

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE MEDICINA**



**“IMPACTO DEL USO DE VITAMINA D EN PACIENTES CON  
HEMOFILIA Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA DISMINUIDA”**

**POR**

**DRA. SAMANTHA FIERRO SÁENZ**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DICIEMBRE 2022**

**IMPACTO DEL USO DE VITAMINA D EN PACIENTES CON  
HEMOFILIA Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA DISMINUIDA**

**Aprobación de la Tesis:**



---

Dra. med. Laura Villarreal Martínez  
Directora de Tesis  
Profesor de Hematología



---

Dr. Med Oscar González Llano  
Profesor titular de enseñanza



---

Dr. Yajaira Valentine Jiménez Atolínez  
Coordinadora de enseñanza



---

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres por estar presentes en cada paso que doy. A mi esposo por acompañarme con amor. A mis maestros que me enseñaron sobre medicina y sobre la vida con el mejor ejemplo.

A los cuidadores de cada niño que conocí durante mi formación, por permitirme acompañarlos, en el que muchas veces fue el peor día, mes o año de sus vidas. Por enseñarme el valor del amor incondicional.

A los niños por su alegría, aun en los momentos difíciles.

## **DEDICATORIA**

A mi bebé, que recién llegó a este mundo maravilloso

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I. Resumen.....	7
Capítulo II. Marco teórico. ....	9
1. Marco teórico y antecedentes.....	9
2. Planteamiento del problema .....	9
3. Justificación .....	10
Capítulo III. Hipótesis .....	12
Capítulo IV. Objetivos .....	13
Capítulo V. Material y métodos .....	14
Capítulo VI. Resultados .....	19
Capítulo VII. Discusión.....	25
Capítulo VIII. Conclusión .....	33
Capítulo IX. Referencias.....	34
Capítulo X. Anexos .....	39
Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética en Investigación.....	39
Anexo 2. Aprobación del Comité de Investigación.....	41

## LISTA DE TABLAS

\_Toc121101181

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.....	19
Tabla 2. Características de la hemofilia de los pacientes.....	20
Tabla 3. Niveles de parámetros del metabolismo de calcio e ingesta de calcio y vitamina D en los pacientes. ....	21
Tabla 4. Asociación de puntaje de Z-score de la densitometría ósea de columna, fémur y total con la presencia de niveles deficientes de vitamina D.....	22
Tabla 5. Osteopenia y/o osteoporosis de acuerdo con la presencia de niveles deficientes de vitamina D. ....	23
Tabla 6. Correlación de dosis de factor VIII administrado con los puntajes de Z-score de la densitometría ósea. ....	24
Tabla 7. Intervención de administración de vitamina D y nuevas mediciones del metabolismo óseo.....	25
Tabla 8. Comparación de puntajes basales de Z-score de densitometría ósea con los puntajes al final de la intervención.....	26

## Capítulo I. Resumen

**Introducción:** En este estudio se evalúa la utilidad del aporte de vitamina D en pacientes pediátricos con hemofilia moderada o severa que presenten densidad mineral ósea menor a la esperada para la edad, dado que en estudios previos se ha documentado la frecuencia alta de hipovitaminosis D y se propone su uso como parte de las medidas de prevención de osteopenia y osteoporosis en los pacientes con hemofilia, además de las establecidas como el uso de profilaxis primaria, actividad física regular, limitación de la duración de la inmovilización por sangrado y la restricción en el consumo de tabaco y alcohol en la adultez.

**Objetivo:** Determinar si el suplemento/tratamiento con vitamina D en los pacientes con hemofilia, mejora la densidad mineral ósea (DEXA z-score).

**Material y método:** Se trata de un estudio prospectivo, cuasiexperimento con grupo control no equivalente. Se incluyeron pacientes pediátricos con hemofilia A o B, moderada o severa, que formen parte de la clínica de hemofilia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Se realizó toma de niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25-OH colecalciferol, parathormona. Se realizó densitometría ósea de cadera y columna lumbar y se obtuvo un DEXA z-score según la edad. En aquellos pacientes cuya densidad mineral ósea fue menor a la esperada para la edad, se administró aporte de vitamina D ya sea de forma profiláctica o terapéutica en caso de presentar deficiencia. Se realizó un seguimiento de 12 meses, luego de los cuales se repetirá la toma de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25-OH colecalciferol, parathormona y densitometría ósea de cadera y columna lumbar y se obtuvo un DEXA z-score según la edad.

**Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes en el estudio, todos fueron varones. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con sus niveles de vitamina D. Se clasificaron como niveles normales en 13 (65%), insuficiente en 5 (25%) y deficiente en 2 (10%). No encontramos que los niveles deficientes de vitamina D se asociaran con características de la hemofilia. No encontramos diferencias significativas en los Z-score de la densitometría ósea de columna, fémur y total asociados con la presencia de niveles deficientes de vitamina D en los pacientes. Después de la intervención con vitamina D, se clasificó a los pacientes como normal en 57.1% e insuficiente en 42.9% a los 3 meses, y al final, todos menos 1 paciente (14.3%) con niveles normales. Se encontró, después de la intervención, que los pacientes tuvieron una mejoría en el puntaje Z-score total (-1.8 a -0.8 puntos,  $P=0.046$ ), pero no de manera aislada en columna ( $P=0.062$ ) o fémur ( $P=0.204$ ).

**Conclusiones:** Los niveles bajos de vitamina D se encontraron en un tercio de los pacientes. Los niveles de vitamina D no se asociaron con las características de la enfermedad de los pacientes. La intervención con vitamina D en pacientes con niveles bajos se asoció con una mejoría en el puntaje de Z-score total, pero no en columna o fémur.

**Palabras claves:** vitamina D, hemofilia, salud ósea, densitometría ósea



## Capítulo II. Marco teórico.

### 1. Antecedentes

La hemofilia es un raro trastorno de la coagulación ligado al cromosoma X, afecta a más de 1.2 millones de individuos a nivel mundial, en su mayoría hombres. (1) Se ha reportado que los pacientes con hemofilia exhiben una reducción severa en la masa ósea; hasta un 43% de los adultos con hemofilia presentan osteopenia y un 27% osteoporosis (2). Esta reducción afecta tanto a la columna lumbar como a la cadera y parece comenzar en la niñez (3).

La masa ósea aumenta durante la infancia y la adolescencia hasta a una meseta alrededor de los 20 años. Esta está determinada 80% genéticamente y el 20% restante está relacionada con factores ambientales (4). El desarrollo de osteopenia y osteoporosis en pacientes con hemofilia se ha relacionado fuertemente con la presencia de artropatía hemofílica, secundaria a episodios de sangrado recurrente, que conllevan a inmovilidad prolongada y pobre actividad física. (3, 5-8)

Se ha documentado que existe mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en los pacientes con hemofilia, en especial en aquellos con hemofilia severa cuando se comparan con hemofilia moderada. (9-13). El objetivo de este estudio es determinar el beneficio del uso de vitamina D en pacientes pediátricos con hemofilia severa o moderada y densidad mineral ósea disminuida.

## **2. Pregunta de investigación**

¿Mejora el estado de mineralización ósea (DEXA z-score) el uso de vitamina D en pacientes con hemofilia y densidad mineral ósea disminuida?

## **3. Justificación**

El acceso a los productos de reemplazo del factor afectado, de forma profiláctica, ha permitido mejorar la calidad de vida en los pacientes con hemofilia. Sin embargo, el incremento en la esperanza de vida, aumenta las probabilidades del desarrollo de complicaciones crónicas.

El 40 - 60% de los niños con hemofilia presentan densidad mineral ósea menor a la esperada para la edad (3). Además, en dos estudios publicados por Gamal

Andrawes, et al y Albayrak et al (17,18), el 100% y 96% de los pacientes con hemofilia tuvieron niveles bajos de vitamina D, respectivamente. De los cuales el 80% y 68% tuvieron deficiencia, mientras que el 20% y 28% tuvieron insuficiencia.

En este estudio se evalúa la utilidad del aporte de vitamina D en pacientes pediátricos con hemofilia moderada o severa que presenten densidad mineral ósea menor a la esperada para la edad, dado que en estudios previos se ha documentado la frecuencia alta de hipovitaminosis D y se propone su uso como parte de las medidas de prevención de osteopenia y osteoporosis en los pacientes con hemofilia, además de las establecidas como el uso de profilaxis primaria, actividad física regular, limitación de la duración de la inmovilización por sangrado y la restricción en el consumo de tabaco y alcohol en la adultez.

## **Capítulo III. Hipótesis**

### **Hipótesis alterna:**

El uso de vitamina D en pacientes con hemofilia moderada o severa y densidad mineral ósea disminuida mejora el DEXA z-score.

### **Hipótesis nula:**

El uso de vitamina D en pacientes con hemofilia moderada o severa y densidad mineral ósea disminuida no mejora el DEXA z-score.

## **Capítulo IV. Objetivos**

### **Objetivo primario**

- Determinar si el tratamiento con vitamina D en los pacientes deficientes con hemofilia, mejora la densidad mineral ósea (DEXA z-score).

### **Objetivos secundarios**

- Documentar la frecuencia de hipovitaminosis D en pacientes con hemofilia
- Relacionar la presencia de densidad mineral ósea disminuida con la severidad del déficit de factor viii
- Determinar la ingesta estimada de calcio y vitamina D en pacientes con hemofilia

## **Capítulo V. Material y métodos**

### **Diseño de estudio**

Estudio prospectivo, cuasiexperimento con grupo control no equivalente, antes-después.

### **Población de estudio**

Pacientes pediátricos con hemofilia A o B, moderada o severa, que formen parte de la clínica de hemofilia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

### **Criterios de inclusión**

- Edad entre 2 y 18 años.
- Sexo masculino
- Diagnostico de hemofilia A o B, moderada o severa.
- Densidad mineral ósea menor a la esperada para la edad (DEXA z-score)
- Firma del consentimiento informado

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con tratamiento de remplazo del factor afectado a demanda
- Pacientes sin alteraciones en la densidad mineral ósea
- Pacientes menores de 2 años y mayores de 18 años.
- Pacientes con alguna enfermedad en la que se necesite la ingesta de esteroides
- Enfermedad renal o hepática diagnosticada previamente
- Pacientes con ingesta de antiepilépticos
- Pacientes con enfermedades de tiroides y paratiroides
- Pacientes que ingieran suplementos de calcio y vitamina D

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que no firmen consentimiento informado

## **Protocolo de estudio**

Los pacientes que aceptaron participar en el estudio fueron registrados en la base de datos del protocolo, la cual incluyó nombre, número de registro, fecha de nacimiento, edad actual, edad al diagnóstico, edad al inicio de terapia profiláctica, si reciben terapia profiláctica primaria o secundaria, número de hemartrosis, presencia de artropatía hemofílica, nivel de actividad física, consumo estimado de calcio y vitamina D.

Se realizó toma de niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25-OH colecalciferol, parathormona. Se realizó densitometría ósea de cadera y columna lumbar y se obtuvo un DEXA z-score según la edad.

En aquellos pacientes cuya densidad mineral ósea fue menor a la esperada para la edad, se administró aporte de vitamina D ya sea de forma profiláctica o terapéutica en caso de presentar deficiencia. Se propuso la administración de las dosis recomendadas por la Academia Americana de Pediatría para el manejo de la hipovitaminosis D de 2000 UI al día en caso de deficiencia o insuficiencia, o de 600 UI al día en caso de niveles normales.



Se realizó un seguimiento de 12 meses, luego de los cuales se repetirá la toma de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25-OH colecalciferol, parathormona y densitometría ósea de cadera y columna lumbar y se obtuvo un DEXA z-score según la edad.

### **Análisis estadístico**

Se realizó estadística descriptiva previa a la administración de vitamina D (media, mediana, desviación estándar y/o rangos) dependiendo de su distribución ya sea paramétrica o no paramétrica.

Al igual se realizaron pruebas estadísticas inferenciales (T de student o ANOVA para variables de distribución paramétrica o U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis para distribución no paramétrica) de variables dependientes como por ejemplo la densidad mineral ósea.

El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS versión 22 (SPSS, Inc., Armon, NY)

## Cronograma de trabajo

ACTIVIDADES	D I C 2 0 - E N E 2 1	F E B 2 1	M A R - A B R 2 1	M A Y 2 1	J U N 2 1 - J U N 2 2	J U L 2 2	A G O 2 2	S E P 2 2	O C T 2 2	N O V 2 2	PRODUCTOS ENTREGABLES
Tema/Propuesta	X										Seminario I
Documentación Bibliográfica	X	X									N/A
Planteamiento del Problema e Hipótesis		X									Seminario II
Redacción del protocolo		X									PROTOCOLO
Prueba piloto			X								Seminario III (Reporte estudio Piloto)
Registro de protocolo de investigación			X								NUMERO DE REGISTRO
Estandarización de Métodos				X							N/A
Recolección de Datos de pacientes incluidos					X	X					BASE DE DATOS
Análisis estadístico de resultados con los datos recabados						X					ANALISIS ESTADISTICO
Presentación de avance de tesis en el departamento de hematología pediátrica							X		X		Seminario IV
Redacción del Escrito previo a enviar para publicación								X	X		BORRADOR DE ARTICULO
Búsqueda y envío a revista para publicación										X	CARTA DE RECEPCION
Difusión en Foros o Congresos										X	CONSTANCIA

## Capítulo VI. Resultados

Se incluyeron 20 pacientes en el estudio, todos fueron varones. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con sus niveles de vitamina D. Se clasificaron como niveles normales en 13 (65%), insuficiente en 5 (25%) y deficiente en 2 (10%). Los 7 pacientes con niveles insuficientes y deficientes se juntaron para propósitos de este análisis, constituyendo al grupo de pacientes deficientes de vitamina D.

Los pacientes con niveles deficientes de vitamina D tuvieron una mayor edad (11.8 vs. 7.1,  $P=0.004$ ), mayor peso (41.9 kg vs. 20.2 kg,  $P=0.019$ ) y talla (1.47 vs. 1.14 m,  $P=0.005$ ) pero no de IMC ( $P=0.643$ ) (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

<b>Variable</b>	<b>No deficiente</b>	<b>Deficiente</b>	<b>P</b>
Edad	7.1 $\pm$ 2.8	11.8 $\pm$ 3.3	0.004
Peso	20.2 (18-32.9)	41.9 (31.2-54.4)	0.019
Talla	1.14 (1.02-1.30)	1.47 (1.38-1.62)	0.005
IMC	16.9 (15.4-18.9)	16.8 (14.7-24.5)	0.643

No encontramos que los niveles deficientes de vitamina D se asociaran con características de severidad de la hemofilia, dosis de factor VIII, tipo de factor utilizado, frecuencia de administración a la semana, presencia de inhibidores o desarrollo de artropatía como complicación (tabla 2).

Tabla 2. Características de la enfermedad y tratamiento de los pacientes.

<b>Variable</b>	<b>No deficiente</b>	<b>Deficiente</b>	<b>P</b>
Severidad			0.299
Moderada	4 (30.8%)	2 (28.6%)	
Severa	9 (69.2%)	5 (71.4%)	
Dosis (UI/kg)	19.6 (7.4-27.7)	27.5 (23.8-41.2)	0.056
Tipo de factor	-		0.384
Recombinante	6 (46.2%)	4 (57.1%)	
Derivado plasmático	4 (30.8%)	3 (42.9%)	
Monoclonal	3 (23.1%)	0 (0%)	
Frecuencia			0.148
0 veces por semana	4 (30.8%)	0 (0%)	
2 o 3 veces por semana	9 (69.2%)	7 (100%)	
Presencia de inhibidores	4 (33.3%)	1 (16.7%)	0.439
Artropatía	8 (66.7%)	3 (42.9%)	0.207

Los pacientes con niveles deficientes de vitamina D mostraron tener niveles más altos de PTH (52.5 vs. 26.2 UI, P=0.037), así como una mayor ingesta diaria de vitamina D (69 vs. 3.6 mg, P<0.001) (tabla 3).

Tabla 3. Niveles de parámetros del metabolismo de calcio e ingesta de calcio y vitamina D en los pacientes.

<b>Variable</b>	<b>No deficiente</b>	<b>Deficiente</b>	<b>P</b>
Fósforo	5.1 ± 0.3	5.1 ± 0.4	0.685
Calcio	9.7 ± 0.3	9.8 ± 0.4	0.674
Fosfatasa alcalina	291 (225-323)	288 (247-308)	0.968
Parathormona	26.2 (24.1-37.4)	52.5 (34.2-64.7)	0.037
Ingesta en dieta	-		
Calcio	630.6 (449.1-946.4)	839.6 (542.7-988.7)	0.485
Vitamina D	3.6 (3-4.9)	69 (7.3-200.3)	<0.001

No encontramos diferencias significativas en los Z-score de la densitometría ósea de columna, fémur y total asociados con la presencia de niveles deficientes de vitamina D en los pacientes (tabla 4).

Tabla 4. Asociación del DEXA Z-score en la densitometría ósea de columna, fémur y total con la presencia de niveles deficientes de vitamina D.

<b>Variable</b>	<b>No deficiente</b>	<b>Deficiente</b>	<b>P</b>
DMO Z-Score			
Columna	-0.2 (-1.35 a 0.1)	-1.0 (-1.7 a -0.7)	0.211
Fémur	-0.4 (-1.95 a -0.05)	-1.40 (-1.80 a -0.80)	0.351
Total	-1.0 (-1.50 a -0.2)	-1.80 (-2.10 a -0.80)	0.438

Tampoco se encontró una diferencia significativa en la proporción de pacientes clasificados con osteopenia y/o osteoporosis de acuerdo con la presencia de niveles deficientes de vitamina D (tabla 5).

Tabla 5. Osteopenia y/o osteoporosis de acuerdo con la presencia de niveles deficientes de vitamina D.

<b>Variable</b>	<b>No deficiente</b>	<b>Deficiente</b>	<b>P</b>
Columna			0.276
Normal	9 (69.2%)	3 (42.9%)	
Osteopenia	3 (23.1%)	5 (57.1%)	
Osteoporosis	1 (7.7%)	0 (0%)	
Fémur			0.356
Normal	5 (55.6%)	2 (28.6%)	
Osteopenia	2 (22.2%)	4 (57.1%)	
Osteoporosis	2 (22.2%)	1 (14.3%)	
Total			0.766
Normal	6 (46.2%)	3 (42.9%)	
Osteopenia	5 (38.5%)	2 (28.6%)	
Osteoporosis	2 (15.4%)	2 (28.6%)	

Tampoco encontramos una correlación entre la dosis de factor VIII administrada y los puntajes de la densitometría ósea (tabla 6).

Tabla 6. Correlación de dosis de factor VIII administrado con los puntajes de Z-score de la densitometría ósea.

<b>Variable</b>		<b>Z-score columna</b>	<b>Z-score fémur</b>	<b>Z-score total</b>
Dosis (UI/kg)	rho	-0.107	-0.256	-0.236
	P	0.652	0.338	0.317



Se llevó a cabo un estudio piloto exclusivamente con niveles deficientes de vitamina D, donde se llevó a cabo la intervención. Se administró 2000 UI a los pacientes con niveles insuficientes y 4000 UI a los pacientes con niveles deficientes. La mediana de PTH y vitamina D a los 3 meses fue de 28.2 UI/L y 38.5 ng/mL, clasificando a los pacientes como normal en 57.1% e insuficiente en 42.9%. A los pacientes con niveles normales se continuó la administración con 2000 UI y a los niveles insuficientes con 4000 UI. La nueva medición de PTH y vitamina D mediana fue de 44.1 UI/L y 34 ng/mL. Se clasificaron a todos menos 1 paciente (14.3%) con niveles normales; este último presentó niveles insuficientes (tabla 7).

Tabla 7. Intervención de administración de vitamina D y respuesta al tratamiento.

<b>Variable</b>	
Dosis inicial de Vitamina D3	-
2000 UI (insuficiencia)*	5 (71.4%)
4000 UI (deficiencia)*	2 (28.6%)
Evaluación de respuesta a los 3 meses	
PTH	28.2 (26.5-54.3)
2,5OH-Vitamina D	38.5 (23.6-56.4)
Estado intermedio: 3 meses	
Normal	4 (57.1%)
Insuficiente	3 (42.9%)
Ajuste de dosis de Vitamina D3	-
2000 UI*	4 (57.1%)
4000 UI*	3 (42.9%)
Evaluación final 12 meses de tratamiento	
PTH	44.1 (32.6-45.6)
2,5OH-Vitamina D	34 (32.1-41.6)
Estado final: 12 meses	
Normal	6 (85.7%)
Insuficiente	1 (14.3%)

Se encontró, después de la intervención, que los pacientes tuvieron una mejoría en el puntaje Z-score total (-1.8 a -0.8 puntos, P=0.046), pero no de manera aislada en columna (P=0.062) o fémur (P=0.204) (tabla 8).

Tabla 8. Comparación de puntajes basales de DEXA Z-score en la densitometría ósea con los puntajes al final de la intervención.

<b>DMO Z-Score</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>P</b>
Columna	-1.0 (-1.7 a -0.7)	-0.8 (-1.1 a 0.6)	0.062
Fémur	-1.40 (-1.80 a -0.80)	-1.2 (-2 a 0.1)	0.204
Total	-1.80 (-2.10 a -0.80)	-0.8 (-1 a -0.2)	0.046

## Capítulo VII. Discusión

Algunos estudios recientes han demostrado una reducción de la masa ósea en pacientes con hemofilia. Debido a la hemorragia recurrente y la disminución de la movilidad, los pacientes hemofílicos no pueden mantener la densidad mineral ósea observada en niños sanos. Además, deficiencia de vitamina D, presencia de inhibidores del factor VIII y del factor IX derivados del plasma, grado de hemofilia, bajo peso corporal, virus de la hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana, así como el tratamiento con medicamentos antivirales también se han asociado con osteoporosis y reducción de la masa ósea en pacientes con hemofilia (2,7,11,14,19).

Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico que conduce a la reducción de la masa ósea, otras causas de osteoporosis y los marcadores que pueden predecir la reducción de la masa ósea en pacientes hemofílicos no se han identificado por completo (2,7,11,14,19,20).

La osteoporosis es una enfermedad ósea metabólica caracterizada por baja densidad ósea, deterioro de la arquitectura ósea y aumento de la fragilidad ósea (21). Las hemorragias intraarticulares recurrentes que ocurren con frecuencia en la niñez en pacientes con hemofilia severa que reciben reemplazo de factor

insuficiente generalmente resultan en artropatía hemofílica. Esto, a su vez, conduce a episodios frecuentes de inmovilidad y falta de ejercicios con pesas, lo que dificulta que el paciente hemofílico optimice su masa ósea máxima y provoca una disminución de la densidad mineral ósea (22).

Además, factores como las infecciones por el virus de la hepatitis C o el virus de la inmunodeficiencia humana (23) y la incapacidad de obtener suficiente luz solar en asociación con un estilo de vida sedentario también se han considerado responsables de la disminución de la masa ósea en la hemofilia (24).

Así mismo, el desarrollo de articulaciones diana se ha asociado con un mayor riesgo de caídas y fracturas (25). En un estudio realizado por Gerstner et al, se encontró que el 27 % de los pacientes con hemofilia tienen osteoporosis, mientras que el 43 % de ellos tienen una DMO baja (2).

Para la prevención de la osteoporosis en pacientes con hemofilia se recomienda la terapia profiláctica de reemplazo de factor, el reemplazo de calcio y vitamina D, el ejercicio físico y el abandono del hábito de fumar y el alcohol (26). El objetivo del presente estudio fue determinar si el suplemento/tratamiento con vitamina D en los pacientes con hemofilia, mejora la densidad mineral ósea (DEXA z-score).

Se incluyeron 20 pacientes, todos fueron varones. Se clasificaron como niveles normales en el 65%, así como con niveles deficientes a los pacientes con niveles insuficientes en el 25% y deficientes en el 10%. La deficiencia de vitamina D se asoció a pacientes de mayor edad o mayor antropometría, lo cual puede ser un indicador indirecto de una mayor edad de los pacientes.

Los niveles de vitamina D no se asociaron con las características de la enfermedad de los pacientes, pero si encontramos que menores niveles de vitamina D se asociaron con niveles mayores de PTH, lo cual es de esperarse, pero curiosamente, tras un estudio nutricional, se encontró que, a pesar de tener niveles bajos de vitamina D, son quienes consumen mayor vitamina D de su dieta. Puede ser que los niveles que consumen de dieta permanecen bajos para los requerimientos que deben tener los pacientes, y que los pacientes con niveles normales reciben su vitamina D de otro tipo de fuentes, como de la luz solar.

No encontramos que los puntajes de densitometría se asociaran con la deficiencia de vitamina D, aunque fueron pocos los pacientes que se clasificaron con osteopenia u osteoporosis. Los niveles de factor VIII tampoco se asociaron con los puntajes de la densitometría.

Para estudiar nuestro objetivo principal, se tomaron los pacientes que tuvieron niveles deficientes y se llevó a cabo una intervención administrando 2000 UI a los pacientes con niveles insuficientes y con niveles normales a los 3 meses, así como 4000 UI a los pacientes con niveles deficientes basales o insuficientes o

menores a los 3 meses. Se encontró que a los 3 meses, de estos pacientes, 57.1% normalizaron sus niveles de vitamina D, mientras que 42.9% presentó niveles insuficientes. Tras la continuación del tratamiento, al final del estudio, solamente 1 paciente tuvo niveles insuficientes, mientras que el resto (6 de 7) tuvieron niveles normales. Esta intervención se asoció con una mejoría en el puntaje de Z-score total, pero no en columna o fémur.

Eldash et al. llevaron a cabo un estudio de casos y controles que incluyó a 37 niños con hemofilia y 37 controles sanos. Se evaluaron los niveles de densidad mineral ósea, vitamina D sérica, parathormona, calcio, fósforo y cociente calcio creatinina. El nivel de vitamina D y la densidad mineral ósea fue significativamente más bajo en los pacientes con hemofilia que en el grupo control. Alrededor del 43.2% de los casos tenían deficiencia moderada de vitamina D, mientras que el 35.1% tenían deficiencia leve. La vitamina D se correlacionó positivamente con la puntuación Z de la densidad mineral ósea, mientras que se correlacionó negativamente con la puntuación articular total. También se encontró una correlación positiva entre la densidad mineral ósea y la edad. Se encontró que los niveles séricos de urea, la proporción de calcio creatinina en orina y parathormona eran más altos en los casos que en el control, similar a lo encontrado en nuestro trabajo con respecto a los niveles de PTH. Además, se encontró que el nivel de calcio sérico era más bajo en los pacientes que en los controles, aunque esto no fue replicado en nuestro estudio (27).

Simpson et al. encontraron en su estudio que entre los pacientes con hemofilia, el 65% tuvo niveles anormalmente bajos de vitamina D que pueden predisponer a una disminución de la densidad mineral ósea a lo largo de su vida. Los pacientes con antecedentes de inhibidores parecen tener un mayor riesgo de niveles reducidos de vitamina D, aunque no fue un hallazgo de nuestro trabajo. La administración de suplementos de vitamina D y calcio puede ser una intervención simple y económica para abordar esta complicación y justifica una mayor investigación en su población. El 13% de los sujetos tenían osteoporosis en DEXA donde prevalece un historial de inhibidor o coinfección con VIH y/o virus de hepatitis C (28).

Sahin et al. llevaron a cabo un estudio en su centro con el objetivo de investigar el impacto de la hemofilia en la salud ósea de pacientes adultos que viven en un país de ingresos medios, similar a nuestras condiciones. Incluyeron 61 pacientes adultos con hemofilia. La densidad mineral ósea se encontró normal en 30 y baja en 29 pacientes. Los niveles de vitamina D estaban por debajo de 20 ng/ml en 46 pacientes. No se encontró una relación significativa entre la gravedad de la hemofilia y la densidad ósea. Los niveles de vitamina D fueron significativamente más bajos en los pacientes que tenían antecedentes de intervención conjunta. Ni la tasa de sangrado anual ni la modalidad de tratamiento a demanda vs. profilaxis se asociaron con la densidad mineral ósea y los niveles de vitamina D, similar a nuestros hallazgos, sin embargo, encontraron que el consumo anual de factor fue mayor en pacientes cuya densidad mineral ósea era baja tanto en región femoral

como lumbar. Los resultados de este estudio que describen la situación de la población adulta con hemofilia de un país de ingresos medios muestran que la densidad mineral ósea y los niveles de vitamina D se redujeron en una cantidad considerable de pacientes en edades tempranas (29), lo cual justifica realizar un abordaje de salud ósea en pacientes con hemofilia desde la infancia.

Una limitante enorme del estudio fue el bajo tamaño de muestra, que fue incluida de principio, y que disminuyó aún más con el grupo de la intervención. Parece importante recalcar que los participantes fueron de un grupo de pacientes de la clínica de hemofilia de nuestro centro, el cual ha llevado a cabo grandes esfuerzos para mejorar la salud y calidad de vida de estos pacientes, quienes tienen un seguimiento muy importante. Dentro de los múltiples aspectos a considerar en estos pacientes, se encuentra también la salud ósea que deben tener los pacientes durante su manejo. Se sugiere continuar el estudio para seguir evaluando a más pacientes debido a las tendencias positivas que se encontraron gracias a la intervención, así como evaluar el pronóstico que pueden tener los pacientes considerando sus niveles de vitamina D.



## Capítulo VIII. Conclusión

Los niveles bajos de vitamina D se encontraron en un tercio de los pacientes. Los niveles de vitamina D no se asociaron con las características de la enfermedad de los pacientes, pero si encontramos que menores niveles de vitamina D se asociaron con niveles mayores de PTH y de vitamina D de la dieta. No encontramos que los puntajes de densitometría se asociaran con la deficiencia de vitamina D ni los niveles de factor VIII.

Con la intervención, se encontró que a los 3 meses, de estos pacientes, 57.1% normalizaron sus niveles de vitamina D, mientras que 42.9% presentó niveles insuficientes. Tras la continuación del tratamiento, al final del estudio, solamente 1 paciente tuvo niveles insuficientes, mientras que el resto tuvieron niveles normales. Esta intervención se asoció con una mejoría en el puntaje de Z-score total, pero no en columna o fémur.

## Capítulo IX. Referencias

1. Stonebraker, J., Chambost, H., Makris, M., Coffin, D., Herr, C., Germini, F., & Iorio, A. (2019). Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Annals of Internal Medicine-Latest*.
2. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(2):559–65.
3. Paschou, S. A., Anagnostis, P., Karras, S., Annweiler, C., Vakalopoulou, S., Garipidou, V., & Goulis, D. G. (2014). Bone mineral density in men and children with haemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*, 25(10), 2399-2407.
4. Kovacs, 2008
5. Barnes, C., Wong, P., Egan, B., Speller, T., Cameron, F., Jones, G., ... & Monagle, P. (2004). Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics*, 114(2), e177-e181.
6. Abdel-Messih, I. Y., Mohamed Habashy, D. M., Moftah, S. G., & El-Alfy, M. (2011). Persistent factor VIII inhibitors and orthopaedic complications in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 17(3), 490-493.
7. Katsarou, O., Terpos, E., Chatzismalis, P., Provelengios, S., Adraktas, T., Hadjidakis, D., ... & Karafoulidou, A. (2010). Increased bone resorption is implicated in the pathogenesis of bone loss in hemophiliacs: correlations

- with hemophilic arthropathy and HIV infection. *Annals of hematology*, 89(1), 67.
8. Tlacuilo-Parra, A., Morales-Zambrano, R., Tostado-Rabago, N., Esparza-Flores, M. A., Lopez-Guido, B., & Orozco-Alcala, J. (2008). Inactivity is a risk factor for low bone mineral density among haemophilic children. *British journal of haematology*, 140(5), 562-567.
  9. Abbasnezhad, A., Habibi, M., Abdolkarimi, B., Zare, S., Moghadam, E. F., & Choghakhori, R. (2020). Serum Concentrations of Vitamin D, Calcium, Phosphorus and Trace Minerals in Adults and Children with Haemophilia A: Association with Disease Severity, Quality of Life, Joint Health and Functional Status. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 14(1), 56-71.
  10. Culha, V., Akpınar Tekgündüz, S., Yaralı, H. N., Tunç, B., & Özbek, N. Y. (2019). Impact of Prophylaxis on Bone Mineral Metabolism in Children With Hemophilia. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 41(2), 121-123.
  11. Linari, S., Montorzi, G., Bartolozzi, D., Borderi, M., Melchiorre, D., Benelli, M., & Morfini, M. (2013). Hypovitaminosis D and osteopenia/osteoporosis in a haemophilia population: a study in HCV/HIV or HCV infected patients. *Haemophilia*, 19(1), 126-133.
  12. Abbasnezhad, A., Habibi, M., Abdolkarimi, B., Zare, S., Moghadam, E. F., & Choghakhori, R. (2020). Serum Concentrations of Vitamin D, Calcium, Phosphorus and Trace Minerals in Adults and Children with Haemophilia A: Association with Disease Severity, Quality of Life, Joint Health and

- Functional Status. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 14(1), 56-71.
13. Culha, V., Akpınar Tekgündüz, S., Yaralı, H. N., Tunç, B., & Özbek, N. Y. (2019). Impact of Prophylaxis on Bone Mineral Metabolism in Children With Hemophilia. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 41(2), 121-123.
14. Linari, S., Montorzi, G., Bartolozzi, D., Borderi, M., Melchiorre, D., Benelli, M., & Morfini, M. (2013). Hypovitaminosis D and osteopenia/osteoporosis in a haemophilia population: a study in HCV/HIV or HCV infected patients. *Haemophilia*, 19(1), 126-133.
15. Alioglu, B., Selver, B., Ozsoy, H., Koca, G., Ozdemir, M., & Dallar, Y. (2012). Evaluation of bone mineral density in Turkish children with severe haemophilia A: Ankara hospital experience. *Haemophilia*, 18(1), 69-74.
16. Nair, A. P., Jijina, F., Ghosh, K., Madkaikar, M., Shrikhande, M., & Nema, M. (2007). Osteoporosis in young haemophiliacs from western India. *American journal of hematology*, 82(6), 453-457.
17. Gamal Andrawes, et al
18. Albayrak et al
19. Anagnostis P, Vakalopoulou S, Slavakis A, Charizopoulou M, Kazantzidou E, Chrysopoulou T, et al. Reduced bone mineral density in patients with haemophilia A and B in Northern Greece. *Thromb Haemost.* 2012;107(3):545–51.
20. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. Osteoporosis in haemophilia – an underestimated comorbidity? *Haemophilia*. 2007;13(1):79–84.

21. Rosen HN, Drezner MK. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. UpToDate. 2018.
22. Rodriguez-Merchan EC. Cartilage damage in the haemophilic joints: pathophysiology, diagnosis and management. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(3):179-183.
23. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol*. 2005;11(12):1843-1847.
24. Liel MS, Greenberg DL, Recht M, Vanek C, Klein RF, Taylor JA. Decreased bone density and bone strength in a mouse model of severe factor VIII deficiency. *Br J Haematol*. 2012;158(1): 140-143.
25. Forsyth AL, Quon DV, Konkle BA. Role of exercise and physical activity on haemophilic arthropathy, fall prevention and osteoporosis. *Haemophilia*. 2011;17(5):870-876.
26. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6): 535-544.
27. Eldash HH, Atwa ZT, Saad MA. Vitamin D deficiency and osteoporosis in hemophilic children: an intermingled comorbidity. *Blood Coagul Fibrinol*. 2017;28(1):14-8.
28. Simpson ML, Valentino LA. Vitamin D Deficiency and Osteoporosis In Hemophilia: An Underappreciated Risk. *Blood* 2013;122(21):3593.
- 29.



## Capítulo X. Anexos

### Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética en Investigación

 <b>UANL</b> UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN	 FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO
--	--

**DRA. LAURA VILLARREAL MARTÍNEZ**  
Investigador principal  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"  
Presente -

Estimada Dra. Villarreal:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI21-00125** con fecha del **19 de abril del 2021**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014, además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

**Titulado "Impacto del uso de vitamina D en pacientes con hemofilia y densidad mineral ósea disminuida."**

De igual forma el (los) siguiente(s) documento(s):

- Protocolo escrito en extenso, versión 1.2 de fecha 01/06/21.
- Consentimiento informado, versión 1.2 de fecha 01/06/21.
- Asentimiento informado para menores entre 6 a 11 años, versión 1.1 de fecha 01/06/21.
- Asentimiento informado para menores entre 12 a 14 años, versión 1.1 de fecha 01/06/21.
- Asentimiento informado para menores entre 15 a 17 años, versión 1.1 de fecha 01/06/21.

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Servicio de Hematología** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **HE21-00022**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **24 de junio del 2022**.

Participando además la Dra. Samantha Fierro Sáenz como **tesista**, el Dr. Pedro Alberto García Hernández, Dra. Elisa Lizbeth Dávila Sotelo, Est. Andrea Judith Bautista Gómez, Dr. Daniel Alejandro García Viera y la Lic. Anel Melissa de la Torre Salinas como co-investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

**Comité de Ética en Investigación**  
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitrás Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com

  
September 18, 2017



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Toda revisión y seguimiento será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

El seguimiento continuo al estudio aprobado será el siguiente:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte bienestar y los derechos de los sujetos de investigación o en la conducción del estudio.
3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorias por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y seguridad de los sujetos en investigación

Atentamente,  
"Alere Flammam Veritatis"  
Monterrey, Nuevo León, a 24 de junio del 2021



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. med. JOSE GERARDO GARZA LEAL  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

**Comité de Ética en Investigación**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com





## Anexo 2. Aprobación del Comité de Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DRA. LAURA VILLARREAL MARTÍNEZ**

Investigador principal  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"  
Presente.-

Estimada Dra. Villarreal:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI21-00125** con fecha del **19 de abril del 2021**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso II, 102, 111 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con la calidad técnica y el mérito científico para garantizar la correcta conducción que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

**Titulado "Impacto del uso de vitamina D en pacientes con hemofilia y densidad mineral ósea disminuida."**

De igual forma el (los) siguiente(s) documento(s):

- Protocolo escrito en extenso, versión 1.2 de fecha 01/06/21.

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Servicio de Hematología** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **HE21-00022**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **24 de junio del 2022**.

Participando además la Dra. Samantha Fierro Sáenz como **tesista**, el Dr. Pedro Alberto García Hernández, Dra. Elisa Lizbeth Dávila Sotelo, Est. Andrea Judith Bautista Gómez, Dr. Daniel Alejandro García Viera y la Lic. Anel Melissa de la Torre Salinas como co-investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Toda revisión será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

El seguimiento continuo al estudio aprobado será el siguiente:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte calidad técnica, el mérito científico y/o en la conducción del estudio.

### Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 818329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduautn.com



Septiembre 18, 2017



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorias por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar la calidad de los datos generados durante la conducción del proyecto.

Atentamente,

*"Alere Flammam Veritatis"*

Monterrey, Nuevo León, a 24 de junio del 2021



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS**  
Presidente del Comité de Investigación

**Comité de Investigación**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/h, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: [investigacionclinica@meduanel.com](mailto:investigacionclinica@meduanel.com)



September 18, 2017