. Este es un punto importante que se debe considerar al momento de evaluar la literatura consultada.

Referencias

1. World Federation of Hemophilia [WFH]. World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2022. 2023. Available from: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2399.pdf>
2. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, Saavedra-González A, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuéllar I, Arana-Luna LL, Ávila-Castro D, Bates-Martín RA, Cesarman-Maus G, et al. Consenso de hemofilia en México. *Gac Med Mex.* 2023;157(91). <https://doi.org/10.24875/gmm.m20000451>
3. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, Blanchette V. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):45. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x>
4. Doncel S.S.S, Mosquera GD, Cortes JM, Doncel SS, Cadavid FJM, Sánchez RGP. Haemophilia A: A review of clinical manifestations, treatment, mutations, and the development of inhibitors. *Hematol Rev.* 2023;15(1):130-150. <https://doi.org/10.3390/hematolrep15010014>
5. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland ML, Pipe SW, Carção M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(S6):1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
6. Carcao M, Goudeman J. Los Inhibidores de la Hemofilia: Información Básica. *FMH.* 2018;7(5). Available from: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1123.pdf>
7. National Bleeding Disorders Foundation [NBDF]. Bleeding disorders history. 2024 Feb 4. Available from: <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/overview/history>
8. Sidonio RF, Hoffman M, Kenet G, Dargaud Y. Thrombin generation and implications for hemophilia therapies: A narrative review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(1):100018. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100018>
9. Konkle BA, Nakaya S. Hemophilia B. *GeneReviews® - NCBI Bookshelf.* 2023 Feb 9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1495/>
10. Miller CH. The Clinical Genetics of Hemophilia B (Factor IX Deficiency). *Appl Clin Genet.* 2021;14:445-454. <https://doi.org/10.2147/tacg.s288256>

11. Sueldo E, Duboscq C, Arias M. Validación del ensayo FVIII:C cromogénico en una plataforma automatizada. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2020;54(2):135-143. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v54n2/v54n2a04.pdf>
12. Hotea I, Brinza M, Blag C, Zimta AA, Dirzu N, Burzo C, Rus I, Apostu D, Benea H, Marian M, Mester A, et al. Current therapeutic approaches in the management of hemophilia—a consensus view by the Romanian Society of Hematology. *Ann Transl Med.* 2021;9(13):1091. <https://doi.org/10.21037/atm-21-747>
13. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica.* 2019;104(9):1702-1709. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221093>
14. Rodríguez Merchan E. Haemophilic Arthropathy. En: Firestein G, Budd R, McInnes I, O'Dell J, editores. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 9th ed. España: Elsevier Saunders; 2013.
15. Mendoza RS. Pseudotumor hemofílico: complicaciones poco frecuentes en pacientes con deficiencia del Factor VIII y IX. *Esp Patol.* 2012;234-246.
16. Luo L, Zheng Q, Chen Z, Huang M, Fu L, Hu J, Shi Q, Chen Y. Hemophilia A patients with inhibitors: Mechanistic insights and novel therapeutic implications. *Front Immunol.* 2022;13:1-10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1019275>
17. Marchesini E, Morfini M, Valentino LA. Recent Advances in the Treatment of Hemophilia: A review. *Biologics.* 2021;15:221-235. <https://doi.org/10.2147/btt.s252580>
18. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, Yu H, Vettermann C, Pierce GF, Wong WY, Pasi KJ. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2519-2530. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1708483>
19. Linari S, Castaman G. Concomitant use of rFVIIa and emicizumab in people with hemophilia A with inhibitors: Current perspectives and emerging clinical evidence. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:461-469. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S205310>
20. Wieland I. Emicizumab for all pediatric patients with severe hemophilia A. *Hamostaseologie.* 2022;42(2):104-115. <https://doi.org/10.1055/a-1727-1384>

21. Belletrutti M, Bhatt M, Samji N. Management of children with hemophilia A on emicizumab who need surgery. *Front Pediatr.* 2023;11:1-6. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1155853>
22. Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, Kaczmarek R. A molecular revolution in the treatment of hemophilia. *Mol Ther.* 2020;28(4):997-1015. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.11.006>
23. World Federation of Hemophilia [WFH]. World Bleeding Disorders Registry (WBDR) 2023 Data Report. 2023. Available from: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2452.pdf>
24. Eichler H, Langer F, Koscielny J, Beier D, Schmedt N, Häckl D, Horneff R, Hohmann D. Pro61 epidemiology of hemophilia in Germany: Results from a German statutory health insurance claims database-analysis. *Value Health.* 2019;22:S852. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.2391>
25. UKHCDO. Annual Report. Bleeding disorder statistics for 2014/2015. http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2019/04/2015_UKHCDO_Annual_Report_2014_15_Data.pdf (2015)
26. Matuk-Villazon O, Roberts JC, Corrales-Medina FF. Hemophilia: The past, the present, and the future. *Pediatr Rev.* 2021;42(12):672-683. <https://doi.org/10.1542/pir.2020-004143>
27. Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2010;8(3):421-432. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03717.x>
28. Tuddenham EGD, Cooper DN, Gitschier J, Higuchi M, Hoyer LW, Yoshioka A, Peake IR, Schwaab R, Olek K, Kazazian HH, Lavergne JM, Giannelli F, Antonarakis SE. Haemophilia A: database of nucleotide substitutions, deletions, insertions and rearrangements of the factor VIII gene. *Nucleic Acids Res.* 1991;19(18):4821-4833. <https://doi.org/10.1093/nar/19.18.4821>
29. Albáñez S, Ruiz-Sáez A, Boadas A, de Bosch N, Porco A. Identification of factor VIII gene mutations in patients with severe haemophilia A in Venezuela: identification of seven novel mutations. *Haemophilia.* 2011;17(5):e913-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02500.x>
30. Reitter S, Sturn R, Horvath B, Freitag R, Male C, Muntean W, Streif W, Pabinger I, Mannhalter C, Austrian Molecular Haemophilia Study Group.

Spectrum of causative mutations in patients with haemophilia A in Austria. *Thromb Haemost.* 2010;104(1):78-85. <https://doi.org/10.1160/TH09-11-0795>

31. Cutler JA, Mitchell MJ, Smith MP, Savidge GF. The identification and classification of 41 novel mutations in the factor VIII gene (F8C). *Hum Mutat.* 2002;19(3):274-278. <https://doi.org/10.1002/humu.10056>
32. Day JR, Takemoto C, Sharathkumar A, Makhani S, Gupta A, Bitner S, Josephson CD, Bloch EM, Tobian AAR, Krishnamurti L, Goel R. Associated comorbidities, healthcare utilization & mortality in hospitalized patients with haemophilia in the United States: Contemporary nationally representative estimates. *Haemophilia.* 2022;28(4):532-541. <https://doi.org/10.1111/hae.14557>
33. Drayton Jackson M, O'Brien SH, Stanek J, Dunn AL, Kerlin BA. Inpatient health care utilization in children with hemophilia before and after the joint outcome study publication. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(5):e284-e289. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001329>
34. Stonebraker JS, O'Mahony B, Noone D, Iorio A. Converting factor and nonfactor usage into a single metric to facilitate benchmarking the resources consumed for haemophilia care across jurisdictions and over time. *Haemophilia.* 2021;27(5):e596-e608. <https://doi.org/10.1111/hae.14364>
35. Manco-Johnson MJ, Riske B, Kasper CK. Advances in care of children with hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(6):585-594. <https://doi.org/10.1055/s-2004-815626>
36. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10(2):118-133. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00853.x>
37. Özgönenel B, Zia A, Callaghan MU, Chitlur M, Rajpurkar M, Lusher JM. Emergency department visits in children with hemophilia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(7):1188-1191. <https://doi.org/10.1002/pbc.24401>
38. Soto A, Verónica, Cortez S, Daniela, González S, Macarena. Efectividad de inducción de tolerancia inmune en niños con hemofilia A y aloanticuerpos neutralizantes. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(2):232-238. <https://dx.doi.org/10.32641/rchped.v91i2.1364>

39. Alshaikhli A, Killeen RB, Rokkam VR. Hemophilia B. [Updated 2023 Oct 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560792/>

40. Jaloma-Cruz AR, Scaringe WA, Drost JB, Roberts S, Li X, Barros-Núñez P, Figuera LE, Rivas F, Cantú JM, Sommer SS. Nine independent F9 mutations in the Mexican hemophilia B population: nonrandom recurrences of point mutation events in the human germline. *Hum Mutat.* 2000;15(1):116-117. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(200001\)15:1<116::AID-HUMU25>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<116::AID-HUMU25>3.0.CO;2-N)

41. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, Candela M, Pérez Bianco R, de Tezanos Pinto M, Larripa IB, Goodeve A, De Brasi CD. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):24-33. <https://doi.org/10.1160/TH12-05-0302>