



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**"DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA, CLÍNICA, TRATAMIENTO Y  
COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON HEMOFILIA CONGÉNITA  
EN UNIDADES HOSPITALARIAS DEL INSTITUTO DE SEGURIDAD Y  
SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

**HEMATOLOGÍA**

PRESENTA

**LOPEZ SALAZAR JAVIER**

ASESOR

DR PEREZ ZUÑIGA JUAN MANUEL  
**RPI: 523.2022**

CIUDAD DE MEXICO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



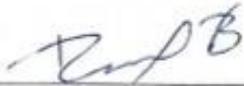
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

"DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA, CLÍNICA, TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON HEMOFILIA CONGÉNITA EN UNIDADES HOSPITALARIAS DEL INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)" RPI: 523.2022



Dra. Denisse Añorve Bailón  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



Dr. Paul Mondragón Terán  
Coordinador de Investigación



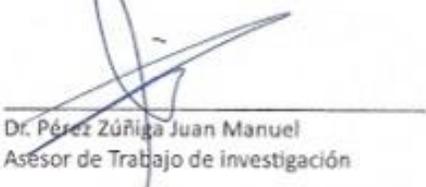
Dr. José Luis Aceves Chimal  
Coordinador de Enseñanza



Dr. José Luis Álvarez Vera  
Encargado de Servicio de Hematología



Dra. Martha Alvarado Ibarra  
Profesor titular del Curso de Hematología



Dr. Pérez Zúñiga Juan Manuel  
Asesor de Trabajo de investigación



DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO

TESIS PARA TITULACION

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia

Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

- 1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada 'Descripción demográfica, clínica, histopatológica y complicaciones de los prietas con hemofilia congénita en unidades hospitalarias del Instituto de servicios de los trabajadores del Estado (ISSSTE)' y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.
2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.
3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor Juan Manuel Pérez Zúñiga
Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista López Salazar, Javier
Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio José Luis Álvarez Vera
Fecha de entrega de tesis 20/07/2023

El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman

## AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a mis padres, cuyo sacrificio y dedicación me han llevado a cumplir esta meta que guiará mi camino de aquí en adelante. Gracias por su amor incondicional. Sus consejos y palabras las llevaré siempre en mi corazón.

A mi madre **Rosa Salazar Castillo** por estar a mi lado, apoyarme en todo momento y dedicarme palabras para tener la fuerza necesaria para seguir adelante aun cuando ella tuviera que partir.

A mi padre **Javier López Gutiérrez** por brindarme las herramientas necesarias para cumplir mis metas, sostenerme en momentos difíciles y dedicarme palabras duras para enfrentar cualquier situación

A mis hermanos, en especial a ti **Gerardo**, por esa dureza para decir las cosas difíciles y dar consejos necesarios aún cuando se nota el dolor en tus palabras.

A mis maestros, cuya docencia no se centran solamente en compartir su vasto conocimiento de una subespecialidad de difícil abordaje, por las enfermedades y la relación con un paciente que sufre, sino también por la preparación que dejan en mi para la vida diaria.

Gracias a mi asesor, **Dr. Pérez Zúñiga Juan Manuel** por enseñarme que uno se puede sobreponer a momentos difíciles y seguir adelante, que para mejorar es necesario encontrar la pasión por aquello que se está estudiando y que un problema tiene más de una solución.

Al **Dr. Eleazar Hernández Ruíz** por enseñarme que para ayudar a los pacientes es necesario ver al paciente de forma integral, dedicarles tiempo y estudiar cuanto sea posible sus pesares para brindar un diagnóstico, aunque doloroso, preciso.

A la **Dra. Luara Luz Arana Luna** por enseñarme que no basta con brindar tratamiento al paciente; a veces es necesario sólo escuchar para ayudar. Y que uno necesita leer algo nuevo o de lo que se ignora para mejorar.

Al **Dr. De la Peña Celaya José Antonio** por enseñarme que no importa lo cansado que uno se encuentre, los pacientes requieren una sonrisa en un momento de desamparo, comprensión y en ocasiones, ser escuchados en el final del camino.

A la **Dra. Espitia Ríos María Eugenia** por enseñarme que la competencia es con uno mismo, que uno crece al dedicar tiempo a las propias debilidades, que pequeños pasos al final nos hacen recorrer un largo camino. Muchas gracias por escuchar y por sus consejos.

Al **Dr. Álvarez Vera José Luis** por aceptarme en este grandioso servicio, por brindarme la oportunidad de formar parte de este increíble equipo, porque las enseñanzas y experiencias que he obtenido a lo largo de los años, sé que me prepararon para ejercer y disfrutar de esta subespecialidad que he elegido. Importante dar las gracias por su apoyo, comprensión y los múltiples permisos que pedí en el momento que lo necesite, nunca podré agradecerle lo suficiente.

A la **Dra. Alvarado Ibarra Martha** por enseñarme que la integridad es una práctica que se debe de seguir en todo momento sin importar lo difícil de la situación.

Finalmente, a mis compañeros y amigos de residencia, gracias, porque las sonrisas y lágrimas de felicidad y tristeza que vivimos juntos las llevaré siempre en mi memoria.

## ÍNDICE

<b><u>ABREVIATURAS .....</u></b>	<b><u>6</u></b>
<b><u>INTRODUCCIÓN.....</u></b>	<b><u>7</u></b>
<b><u>ANTECEDENTES .....</u></b>	<b><u>10</u></b>
<b><u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</u></b>	<b><u>12</u></b>
<b><u>JUSTIFICACIÓN .....</u></b>	<b><u>13</u></b>
<b><u>HIPÓTESIS.....</u></b>	<b><u>13</u></b>
<b><u>OBJETIVOS .....</u></b>	<b><u>14</u></b>
<b><u>DEFINICIÓN DE VARIABLES .....</u></b>	<b><u>15</u></b>
<b><u>METODOLOGÍA .....</u></b>	<b><u>17</u></b>
<b><u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</u></b>	<b><u>18</u></b>
<b><u>RESULTADOS .....</u></b>	<b><u>19</u></b>
<b><u>DISCUSIÓN .....</u></b>	<b><u>28</u></b>
<b><u>CONCLUSIÓN.....</u></b>	<b><u>30</u></b>
<b><u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</u></b>	<b><u>31</u></b>

## **ABREVIATURAS**

**UI:** Unidad internacional

**ISSSTE:** Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

**FVIII:** Factor VIII,

**FIX:** Factor IX,

**FC:** Fracción cristalizable,

**IgG:** Inmunoglobulina G,

**WFH:** World Federation of Haemophilia Orthopedic Joint Score,

**CPE:** Colorado Physical Examination Score,

**PJS:** Joint examination score by Petrini,

**HJHS:** Hemophilia Joint Health Score

**CMN:** Centro Medico Nacional

**INP:** Instituto Nacional de Pediatría.

**UB:** Unidades Bethesda

**DD:** Dímero D

**CMN:** Centro Medico Nacional

**rFVIIa:** Factor VII recombinante activado

**Ac:** Anticuerpo

## INTRODUCCIÓN

La hemostasia es un mecanismo de defensa que fomenta la integridad de los vasos sanguíneos e impide la pérdida sanguínea. Las alteraciones hereditarias de la hemostasia son consideradas como patologías raras al afectar un pequeño número de personas en comparación con la población general 1 en 5000 – 30000 nacidos vivos(1). Dentro de las alteraciones hemorrágicas hereditarias, se encuentra la hemofilia; una enfermedad caracterizada como un trastorno hemorrágico grave, de carácter hereditario recesivo, ligado al cromosoma X. La enfermedad es causada por ausencia o actividad reducida del factor VIII (Hemofilia A) que representa el 80% de los casos o del factor IX (Hemofilia B) que corresponde al 20% restante. La prevalencia y alteraciones genéticas de la hemofilia son semejantes mundialmente, sin influir la ascendencia u origen étnico. La deficiencia de estos factores ocasiona una incapacidad en la generación de trombina con la subsecuente diátesis hemorrágica(2).

La incidencia mundial de hemofilia A es de 1 por cada 5,000 varones nacidos y de 1 por cada 30,000 para hemofilia B. Se calcula que en el mundo existen 400,000 personas con este trastorno de la coagulación. El primer reporte mundial con información demográfica, de tratamiento y complicaciones de las hemofilias fue publicado en 1999 por la Federación Mundial de Hemofilia, que en su última publicación de 2019, reportó un total de 195,263 casos identificados con hemofilia; 157,517 con hemofilia A y 31,997 con hemofilia B(3). La distribución de la severidad en los países en vías de desarrollo fue la siguiente; en hemofilia A: Leve 19.4 %, moderada 23.2%, Severa 41.8% y desconocida 15.4%. Respecto a Hemofilia B se reportó la siguiente distribución en severidad: leve 20.0%, moderada 28.6%, severa 36.4% y desconocida 14.8%(2).

En México, aunque la información es escasa, el mismo reporte de la Federación Mundial de Hemofilia tiene un total de 5,814 casos: 4761 con hemofilia A, 724 con hemofilia B, con un predominio de población > 19 años y sin definición del tipo de hemofilia en 329 casos(3). En tanto la Federación de Hemofilia de la República Mexicana A.C. en el Reporte de hemofilia en México estimó en un total de 5221 personas afectadas y cerca de 1092 madres portadoras.(4)

Respecto a las manifestaciones clínicas, cerca del 50% de los pacientes con hemofilia severa presentan un hematoma o sangrado muscular a la edad de 6 – 8 meses cuando se incrementa la actividad física(5). La hemorragia no traumática, característica de la enfermedad, ocurre de forma frecuente en las articulaciones en el 70 – 80% de los episodios y el riesgo se incrementa con la severidad de la enfermedad y la edad de los pacientes, al pasar de ser un 21% en niños de 1- 6 años a 60% en pacientes de 18 – 65 años.(6). Los sitios más comúnmente afectados son tobillo, seguido de codo y rodilla(7). Otra manifestación grave, es la hemorragia intracraneal, presente en un 1.9% con una mortalidad del 19.6%, no comúnmente reportada en nuestro país.(8)

En México, algunos estudios publicados en otras instituciones de salud, muestran una incidencia de hemartrosis de hasta 20.37%, con mayor afectación del tobillo

(14.8%) (9), seguido de codo (12.9%).(10). Para evaluar el grado de hemartrosis, algunas instituciones, evaluaron de forma individual las articulaciones más comúnmente afectadas (Codo, rodillas y tobillo) con base a la escala Puntaje de la salud articular en hemofilia (HJHS). Se encontró 8% de articulaciones con daño leve, 28% con daño moderado y 0.1% con daño grave. Al correlacionar el tipo de hemofilia y la presencia de hemartrosis, se encontró esta manifestación en el 83.3% de los pacientes con hemofilia A, mientras que se encontró sólo en el 16.6% de los pacientes con hemofilia B(11,12). Respecto a la hemorragia intracraneal, un estudio en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) identificó 11 pacientes con hemorragia en esta localización, lo que representó el 15.9% de la población de estudio(13). Sin embargo, otro estudio en el Hospital Infantil de México encontró esta manifestación sólo en el 1% de los pacientes con Hemofilia (14).

Con relación al tratamiento, el pilar es la terapia de reemplazo, en la que se infunde el factor deficiente, ya sea a demanda o profiláctica con el objetivo principal de evitar las hemartrosis espontáneas(15–17). Dentro de la profilaxis, esta puede ser dividida en primaria, secundaria o terciaria. La primaria se refiere al inicio del tratamiento profiláctico antes o poco después de la primera hemorragia articular, comienza ante la ausencia de una enfermedad articular documentada y antes de que exista una segunda hemorragia. En tanto la profilaxis secundaria inicia después de que se han producido 2 o más hemorragias en alguna articulación grande y antes de una enfermedad articular documentada. Finalmente la profilaxis terciaria, comienza a aplicarse a continuación del inicio de la enfermedad articular (15,18).

Dentro de las opciones de terapia de reemplazo, se encuentra la administración de concentrados del factor deficiente, derivados de plasma. Según el informe del sondeo mundial anual 2019, el consumo total de concentrados de factor VIII (FVII) fue de 9,998,003,157 UI con una media mundial de uso de FVIII per cápita de 1.058 UI; mientras que el uso de Factor IX (FIX), tuvo un consumo total de concentrados de FIX de 1,515,896,366 UI, con una media mundial de uso de FIX per cápita de 0.428 IU (3). Sin embargo, limitaciones, tal como la necesidad de infundirlos de forma intravenosa con una relativa frecuencia debido a su corta vida ( 8 – 12 h para FVIII y cada 18 – 24 horas para FIX), así como la posibilidad de infección ha promovido el uso de factores recombinantes(19), los cuales proveen una mayor vida media mediante la PEGilación o la fusión de los factores a otra proteína con una mayor vida media tal como la fracción cristalizable (FC) de la Inmunoglobulina G (IgG) o la albumina humana, las cuales retrasan la degradación de los factores. Lo anterior, ha permitido alargar la vida media de 3 a 6 veces para el factor recombinante IX y 1.5 a 1.6 veces para el factor recombinante VIII y por tanto mayor espacio entre las infusiones(20).

En México, se calcula que de las personas diagnosticadas, alrededor del 70% de ellos presentan algún grado de daño articular a causa de las dificultades para dar el tratamiento(4), sin embargo no existen suficientes datos del tratamiento proporcionado en nuestro país. En el ISSSTE, entre los fármacos disponibles, se encuentran para la hemofilia A, Turoctocog alfa, Octocog alfa, Eptacog alfa y Simectocog alfa, así como Emicizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado

modificado con una estructura biespecífica que une el FIX activado y el Factor X para restaurar la función del FVIII activado deficiente. En tanto, entre los tratamientos disponibles para hemofilia B, se cuenta con fármacos como Nonacog alfa, y Eptacog alfa(4).

Es claro que la disponibilidad de la terapia de reemplazo ha mejorado dramáticamente el pronóstico de la enfermedad al pasar de una expectativa de vida de 16 a 23 años en la primera mitad del siglo XX, a casi 65 años en la segunda mitad del siglo XX(21–23). Es importante aclarar que la severidad de la enfermedad, modifica el número de años; en la hemofilia leve y moderada, la esperanza de vida es cercana a 75 años, mientras que para los pacientes con hemofilia grave, la mortalidad llega a exceder por un factor de 2.68 al de la población general. Sin embargo, al aumentar los años de vida las complicaciones de la hemorragia hemofílica así como de las comorbilidades relacionadas a la edad también se volvieron más frecuentes. El cuadro repetitivo de hemartrosis, asociado a un mal manejo de los pacientes puede provocar artropatía hemofílica crónica que genera una sinovitis crónica discapacitante en el 10 – 20% de los pacientes (24,25).

Para el seguimiento de estos pacientes, se desarrollaron diferentes escalas de valoración articular, entre las que se encuentran la World Federation of Haemophilia Orthopedic Joint Score (WFH), Colorado Physical Examination Score (CPE), Joint examination score by Petrini (PJS) y la Hemophilia Joint Health Score (HJHS)(26). Otra consecuencia de la hemorragia crónica en músculos y huesos es el desarrollo de pseudoquistes o pseudotumores, lo cuales son raros en ciudades en donde se administran factores concentrados de forma profiláctica(21,27). Acerca del desarrollo de inhibidores; la complicación se presenta en el 15 – 35% de los pacientes con hemofilia A severa, mientras que se presenta en un 5 – 15 % en los pacientes con hemofilia leve a moderada. En tanto en los pacientes con hemofilia B se presenta de 1 – 5%. En nuestro país, aunque la prevalencia de inhibidores no ha sido profundamente estudiada, en algunos artículos publicados en vías de desarrollo, se ha encontrado una prevalencia de 8% en pacientes diagnosticados con hemofilia (21,28).

Un estudio canadiense encontró más riesgo de desarrollar inhibidores en pacientes previamente no tratados con el uso de 1-4 concentrados de FVIII recombinante en comparación con el uso de 1-4 concentrados de FVIII derivados de plasma (44.5% vs 26.7%)(29). En los pacientes que desarrollan inhibidores, las opciones de tratamiento incluyen el manejo de los episodios hemorrágicos a demanda, profilaxis con agentes puente y el tratamiento de inmunotolerancia. Los agentes puente aprobados en el país son el factor FVII recombinante activado y FEIBA (Complejo coagulante antiinhibidor del FVIII). Así mismo, al aumentar la esperanza de vida, la aparición de comorbilidades que requieren cirugía también se hizo más frecuente. Al aumentar la tecnología y el conocimiento, el número de procedimientos mayores se incrementó y se reporta menor número de complicaciones, aunque el número de artículos con esta información es escaso (30).

En México, algunos estudios del Instituto Mexicano del Seguro Social y hospitales de Secretaría de Salud, muestran una prevalencia de inhibidores de 16.9% - 30% en el caso de hemofilia A y de 3.8% - 5% en el caso de hemofilia B. (31,32). En un centro de referencia nacional, este porcentaje se eleva hasta un 28% de pacientes con inhibidores en pacientes con hemofilia A, de ellos 18.5% de baja respuesta y 9.25% de alta respuesta (9).

Finalmente, las infecciones transmitidas por la infusión de concentrados de factores derivados de plasma se dio principalmente durante los años 70 a 80 (33). En estudios de países en desarrollo la cifra de pacientes infectados puede alcanzar hasta el 50% en el caso de hepatitis C y el 10% de pacientes infectados por VIH (34). Posterior a la década de los 80, se han establecido nuevos protocolos para evaluar a donadores, sin contar con la cifra real de pacientes infectados en nuestro país.

## **ANTECEDENTES**

Las primeras descripciones de la enfermedad se dan desde la antigüedad, sin embargo es hasta 1803 cuando se publicó el primer artículo por John Conrad, el cual describe una enfermedad hemorrágica familiar que afecta al genotipo masculino principalmente (2).

El primer reporte que incluía información demográfica respecto a la hemofilia a nivel mundial se presentó por The World Federation of Hemophilia en el Annual Global Survey 1999. En el reporte se incluyó la frecuencia de la enfermedad, el tratamiento de diversos países y las complicaciones de la enfermedad. El estudio reflejó la falta de diagnóstico y la muerte prematura en pacientes proveniente de países con bajo nivel socio – económico con base en la recolección de información demográfica y datos disponibles de las distintas organizaciones nacionales e internacionales(35).

A nivel mundial, en el Anual Global Survey 2019, se estimó un número total de pacientes con hemofilia de 195,263, de los cuales 157,517 habían sido diagnosticados con hemofilia A y 31,997 con hemofilia B. La severidad de la enfermedad aunque varía de acuerdo al país del que proviene la información, se distribuye de la siguiente manera: porcentaje de pacientes con hemofilia severa 45.5%, hemofilia moderada 14.6% y hemofilia leve 35.9% para hemofilia A. En tanto los pacientes con hemofilia B severa fue de 36.4%, hemofilia moderada 28.6.4% y hemofilia leve de 20% (2).

En países en vías de desarrollo, existen escasos artículos que reporten datos epidemiológicos sobre el estado de la enfermedad, algunos sólo incluyen datos de una unidad hospitalaria (14,20,21,36). En México, el mayor esfuerzo por reportar datos epidemiológicos sólidos es llevado a cabo por la Federación de Hemofilia de la República Mexicana. En su último reporte en 2016 encontró 5221 pacientes, afectados por esta enfermedad; sin embargo, debido a la falta de una base de datos

y la dificultad para la obtención de información, el reporte no fue capaz de proporcionar más información respecto de los pacientes con hemofilia en nuestro país (4).

También se han realizado pequeños estudios en distintas unidades del país. Uno de los estudios más grandes, realizado en el Centro Médico Nacional “La Raza” (CMN “La Raza”) con 165 pacientes, observó un predominio de hemofilia A con 83% de los pacientes, en comparación con hemofilia B con 17%. (11). El grado de severidad descrito en un estudio realizado en el Hospital Infantil fue de Hemofilia A leve 32.6%, moderada 10.2% y severa 57.1%. En tanto la severidad encontrada en hemofilia B fue la siguiente; leve 25%, moderada 20% y severa 55%. (13)

La descripción de las manifestaciones clínicas se ha enfocado en la hemartrosis. Ya mencionado previamente, el Centro Médico Nacional “La Raza”, encontró una incidencia de hemartrosis de hasta 20.37%. Para evaluar el grado de hemartrosis, un estudio de la misma unidad evaluó a los pacientes en base a la escala Puntaje de la salud articular en hemofilia (HJHS, por sus siglas en inglés). Con esta escala, se encontró que el mayor porcentaje se encontraba con daño moderado. Otras manifestaciones evaluadas en México es la hemorragia intracraneal, principalmente en pacientes pediátricos por el INP. (13,14)

Para el diagnóstico, los aspectos clave se basan en la historia clínica, con énfasis en antecedentes heredofamiliares, semiología de la hemorragia, exploración física y exámenes de laboratorio. El diagnóstico de los pacientes con base en un estudio realizado en el hospital infantil de México se realizó en el 80% debido a un primer evento de sangrado y el 20% debido a tamizaje por antecedentes familiares (14). El diagnóstico definitivo de la hemofilia y la clasificación se basa en la medición funcional del factor FVIII para hemofilia A o del FIX para hemofilia B. Finalmente, el diagnóstico molecular permite conocer la mutación exacta presente en una familia afectada. (37)

En cuanto a las modalidades de tratamiento, en un ensayo realizado en el CMN “La Raza”, se dividió a los pacientes en aquellos que eran manejados a demanda (18.2%), en profilaxis primaria (14.5%) y profilaxis secundaria (67.3%) (11). En esta misma unidad, en un estudio, se encontró que los pacientes con Hemofilia iniciaron profilaxis a una media de edad de 2.8 años, con un inicio en el primer año en el 42.3% de los pacientes y antes de los 4 años en el 75% (31). De las opciones de tratamiento, otro estudio de la misma unidad encontró que el porcentaje de pacientes con hemartrosis tratados con factor recombinante era prácticamente nulo, en comparación con el 13% de los pacientes tratados con concentrados derivados de plasma. En este mismo estudio encontraron que el utilizar factor recombinante sobre concentrado de factores, disminuía el número de hospitalizaciones (32). En el mundo, el uso promedio global de factor FVIII fue de 2.595; en tanto la mediana global fue de 1.05 UI. Para el FIX, el promedio global de uso fue de 0.428 UI con una mediana de 0.155 UI (3). En el ISSSTE se utilizan fármacos como Nonacog alfa para el tratamiento del déficit del FIX o Factor VIII recombinante, Turoctog alfa, Octacog alfa, o Eculizumab para el tratamiento de la deficiencia del FVIII, sin contar

con un registro del total de pacientes que los ocupan, de la edad de inicio, la modalidad de tratamiento, ni del total de unidades ocupadas de cada fármaco.

Finalmente, la disponibilidad de la terapia de reemplazo ha mejorado dramáticamente el pronóstico de la enfermedad y con ello el desarrollo de otras patologías no vistas previamente en este grupo de pacientes o bien el incremento en su prevalencia.(21–23). Es por ello, que se han comenzado a evaluar las complicaciones a largo plazo que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes. En estudios realizados en CMN La Raza se encontró el desarrollo de artropatía hemofílica en el 20.3% de los pacientes y 3% con hipotrofia muscular (10). Finalmente, respecto a la prevalencia de inhibidores, dos grandes centros de referencia del país, encuentran una prevalencia de 16.9% - 30% en el caso de hemofilia A y de 3.8% - 5% en el caso de hemofilia B. (31,32). En el ISSSTE, la falta de información acerca de las manifestaciones clínicas, el manejo de los pacientes y las complicaciones desarrolladas, impide una evaluación adecuada del impacto de los nuevos fármacos en la calidad de vida de los derechohabientes y su posible mejora con terapias adyuvantes ya sea farmacológicas o por rehabilitación.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente en el ISSSTE se ofrecen distintos fármacos para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hemofilia congénita tipo A o B en las distintas unidades hospitalarias a lo largo del país, los cuales cuentan con las siguientes claves.

CLAVE DEL MEDICAMENTO	NOMBRE
Factor VII	
010000425002	EPTACOG ALFA (FACTOR VII RECOMBINANTE)
Factor VIII	
010000606200	TUROCTOCOG ALFA (FACTOR VIII)
010000585100	OCTACOG ALFA (FACTOR VIII RECOMBINANTE)
010000432400	FACTOR VIII DE LA COAGULACION
010000621600	SIMOCTOCOG ALFA (FACTOR VIII RECOMBINANTE)
010000525200	FACTOR VIII RECOMBINANTE
Factor IX	
010000534301	NONACOG ALFA (FACTOR IX RECOMBINANTE)
Anticuerpos monoclonales	
010000620200	EMICIZUMAB (Ac monoclonal)

Un adecuado tratamiento ha permitido un aumento en la esperanza de vida a nivel mundial de los pacientes diagnosticados con hemofilia congénita, sin embargo la descripción epidemiológica de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad y atendidos en nuestra institución es escasa o ausente. Lo anterior no nos permite establecer sus características demográficas, estado clínico, unidades administradas de los distintos fármacos y las complicaciones agregadas que estos pacientes presentan como consecuencia del alargamiento en su esperanza de vida; por lo que surge la pregunta:

¿Cuál es la demografía, estado clínico, tratamiento y complicaciones de los pacientes con hemofilia congénita atendidos en unidades hospitalarias del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado?

## **JUSTIFICACIÓN**

La hemofilia es una enfermedad hereditaria rara ligada al cromosoma X, con una incidencia y prevalencia no bien identificada en nuestro país. Existen pocos estudios previos que evalúen la frecuencia de la enfermedad, las manifestaciones clínicas, su tratamiento y las complicaciones en las unidades de salud.

Al determinar los datos demográficos, la frecuencia de las manifestaciones clínicas, el tratamiento y las complicaciones desarrolladas en esta población de pacientes se puede dar una mejor atención y mejor calidad de vida. Lo anterior es importante al haber logrado un aumento en su esperanza de vida y con ello también se incrementa el costo para la atención de la enfermedad.

La ejecución de este estudio es factible, con apoyo en el análisis de expedientes clínicos y base de datos.

No se contempla ningún costo adicional.

Se realizó búsqueda exhaustiva en bases de datos de artículos y tesis acerca de la demografía, clínica, tratamiento o complicaciones de los pacientes con diagnóstico de hemofilia congénita atendidos en unidades del ISSSTE, sin embargo, los datos son escasos o desconocidos, por lo que se pretende realizar la recopilación de esta información y su posterior publicación para la mejor atención de esta población y lograr una verdadera mejora en su calidad de vida.

## **HIPÓTESIS**

Hipótesis de investigación

Las características demográficas, clínicas, tratamiento y complicaciones de los pacientes con Hemofilia en las unidades hospitalarias del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado son similares a las reportadas a nivel mundial.

Hipótesis alterna:

Las características demográficas, clínicas, tratamiento y complicaciones de los pacientes con Hemofilia en las unidades hospitalarias del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado son diferentes a las reportadas a nivel mundial.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Conocer la epidemiología de la hemofilia congénita en unidades hospitalarias del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)

### **Objetivos específicos**

En los pacientes con hemofilia congénita tipo A y B en las Unidades hospitalarias del ISSSTE, conocer:

- La frecuencia de presentación
- La edad de los pacientes
- El grado de severidad de la hemofilia
- La localización y frecuencia de los sitios de sangrado
- El número de pacientes en tratamiento a demanda y profiláctico
- El tipo de esquema profiláctico utilizado
- La cantidad de unidades transfundidas a cada paciente de forma mensual
- La prevalencia de pacientes con desarrollo de inhibidores
- El tratamiento en pacientes que han desarrollado inhibidores
-

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	TIPO	UNIDAD
Diagnóstico de hemofilia A / B congénita	Trastorno caracterizado por una deficiencia de FVIII / FIX el cual se determinara por nota médica enviada para solicitud de medicamento,	Cualitativa dicotómica	A B
Edad	Número de años que ha vivido el paciente hasta el tiempo en que son capturados los datos.	Cuantitativa Discreta	Años
Severidad de la Hemofilia	Grado de deficiencia del factor VIII o IX medido al diagnóstico	Cualitativa Ordinal	Leve (5 – 40 UI/dL o 5 – 40%) Moderada ( 1 – 5 UI/dL o 1-5% ) Severa (< 1 UI/dl o < 1 % )
Sitio de hemorragia	Localización anatómica del sitio de hemorragia	Cualitativa discreta	Articular Muscular SNC Mucosa
Sitio de hemartrosis	Localización de la hemorragia intraarticular	Cualitativa discreta	Tobillo Rodilla Codo Otro
Tasa de sangrado anual	Parámetro clínico de medición de los eventos hemorrágicos, reconocido como indicado de respuesta al tratamiento	Cuantitativa continua	Eventos / año
Modalidad de tratamiento	Esquema terapéutico establecido para la administración del factor deficiente, sea concentrado de factor derivado de plasma o factor recombinante	Cualitativa dicotómica	Demanda Profiláctico
Esquema de profilaxis	Administración regular del factor deficiente en ausencia de sangrado.	Cualitativa nominal	Primario Secundario Terciario

Edad al inicio del esquema de profilaxis	Años cumplidos al inicio de esquema de profilaxis	Cuantitativa discreta	Años
Tipo de tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico de primera línea en hemofilia cuyo fin es la aplicación del factor deficiente	Cualitativa nominal	Concentrados de factor (Deriv plasmático) Factor recombinante ( Fx VIIIr, Turoctocog, Octocog, Nonacog), Emicizumab,
Dosis de concentrado de factor de coagulación utilizado de forma mensual	Dosis administrada del concentrado de factor deficiente derivado de plasma en un mes	Cuantitativa continua	Unidades de concentrado de factor
Inhibidores	Aloanticuerpos policlonales que neutralizan la actividad del FVII o FIX infundido. Son IgG en su mayoría, del subtipo IgG4.	Cuantitativa continua	Unidades Bethesda (UB)
Terapia Puente	Terapia puente utilizada como tratamiento en pacientes diagnosticados con hemofilia congénita que han desarrollado inhibidores	Cualitativa nominal	rFVIIa FEIBA

## METODOLOGÍA

### Diseño y tipo de estudio

Estudio retrolectivo, transversal, observacional, multicéntrico.

Pasos a seguidos durante la realización del estudio:

1. Una vez aprobado el protocolo se solicitó la **base de datos** de los pacientes con hemofilia atendidos en unidades hospitalarias del ISSSTE a la Dirección Normativa del ISSSTE
2. Debido a la falta de datos, se envió link con hoja de variables a los hematólogos de las distintas unidades hospitalarias del ISSSTE para la recopilación de datos del **expediente clínico**, por parte de los médicos tratantes de cada unidad hospitalaria.
3. Al ser un estudio multicéntrico, **se extendió el plazo de recolección de datos para dar tiempo a las unidades hospitalarias de cada estado para la recolección de datos.**
4. En este estudio únicamente se revisaron bases de datos y el expediente de los pacientes que se encuentran en seguimiento hasta el mes de febrero de 2023 por las respectivas unidades hospitalarias del ISSSTE. **No se incluyeron nuevos pacientes con hemofilia congénita que ingresaron para atención posterior a esta fecha.**
5. En este estudio no se incluyeron los casos con hemofilia adquirida
6. No se incluyeron los casos del sexo femenino al ser infrecuentes
7. Una vez seleccionados los casos con hemofilia congénita se realizó la descripción de las características demográficas, clínicas, tratamiento y complicaciones hasta el mes de febrero 2023
8. Se registraron las variables
9. Una vez registradas las variables se realizó estadística descriptiva

### Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de Hemofilia congénita que reciben atención en las unidades hospitalarias del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)

### Universo de trabajo

Todos los pacientes con diagnóstico de hemofilia congénita atendidos en las unidades hospitalarias del ISSSTE diagnosticados antes de febrero 2023.

### **Definición del grupo a estudiar**

Todos los pacientes con diagnóstico de hemofilia que reciben tratamiento en unidades hospitalarias del ISSSTE.

- Pacientes con diagnóstico de Hemofilia definida por una prolongación del TTPa que se confirma con disminución en el nivel actividad del FVIII/FIX  $\leq$  40%
- Pacientes con diagnóstico previo de Hemofilia A o B

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de Hemofilia congénita el cual se haya confirmado por disminución de la actividad del FVIII / FIX
- Hombres
- Cualquier edad
- Tratados en unidades del ISSSTE
- De cualquier severidad
- Con o sin desarrollo de inhibidores
- Con o sin tratamiento a demanda o profiláctico de factor

### **Criterios de exclusión**

No se pretende excluir pacientes ya que será un protocolo para describir la población de hemofilia congénita en el ISSSTE atendidos hasta febrero 2023

### **Criterios de eliminación**

No se pretende eliminar pacientes ya que será un protocolo para describir la población de pacientes con diagnóstico de hemofilia congénita atendidos en unidades hospitalarias del ISSSTE.

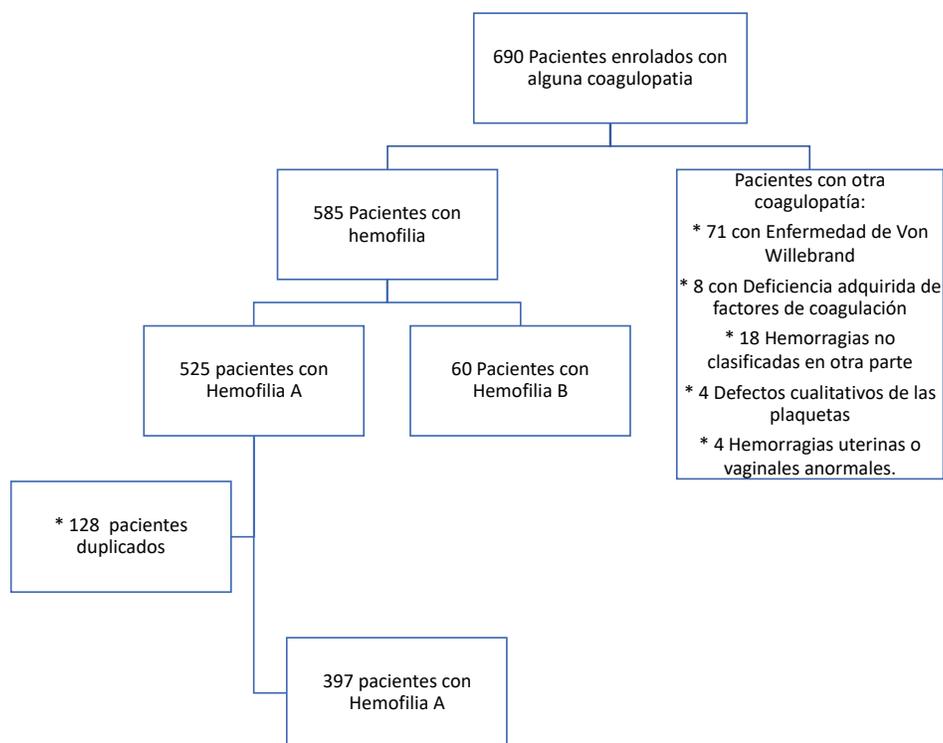
## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión v23.0 (IBM 2020). El análisis es descriptivo, para lo cual se utilizaron tablas de frecuencia y porcentajes, gráficas, medidas de tendencia central como son la media, mediana y moda y medidas de dispersión como rango y desviación estándar.

## RESULTADOS

Se encontró que en el ISSSTE se cuenta con bases de datos de fármacos indicados para distintas coagulopatías, las bases incluían un total de 691 pacientes hasta el mes de febrero 2023, de los cuales 86 pacientes tenían otras patologías que ameritaron manejo con FVIII o FIX. Incluimos 525 con deficiencia hereditaria del factor VIII y 60 con deficiencia de factor IX. Al hacer una revisión de los pacientes con diagnóstico de Hemofilia A congénita, se encontró con 128 pacientes con información repetida, por lo que se contabilizó un total real de 397 pacientes con deficiencia hereditaria de factor VIII.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la selección de pacientes

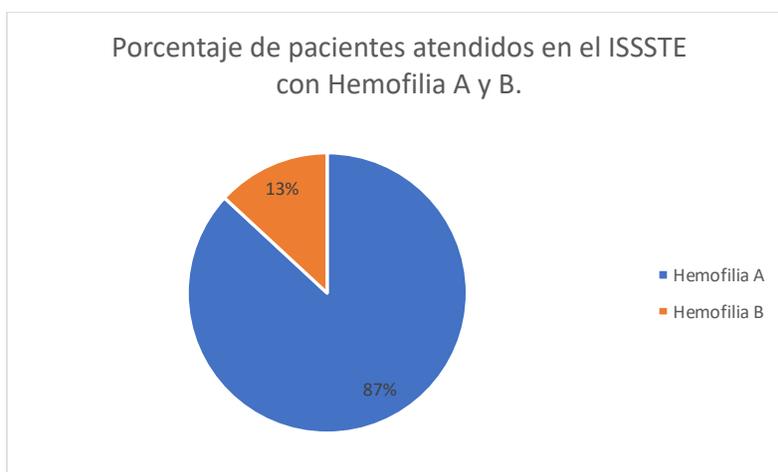


Una vez depurada la base de datos, se encontró un total de 457 pacientes con diagnóstico de Hemofilia congénita en manejo activo en cualquiera de las unidades del ISSSTE (Tabla 1). El total se divide en 397 (87%) pacientes con hemofilia A y 60 (13%) en pacientes con hemofilia B (Figura 2).

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes

<b>No. de pacientes con hemofilia congénita</b>	<b>457</b>
<b>Promedio de edad (Años)</b>	21
<b>Sitio de sangrado (%)</b>	
- Articular	- 66.7%
- Muscular	- 22.2%
- Tracto urinario	- 11.1%
<b>Tipo de tratamiento (Número de pacientes)</b>	
- A demanda	- 37
- Profiláctico	- 420
<b>Porcentaje de pacientes con inhibidores</b>	11.6%

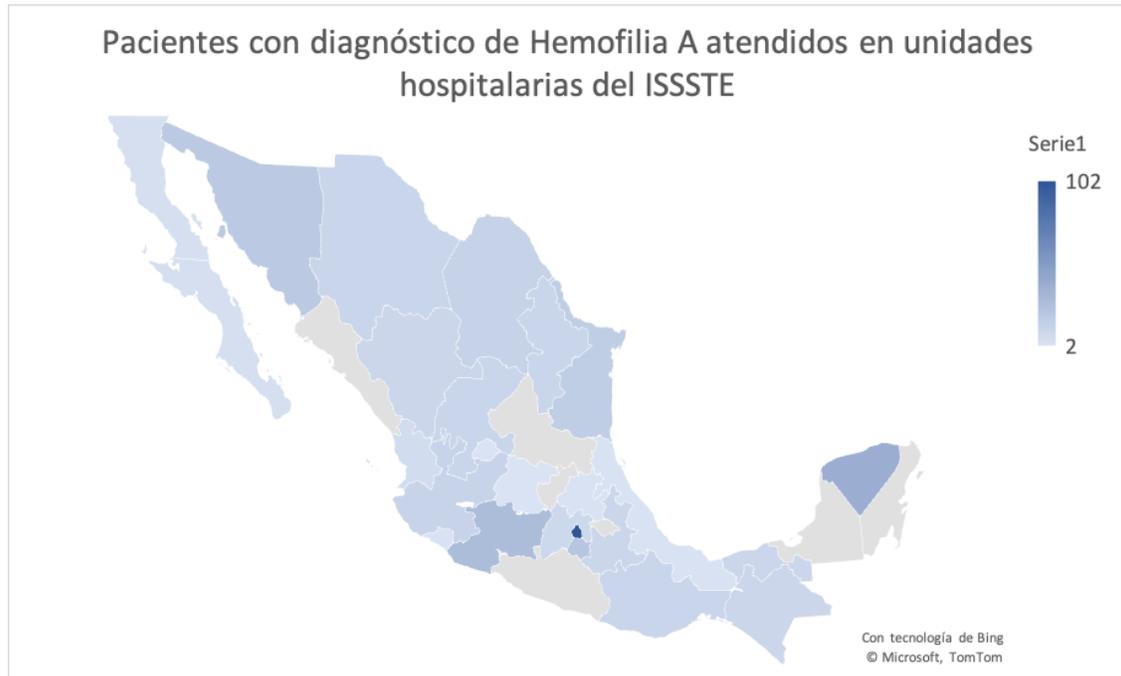
**Figura 2.** Gráfico que muestra la distribución de Hemofilia A y B en los pacientes del ISSSTE



Lo anterior representa un incremento de 147 pacientes en el período de 2019 – 2023 en comparación con el aumento de 66 pacientes en el período de 2015 – 2019, que son los últimos datos disponibles.

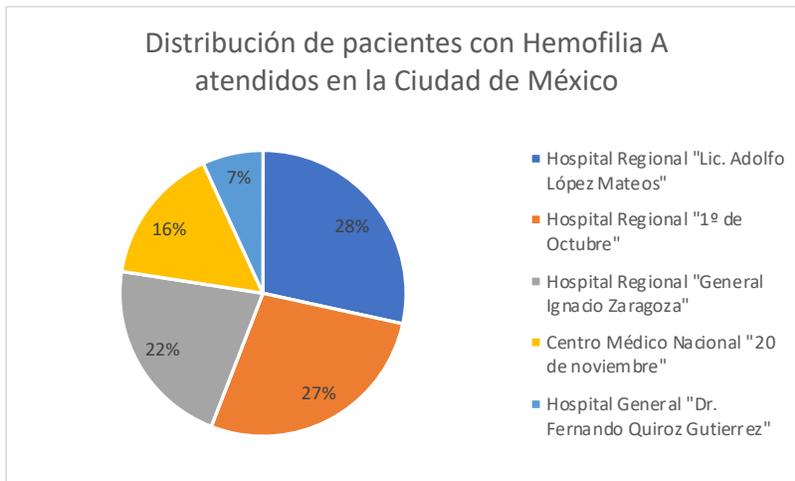
En cuanto a la **deficiencia hereditaria de factor VIII**, se cuenta con 397 pacientes, los cuales se distribuyen por estado de la siguiente manera: 2 de Aguascalientes, 5 en Baja California, 5 en Baja California Sur, 11 en Chiapas, 12 en Chihuahua, 102 en Ciudad de México, 14 en Coahuila, 3 en Colima, 11 en Durango, 10 en el Estado de México, 2 en Guanajuato, 3 en Hidalgo, 13 en Jalisco, 29 en Michoacán, 23 en Morelos, 7 de Nayarit, 12 de Nuevo León, 12 de Oaxaca, 11 de Puebla, 8 de San Luis Potosí, 20 de Sonora, 11 de Tabasco, 17 de Tamaulipas, 3 de Veracruz, 39 de Yucatán y 12 de Zacatecas (Figura 3).

**Figura 3.** Distribución por estado del número de pacientes con diagnóstico de hemofilia A atendidos en cada unidad hospitalaria del ISSSTE



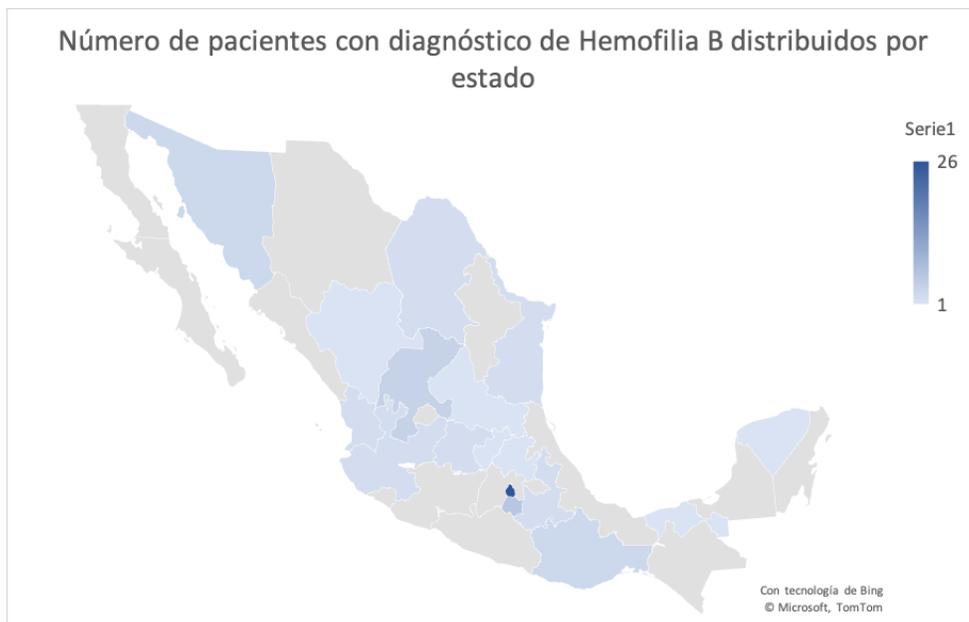
Respecto a los pacientes con hemofilia A atendidos únicamente en la Ciudad de México, se encuentra la siguiente distribución por unidad: 29 pacientes en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, 28 pacientes en el Hospital Regional “1° de Octubre”, 22 pacientes en el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”, 16 pacientes en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” y 7 pacientes en el Hospital General “Dr Fernando Quiroz Gutierrez” (Figura 4).

**Figura 4.** Distribución de los pacientes con Hemofilia A atendidos en la Ciudad de México.



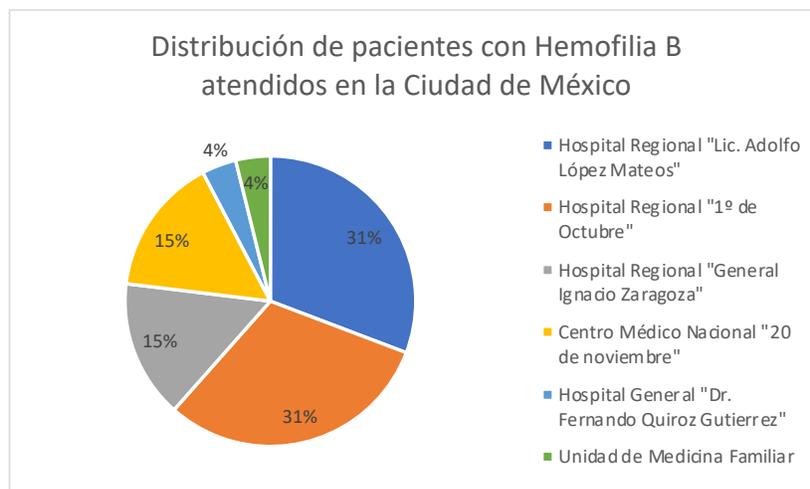
En tanto a la **deficiencia de IX**, se encontraron 60 pacientes, los cuales se distribuyen por estado de la siguiente forma: 26 son de la Ciudad de México, 2 del estado de Coahuila, 1 de Durango, 2 de Guanajuato, 1 de Hidalgo, 2 de Jalisco, 6 del estado de Morelos, 2 de Nayarit, 3 de Oaxaca, 2 de Puebla, 1 de Querétaro, 1 de San Luis Potosí, 3 de Sonora, 1 de Tabasco, 2 de Tamaulipas, 1 de Yucatán y 4 de Zacatecas (Figura 5).

**Figura 5.** Distribución por estado del número de pacientes con diagnóstico de hemofilia B atendidos en cada unidad hospitalaria del ISSSTE



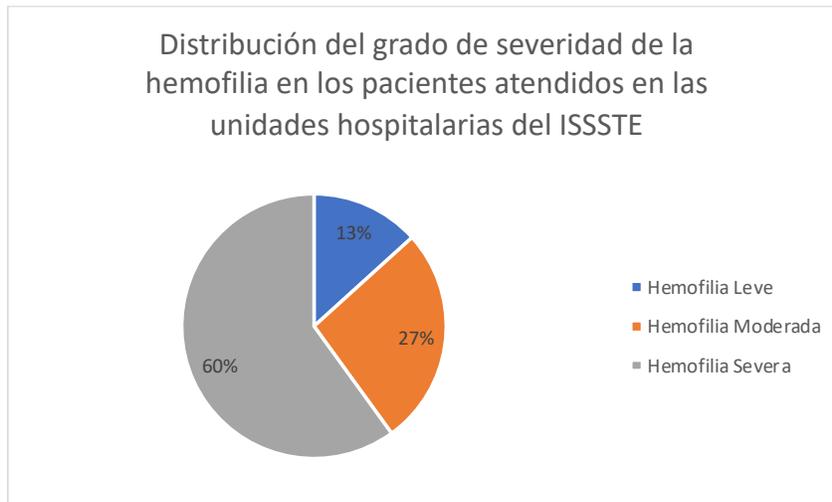
Respecto a los pacientes con diagnóstico de Hemofilia B atendidos unicamente en la Ciudad de México, la distribución por unidad, se encuentra de la siguiente forma: 8 pacientes en Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, 8 pacientes en el Hospital Regional “1° de Octubre”, 4 pacientes en el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”, 4 pacientes en hospital Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, 1 paciente en Hospital General “Dr Fernando Quiroz Gutierrez” y 1 paciente en Unidad de Medicina Familiar. (Figura 6).

**Figura 6.** Distribución de los pacientes con Hemofilia B atendidos en la Ciudad de México.



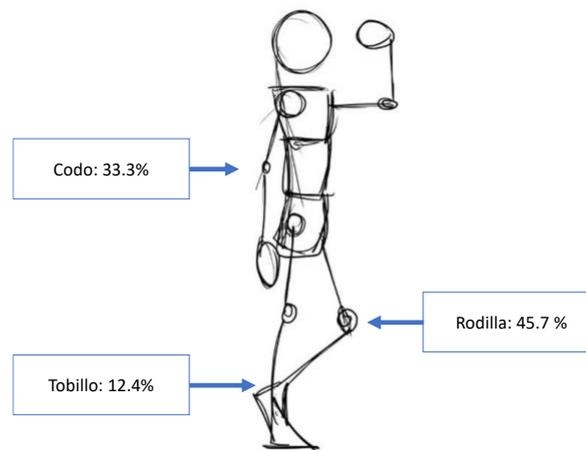
De estos pacientes la distribución de la severidad de la hemofilia se encuentra de la siguiente forma: Hemofilia leve 13%, moderada 27% y severa 60%. (Figura7)

**Figura 7.** Grado de severidad de los pacientes con Hemofilia atendidos en el ISSSTE



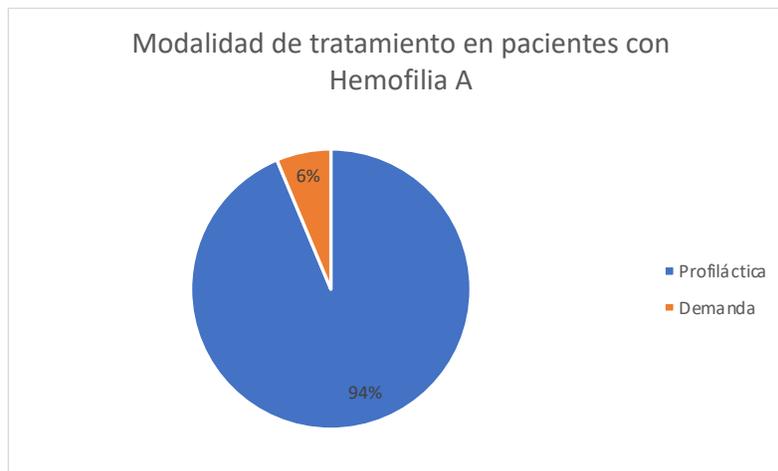
Respecto al sitio de sangrado, al diagnóstico el 66.7% presentó sangrado articular, el 22.2% muscular y 11.1% hematuria. De los pacientes con hemartrosis, las articulaciones al diagnóstico principalmente afectadas fueron, en primer lugar rodilla con 45.7 %, en segundo lugar codo con 33.3% y en tercer lugar tobillo con 12.4%; entre otras articulaciones afectadas, se encontraron: mano en 4.3% y cadera con 4.3%. (Figura 8)

**Figura 8.** Imagen que muestra los principales sitios de sangrado



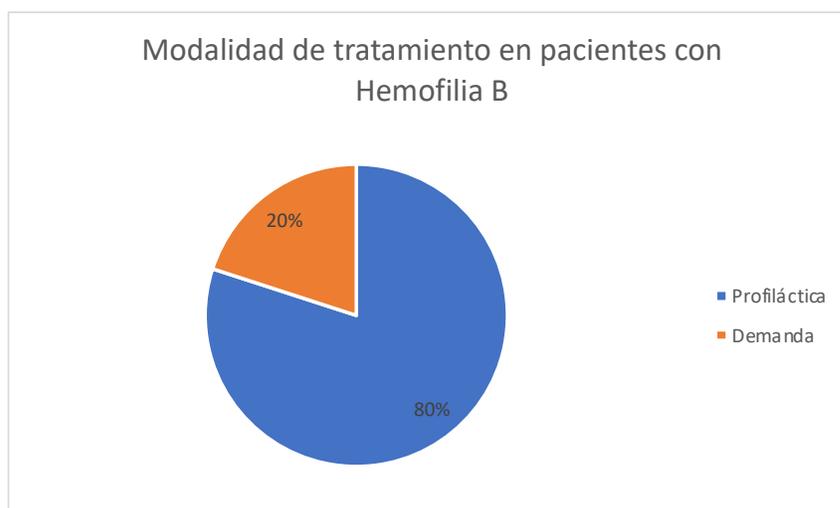
En lo que respecta a la modalidad de tratamiento de los 397 pacientes con hemofilia A, 25 pacientes se encuentran en tratamiento a demanda, lo que representa 6%, en comparación con el alto número de pacientes en tratamiento profiláctico, con hasta 372 pacientes, lo que representa el 94% de los pacientes con hemofilia A atendidos en alguna unidad del ISSSTE (Figura 9).

**Figura 9.** Modalidad de tratamiento en pacientes con diagnóstico de Hemofilia A



En lo concerniente a la modalidad de tratamiento de los 60 pacientes con Hemofilia B, 48 pacientes se encuentran en tratamiento profiláctico, lo que representa el 80% y 12 pacientes en tratamiento a demanda, equivalente al 20% de pacientes con diagnóstico de hemofilia B atendidos en alguna unidad del ISSSTE (Figura 10).

**Figura 10.** Modalidad de tratamiento en pacientes con diagnóstico de Hemofilia B



Del total de pacientes con diagnóstico con hemofilia, el 33.3 % se encuentra con profilaxis primaria, el 53.4% con profilaxis secundaria y el 13.3% con profilaxis terciaria. Es de mencionar que en el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” se encontró que en pacientes en manejo actual con esquema de profilaxis, no presentaban hemartrosis en el 66.7%

En lo que atañe a los fármacos utilizados en el ISSSTE para los pacientes con diagnóstico de Hemofilia A, el uso de ellos se distribuye de la siguiente forma: 30 con Octacog alfa ( Factor VIII recombinante ANDr) en su presentación de 250 UI y 62 en su presentación de 500 UI, 13 con Simoctocog alfa ( Factor VIII recombinante, ADNr) en su presentación de 250 UI, 20 en su presentación de 500 UI y 18 en su presentación de 1000 UI; 71 con turoctocog alfa ( Factor VIII ADN recombinante) en su presentación de 250 UI, 81 en su presentación de 500 UI y 102 en su presentación de 1000 UI. En cuanto a la dosis mensual que se surte a las distintas unidades regionales para el manejo de estos pacientes, se encuentra en un rango de 2,000 a 48,000 UI de factor VIII. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Tabla que muestra el fármaco disponible en el ISSSTE para el manejo de pacientes con hemofilia A congénita y el número de pacientes activos que se encuentran con él.

<b>Fármaco</b>	<b>Número de pacientes con el fármaco</b>
<b>Octacog alfa 250 UI</b>	30
Octacog alfa 500 UI	62
<b>Simoctocog alfa 250 UI</b>	13
Simoctocog alfa 500 UI	20
<b>Simoctocog alfa 1000 UI</b>	18
<b>Turoctocog alfa 250 UI</b>	71
<b>Turoctocog alfa 500 UI</b>	81
<b>Turoctocog alfa 1000 UI</b>	102

Respecto a los fármacos con los que se cuenta en el ISSSTE para la atención de los pacientes con diagnóstico de Hemofilia B se distribuye de la siguiente forma:, 43 con factor IX liofilizado y 15 con Nonacog alfa ( factor IX recombinante) y 2 con eptacog alfa (Factor VII recombinante). Con relación a la dosis mensual que se surte a las distintas unidades regionales para el tratamiento de los pacientes con hemofilia B, se encuentra en un rango de 1000 a 40000 UI de factor IX. (Tabla 3)

**Tabla 3.** Tabla que muestra el fármaco disponible en el ISSSTE para el manejo de pacientes con hemofilia B congénita y el número de pacientes activos que se encuentran con él.

Fármaco	Número de pacientes con el fármaco
Factor IX liofilizado	43
Nonacog alfa	15
Eptacog alfa	2

Finalmente se encuentra que en total, un 11.6% de los pacientes con diagnóstico de hemofilia congénita en el ISSSTE ha desarrollado inhibidores. De ellos, 2 pacientes con diagnóstico de deficiencia hereditaria de factor IX se encuentran actualmente en tratamiento con eptacog alfa (Factor VII recombinante).

## **DISCUSIÓN**

En cuanto al número de pacientes con hemofilia que son atendidos en las distintas unidades del ISSSTE, en la base de datos central, se encuentran registrados en total 457 pacientes con Hemofilia, más de los 20 pacientes reportados por México en el Annual Global Survey 2021 de la World Federation of Hemophilia Report. En tanto, si se toma en cuenta que el reporte de Hemofilia en México de la Federación de Hemofilia de la Republica Mexicana A.C. en 2016 tenía registrados 5,221 pacientes, los 457 pacientes del ISSSTE, representarían cerca del 8.7% de ellos, aunque ha de considerarse la diferencia de tiempo entre los estudios. (3,4)

En cuanto a la distribución de la hemofilia y en concordancia a lo reportado en el Annual Global Survey 2021, en el Reporte de Hemofilia en México y en el IMSS, la Hemofilia A representa la mayoría de los pacientes atendidos en las distintas unidades regionales del ISSSTE (87%), en comparación con el 13% que representan los pacientes con Hemofilia B. El reporte de hemofilia en México describe un 80 a 85% de casos de hemofilia A y 15 a 20% de Hemofilia B, en tanto en el Annual Global Survey se reporta hasta un 80% de hemofilia A en comparación con un aproximado 16% de casos de Hemofilia B y el resto una hemofilia de tipo no especificado. (3,4).

Respecto a la distribución por estado, como es de esperar, la mayor cantidad de pacientes atendidos en el ISSSTE, debido probablemente al mayor número de unidades hospitalarias del ISSSTE, se encuentra en la Ciudad de México y de aquí, la mayoría en los distintos Hospitales Regionales, destacando por volumen de pacientes, el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, Hospital Regional “1° de Octubre” y el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”.

En cuanto a la edad, el promedio en nuestros pacientes fue de 21 años, con el mayor porcentaje entre los 11 y 32 años; similar a lo reportado para hemofilia tanto A como B en el Annual Global Survey; el cual refiere que en pacientes diagnosticados con Hemofilia A, entre los 19 y 44 años se encuentra el mayor porcentaje de pacientes

con hasta 43%, mientras que para hemofilia B hasta en el 51% de los pacientes se encuentran en este rango de edad.(3)

En lo concerniente al grado de severidad de la enfermedad, la mayoría de los pacientes que son atendidos en las distintas unidades del ISSSTE presentan una hemofilia severa en hasta el 60%, similar a lo reportado a nivel mundial. En el Annual Global Survey se reporta una hemofilia severa del 33 al 46%, moderada del 14 al 31% y leve del 12 al 40% dependiendo del país de procedencia. (3)

De igual forma, las articulaciones más afectadas al diagnóstico, concuerdan con lo reportado a nivel global, al presentarse en rodilla, codo y tobillo. En el Reporte de Hemofilia en México, aunque no se refiere el porcentaje, se encuentra que las articulaciones más frecuentemente afectadas son tobillos, rodillas y codos como lo encontrado en el presente estudio, en tanto que articulaciones como hombros, cadera y muñecas son menos frecuentes. En este proyecto se encontró como articulaciones menos afectadas, la cadera y mano en tan sólo un 4.3%. (4)

Acerca de la modalidad de tratamiento, como es recomendado en las guías, la mayoría de los pacientes se encuentran en profilaxis con el fin disminuir el riesgo de complicaciones. Aunque se desconoce el esquema de profilaxis indicado en cada paciente, se observa una amplio rango en las unidades mensuales utilizadas entre los pacientes, por ejemplo en pacientes con Hemofilia A, se ocupa de 2,000 a 48,000 UI mensuales, en tanto que en los pacientes con Hemofilia B se encuentra un uso de factor IX de 1,000 a 40,000 UI de factor. Según la Annual Global Survey reporta un consumo promedio per capita de factor VIII de vida media estandar en 2021 de 2.992 para México. En tanto, el reporte de hemofilia en México, aunque no menciona la dosis mensual o anual, encontró que un único paciente puede llegar a consumir los recursos que consumirían hasta 5 o más pacientes con hemofilia juntos. Lo anterior es de importancia al considerar el costo y dosis de cada uno de los fármacos utilizados en los pacientes que son manejados en los hospitales del ISSSTE y su uso crónico ante la mayor esperanza de vida que presentan estos pacientes con el adecuado manejo. (3,4)

Finalmente, sobre el desarrollo de inhibidores, se encontró que hasta el 11.6% de los pacientes con hemofilia que son atendidos en alguna de las unidades del ISSSTE desarrollan inhibidores, un menor porcentaje a lo referido en otras instituciones de salud en donde se encuentra según lo encontrado en un proyecto de tesis una prevalencia de 16.9% a 30% en el caso de hemofilia A y de 3.8% a 5% en el caso de hemofilia B.(30,31)

## **CONCLUSIÓN**

El ISSSTE, es un sistema que cuenta con una población pequeña, pero importante de pacientes con diagnóstico de Hemofilia A y B cuando se compara con otros sistemas de salud disponibles en el país. La distribución entre Hemofilia A y B es similar a lo reportado a nivel global.

Estos pacientes presentan una edad, clínica similar lo descrito a nivel global y son tratados en base a lo recomendado en las guías a nivel global para disminuir el riesgo de complicaciones y mejorar la calidad de vida, lo cual representa un alto costo al sistema de esta institución.

Finalmente, este es el primer esfuerzo por reunir la información de pacientes con diagnóstico de Hemofilia A y B congénita tratados en las unidades hospitalarias del ISSSTE con el fin de realizar una descripción detallada de la epidemiología de estos pacientes, así como su tratamiento. Será importante a futuro realizar una base de datos nacional en donde se incluyan variables que permitan un análisis de los datos para lograr una mejor atención de esta población y una verdadera mejora en su calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Rider R, Garrocho-Rangel A, Márquez-Preciado R, Bolaños-Carmona MV, Islas-Ruiz S, Pozos-Guillén A. Dental Management of a Child with Incidentally Detected Hemophilia: Report of a Clinical Case. *Case Reports in Dentistry*. 2017;2017:1-5.
2. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, Saavedra-González A, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, et al. Consensus on hemophilia in Mexico. *GMM*. 9 de abril de 2021;157(91):6015.
3. World Federation of Hemophilia. Annual global survey 2019 [Internet]. Canada; [citado 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/annual-global-survey>
4. Federación de hemofilia de la República Mexicana. REPORTE SOBRE HEMOFILIA EN MÉXICO.pdf [Internet]. [citado 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.hemofilia.org.mx/files/reporte-sobre-hemofilia-mexico.pdf>
5. Onwuzurike N, Warriar I, Lusher JM. Types of bleeding seen during the first 30 months of life in children with severe haemophilia A and B. *Haemophilia*. 20 de septiembre de 2010;2(3):137-40.
6. Fischer K, Collins P, Björkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials: BLEEDING PATTERNS ON PROPHYLAXIS. *Haemophilia*. mayo de 2011;17(3):433-8.
7. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, Collins P, Cheal R, Keeling D, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. noviembre de 2009;15(6):1210-4.
8. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Michael Soucie J, Manno CS, Raffini L. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States: Intracranial Haemorrhage in Haemophilia. *British Journal of Haematology*. enero de 2011;152(2):211-6.
9. Sanchez B. (2021). Tasa anualizada de sangrado en niños con hemofilia, Manejo profiláctico con esquema canadiense en el Hospital General CMN La Raza. Tesis de especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Recurso en línea:  
<https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S>

7GG1TA5PE1176XE9GNT-30112?func=full-set-set&set\_number=503302&set\_entry=000001&format=999

10. Varela J. (2018) Incidencia de Hemartrosis en pacientes con Hemofilia A Grave en profilaxis secundaria y terciaria en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza. Tesis de especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Recurso en línea. [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-00616?func=find-b&local\\_base=TES01&request=Incidencia+de+Hemartrosis+en+pacientes+con+Hemofilia+A+Grave+en+profilaxis+secundaria+y+terciaria+en+el+Hospital+G+eneral+Dr.+Gaudencio+González+Garza+del+Centro+Médico+Nacional+La+Raza&find\\_code=WRD&adjacent=N&filter\\_code\\_2=WYR&filter\\_request\\_2=&filter\\_code\\_3=WYR&filter\\_request\\_3=](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-00616?func=find-b&local_base=TES01&request=Incidencia+de+Hemartrosis+en+pacientes+con+Hemofilia+A+Grave+en+profilaxis+secundaria+y+terciaria+en+el+Hospital+G+eneral+Dr.+Gaudencio+González+Garza+del+Centro+Médico+Nacional+La+Raza&find_code=WRD&adjacent=N&filter_code_2=WYR&filter_request_2=&filter_code_3=WYR&filter_request_3=).
11. Sanchez B. (2017). Estado articular en pacientes con diagnóstico de hemofilia tipo A y B atendidos en la clínica de Hemofilia del CMN La Raza. Tesis de especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Recurso en línea: [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-15139?func=find-b&local\\_base=TES01&request=Estado+articular+en+pacientes+con+diagnóstico+de+hemofilia+tipo+A+y+B+atendidos+en+la+clínica+de+Hemofilia+del+CMN+La+Raza&find\\_code=WRD&adjacent=N&filter\\_code\\_2=WYR&filter\\_request\\_2=&filter\\_code\\_3=WYR&filter\\_request\\_3=](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-15139?func=find-b&local_base=TES01&request=Estado+articular+en+pacientes+con+diagnóstico+de+hemofilia+tipo+A+y+B+atendidos+en+la+clínica+de+Hemofilia+del+CMN+La+Raza&find_code=WRD&adjacent=N&filter_code_2=WYR&filter_request_2=&filter_code_3=WYR&filter_request_3=)
12. Domínguez K. (2016). Comportamiento de los eventos hemorrágicos en pacientes con hemofilia A y b con porcentaje de actividad del factor menor al 2% con profilaxis primaria escalonada. Tesis de especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Recurso en línea: [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-05067?func=find-b&local\\_base=TES01&request=Comportamiento+de+los+eventos+hemorrágicos+en+pacientes+con+hemofilia+A+y+b+con+porcentaje+de+actividad+del+factor+menor&find\\_code=WRD&adjacent=N&filter\\_code\\_2=WYR&filter\\_request\\_2=&filter\\_code\\_3=WYR&filter\\_request\\_3=](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-05067?func=find-b&local_base=TES01&request=Comportamiento+de+los+eventos+hemorrágicos+en+pacientes+con+hemofilia+A+y+b+con+porcentaje+de+actividad+del+factor+menor&find_code=WRD&adjacent=N&filter_code_2=WYR&filter_request_2=&filter_code_3=WYR&filter_request_3=)
13. Valle I. (2018). Hemorragia intracraneal en pacientes pediátricos con hemofilia en el Instituto Nacional de Pediatría. Tesis de especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Recurso en línea: [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-14631?func=find-b&local\\_base=TES01&request=Hemorragia+intracraneal+en+pacientes+pediátricos+con+hemofilia+en+el+Instituto+Nacional+de+Pediatría.&find\\_code=WRD&adjacent=N&filter\\_code\\_2=WYR&filter\\_request\\_2=&filter\\_code\\_3=WYR&filter\\_request\\_3=](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-14631?func=find-b&local_base=TES01&request=Hemorragia+intracraneal+en+pacientes+pediátricos+con+hemofilia+en+el+Instituto+Nacional+de+Pediatría.&find_code=WRD&adjacent=N&filter_code_2=WYR&filter_request_2=&filter_code_3=WYR&filter_request_3=)

14. Estolano MA. (2016). Características del sangrado al diagnóstico y evolución de los pacientes con hemofilia del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tesis de especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Recurso en línea.  
[https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-07639?func=find-b&local\\_base=TES01&request=Características+del+sangrado+al+diagnóstico+y+evolución+de+los+pacientes+con+hemofilia+del+Hospital+Infantil+de+México+Federico+Gómez&find\\_code=WRD&adjacent=N&filter\\_code\\_2=WYR&filter\\_request\\_2=&filter\\_code\\_3=WYR&filter\\_request\\_3=](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-07639?func=find-b&local_base=TES01&request=Características+del+sangrado+al+diagnóstico+y+evolución+de+los+pacientes+con+hemofilia+del+Hospital+Infantil+de+México+Federico+Gómez&find_code=WRD&adjacent=N&filter_code_2=WYR&filter_request_2=&filter_code_3=WYR&filter_request_3=)
15. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. enero de 2013;19(1):e1-47.
16. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet*. julio de 2016;388(10040):187-97.
17. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: In Review. *Pediatrics in Review*. 1 de julio de 2013;34(7):289-95.
18. Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019 Jun;17(6):344-351. PMID: 31437138.
19. Bianchi A. THE SAFETY OF PLASMA- DERIVED VERSUS RECOMBINANT CONCENTRATES.pdf [Internet]. 2004. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1267.pdf>
20. Mijares ME. Tratamiento profiláctico en la hemofilia en países de la región Latinoamericana. Un reporte del Grupo Latinoamericano para el Impulso del Tratamiento de la Hemofilia (GLAITH)..pdf [Internet]. Investigación clínica; 2015 [citado 6 de septiembre de 2021]. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332015000300004](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000300004)
21. Ghosh K. Management of haemophilia and its complications in developing countries. *Clin Lab Haematol*. agosto de 2004;26(4):243-51.
22. Evatt BL. Demographics of Hemophilia in Developing Countries. *Semin Thromb Hemost*. diciembre de 2005;31(05):489-94.
23. Evatt BL. Observations from *Global Survey 2001* : an emerging database for progress: OBSERVATIONS FROM GLOBAL SURVEY 2001. *Haemophilia*. marzo de 2002;8(2):153-6.
24. Di Minno M, Ambrosino P, Franchini M, Coppola A, Di Minno G. Arthropathy in Patients with Moderate Hemophilia A: A Systematic Review of the Literature. *Semin Thromb Hemost*. 10 de septiembre de 2013;39(07):723-31.

25. Ghosh K, Shankarkumar U, Shetty S, Mohanty D. Chronic synovitis and HLA B27 in patients with severe haemophilia. *The Lancet*. marzo de 2003;361(9361):933-4.
26. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, de Kleijn P, Hilliard P, Peters M, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. enero de 2019;25(1):e1-10.
27. Magallón M, Monteagudo J, Altisent C, Ibáñez A, Rodríguez-Pérez A, Riba J, et al. Hemophilic pseudotumor: Multicenter experience over 25-year period. *Am J Hematol*. febrero de 1994;45(2):103-8.
28. Ghosh K, Shetty S, Kulkarni B, Nair S, Pawar A, Khare A, et al. Development of inhibitors in patients with haemophilia from India: INHIBITORS IN INDIAN HAEMOPHILIACS. *Haemophilia*. 1 de mayo de 2001;7(3):273-8.
29. Carcao M, Goudemand J. INHIBITORS IN HEMOPHILIA: A PRIMER. (2018). (Internet). Canada; (Citado 30 de agosto 2021). Disponible en: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1122.pdf>
30. Bastounis E. General surgery in haemophiliac patients. *Postgraduate Medical Journal*. 1 de agosto de 2000;76(898):494-5.
31. Estolano M. (2021) 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. Tesis de especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Recurso en línea: [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-16836?func=find-b&local\\_base=TES01&request=Prevalencia+de+inhibidores+en+pacientes+con+hemofilia+A+y+B+&find\\_code=WRD&adjacent=N&filter\\_code\\_2=WYR&filter\\_request\\_2=&filter\\_code\\_3=WYR&filter\\_request\\_3=](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-16836?func=find-b&local_base=TES01&request=Prevalencia+de+inhibidores+en+pacientes+con+hemofilia+A+y+B+&find_code=WRD&adjacent=N&filter_code_2=WYR&filter_request_2=&filter_code_3=WYR&filter_request_3=)
32. Sánchez B. (2018). Reducción de los eventos de Hemartrosis con agentes puente en profilaxis en los pacientes pediátricos con hemofilia grave e inhibidor de alta respuesta en el Hospital General CMN la Raza. Tesis de especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Recurso en línea: [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-17325?func=find-b&local\\_base=TES01&request=Reducción+de+los+eventos+de+Hemartrosis+con+agentes+puente+en+profilaxis+en+los+pacientes+pediátricos+con&find\\_code=WRD&adjacent=N&filter\\_code\\_2=WYR&filter\\_request\\_2=&filter\\_code\\_3=WYR&filter\\_request\\_3=](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MAMD1H2BHYKIBIRPQ7MDU1RUS3RGF1S7GG1TA5PE1176XE9GNT-17325?func=find-b&local_base=TES01&request=Reducción+de+los+eventos+de+Hemartrosis+con+agentes+puente+en+profilaxis+en+los+pacientes+pediátricos+con&find_code=WRD&adjacent=N&filter_code_2=WYR&filter_request_2=&filter_code_3=WYR&filter_request_3=)
33. Secretaria de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos..pdf

[Internet]. NOM-253-SSA1-2012. Disponible en:  
<http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4917/salud3a/salud3a.html>

34. Adewuyi JO, Coutts AM, Levy L, Lloyd SE. Haemophilia care in Zimbabwe. *Cent Afr J Med.* mayo de 1996;42(5):153-6.
35. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Brooker M, Evatt B, Iorio A, Makris M, et al. The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999-2018. :10.
36. Tonbary YA, Elashry R, Zaki Mel S. Descriptive epidemiology of hemophilia and other coagulation disorders in mansoura, egypt: retrospective analysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2010 Aug 13;2(3):e2010025. doi: 10.4084/MJHID.2010.025. PMID: 21415978; PMCID: PMC3033150.
37. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* agosto de 2020;26(S6):1-158.