



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD MÉDICA DE  
ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE HOSPITAL DE  
PEDIATRÍA**

**“PREVALENCIA DE INHIBIDORES EN PACIENTES CON HEMOFILIA  
A y B, TRATADOS EN LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD,  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, EN CENTRO MÉDICO NACIONAL DE  
OCCIDENTE”**

**Protocolo de tesis para obtener el título de hematólogo pediatra presenta**

**Dr. Miguel Alejandro Estolano Ayón**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dra. Janet Margarita Soto Padilla  
Hematólogo Pediatra**

**CO-DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. Juan Carlos Barrera León  
Médico Pediatra**

**Guadalajara, Jalisco. Febrero 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**2020**  
**LEONA VICARIO**  
PRESIDENTA HONORARIA DE LA PATRIA

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE  
ALTA ESPECIALIDAD  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N.O  
DIRECCION

## **DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

### **AUTORIZACIÓN**

**COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

**R-2019-1310-039**

**En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:**

## **HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA**

**SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.**

**Miguel Alejandro Estolano Ayón**

**“PREVALENCIA DE INHIBIDORES EN PACIENTES CON HEMOFILIA A Y B, TRATADOS EN LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE PEDIATRÍA, EN CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE”.**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. CARMEN ARACELI ARELLANO VALDEZ**

---

**DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN**

---



## IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

### **Asesor responsable y director de tesis**

Dr. Janet Margarita Soto Padilla

Médico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica.

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría CMNO.

Matricula 11415274

### **Asesor metodológico y codirector de tesis**

Dr. Juan Carlos Barrera León

Director del Enseñanza e Investigación

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría CMNO.

Matricula 10147039

### **Tesista**

Dr. Miguel Alejandro Estolano Ayón

Residente de 2° año de la Subespecialidad de Hematología Pediátrica.

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría CMNO.

Matricula 991443497

### **Lugar donde se realizó el estudio**

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente,

UMAE Hospital de Pediatría, Servicio de Hematología pediátrica.

## AGRADECIMIENTOS.

A mis maestros por ser ejemplo e inspiración para mí, en especial a la Dra. Janet por ser un ejemplo de calidez y humanidad.

A mi novio por apoyarme en todo y exigirme a dar el máximo todos los días.

A mis pacientes que me enseñaron y acompañaron en este camino, a los que ya se adelantaron y los que siguen dando una digna batalla.

Por último, agradezco a mi familia que desde lejos me apoya, observa y ama, principalmente a mi madre Dora Luz Ayón quien desde el cielo me cuida, sin ella no existirían logros en mi vida.

## INDICE

<b>Resumen Estructurado</b> .....	1
<b>Glosario de términos</b> .....	2
<b>Antecedentes</b> .....	3
<b>Planteamiento del problema</b> .....	11
<b>Justificación</b> .....	12
<b>Objetivos</b> .....	13
<b>Hipótesis</b> .....	14
<b>Materiales y métodos</b> .....	15
<b>Criterios de selección</b> .....	16
<b>Definición de variables</b> .....	17
<b>Descripción general del estudio</b> .....	18
<b>Análisis estadístico</b> .....	19
<b>Aspectos éticos</b> .....	20
<b>Resultados</b> .....	23
<b>Discusión</b> .....	28
<b>Conclusiones</b> .....	30
<b>Bibliografía</b> .....	31
<b>Anexos</b> .....	32

## Resumen Estructurado

**INTRODUCCIÓN:** La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria frecuente, con una incidencia de 1 en 5000 nacidos varones para hemofilia A y 1 en 20 000 para hemofilia B. El desarrollo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII o IX, es la complicación más adversa en la evolución del paciente con hemofilia, la prevalencia de estos se reporta en la literatura desde un 10 a 30% de los pacientes con hemofilia A grave y del 2 al 3% en hemofilia B grave.

**OBJETIVOS:** Determinar la prevalencia de inhibidores en pacientes con hemofilia A y B, tratados en el servicio de hematología pediátrica en la unidad médica de alta especialidad centro médico nacional de occidente, identificar factores prevenibles asociados al desarrollo de inhibidores y mejorar el abordaje terapéutico.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo retrospectivo, se revisaron los expedientes de todos los pacientes con hemofilia A o B en la UMAE pediatría, CMNO, en donde será capturada la información de los pacientes en una base de datos como información general del paciente, tipo de tratamiento previos y actuales, presencia o no de inhibidores, fecha en la que se detectaron los inhibidores y el tratamiento que tenía al momento de desarrollarlos.

**RESULTADOS:** Se analizaron los expedientes médicos de los pacientes con hemofilia A y B tratados en la UMAE Pediatría. Se encontró una población total de 176 pacientes en el periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre 2019.

De los 176 pacientes, 150 corresponden a pacientes con Hemofilia A y de acuerdo con su severidad se encontró que el 86% correspondían a hemofilia A grave, 10% hemofilia A moderada y 5% a hemofilia A leve.

Los 26 pacientes restantes de la población total corresponden a hemofilia B. De acuerdo con su severidad: grave, moderada y leve se encontró 90%, 5% y 5% respectivamente.

Con respecto a la presencia de inhibidores en los pacientes con hemofilia A y B grave se encontraron 23 pacientes. 22 pertenecían al subgrupo con hemofilia A y 1 al de hemofilia B, lo que genera una prevalencia del 16.9 % y 3.8 % de desarrollo de inhibidor respectivamente.

**CONCLUSIÓN:** Con el siguiente estudio podemos concluir que los pacientes con Hemofilia A y B grave tratados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente tienen una prevalencia de desarrollo de inhibidores similar a la reportada en la literatura internacional.

## **Glosario de términos**

<b>UB</b>	unidades Bethesda
<b>FMH</b>	Federación mundial de la hemofilia
<b>F8</b>	Gen del factor VIII
<b>F9</b>	Gen del factor IX
<b>FVIII</b>	Factor VIII de la coagulación
<b>FIX</b>	Factor IX de la coagulación
<b>IgG</b>	inmunoglobulina de clase G

## MARCO TEORICO

### Antecedentes

Las Hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditarios causados por bajas concentraciones y/o disfunción de los factores de la coagulación específicos. Las deficiencias mejor conocidas son las del Factor VIII (Hemofilia A) y la del factor IX (hemofilia B), ambas expresan con una herencia asociada al cromosoma X. La hemofilia es la segunda coagulopatía hereditaria más común después de la enfermedad de Von Willebrand. <sup>(1)</sup>

La hemofilia A y B son clínicamente indistinguibles una de la otra, el diagnóstico se establece con la determinación del nivel de actividad del factor específico, la tendencia al sangrado se clasifica según la actividad medida del factor y es clasificada como leve, moderada o grave, esta clasificación por lo general predice el riesgo de sangrado, orienta a la optimización del manejo y predice la evolución. <sup>(1)</sup>

### Antecedentes Históricos

Las manifestaciones de la hemofilia, como enfermedad heredada por la madre y padecida por los hijos varones, se encuentra bien descrita en los libros sagrados de las leyes judías como en el Talmud en Jerusalén y en el Talmud Babilónico, en donde se hace referencia a la hemofilia, en los eventos hemorrágicos graves, que pueden ocasionar la muerte, la relación a la herencia que transmiten las mujeres y padecen los varones. <sup>(2)</sup>

Moisés Maimónides (1135-1204): notable médico y filósofo judío, establece claramente, el patrón y tipo de herencia de la hemofilia, en las leyes bíblicas talmúdicas: *... si una mujer circuncida a su primer hijo y éste muere porque la circuncisión debilita sus fuerzas, y si ella circuncida también a su segundo hijo y éste también muere como consecuencia de la circuncisión, ya sea que el segundo niño sea de su primer marido o de su segundo marido, el tercer hijo no debe ser circuncidado en el tiempo establecido (octavo día de nacido). Es posible practicar la circuncisión después del tiempo establecido pero imposible recuperar para Israel un alma perdida para siempre.* Al mencionar el diferimiento de la circuncisión Moisés Maimónides establece que no todos los recién nacidos pueden presentar una probable enfermedad hereditaria y que el procedimiento podría ser realizado si el niño creciera saludable, sin enfermedad. <sup>(2)</sup>

En la obra sagrada de la ley judaica: el Talmud, los rabinos han dejado evidencia clara de la enfermedad hemorrágica, del riesgo de muerte y del patrón de la herencia de la enfermedad, durante la práctica de la circuncisión. <sup>(2)</sup>

Las características de las hemorragias en la hemofilia se describieron poco a poco, por lo médicos europeos y norteamericanos, hasta establecer el término de hemofilia, en 1839, por el doctor Johann L Schönlein. <sup>(2)</sup>

Pasaron varios siglos desde las primeras descripciones de la enfermedad en el Talmud hasta las descripciones de las muertes por hemorragias en los descendientes de las casas

reales europeas y la Rusia imperial. La enfermedad afectó a los descendientes de la reina Victoria de Inglaterra (1819-1901) quien procreó nueve hijos, cuatro varones: Leopoldo uno de ellos, presentó hemorragias desde muy temprana edad y falleció de hemorragia intracraneana a los 31 años, las hijas de la reina Victoria transmitieron la enfermedad a los príncipes de Alemania: Frederick, de Rusia: Alexis y de España Alfonso y Gonzalo. <sup>(2)</sup>

A pesar de las manifestaciones graves de las hemorragias de los príncipes de las casas reales mencionadas, se desconocía la naturaleza del problema, en la sangre, los episodios de las hemorragias se trataban con reposo, hielo, y otras medidas sintomáticas de soporte. En 1820, el médico alemán Johann L Schönlein dio el nombre de hemofilia. En 1936, Arthur Patek, realizó un descubrimiento muy importante, al demostrar que el plasma de un individuo sano corregía y de esta manera, se concibió la idea de un factor antihemofílico, en el plasma de individuos sanos. Los estudios de la coagulación por los doctores Armand Quick, Kenneth Brinckous, Rosemary Biggs, Douglas, Macfarlane, Langdell y Wagner permitieron la caracterización de otras deficiencias de la coagulación, mediante el Tiempo de Protrombina, Tiempo parcial de Tromboplastina y la Generación de Tromboplastina vigentes hasta la actualidad. Otro hallazgo importante fue el del médico argentino Alfredo Pavlosky, quien postuló en 1947, la existencia de dos tipos de hemofilia, al demostrar que el plasma de un paciente con hemofilia acortaba el tiempo de coagulación del plasma de otro paciente con hemofilia, así en 1952 Rosemary Biggs, Douglas y Mcfarlane informaron de una enfermedad diferente a la hemofilia A y la denominaron hemofilia B o enfermedad de Christmas. <sup>(2)</sup>

Con el conocimiento de que la sangre de un individuo sano corrige el tiempo de coagulación de un paciente con hemofilia, inició el tratamiento específico y así, se administró la primera transfusión de sangre para detener la hemorragia de un paciente, y para 1950, las hemorragias de los pacientes con hemofilia se trataban con plasma fresco. <sup>(2)</sup>

La Dra Inga Marie Nilsson (Malmö, Suecia) inició el tratamiento profiláctico para todos los niños con hemofilia A, en 1958 con el objetivo de prevenir la artropatía hemofílica. En el inicio de este tratamiento uso un factor rico en FVIII y FvW, denominado fracción I-0, producido por Birger y Margareta Blombäck de Estocolmo e Inga Marie Nilsson de Malmö y en 1960, inició el tratamiento profiláctico para los niños hemofílicos B. El concepto de la doctora Inga Marie Nilsson fue: *si las articulaciones no sangran, no se dañan.* <sup>(2)</sup>

En lo que a México se refiere, en 1943 se fundó el Hospital Infantil de México (HIM) y en 1957 se creó la primera clínica de hemofilia de la república mexicana por el doctor Samuel Dorantes Meza, jefe del departamento de hematología, del mismo. Se inició de esta manera la discusión de los niños con diagnóstico de certeza de hemofilia (en el laboratorio de investigación de hematología, de esta institución), con los servicios de ortopedia y de rehabilitación. <sup>(2)</sup>

La fundación Nacional de la Hemofilia de los Estados Unidos de Norteamérica estableció en 1960 que... *los pacientes con hemofilia no pueden vivir si su sangre no es inducida a coagular mediante la transfusión de sangre o plasma normal y ahora se dispone del Plasma fresco congelado (PFC).* <sup>(2)</sup>

En 1960 se producen concentrados liofilizados de FVIII (de baja pureza) del plasma (CFCs) o Clotting factor concentrates. <sup>(2)</sup>

Frank Schnabel, una persona de origen canadiense con hemofilia A, grave, tuvo la visión de fundar la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) en junio de 1963 con la participación de 12 países y en la actualidad cuenta con 122 participantes correspondiente al 95% de la población, reconocida en 1969 por la Organización Mundial de Salud. <sup>(2)</sup>

El descubrimiento de los precipitados por la doctora Judith Graham Pool en 1964, marcó un nuevo hito en la historia, de las personas con hemofilia y cambió el curso del cuidado y tratamiento e inició una nueva era para todas las personas que viven con una enfermedad hemorrágica. Con la disponibilidad de los crioprecipitados y el plasma fresco congelado, inició la creación de los centros de tratamiento integral para los pacientes con hemofilia A y B con los hematólogos, ortopedistas, medicina física y de rehabilitación y odontólogos. <sup>(2)</sup>

En 1967 el doctor Jorge Arias y Arias (hematólogo pediatra) creó la Clínica de Hemofilia del Servicio de Hematología, en el hospital de pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social (HP CMN IMSS). Es muy importante señalar que esta clínica fue la primera en su tipo en el instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>(2)</sup>

El tratamiento moderno con los concentrados liofilizados de los factores VIII y IX (1970), mejoró el tratamiento y la calidad de la vida de personas con hemofilia, ya que el manejo de los concentrados liofilizados permitió el tratamiento en la casa y la profilaxis iniciada en Suecia. <sup>(2)</sup>

Con el Auge del desarrollo tecnológico en 1970 y 1980, que permitieron la producción de los concentrados liofilizados de factor VIII de mediana y alta pureza, recibieron tratamiento profiláctico en casa todas las personas con hemofilia de los países industrializados. <sup>(2)</sup>

En México, se inició el tratamiento con crioprecipitados, oportuno ambulatorio en los pacientes pediátricos y adultos, del HP CMN IMSS y del Hospital General del CMN del IMSS respectivamente. Este tratamiento ambulatorio disminuyó de manera importante, las hospitalizaciones en 95% de los niños y en 83% de las personas adultas y por consiguiente también disminuyeron los ausentismos escolares y laborales y mejoró la autoestima de las personas con hemofilia. <sup>(2)</sup>

A esta época, se denominó *la época de oro del tratamiento de las personas con hemofilia* que finalizó con el desastre producido con la epidemia del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH). Se implementaron nuevas técnicas de doble inactivación viral para la producción de concentrados liofilizados de FVIII y FIX obtenidos del plasma humano y mejoraron nuevas técnicas de estudios en el plasma de los donadores (nucleic acid amplification testing: NAT), así como la selección cuidadosa (autoexclusión) de los donadores para disminuir los riesgos de infección por VIH, VHC y VHB. El proceso rápido en la tecnología e investigación permitió la clonación de los genes de los factores VIII y IX en 1982 y 1984 respectivamente, lo que permitió a la industria la producción de los factores recombinantes en 1989 para factor VIII, FVIIIr en 1996 y 1997 para el IX. Podemos afirmar que, a partir de 1990, inicia la nueva época de oro para el tratamiento seguro de todas las personas con hemofilia inclusive con presencia de inhibidores de alta respuesta ya que el programa de tolerancia inmune para las personas con hemofilia con inhibidores inicio en 1994. Toda esta nueva época de oro para el tratamiento de las personas con hemofilia es real solamente en los países desarrollados en donde viven el 20% de las personas con hemofilia, es decir el 80% de las personas hemofílicas no tienen acceso a este tipo de tratamiento. <sup>(2)</sup>

En nuestro país el IMSS aprobó la compra de concentrados liofilizado concentrado de FVIII para todas las personas con hemofilia derechohabientes, ante el problema latente de los riesgos de infecciones virales, La federación de la Hemofilia de la República Mexicana, AC fundada en 1986, e integrada a la Federación Mundial de Hemofilia inicio el censo de las personas con hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y otras enfermedades de la coagulación en nuestro país en el año 2000, con la finalidad de disponer del dato epidemiológico y conocer la naturaleza del problema. Hasta enero del 2013, se tiene un censo de 5093 pacientes con hemofilia de 7500 esperados y de estos solo 60% reciben tratamiento con concentrados liofilizados de factores VIII y IX, que son los pacientes del IMSS, ISSSTE, PEMEX y SEDENA. Los pacientes con hemofilia atendidos en la secretaria de salud reciben tratamiento con crioprecipitados. La Federación Mundial de la Hemofilia de la República Mexicana ha realizado los trámites pertinentes a nivel gubernamental para conseguir el tratamiento seguro con liofilizados de factor VIII y IX para los pacientes con hemofilia atendidos en la secretaria de salud y en diciembre del 2011, el presidente Felipe Calderón anunció el decreto para el tratamiento profiláctico para todos los niños con hemofilia: A y B menores de 10 años, atendidos en hospitales de la secretaria de Salud. <sup>(2)</sup>

En 2003 se realizó en México, el estudio de un modelo económico del tratamiento de la hemofilia con la participación de médicos hematólogos con amplia experiencia en el manejo integral y multidisciplinario de las personas con hemofilia (niños y adultos). En este estudio se demostró la ventaja en el costo y la calidad de vida, del tratamiento oportuno, en el domicilio, con el tratamiento con concentrados liofilizados del FVIII versus el tratamiento a demanda con concentrados liofilizados del factor VIII y crioprecipitados. Estos resultados permitieron el inicio del tratamiento profiláctico con liofilizados del factor VIII y IX (XX) para todos los niños derechohabientes del IMSS y el tratamiento oportuno en el domicilio para todos los adultos. <sup>(2)</sup>

Actualmente se encuentra en investigación la producción de factor VIII de la larga duración (FVIII pegilado) y factores coagulantes concentrados transgénicos mientras continúan las investigaciones para la cura de la enfermedad. <sup>(2)</sup>

## Incidencia

La incidencia mundial de la hemofilia se ha estimado en 1: 5 000 habitantes hombres y en el caso de la hemofilia B 1: 20,000 habitantes hombres. De acuerdo con la Federación Mundial de Hemofilia actualmente existen registrados más de 300, 000 (315, 423) pacientes hemofílicos en 116 países, sin embargo, se estima que deben existir 400, 000 hemofílicos en todo el mundo. De acuerdo con la encuesta anual de la federación mundial de hemofilia en México existen hasta 2017, 5759 pacientes hemofílicos, sin embargo, la estimación es que deben existir aproximadamente 7000 pacientes en todo el país. <sup>(3)</sup>

## Etiología

## Genética

La hemofilia es una enfermedad genética, que se transmite con un carácter autosómico recesivo, ligado al cromosoma X. Por lo tanto, la mujer es portadora, quien no la padece, y se manifiesta clínicamente en el hombre. Si se señala como X el cromosoma al que va ligada la carencia del factor, hay que hacer notar que, en general, en las mujeres de la familia hemofílica este cromosoma hemofílico X<sup>h</sup> se haya neutralizado por el cromosoma sexual X, motivo por el cual la enfermedad no se manifiesta en ellas, aunque sean capaces de transmitirla. Se trata de mujeres genotípicamente enfermas, pero fenotípicamente sanas. En cambio, la transmisión al hombre de este cromosoma X determina el padecimiento de la enfermedad, pues no posee en su dotación genética otro cromosoma normal para poder neutralizar el cromosoma X (dado que el otro cromosoma masculino es Y). Estos pacientes son genotípicamente y fenotípicamente enfermos. Así, solo el caso infrecuente de una mujer hija de portador y de hemofílico que poseyera sus dos cromosomas X afectados, padecería la enfermedad. <sup>(4)</sup>

Los genes responsables de la producción de los factores IX y VIII se encuentran codificados en el cromosoma X, y fueron clonados en los años 1982 y 1984 respectivamente, y su clonación ha hecho posible importantes avances en las características moleculares de los defectos que causan la hemofilia y han hecho posible la producción de concentrados de factor recombinante. <sup>(4)</sup>

El gen del factor IX (F9) contiene ocho exones y mide 33.5 kb, está localizado en el brazo largo del cromosoma X en la región Xq27. Este gen es significativamente más pequeño y menos complejo que el gen del factor VIII. Más de 2100 mutaciones se han encontrado en diferentes zonas del gen. <sup>(4)</sup>

El gen del factor VIII (F8) mide 26 exones, y contiene 186 kb, y se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, en la región Xq28. El defecto genético más común en hemofilia A, afectando aproximadamente al 45% de los pacientes con enfermedad severa, es una gran inversión y translocación de los exones 1-22 (junto con los intrones) más allá de los exones 23-26, debido a recombinación homóloga entre el gen F8A en el intron 22 y uno de la copia F8A fuera del gen del factor VIII. Esta mutación sucede casi exclusivamente en la línea germinal masculina. <sup>(5)</sup>

## Fisiopatología

El factor VIII (FVIII) es una glicoproteína plasmática formada por 2351 aminoácidos que es sintetizada primordialmente en el hígado, aunque también el riñón, células endoteliales sinusoidales, y tejidos linfáticos lo pueden producir en pequeñas cantidades. Es uno de los más grandes y menos estables de los factores de la coagulación, que circula en el plasma en una unión no covalente con el factor de Von Willebrand. Tiene una vida media de 12 horas en el adulto (en el niño es más corta). El factor de Von Willebrand protege al factor VIII de degradación proteolítica prematura y lo concentra en los sitios de lesión vascular. <sup>(5)</sup>

El factor IX es una serina proteasa compuesta de 415 aminoácidos sintetizada en el hígado, y es la proteína más grande dependiente de vitamina K. La vitamina K se necesita para llevar a cabo la carboxilación gamma terminal de los residuos de ácido

glutámico para formar el dominio G1a, el cual es crucial para la función normal y actividad biológica. Las concentraciones plasmáticas del factor IX son 50 veces más que las del factor VIII y tiene una vida media de aproximadamente 24 hrs. <sup>(5)</sup>

La representación clásica de la hemostasia muestra que el factor VII, junto con el factor tisular, activan el factor X; sin embargo, estudios recientes sugieren que la vía fisiológica de la activación del factor X por el factor tisular y el factor VII es a través del factor IX. <sup>(5)(6)</sup>

Fisiológicamente la vía del factor tisular de activación del factor X, requiere factor VIII y Factor IX para la generación de trombina normal, y la ausencia de cualquiera de los dos, afectará la capacidad de producir trombina y fibrina. Esta afectación no es medible usando la prueba clásica de tiempo de protrombina mismo que es normal tanto en hemofilia A y como en hemofilias B. <sup>(6)</sup>

### Manifestaciones Clínicas

Los pacientes con hemofilia severa tienden a presentar hemorragias frecuentes ante un traumatismo mínimo o no reconocido, especialmente en las articulaciones mayores de extremidades (rodillas, tobillos y codos) y, en menor grado, en caderas, hombros y músculos grandes. Los traumatismos causan moretones o hemorragia de las mucosas. Los pacientes con hemofilia moderada presentan hemorragias en zonas similares, ante traumas moderados. Los pacientes con hemofilia leve presentan hemorragias ante un trauma severo. Todos los pacientes con hemofilia pueden presentar hemorragias importantes durante y después de intervenciones quirúrgicas, incluyendo extracciones dentales. <sup>(7)</sup>

### Diagnóstico

Los estudios publicados de forma observacional y las guías publicadas por la Federación Mundial de la Hemofilia establecen que el diagnóstico de hemofilia debe efectuarse durante el primer año de vida.<sup>10</sup> El diagnóstico clínico de la enfermedad se establece en base a lo siguiente: Historia familiar de hemofilia y las manifestaciones hemorrágicas características de la enfermedad. <sup>(7)</sup>

En la historia clínica se incluyen preguntas obligadas en todo paciente con sospecha de enfermedad con énfasis en edad de inicio de las manifestaciones de sangrado, afectación de otros miembros de la familia, duración de la hemorragia, tratamientos requeridos, entre otras. <sup>(7)</sup>

Laboratorio: en la primera fase se deben de realizar pruebas de escrutinio con: biometría hemática completa, Tiempo de Tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Trombina (TT). La segunda fase se realiza cuando el TTPa prolongado corrige con plasma fresco congelado, incluye la determinación de los factores de la coagulación para detectar Hemofilia A con la determinación del factor VIII coagulante (FVIII: C) o Hemofilia B con factor IX coagulante (FIX: C). Realizar diagnóstico diferencial para enfermedad de Von Willebrand en caso de deficiencia de factor VIII. <sup>(7)</sup>

Los métodos para la determinación de la actividad de los factores de la coagulación deben de ser coagulométricos o cromogénicos. <sup>(7)</sup>

El nivel plasmático promedio normal de FVIII (y de otros factores de coagulación plasmáticos) se define como 100% (una “unidad” [U] por mL, o 100 U/dL de plasma) y el rango normal es de aproximadamente 50 a 180%. <sup>(7)</sup>

Clasificación en función de la severidad.

	ACTIVIDAD DE 0 A <1%	ACTIVIDAD DE 1 A 5%	ACTIVIDAD DE >5%
DEFICIT DE FACTOR VIII	Hemofilia A grave	Hemofilia A moderada	Hemofilia A leve
DEFICIT DE FACTOR XI	Hemofilia B grave	Hemofilia B moderada	Hemofilia B leve

### Tratamiento.

El médico responsable del enfermo con hemofilia preferentemente debe ser un hematólogo pediatría o de adultos con entrenamiento específico y deberá ser el coordinador del equipo multidisciplinario y multiprofesional con el que se manejan los problemas generados por la hemofilia. Deben establecerse Centros de Hemofilia para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hemofilia y así garantizar que estos tengan acceso a las especialidades clínicas y servicios de laboratorio. <sup>(7)</sup>

En situaciones de hemorragia las personas con hemofilia necesitan acceso inmediato al tratamiento. <sup>(8)</sup>

Para el tratamiento específico es recomendable que los pacientes con hemofilia se traten con productos recombinantes o liofilizados del plasma, en caso de estos últimos, únicamente concentrados de factores de la coagulación que hayan sido sometidos cuando menos a dos procesos de inactivación viral. <sup>(7)</sup>

El paciente pediátrico con hemofilia de reciente diagnóstico debe iniciar a la brevedad tratamiento profiláctico, siendo este el estándar de tratamiento para todos los pacientes en la actualidad, además de una modalidad con muchos años de implementación y múltiples estudios que han probado ser costo beneficioso y la mejor herramienta para prevenir la limitación funcional de las articulaciones previniendo la artropatía hemofílica. <sup>(7)</sup>

Definiríamos la misma como la administración periódica del factor deficiente, sin necesidad de la presencia de sangrado, para mantener niveles del factor deficiente por encima de 2% de actividad (2 UI/ml), llevando a los pacientes de una hemofilia a grave a una moderada, dependiendo a su momento de inicio los esquemas de profilaxis se describen a continuación. <sup>(7)</sup>

Profilaxis primaria: en la decisión para el inicio de tratamiento profiláctico en niños con hemofilia es importante considerar el nivel de factor (<2 UI/dl) y frecuencias de las hemorragias, los niños de menos de 2 años deben iniciar terapia profiláctica o

bien después de presentar una hemorragia en una articulación específica lo que se denomina profilaxis primaria.<sup>(7)</sup>

La profilaxis secundaria se aplicará a todo paciente que no cumpla con los criterios profilaxis primaria, es decir más de dos hemorragias en una articulación específica o también cuando haya daño articular. Series de casos sugieren que la profilaxis secundaria, si bien no revierte el daño articular, si puede limitar el daño articular.<sup>(7)</sup>

## **Planteamiento del problema**

La hemofilia A y B son patología con alto impacto para el sistema de salud, su manejo integral tiene que sobrellevar complicaciones funcionales, sociales y osteoarticulares, siendo el desarrollo de anticuerpos inhibidores la de mayor impacto en la evolución de la enfermedad, no conocemos la prevalencia de inhibidores en la población tratada en la UMAE Pediatría, CMNO.

Por ello nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la prevalencia de inhibidores en pacientes con hemofilia A y B en la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría de centro médico nacional de occidente?

## **Justificación**

### Magnitud.

La hemofilia es la segunda enfermedad hereditaria más frecuente con una incidencia variable reportada entre 1 en 5000 a 10000 recién nacidos varones para hemofilia A y 1 en 20 000 recién nacidos vivos para hemofilia B , la federación mundial de la hemofilia reporta en su sondeo anual 2017 una prevalencia de 315 423 personas con trastornos de la coagulación en el mundo, de los cuales 196 706 padecen hemofilia, 76 144 con enfermedad de Von Willebrand y 42 573 otras enfermedades de la coagulación, esto solo responde a lo reportado por 116 países y se presume un subregistro importante.<sup>(8)</sup>

De los 196 706 pacientes reportados con hemofilia, 196 706 son reportados como hemofilia A y su tratamiento presenta una disparidad importante haciendo que solo los países con grandes recursos económicos pueden sostener, como se muestra en el uso de factor VIII per cápita y por paciente, con grandes diferencias en los países de bajo ingreso.<sup>(8)</sup>

### Trascendencia.

El desarrollo de inhibidores en hemofilia esta descrito en la literatura mundial como de hasta el 20-30 % en los pacientes con hemofilia A grave, 7-10% en hemofilia leve y moderada y del 2-3% en hemofilia B en general.<sup>(8)</sup>

El desarrollo de anticuerpos inhibidores hace imposible continuar el tratamiento con reemplazo del factor afectado y amerita el uso de terapias puentes, que son fármacos menos efectivos, que ameritan más dosis de este para obtener un efecto hemostático comparable, con costos mayores para los sistemas de salud.<sup>(8)</sup>

Conocer la prevalencia de inhibidores y las características demográficas y clínicas de los pacientes que lo presentan nos daría información valiosa para preparar nuestro sistema de salud para los retos de atención de estos pacientes y ofrecer la mejor estrategia de tratamiento y finalmente intentar encontrar una estrategia para que desarrollen inhibidores en la menor proporción posible.<sup>(8)</sup>

### Factibilidad.

El estudio es factible ya que la unidad es centro de referencia, donde se atienden un aproximado de 170 pacientes con hemofilia A y B, los cuales en su manejo integras requieren la determinación seriada y continua de anticuerpos inhibidores, así como de niveles de actividad de los factores afectados. nuestro estudio no conlleva cambios en la modalidad de tratamiento de los pacientes, al ser descriptivo no existe intervención y la atención para los pacientes hemofílicos continuara siendo la más alta calidad.

### Vulnerabilidad.

Es probable que nos encontremos con la limitación de que algunos de los pacientes no cuenten en su expediente clínico con todas las determinaciones de inhibidores o se hayan perdido al ser diagnosticados, los pacientes pediátricos en el instituto mexicano del seguro social migran su atención a hematología de adultos al cumplir 16 años, por lo tanto, una gran proporción de los pacientes con inhibidores es probable no se encuentren atendidos en el hospital de pediatría en la actualidad.

## **Objetivos**

### Objetivo general

Determinar la prevalencia de inhibidores en pacientes con hemofilia A y B en la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría de centro médico nacional de occidente.

### Objetivos Específicos.

1. Definir las características y sociodemográficas de los pacientes con hemofilia A y B incluidos en el estudio
2. Determinar la prevalencia de inhibidores de acuerdo con el grado de severidad de la deficiencia de hemofilia A y B.
3. Identificar aspectos relacionados con el desarrollo de inhibidores.

## **Hipótesis**

Los pacientes con hemofilia atendidos en la UMAE hospital de pediatría, de CMNO tienen una prevalencia de inhibidores del 20-30% para hemofilia A grave, del 10% para hemofilia A leve y moderada y de 2-3% para hemofilia B.

## **Materiales y métodos**

Características donde se realizó el estudio.

Centro Médico Nacional de Occidente, UMAE Hospital de Pediatría, localizado en Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, Unidad de 3° nivel de atención, donde se atienden en su mayoría pacientes derivados de otras unidades de atención del Occidente del país.

Diseño del estudio.

Descriptivo, retrospectivo.

Universo de estudio.

pacientes pediátricos del servicio de hematología pediátrica del hospital de pediatría, con diagnóstico de hemofilia A o B, en el periodo de tiempo comprendido entre 1 enero de 2015 y 31 diciembre del 2019

Unidad de observación.

expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A y B en el periodo del estudio establecido.

Tamaño de la muestra.

no se realizó cálculo muestral debido a que se incluyeron todos los expedientes de pacientes que cumplieron con criterios.

Muestreo.

no probabilístico de casos consecutivos por conveniencia.

## **Criterios de selección**

### Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B atendidos por el servicio de hematología.
- Datos completos en el expediente clínico, atendidos en consulta externa u hospitalización.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con determinación de actividad de factor afectado.
- Pacientes cuyo expediente no cuente con determinaciones de inhibidores.
- Pacientes que perdieron seguimiento en el periodo de tiempo considerado, sin tener alguna determinación de inhibidores.

### Criterios de Eliminación.

- Pacientes que perdieron seguimiento por la consulta por pérdida de derechohabiencia del IMSS.
- Pacientes que cumplieron mayoría de edad dentro del IMSS y cambiaron de sede.
- Pacientes que cambiaron de residencia.

## Definición de variables

### Variables independientes

- Edad al diagnóstico:
  - Conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo (años) y el establecimiento del diagnóstico de la enfermedad.
  - Tipo de variable: cuantitativa, discreta.
  - Unidad de medición: meses.
- Sexo:
  - Conceptual: Diferenciación sexual primaria es estrictamente cromosómica
  - Tipo de variable: cualitativa, nominal
  - Unidad de medición: femenino/ masculino
- Nivel de actividad del Factor Afectado:
  - Conceptual: determinación de la cantidad de Factor VIII o Factor IX que presenta el paciente, expresado en porcentaje. (0.1 U = 0.1%).
  - Operacional: se realiza por coagulometría automatizada en laboratorios certificados para este proceso.
  - Tipo de variable: cuantitativa, continua
  - Unidad de medición: Porcentaje.
- Nivel de inhibidor contra factor VIII o IX:
  - Conceptual: determinación de inhibidor contra el factor VIII que presenta el paciente, expresado en unidades Bethesda.
  - Operacional: se realiza por coagulometría automatizada en laboratorios certificados para este proceso siguiendo la técnica de Bethesda modificada por Nijmegen.
  - Tipo de variable: cuantitativa, continua
  - Unidad de medición: Unidades Bethesda.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
Edad	Cuantitativa	Discreta	Meses	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Media y DE Correlación de Pearson
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Frecuencias y %
Nivel de actividad de factor VIII o IX	Cuantitativa	Continua	UI/ml	Nivel reportado Factor VIII o IX por ml de plasma.	Media y DE, correlación de Pearson
Nivel de inhibidor de factor VIII o IX	Cuantitativo	Continuo	Unidades Bethesda	Nivel de inhibidores contra factor VIII o IX reportado	Media y DE, correlación de Pearson

## **Descripción general del estudio.**

### Desarrollo del estudio

Se desarrollo estudio retrospectivo donde se incluyeron todos los pacientes con diagnósticos de hemofilia A y B en un periodo de 5 años entre enero 2015 y diciembre 2019 en Centro Médico nacional de Occidente, UMAE Pediatría, obteniendo la información del expediente clínico como sexo, edad, cuantificación de nivel de actividad factor VIII o IX ; cuantificación de inhibidor contra factor VIII o IX, en los pacientes con inhibidor positivo se identificó el pico máximo histórico de inhibidor y la última determinación de inhibidor de los mismos, edad a la que se identificó el inhibidor y el esquema de tratamiento en el cual se encontraban al momento del diagnóstico de inhibidor, con estos resultados se realizó una base de datos la cual posteriormente se analizó en Excel y SPSS 24.0.

Se conformaron 6 grupos de acuerdo con el tipo de hemofilia y severidad de esta: Grupo I: hemofilia A grave, Grupo II: hemofilia A moderada, Grupo III: hemofilia A leve, Grupo IV: hemofilia B grave, Grupo V: hemofilia B moderada y Grupo VI: hemofilia B leve.

## **Análisis estadístico**

- El análisis estadístico propuesto consistió en determinar medidas de tendencia central y de dispersión de las variables incluidas.
- Para variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes.
- Para variables cuantitativas se calcularon con medias y desviaciones estándar en caso de curva simétrica o medianas y rangos en caso de curvas no simétricas.
- Se calculó la prevalencia de los inhibidores de factor deficiente diferenciado por tipo de hemofilia y de acuerdo con el grado de afectación.
- Se llenó una base de datos en Excel.
- Para analizar los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 24.0.
- Los resultados se presentaron en tablas y gráficas.

## Aspectos éticos

El proyecto se sometió para su revisión y dictamen por el Comité local de investigación en salud y el Comité local de ética en investigación en salud 1302 respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Previa autorización de ambos comités se inició la recolección de datos por medio de la revisión de expedientes de los pacientes con hemofilia A y B que se tienen en nuestro registro de pacientes, conforme se fueron incluyendo en el estudio, la información y sus datos generales se anotaron en una base de datos a la cual únicamente tiene acceso el investigador principal. La información generada de dicho estudio fue documentada y resguardada en un armario bajo llave al que solo tiene acceso el investigador principal y el director de Tesis, se elaboraron los informes preliminares necesarios que el Comité Local de Ética en Investigación cuando así lo solicito para su verificación, toda la información se conservara por 5 años.

Los procedimientos realizados en esta investigación se llevaron a cabo con estricto apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Última reforma publicada, reforma DOF 02-04-2104 Título II, Capítulo I, en los siguientes artículos:

- Artículo 13: se respetó la dignidad del paciente en todo momento, así como sus derechos y bienestar.

Dicho estudio fue realizado por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia sobre esta patología (director de la Tesis: Médico subespecialista en Hematología Pediátrica y el Tesista: Residente de segundo año en hematología pediátrica). Como ya se mencionó contó con la aprobación previo a su realización del Comité local de investigación en salud y el Comité local de ética en investigación en salud 1302.

- Artículo 16: Como ya se mencionó anteriormente se protegió la privacidad del individuo sujeto de investigación al identificarlo por un número de folio que se le asignó al inicio de la investigación y no por su nombre o número de afiliación, la base de datos de números de folio se generó electrónicamente y esta resguardada por el investigador principal.

- Artículo 17: que menciona que se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio clasificándoles por categorías, nuestro estudio se considero dentro de la categoría de Investigación sin riesgo que son aquellos estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, como es el caso de nuestro estudio solicitado, ya que solo se trabajara con información plasmada en registros y expedientes clínicos, sin intervenciones activas con ningún paciente.

- Artículo 20, 21 y 22: el estudio requiere consentimiento informado por escrito, sin embargo, se solicitó permiso para omitir este por las siguientes razones. Se evaluaron solo expedientes clínicos físicos y electrónicos de manera retrospectiva de pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B por un periodo de 5 años, los cuales por el tiempo serán una gran cantidad, la población estudiada en gran parte es foránea con poca posibilidad para el traslado a la unidad, ocasionándoles un gasto extra en su economía, ciertos pacientes durante estos últimos años ya cumplieron la mayoría de edad dentro del instituto mexicano del seguro social (mayores de 16 años) y ya son parte de la población adulta.

Dentro del estudio también se consideró lo establecido en los artículos 34, 35, 36 y 38 que hacen alusión a las especificaciones que deben cumplirse en investigaciones llevadas a cabo en pacientes pediátricos como es el caso de nuestro estudio.

Se apega a las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen 13 principios básicos, los cuales se basan en la Declaración de Helsinki y las regulaciones locales.

## **DESARROLLO DEL ESTUDIO:**

- Se elaboro una base de recolección de datos
- Se vaciaron estos datos en una base de datos de Excel
- Se verificaron diagnósticos de pacientes con hemofilia A y B.
- En la base electrónica IMSS Vista/ ECE y en expediente físico se recabaron los datos de acuerdo con lo solicitado en la hoja de recolección de datos.
- Se concentraron estos datos en la base electrónica de SSPS
- Se llevo a cabo el análisis estadístico indicado de acuerdo con el tipo de estudio
- Se redactaron resultados acordes a los objetivos
- Se llevo a cabo análisis de los resultados objetivos para emitir conclusiones.

## **INFRAESTRUCTURA:**

Se cuenta en la unidad hospitalaria con el personal capacitado para la atención de pacientes con hemofilia A y B, se cuentan con los recursos diagnósticos para determinar niveles de actividad de los factores VIII y IX, así como determinación de inhibidores contra factor VIII y F IX.

## **EXPERIENCIA DEL GRUPO**

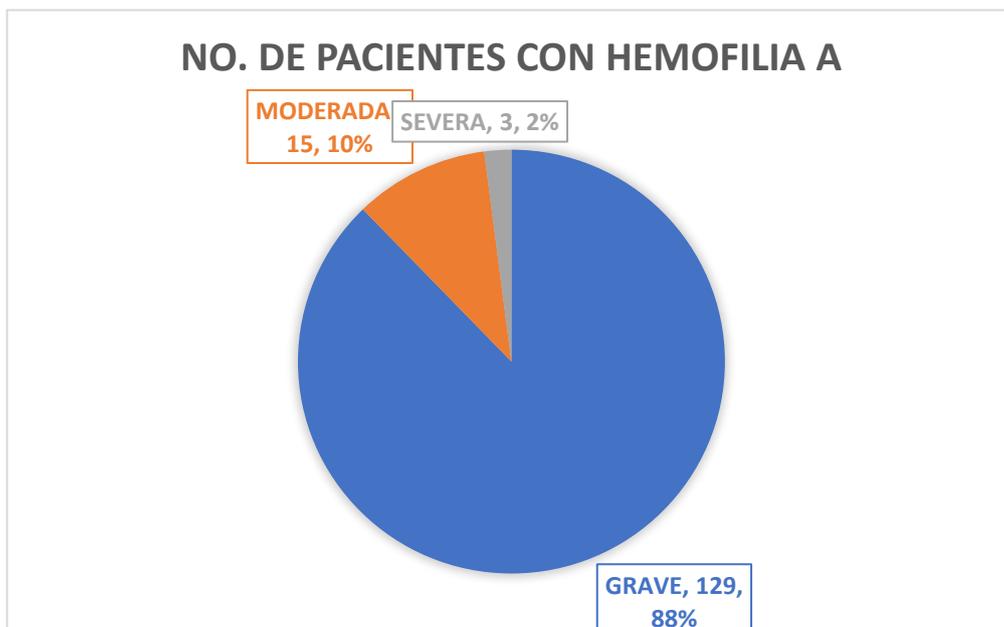
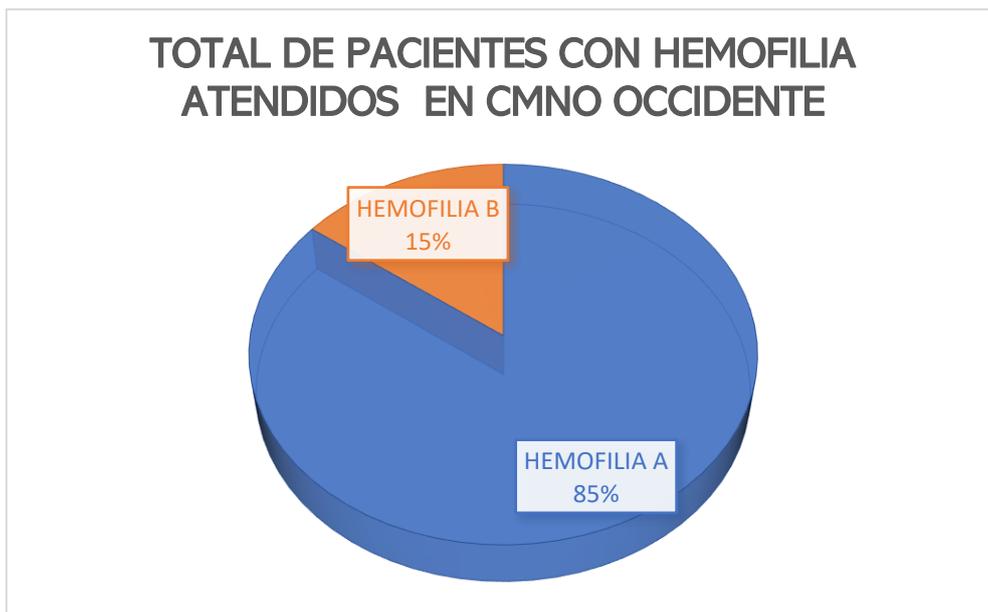
Consideramos además que por este medio se dará a conocer que, en el Departamento de hematología pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría CMNO, IMSS cuenta con los recursos técnicos y humanos para la atención integral de pacientes con hemofilia A y B

El mejor conocimiento de la prevalencia nos permitirá tomar decisiones más coherentes basadas en estadísticas locales y no en reportes de otras regiones y ciudades.

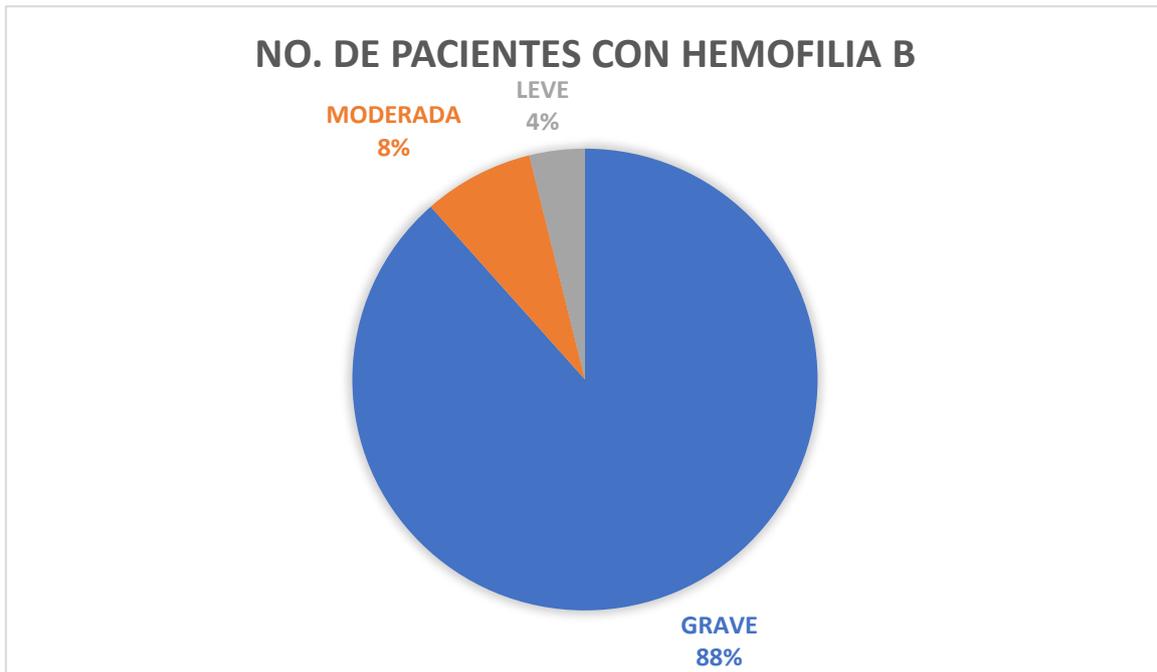
## Resultados

Se llevo a cabo un estudio descriptivo transversal en pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente en un periodo comprendido entre el 1 de enero del 2015 y 31 diciembre del 2019.

Se recabaron los datos de expedientes encontrando un total de 176 pacientes con hemofilia, 150 corresponden a pacientes con Hemofilia A y de acuerdo con su severidad se encontró que el 86% (129 pacientes) correspondían a hemofilia A grave, 10% (15 pacientes) hemofilia A moderada y 5% (3 pacientes) hemofilia A leve.



26 paciente correspondieron a hemofilia B, el 90 % correspondió a hemofilia B grave (23 pacientes), 7.5% (2 pacientes) hemofilia B moderada y 2.5% (1 paciente) hemofilia B leve.

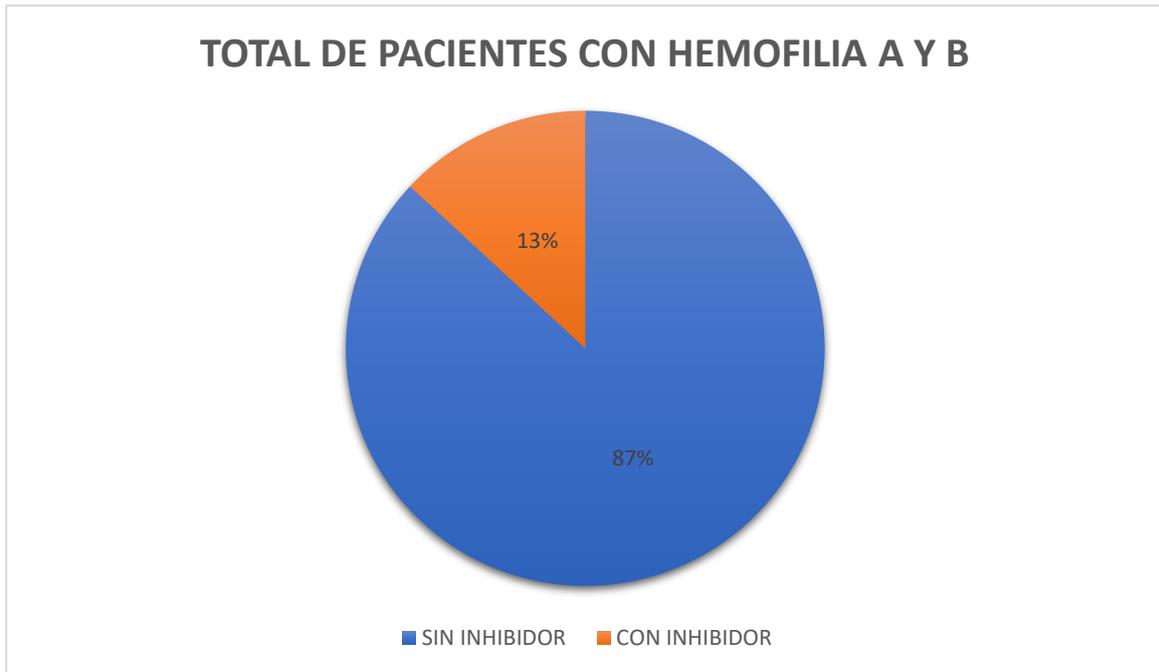


En la tabla 1 se describen las características sociodemográficas de los pacientes con inhibidor.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con hemofilia A y B con inhibidores.

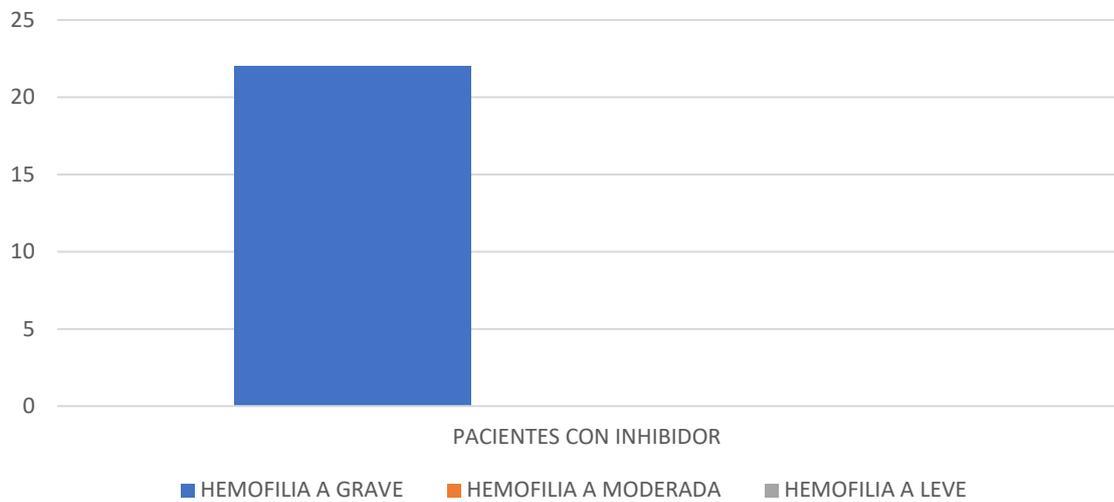
	n = 23
Sexo	
Masculino, n (%)	23 (100%)
Femenino, n (%)	0
Edad, años, med (rango)	
< 2 años, n (%)	1 (2.3%)
3-6 años, n (%)	3 (13%)
7-11 años, n (%)	9 (39.1%)
> 12 años, n (%)	10 (43.4%)

De acuerdo con la sociedad internacional de hemostasia y trombosis se define como paciente con inhibidor positivo aquellos que presenten una determinación igual o superior a 0.6 UB (con técnica de Bethesda modificada por Nijmegen), se excluye a todos los pacientes con inhibidores transitorios, corroborando la presencia del inhibidor a través del tiempo por más de 6 meses.

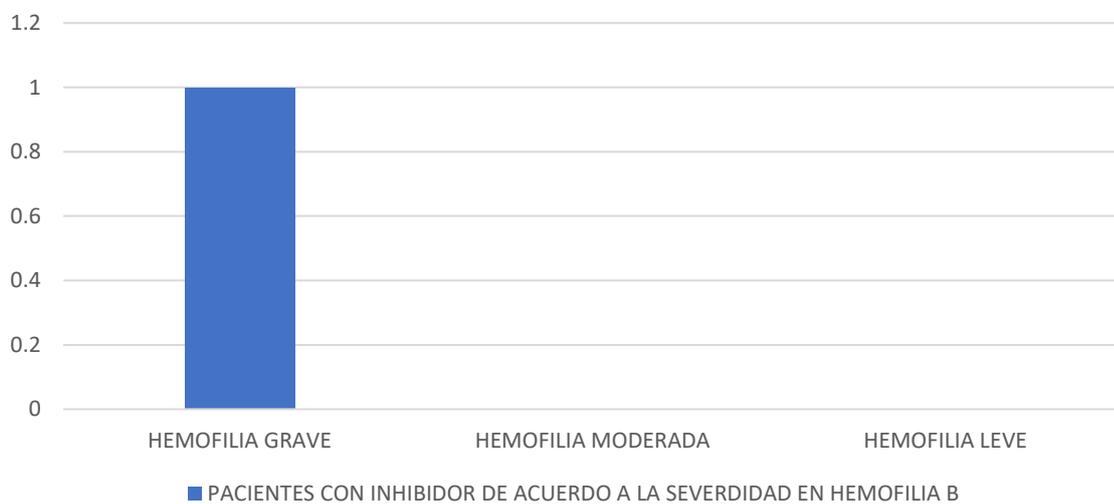


Encontramos un total de 23 pacientes con inhibidores en nuestra población de estudio, 22 se corresponden a pacientes con hemofilia A grave y solo 1 al grupo de hemofilia B grave, no se encontraron pacientes con inhibidores en los subgrupos de hemofilia A y B moderada y leves.

## PACIENTES CON INHIBIDOR DE ACUERDO A LA SEVERIDAD EN HEMOFILIA A



## PACIENTES CON INHIBIDOR DE ACUERDO A LA SEVERDIDAD EN HEMOFILIA B



Con esto podemos demostrar que en los pacientes con hemofilia A grave en el periodo estudiado tenemos una prevalencia de inhibidores del 16.9% y en hemofilia B grave de 4.37%, como se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2. Prevalencia de inhibidores por subgrupos de pacientes con hemofilia**

<b>Subgrupos de pacientes con hemofilia</b>	<b>prevalencia</b>
Hemofilia A grave	22 (16.9 %)
Hemofilia A moderada	0
Hemofilia A leve	0
Hemofilia B grave	1 (4.37%)
Hemofilia B moderada	0
Hemofilia B leve	0

Del subgrupo de pacientes con hemofilia A grave e inhibidor el 95.4% son inhibidores de alta respuesta, en el subgrupo de Hemofilia B grave el 100% correspondió a inhibidor de alta respuesta.

En el grupo etario donde se encontró mayor prevalencia de inhibidores es en los pacientes mayores de 12 años, correspondiente a un 43.4% de la población total.

## Discusión

La hemofilia A y B son enfermedades crónicas hereditarias de la coagulación, siendo la primera la más común de todas, constituyen un reto importante a los sistemas de salud, debido a que el estándar de tratamiento es la suplementación del factor deficiente, con la finalidad de mantener niveles valle del factor en plasma y así evitar los episodios de hemorragias espontaneo, consecuentemente evitando el daño articular. Al lograr estos objetivos se pretende que el niño tenga un desarrollo integral similar a la población general.

En México a través de los años se ha tenido un gran avance en lo correspondiente al tratamiento integral de las personas que viven con hemofilia, regionalizando a los derechohabientes del IMSS se ha logrado que la mayoría de los niños con deficiencias moderadas o severas inicien un programa de profilaxis, sin embargo existe una heterogeneidad en el tratamiento que reciben (considerando la disponibilidad de diversos productos recombinantes o derivados plasmáticos) además de individualización de los tratamientos.

Contamos en nuestro país con una guía de tratamiento para niños con hemofilia que sugiere instauremos profilaxis primaria definiéndola como la que se inicia posterior a la primer manifestación hemorrágica sin que ocurra una hemorragia articular y siendo esta instaurada antes de los 30 meses de vida del niño, sugiere la misma usar protocolos como el canadiense que inicia con menores días de exposición por semana y se va modificando de acuerdo a respuesta clínica, recomiendan el uso de factores de coagulación específicos ya sean derivados plasmático con doble proceso de inactivación viral o factores recombinantes pero de preferencia de tercera generación, esta información contrasta con la sugerencia actual de las guías de la federación mundial de la hemofilia las cuales sugieren solo el uso de productos recombinantes, el principal objetivo es establecer la terapia de profilaxis como el pilar de atención en los niños con hemofilia y tratar de evitar al máximo la complicación más temida y obstáculo numero 1 para una terapia de profilaxis efectiva que sería la generación de inhibidores contra el factor VIII o IX respectivamente.

Considerando que el Hospital de Pediatría de Centro médico nacional de occidente es un centro de referencia de al menos 5 estados, cubriendo una región geográfica representativa de México y que la hemofilia como tal es una enfermedad rara y en gran medida con infra diagnosticada, que en el servicio de hematología pediátrica tengamos una población de 176 pacientes es estadísticamente significativa para hablar de prevalencia, por lo que el describir las características demográficas de la misma, nos aporta información importante.

No representa el total de individuos con hemofilia que viven en la región, incluso en el mismo estado ya que los pacientes con deficiencias hereditarias leves o moderadas con fenotipo hemorrágico leve, en su mayoría llevan seguimiento en unidades de segundo nivel de atención, solo siendo referidos a nuestra unidad los que requieren el inicio de una terapia de profilaxis o atención especializada por presentar eventos hemorrágicos o clínicos complejos.

El desarrollo de inhibidores es la complicación más adversa en el tratamiento de los pacientes con hemofilia, impidiendo su efectividad y aumentando su morbimortalidad drásticamente, ha pesar de que internacionalmente se han realizado múltiples estudios intentando establecer una etiología contundente, solo se establecido diversos factores de riesgo como son genéticos (tipo de mutación) ambientales, relacionados al tipo de factor utilizado y tipo de tratamiento establecido ( episódico vs profiláctico).

La prevalencia de inhibidores en hemofilia se ha descrito de manera heterogénea. Wight y Paisley en una revisión sistemática reportaron una prevalencia de inhibidores para hemofilia A en general del 5-7% y para las formas graves de hasta 12-13%.<sup>(9)</sup> Lusher y colaboradores reportaron una prevalencia de 30% en los pacientes con hemofilia A grave y de estos 60% eran de alta respuesta (>5 UB).<sup>(10)</sup> Addiego y colaboradores reportaron una prevalencia de 3 a 13 % de inhibidores en los subgrupos de hemofilia A moderada y leve.<sup>(11)</sup>

En tanto a los pacientes con hemofilia B e inhibidores su epidemiología ha sido descrita en menos estudios, DiMichelle reporta en una revisión de 5 estudios una prevalencia en hemofilia B grave de 9 a 23% y en hemofilia B moderada y leve 1.5 a 3%<sup>(12)</sup>, mientras que Franchini y colaboradores recientemente basándose en estudios en pacientes previamente no tratados reportan solamente la presencia de inhibidores en las formas graves de hemofilia B de hasta 10.2%.<sup>(13)</sup>

Recientes estudios como el NUPTROTEC realizado con la finalidad de probar la efectividad del primer factor recombinante de 4ta generación (producido en líneas celulares humanas) en pacientes previamente no tratados con factores o hemocomponentes, reportaron una incidencia de inhibidores del 26% y siendo estos 16% de alta respuesta

## Conclusiones

Con el presente estudio pudimos evaluar la prevalencia de inhibidores en hemofilia A y B en nuestra unidad la cual es de 16.9% y 4.37% respectivamente, similar a la reportada en la literatura, tomando en cuenta que en la actualidad incluso después del estudio pivote SIPPET, los estudios con factores VIII recombinantes incluso los más recientemente sintetizados de 4ta generación, reportan en sus estudios con pacientes previamente no tratados, el desarrollo de inhibidores en 26% de los pacientes, siendo de alta respuesta el 16% de estos.

Nosotros encontramos predominio de inhibidores de alta respuesta en su mayoría sin embargo al no tratarse de un protocolo de estudio nuestros pacientes no pueden ser evaluados en búsqueda de inhibidores con la misma frecuencia, pudiendo pasar desapercibidos inhibidores de baja respuesta sobre todo si no tienen una correlación clínica.

En nuestra población la prevalencia de inhibidores es mayor en pacientes de más de 12 años edad, lo cual haciendo un análisis retrospectivo se relaciona a pacientes que no iniciaron profilaxis en etapas tempranas de la vida y estuvieron gran parte de su infancia en tratamiento a demanda, ambas circunstancias son ampliamente relacionadas con el desarrollo de inhibidores.

Desafortunadamente escapa de nuestra información la correlación de la alteración genética específica que portaban nuestros pacientes con inhibidor, lo cual sería una línea de investigación interesante, al menos regionalizando nuestra infraestructura permitiría la búsqueda en específico de mutación del intrón 22, que sabemos que es de las principales mutaciones nulas que predispone al desarrollo de inhibidores.

Los pacientes que desarrollaron inhibidor se encontraban en diversas modalidades de tratamiento, el estado actual de los inhibidores en más del 90% de los pacientes es aún activo y con niveles superiores a las 5 UB (inhibidores de alta respuesta)

Con el presente estudio podemos situarnos en la epidemiología de nuestro centro hospitalario y hacer la planeación de recursos para tratar a los pacientes que desarrollen inhibidor y establecer un programa de erradicación de estos, podemos inferir que el principal factor predisponente en nuestros medios al desarrollo de inhibidores es la referencia tardía a centros especializados en el tratamiento de personas con hemofilia, lo que impida de instauración de profilaxis personalizada de acuerdo al riesgo de cada niño a desarrollar inhibidor.

Si tomamos en cuenta que no conocemos la mutación de cada paciente tratado en nuestro centro, que tenemos heterogeneidad en los productos disponibles y en el inicio de protocolos diversos de profilaxis, la presencia de inhibidores de 16.9% para pacientes con hemofilia A grave es un hallazgo alentador, que nos permite entender que aun con las limitaciones mencionadas instaurar profilaxis siempre es la mejor opción de tratamiento para lograr una vida plena y sana en las personas con hemofilia.

## Bibliografía

1. Paula Bolton-Maggs, K John Pasi. Haemophilias A and B. [ed.] The Lancet Publishing Group. 24 de Mayo de 2003.
2. Carlos Martínez-Murillo, Aurora de la Peña Díaz, Actualización en Hemostasia y trombosis, grupo Claht, 2003
3. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported hemophilia A prevalence around the world. Haemophilia 2010.
4. R. Castillo, S. Maragall, J. Monteagudo. Hipocoagulabilidades congénitas. Hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y procesos afines, Hematología Clínica. España : Harcourt, 2001.
5. Lawson JH, Mann KG. Cooperative activation of human factor IX by the human extrinsic pathway of blood coagulation. 1991, J Biol Chem, Vol. 266, pág. 11317.
6. Carol K. Kasper, Trastornos hereditarios de los factores de coagulación plasmáticos y su manejo, Federación mundial de la hemofilia, abril del 2008.
7. Carlos Martínez-Murillo, Aurora de la Peña Díaz, Diagnóstico y tratamiento de hemofilia en niños, Guía de Práctica Clínica en México. grupo Claht, 2013, págs.:25-31.
8. Stonebraker J y cols, El informe del sondeo anual 2018, Federación Mundial Hemofilia [Internet]. 2018. disponible <https://www.wfh.org/es/nuestra-labor-investigacion-datos/sondeo-mundial-anual>.
9. Wight, J. and Paisley, S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. (2003). Haemophilia 9: 418–435.
10. Lusher, J., Arkin, S., Abildgaard, C. and Schwartz, R. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. (1993). N Engl J Med 328: 453–459
11. Addiego, J., Kasper, C., Abildgaard, C., Hilgartner, M., Lusher, J., Glader, B. et al. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. (1993) Lancet 342: 462–464
12. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. Br J Haematol 2007;138(03):305–315
13. Franchini M, Santoro C, Coppola A. Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. Thromb Haemost 2016;116(01):201–203

## **Anexos**

anexo 1. Hoja de recolección de datos "Prevalencia de inhibidores en pacientes con Hemofilia A y B, tratados en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, en Centro Médico Nacional de Occidente"

	<b>número de folio</b>
<b>diagnostico</b>	
<b>cuantificación de factor VIII o IX</b>	
<b>fecha de diagnóstico de inhibidor</b>	
<b>cuantificación inicial inhibidor</b>	
<b>pico histórico máximo</b>	
<b>tratamiento al diagnóstico del inhibidor.</b>	
<b>fecha de nacimiento/ edad.</b>	
<b>ultima determinación del inhibidor</b>	
<b>inmunotolerancia.</b>	

## Anexo 2. Formato de exclusión para consentimiento informado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
HOSPITAL DE PEDIATRIA

Guadalajara, Jalisco 22 enero del 2020

Dirigido a:

-Comité local de Ética de investigación del Centro Médico Nacional de Occidente  
Hospital de Pediatría IMSS, Número 1302.

Por medio de la presente solicito la aprobación para realizar el protocolo de investigación titulado: "PREVALENCIA DE INHIBIDORES EN PACIENTES CON HEMOFILIA A Y B, TRATADOS EN LA UMAE PEDIATRIA, EN CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE" que de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, de la reforma 2014, artículo 17 es considerado sin riesgo ya que no realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Por otra parte, todo estudio requiere carta de consentimiento, sin embargo, se solicita permiso para omitir este asunto por las siguientes razones.

- Se evaluarán solo expedientes clínicos físicos y electrónicos de manera retrospectiva de pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B por un periodo de 5 años, los cuales por el tiempo serán una gran cantidad.
- La población estudiada en gran parte es foránea con poca posibilidad para el traslado a la unidad, ocasionándoles un gasto extra en su economía.
- Ciertos pacientes durante estos últimos años ya cumplieron la mayoría de edad dentro del instituto mexicano del seguro social (mayores de 16 años) y ya son parte de la población adulta.

Atentamente

Dra. Janet Margarita Soto Padilla  
HEMATÓLOGA PEDIATRA  
MAT. 11415274  
D.G.P. 2838664

Dra. Janet Margarita Soto Padilla  
Directora de Tesis

Dr. Miguel Alejandro Estolano Ayón  
Tesisista

### Anexo 3. Carta de confidencialidad

#### Carta de confidencialidad

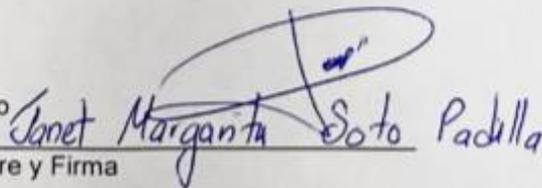
Guadalajara, Jalisco a 05 de Noviembre 2020

La medico Janet Margarita Soto Padilla, investigadora principal del proyecto titulado **“Prevalencia de inhibidores en pacientes con hemofilia A y B, tratado en la Unidad médica de alta especialidad Pediatría, centro médico nacional de occidente”**, con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a 05 de Noviembre del 2020, se compromete a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Nombre y Firma

  
Janet Margarita Soto Padilla

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Noviembre 2020	Diciembre 2020	Febrero 2021	Marzo 2021	Marzo 2021	Marzo 2021
Revisión bibliográfica						
Elaboración de protocolo						
Revisión por el comité						
Recopilación de datos o trabajo de campo						
Codificación, procesamiento y análisis de información						
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados						