



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
IZTACALA

**ANALISIS DE LA DISTRIBUCION Y CARACTERIZACION
DE LOS CASOS DE HEMOFILIA A REGISTRADOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA ENTRE 1971 Y 1987**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

LICENCIADO EN BIOLOGIA

P R E S E N T A :

PATRICIA GONZALEZ MOLINA



México, D. F.

1990



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.

A mis Padres:

Por ser fuente constante
de cariño y aliento.
Un pequeño tributo por el
honor de ser lo que soy
gracias a Ustedes.

A mis Hermanos:

Gustavo, Carolina,
Victor, David y José
Angel y a mi sobrina
Lourdes; gracias por
apoyarme todo el tiem
po y saber que esta--
mos juntos.

A la P. de M. en C. Laura Castañeda Partida gracias por el tiempo y paciencia dedicados durante la dirección de esta Tesis y por ser una linda amiga.

Al M. en C. Juan Rivera Cázares por sus - oportunos consejos y su invaluable amistad.

A las Biol. Ely, Vero y Norma por su grata compañía y amistad a lo largo de la carrera y por saber que cuento con Ustedes.

Al Ing. Juan M. Andrade por tu paciente - cariño.

A mis compañeros Eva, Ofelia, Gustavo y Arturo.

Gracias por sus valiosas sugerencias y correcciones a los sinodales:

Biol. Angel Durán

Biol. Diego Arenas

M. C. Eduardo Barrera

M. en C. Diodoro Granados

Gracias a la Dra. Consuelo García Andrade Jefe del Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de Salubridad y Asistencia; así como a los Sres. Sergio González y Roberto por las facilidades otorgadas en la captura de datos indispensables para la elaboración de este trabajo.

Gracias al Dr. José Luis Márquez, Jefe del Banco de Sangre del Hospital Infantil Federico Gómez y Secretario de la Asociación Mexicana de Hemofilia por los valiosos datos aportados para la implementación de este trabajo.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
CARACTERIZACION DE LA ENFERMEDAD	3
ANTECEDENTES	14
IMPORTANCIA DEL ESTUDIO	25
MARCO TEORICO	27
UBICACION DE LA ZONA DE ESTUDIO	35
OBJETIVOS	36
METODOLOGIA	37
RESULTADOS	41
DISCUSION	76
CONCLUSIONES	84
APENDICE DE CALCULOS	86
APENDICE # 1	90
APENDICE # 2	93
BIBLIOGRAFIA	94

R E S U M E N

A partir de los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Pediatría, se caracterizaron los casos de HA registrados por esta institución de los cuales se determinó su distribución geográfica, la edad a la que más frecuentemente se detectaron los afectados, que fue de 1 año y las frecuencias de sus grupos sanguíneos ABO y Rh.

Así mismo se caracterizaron dichos registros respecto a las variantes presentadas por las familias de los afectados así como respecto a la edad de los padres de los mismos.

Por otra parte se determinó la incidencia de HA en el INP que fue de 1 de cada 962 varones hospitalizados en el período comprendido entre 1974 y 1987.

De la misma forma se calculó la proporción de afectados y portadoras para el país que fue de 1 : 25 000 y 1 : 12 500 respectivamente.

Basados en el cálculo anterior se elaboraron proyecciones del número de afectados y portadoras esperados en el país para los años 1988, 1990, 2000 y 2010, así como su distribución geográfica.

I N T R O D U C C I O N

Cada ser humano tiene decenas de miles de genes; cada gen es una pequeña porción de las largas cadenas de ADN contenidas en sus células. Cuando este ADN se replica, y es transmitido a la generación siguiente a través de las células reproductoras, existe una cierta probabilidad de que uno o más genes hayan mutado. Es decir, que se hayan alterado de manera tal que el enzima u otra proteína específica por ellos, resulte cambiada. A lo largo de un período de tiempo y a medida que cada generación da lugar a la siguiente, estas mutaciones se acumulan en el acervo genético de todos los miembros de la especie que viven en un momento dado.

Algunas mutaciones son beneficiosas, es decir, el individuo en que se expresan es más capaz de adaptarse a un conjunto de determinadas circunstancias ambientales. Sin embargo la gran mayoría de las mutaciones son perjudiciales o incluso letales para el individuo en que se expresan. (Wills 41)

Estas mutaciones son también llamadas anomalías congénitas muchas de las cuales tienen patrones de herencia bien

determinados.

Si todas las anomalías congénitas se consideraran como parte de la carga genética, entonces aproximadamente 79 de cada 1000 individuos nacidos vivos tendrían identificado al gún desorden genético aproximadamente antes de los 25 años de edad, según un estudio realizado con los nacidos en una colonia canadiense. (Beird, 6)

Debido a la gran reducción de la mortalidad infantil - producida por infecciones, la proporción de muertes en edad pediátrica atribuibles a causas genéticas ha aumentado considerablemente; como ejemplo puede observarse el siguiente cuadro que describe la dinámica de las enfermedades genéti cas en una población europea:

Etiología genética	En recién nacidos (%)	En muertes en la infancia (%)	En admisiones hospitalarias (%)
Monogénicas	1	8.5	6.5
Cromosómicas	0.5	2.5	0.5
Multifactoriales	1.5-3	20	
Otros defectos - del nacimiento	1-2	10	15-20
Total	4-6	40	22-27

(Tomado de Rudolph, 35)

Dentro de los trastornos genéticos de origen monogénico, se encuentran algunas enfermedades de tipo sanguíneo. - Uno de dichos padecimientos conocido desde la antigüedad es la HEMOFILIA en el sentido genérico.

Las hemofilias son enfermedades hemorrágicas hereditarias en las cuales los pacientes carecen de una de las proteínas plasmáticas necesarias para el proceso de coagulación sanguínea. (Bello, 10)

De acuerdo a lo anterior, y a la forma heredable del gen, se pueden distinguir los siguientes tipos:

Padecimiento	Tipo	Gen Heredable	Factor Deficiente
Hemofilia	A	Recesivo Ligado al Sexo (RLX)	VIII
Hemofilia	B	Recesivo Ligado al Sexo (RLX)	IX
Hemofilia	C	Autosómico Recesivo (AR)	XI
Pseudohe- mofilia		Autosómico Domi- nante (AD)	VIII ⁺

+ se acom-
paña con
fragilidad
capilar.

La Hemofilia tipo A (HA), también llamada clásica, es causada por la deficiencia en la actividad procoagulante de la globulina antihemofílica, el Factor VIII (FVIII) también llamado Factor Antihemofílico (AHF). (Thor, 39)

Esta molécula está compuesta por dos partes: VIII RA_g

la parte larga acarreadora y VIII CAg la parte pequeña que controla la actividad procoagulante, la síntesis y actividad de la molécula se cree regulada por cinco pequeños pares de genes, así mismo Graham (19) propone que alguna mutación en estos genes produce la enfermedad de Von Willebran o Pseudohemofilia.

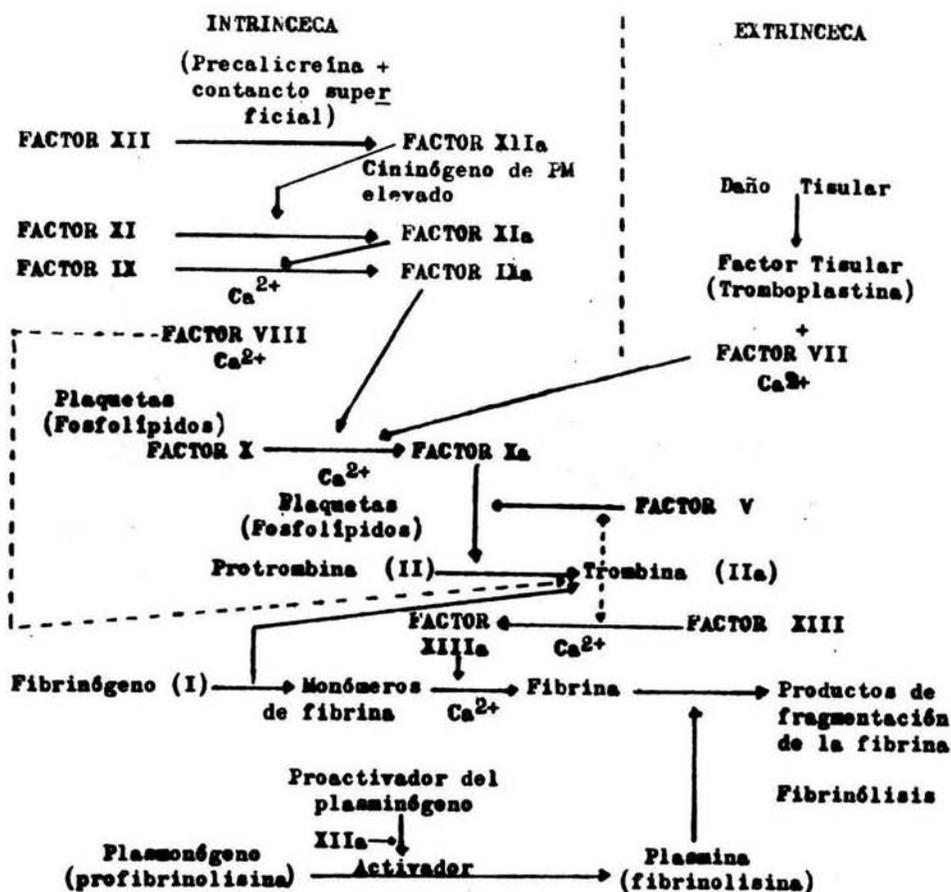
La globulina antihemofílica proporciona un componente cítrico en el sistema de coagulación y es al mismo tiempo necesaria para que las plaquetas se adhieran a la pared de un vaso lesionado. (Picazo, 31) Ver esquema # 1

La proteína madura consiste de 2322 aminoácidos, sirve como un cofactor para la activación del FIX y es estabilizado por el factor de Von Willebran. (Gitschier, 17)

El gen que codifica para el FVIII está situado en la punta del brazo largo del cromosoma X. Este consta de -- 186000 pares de bases y constituye aproximadamente el 0.1% del cromosoma X. El gen completo consiste de aproximadamente 9 kilobases de exon y 177 de intron. Algunos estudios recientes han confirmado que el FVIII se produce en hígado. Wion et al. confirman que hay un múltiple potencial de sitios para la formación del FVIII que son hígado, bazo, riñón y linfocitos.

La vida media del factor después de una transfusión - en individuos normales o pacientes con hemofilia es de 8 a 12 horas. (White, 40)

En la forma grave del padecimiento, en la que existen hemorragias articulares y deformación de las mismas, la concentración de FVIII es inferior al 1%. Los pacientes con concentraciones mayores del 10% ofrecen serias difi--



Esquema # 1

Simplificación de la coagulación sanguínea (esquema de la cascada enzimática). Aparentemente casi todos los factores de coagulación existen como proenzimas inactivas (números romanos), los que al activarse - (números romanos con una a) sirven para activar a su vez a la proenzima siguiente. (Tomado de Krupp - 1986).

facultades para el diagnóstico y aún más con concentraciones entre 15% y 30% . (Mapaport, 33)

La hemofilia es el más común de los trastornos genéticos de los factores de coagulación ocurriendo en 1 de cada 10000 hombres en poblaciones europeas, mientras que para la hemofilia B es sólo 1/6 respecto a A y para C aún menos frecuente que para B. (Thor, 39; Carter, 11)

En países occidentales su frecuencia es de 7 a 10 en 100000 para HA y 1 en 100000 para HB. Esta es muy rara entre los Chinos y Negros. (Awidi, 5)

En México, la Asociación Mexicana de Hemofilia calcula que la incidencia de HA en el país es de 1 en 50000 habitantes. (Márquez, com. pers.)

Las hemofilias A y B son fácilmente diferenciables - mediante pruebas de laboratorio más específicas. Alrededor del 85% de los hemofílicos presentan déficit de FVIII y - aproximadamente el 15% restante de FIX.

Puesto que la hemorragia se trata con concentrados - del plasma que contienen FVIII o IX, pero no ambos, es preciso establecer sin lugar a dudas cuando un enfermo hemofílico presenta déficit de uno u otro factor.

Es interesante que si bien ni el FVIII ni el FIX cruzan la barrera placentaria, el niño suele nacer sin grandes equimosis ni cefalohematomas y es rara la hemorragia - de cordón umbilical. El primer episodio de hemorragia grave ocurre antes de los 18 meses de edad en más del 75% de los niños gravemente afectados. (Mapaport, 33)

En los casos leves de la enfermedad no ocurren hemo--

rragias espontáneas, pero puede producirse una hemorragia - exanguinante después de una lesión o acto quirúrgico. En - los casos graves, los episodios espontáneos de sangrado recu - rrente son característicos y coinciden con deformación arti - cular crónica. Por el defecto de la etapa de mantenimiento de la hemostasia, con frecuencia se producen moretones, equi - mosis y hematomas subcutáneos o intramusculares. (Thor, 39)

Los grandes hematomas pueden acompañarse de fiebre, ane - mia e hiperbilirrubinemia. la hemorragia después de la extrac - ciones dentales es un problema muy frecuente. También es - común que ocurra sangrado en las superficies mucosas. La he - morragia es potencialmente mortal debido a la presión local cuando es intracraneal, lingual, laríngea, pericárdica o pleu - ral.

Los paciente hemofílicos, así como otros enfermos con - condiciones hemorrágicas hereditarias, tienen alto riesgo de desarrollar algunas de las complicaciones de la transfusión múltiple como la hepatitis postransfusional, paludismo y el recientemente descubierto Síndrome de InmunoDeficiencia Ad - quirida (SIDA), transmitidos por la sangre trasfundida. -- (Bello, 10; Daniels, 13)

El desarrollo de SIDA en hemofílicos en Estados Unidos, se señaló en 1982 y para 1986 había ya en ese país un total de 240 hemofílicos víctimas del virus de una población de - 20 000 afectados. En Gran Bretaña sólo 25 de un de un total 4 500 hemofílicos habían desarrollado el síndrome.

El tratamiento que reciben los hemofílicos tiene como - fin restituir los factores de coagulación. Los materiales - disponibles con éste propósito son los concentrados criopre-

sipitados y liofilizados. El criopresipitado se elabora mediante el deshielo lento del plasma congelado (4°C) que deja un residuo rico en FVIII. El concentrado liofilizado deriva de unos 2 000 a 5 000 diferentes donadores, en tanto que el criopresipitado proviene de unos 20 donadores. En consecuencia, una persona con hemofilia debe exponerse a decenas de millares de donadores cada año. Si uno de ellos es portador de SIDA, puede transmitirse en la sangre donada éste agente. Como resultado los hemofílicos tienen mucho mayor riesgo de contraer el virus que los receptores de otras transfusiones de sangre que se relacionan con relativamente pocos donadores. El SIDA es hoy en día la complicación más importante del tratamiento de la hemofilia. (Daniels, 13)

Dado que la hemofilia es una enfermedad de origen genético, no es curable sólo se pueden tratar los efectos colaterales de la misma. El gen que codifica para la HA se transmite con un patrón RLX donde la mujer es portadora del carácter pero normalmente no presenta signos ni síntomas del padecimiento, por el carácter recesivo de éste; en tanto que el hombre, que hereda el gen de la enfermedad la padecerá. (Picazo, 31; Studolph, 35)

Los heterócigos femeninos (portadoras), transmiten el padecimiento a la mitad de sus hijos y el gen a la mitad de sus hijas, la cuantificación de la actividad coagulante del FVIII no puede establecer con certeza si la hermana de un varón hemofílico es portadora o normal. Cuando se mide la actividad coagulante como la actividad antigénica del FVIII, es posible encontrar al 30% de las portadoras con un nivel de confianza del 99% , y al 50% de portadoras con un nivel -

de confianza del 95%.

En el 30% de los casos de hemofilia no es posible encontrar una historia familiar del padecimiento. (Thor, 39)

DIAGNOSTICO

Manifestaciones de Laboratorio.-

Pruebas selectivas: La combinación de los resultados de las pruebas selectivas de la hemofilia es la siguiente:

Individuo enfermo: Basta el resultado anómalo del tiempo de tromboplastina parcial, por el defecto de las reacciones de coagulación intrínseca.

Si el paciente es varón con antecedentes de hemorragias externas y en las articulaciones durante toda la vida, el diagnóstico presuntivo es el déficit de los factores de coagulación VIII ó IX.

Cuando se trate de una enferma con historia de hemorragias excesivas se sospechará que es portadora del padecimiento con un nivel extraordinariamente bajo de alguno de los factores.

Pruebas de especificidad: Algunos laboratorios han puesto a punto ensayos cuantitativos de una sola operación para los factores VIII ó IX, que se basa en la capacidad de una dilución dada de plasma de prueba para corregir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial que presenta el plasma deficitario en el factor VIII ó IX.

Cuando no puedan efectuarse tales ensayos cualitativos, el mejor modo de establecer el diagnóstico consiste en pruebas de corrección cruzada cualitativa con plasmas afectados con certeza de HA. Por ejemplo, si una mezcla a partes igua

les con el plasma del paciente reduce notablemente el tiempo de tromboplastina parcial de un plasma afectado según consta de HB pero no reduce el tiempo de tromboplastina parcial de un plasma de HA, el paciente presentará HA.

Si no se dispone de plasma de prototipo conocido, hay - que recurrir a experiencias de corrección con reactivos preparados a partir de sangre sana. El plasma oxalatado absorbido con sulfato de vario contiene FVIII pero no IX. El suero envejecido contiene IX pero el VIII ha perdido su actividad. Por consiguiente una dilución de plasma absorbido reducirá la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial - del plasma de hemofílico A.

En el estudio de las poblaciones de portadoras de HA se encuentra que los niveles medios de FVIII son aproximadamente del 50%. No obstante, como era de esperarse, por la inactivación al azar de un cromosoma X en las mujeres, la gama es amplia y se superpone parcialmente a la escala normal. De diversos estudios estadísticos resulta:

- 1.- La hermana de un hemofílico con nivel de FVIII del 60% o inferior tiene 90% de probabilidades de ser portadora.
- 2.- La hermana de un hemofílico con nivel de FVIII del 100% o superior tiene 80% de probabilidades de ser normal por la confusión sobrepuesta de la escala de portadoras con sanas. (Rapaport, 33)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hemofilia en ésta época, es relativamente fácil, para ello se emplea la transfusión intravenosa de concentrados obtenidos de plasma humano que temporalmente reemplazan el factor faltante en la sangre y vuelve normal su coagulación. Estas transfusiones cohiben los sangrados que inician pero como el factor coagulante es gradualmente eliminado de la circulación sanguínea, un enfermo puede tener necesidad de varias transfusiones cuando la hemorragia afecta regiones amplias o de gran importancia funcional para el cuerpo humano.

El hemofílico no sangra a borbotones, esta idea es un viejo mito, lo que sucede es que él sangra interna, lenta y continuamente, casi siempre en una articulación.

El tratamiento para controlar la hemorragia debe hacerse lo más pronto posible, antes de que entre más sangre al espacio de la articulación; cuando sólo ha entrado una cantidad pequeña, la sangre es rápidamente reabsorbida y la actividad normal de la articulación puede recuperarse. Si el tratamiento se retrasa, entra más sangre a la articulación lo que causa más dolor y requiere más tiempo para la reabsorción y recuperación de la actividad de la misma.

El dinero es un problema que atañe a casi todas las familias de hemofílicos porque la terapia con transdusiones es muy cara. (AMH, 3)

CUIDADOS PREVENTIVOS

Las primeras manifestaciones de la hemofilia sobrevienen cuando el niño aprende a caminar. Cuando esto sucede es recomendable que lo haga lejos de las esquinas de los muebles o sin muebles. Cuando se juega con el o al salir a la calle

debe evitarse jalarlo bruscamente de los brazos. Es preferible acostarlo en una cama baja sin barrotes metálicos ni barras. En la mesa no debe manipular objetos cortantes o puntiagudos. Deben evitarse alimentos que puedan producir escoriaciones en la boca. En la escuela no debe estar expuesto a juegos bruscos; debe estar dispensado de asistir a los juegos de grupo y a la gimnasia. Debe evitar estar demasiado tiempo parado o realizar caminatas muy rápidas o largas. No debe asistir a campamentos de recreo infantil a menos que se prevean ciertas condiciones especiales para él. El alpinismo queda prohibido.

El joven hemofílico será orientado hacia una profesión sedentaria.

El hemofílico adulto usará de preferencia una rasuradora eléctrica. Llevará anteojos de vidrio irrompibles y armazón sólida, utilizará cepillo de dientes de cerdas blandas.

La actividad física del enfermo debe ser adaptada a cada caso particular; la frecuencia de accidentes, su tipo y su importancia varía de una persona a otra. Los deportes -- que implican choques violentos, caídas, movimientos bruscos son peligrosos para todo afectado.

Es aconsejable vacunar al niño contra el tétano, la difteria, tosferina y poliomielitis por inyecciones subcutáneas hechas con agujas finas en el lado externo del brazo. El punto de inyección puede ser comprimido eficazmente contra el planeo óseo. Fuera de éstas circunstancias particulares, no debe recibir inyecciones subcutáneas ni intramusculares. Los medicamentos que contienen ácido acetil-salicílico no deben emplearse. Para las extracciones dentales, se requieren

cuidados especiales y el internamiento en un servicio hospitalario para que sea vigilado simultáneamente por el dentista y el hematólogo.

El hemofílico no debe ser operado bajo ninguna circunstancia, es decir, ni aún en el caso de que se piense que la operación será leve (resección de adenoides, amígdalas, etc.) En el caso de que se juzgue indispensable una operación, ésta no podrá realizarse si no es en un centro hospitalario especializado, que cuente con un servicio de hematología. (AMH, 4)

CONDUCTA

El niño hemofílico puede presentar conducta inquieta con mayor frecuencia que el niño sano. La inquietud puede afectar también su aprendizaje en la escuela y pueden estar también otras funciones alteradas tales como el lenguaje, el oído, etc., que por sí sólo representan un obstáculo para su desarrollo normal. Puede presentar problemas perceptivos que se ponen de manifiesto por dificultades para el uso de mano derecha-izquierda, también por dificultad para coordinar movimientos finos cuando trata de reproducir imágenes etc.. Todos estos problemas requieren de la valoración del especialista y en algunos casos entrenamiento en centros especiales. (AMH, 4)

A N T E C E D E N T E S

Desde Haldane (1935) se ha tomado muy en cuenta la exigtencia de la hemofilia, notándose la probable influencia de alelomorfismo, es decir, fases intermedias del padecimiento que van desde muy severas hasta inadvertibles a causa de diferentes formas del gen que codifica para la enfermedad. (Stevenson, 37)

Esta hipótesis fue extendida por Graham, Mc Lendon y - Brinkous (1935) y Brinkous et al. (1954) para cubrir el am-plio rango de variación del nivel del FVIII observado en personas normales. Ellos postularon una serie de alelos localizados en el cromosoma X donde la hemofilia se manifiesta como un efecto de umbral debido a la presencia de un gen anormal en la serie alélica normal.

En 1959 Pitney y Arnold argumentan que la hipótesis anterior implica diferentes valores en los niveles del FVIII - en hombres y mujeres normales y valores similares en hombres normales y mujeres portadoras, lo cual sugiere un efecto do-sificado. Este argumento fue menos convincente con la elucidación de compensación dosificada, el efecto Lyon y en particular el desarrollo análogo de los niveles de G6PD en hombres deficientes, mujeres heterócigas y normales; el gen para dicha deficiencia fue situado en un locus muy próximo al de la hemofilia en el cromosoma X. Pero la hipótesis de una serie alélica ligada a X fue convincentemente proporcionada por los datos de Kerr (1965) en individuos normales. En particular él obtiene correlaciones similares para los pares padre/hijo

y madre/hijo. Secundariamente observó que no hubo bimodalidad en la distribución del FVIII entre hermanos normales en tanto que éste puede ser observado en la segregación de los cromosomas maternos X.

Graham (1959) modifica el concepto de una serie de alelos portados en X y sugiere un control del nivel del FVIII - como un ligamiento a X y un menor ligamiento a un locus autosómico. Esta sugerencia ha sido amplificada con modelos teóricos, en una serie de documentos (Graham, Barrow y Roberts, 1965) basados en una serie de datos de síntesis de proteínas.

La propuesta más reciente es que el FVIII es un polímero formado por lo menos de dos cadenas polipeptídicas, una de las cuales está controlada por un gen estructural en el cromosoma X y otra por un par de genes en autosomas homólogos. Mutaciones en el cromosoma X resulta como deficiencia del FVIII (hemofilia) y en el locus autosómico como enfermedad de Von Willebrand. Dregfus (1969) sugiere que hay un inductor en la síntesis del FVIII que se ha perdido y produce desorden en la coagulación en la enfermedad de Von Willebrand.

Todos estos modelos son similares únicamente en que el control genético del FVIII en nivel normal, está dado por unos pocos genes mayores, los cuales influencian la proporción de síntesis del factor y en todos parece haber un control multigénico.

Pitney y Arnold (1959) sugieren que la distribución similar observada en hombres y mujeres normales puede ser explicada en la hipótesis de la concentración de AHF en plasma dado que en individuos normales está bajo el control de genes autosómicos, y en efecto, el descubrimiento de una mutación autosómica que influencia el nivel del factor confirma algún

efecto autosomal. Así mismo manifiestan que la situación del gen de la hemofilia clásica en el cromosoma X implica que en éste ambos interfieren con la expresión de los genes autosómicos o que son éstos mismos responsables de la producción de un inhibidor o destructor de la AHF plasmática. Evidencias posteriores se encontraron en estudios del nivel del FVIII en miembros de familias normales (Pitney et al. 1962; Kerr et al. 1965 y 1966) para encontrar un aditivo no genético de variabilidad.

Ambos estudios están de acuerdo en un número de puntos: variación en el nivel del FVIII entre esposo y esposa similar a la variación entre padres de diferentes familias; ambos padres contribuyen aproximadamente igual a los niveles del FVIII en sus hijos; la variación es menor entre familiares que entre niños de diferentes familias.

El coeficiente de correlación producto-momento, en el estudio de Kerr, en individuos normales familiares son todos positivos y moderadamente altos. Estas observaciones juntas sugieren la influencia de una serie de genes autosómicos. Pero los coeficientes de correlación de Kerr son más bajos que los esperados en una hipótesis que incluya genes autosómicos. Por otra parte, un bajo coeficiente de correlación positivo fue observado entre padres. Si éste se ignora y es considerado como no significativamente diferente de cero, el coeficiente de correlación es compatible con un aditivo genético autosómico y relativamente alta heredabilidad. Sin embargo, si la interpretación de la correlación es considerada como significativa, entonces los coeficientes son apreciablemente reducidos y sugieren una mayor contribución medioambiental.

Una segunda línea de evidencias viene de un pequeño grupo de gemelos normales así como de familias con deficiencia de FVIII, la disminución en el nivel medio probado genéticamente en heterocigos y comparado con el de normales de familias afectadas y no afectadas muestra alta significancia. La distribución de frecuencias de los niveles en personas normales fue depurado y mostró una segregación no consistente, aproximándose a una curva normal en los datos de Kerr y una curva sesgada en los de Pitney.

Todos estos descubrimientos sugieren que el control genético del FVIII en individuos normales es complejo e involucra un número de pares de alelos autosómicos con efecto acumulativo en la concentración resultante de FVIII interactuando con un locus X y con el medio ambiente.

Los hemofílicos también difieren en niveles de FVIII - los cuales pueden variar desde 0 hasta 30% del normal. Si los loci autosómicos contribuyen en esta variación se esperaría la probabilidad remota de encontrar un hombre afectado y genes autosómicos proporcionando en común similitud entre niveles de FVIII como el cálculo del coeficiente de correlación producto momento. Si el medio ambiente es el que contribuye apreciablemente entonces los coeficientes de correlación deben ser pequeños.

Roberts (1971) evaluó una serie de datos sobre hemofílicos A de estudios realizados en Suecia y encontró que la influencia del medio con respecto al nivel de AHF es mínimo al igual que la contribución de loci autosómicos es muy pequeña o no contribuye al nivel de éste factor en hemofílicos. Propone que los diferentes niveles del factor en afectados pue-

de deberse a una serie de alelos específicos para cada familia de la que proviene el afectado y que efectivamente inhiben la acción de alelos autosómicos que gobiernan la acción de FVIII en individuos normales.

Preston (1964) realizó una investigación con 410 individuos, mostrando que el rango normal de concentración de FVIII en plasma es de 50 a 200% pero la mayoría tiene niveles entre 60 y 140%. Una pequeña pero significativa diferencia es encontrada entre los sexos donde los hombres tienen mayor nivel que las mujeres. Ninguna relación con respecto a la edad fue encontrada. Al relacionar el nivel del factor con respecto al grupo sanguíneo ABO, se encontró que el grupo sanguíneo O está asociado con una baja concentración de FVIII en plasma a diferencia de los grupo A y B pero no fue encontrada relación alguna con el grupo Rhesus (Rh). Al analizar una muestra mayor se encuentran diferencias similares de concentración de FVIII entre donadores del grupo A y O .

Kerr (1966) dentro de su investigación encuentra que, al igual que otras hechas con grupos de personas completamente distintas (Preston y Barr, 1964) una pequeña parte de las variaciones observadas correspondieron a diferentes niveles de FVIII en personas con grupos sanguíneos O y A. Esto sugiere alguna influencia común en los individuos o su sangre in vitro con grupo O que disminuye la concentración del factor. Las diferencias en la edad no tienen un efecto palpable en el nivel del AHF en éste estudio, lo cual coincide con lo reportado por Deutsch (1965). Otros investigadores han encontrado que éste nivel se incrementa en hombres (Coberg y Teitlebaum, 1960; Preston y Barr, 1964) y con el avan

ce en la edad (Coperberg y Teitlebaum, 1960; y Pitney et al. 1962). Sin embargo la forma del efecto no fue notado por - Pitney et al. y el efecto de la edad no fue detectado por - Preston y Barr.

Orstavik et al. (1985) realizó un estudio con una población gemela para evidenciar el efecto del locus ABO en el nivel del FVIII, encontrando que los individuos con tipo sanguíneo O tienen una concentración significativamente menor - de FVIII en plasma, que los individuos con tipo A_1 ó B, los individuos con tipo A_2 tuvieron una concentración intermedia entre los tipos O y A_1 . Así mismo no se encontró relación - entre la edad y la concentración de AHF. La relación que existe entre el grupo sanguíneo y la concentración del factor, - la atribuyen a que éste purificado presenta un oligosacárido unido que le confiere actividad de grupo A, B y H; además se encontró que el grupo A presenta mayor concentración de -- VIIIIRAg el cual es esencial para la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular. Por lo tanto el locus ABO es un locus mayor que determina la concentración de AHF.

Kerr (1966) aplicando la teoría de Lyon (1961) de inactivación del cromosoma X, obtiene una explicación racional - para las variaciones observadas en niveles de FVIII en mujeres, ya que alguno de los cromosomas X de la mujer es parcial o totalmente inactivado. Esto muestra que los heterócigos femeninos para un gen ligado al sexo pueden mostrar diferencias fenotípicas dependiendo de la proporción relativa de los dos tipos de células. El rango de variabilidad encontrado en heterócigos puede reflejar el número de células presentes en el momento de la inactivación cromosómica. Si sólo una célula estuviera presente, entonces todos los heteró-

cigos femeninos aparecerían fenotípicamente como homócigos. Sin embargo, donde ocurre la inactivación con un número pequeño de células precursoras puede ser posible observar una distribución con un valor medio entre los hemócigos afectados - masculinos y los homócigos normales femeninos. Con los datos suficientes es posible predecir cuantas células están presentes en el momento de la inactivación porque las clases de fenotipos observados y sus frecuencias esperadas son dados - por los términos de una expansión binomial dependiente del número de células.

Interpretaciones similares de descubrimiento de heterócigos femeninos han sido realizadas en humanos (Mc Kusick, - 1962; Miller y Siggerud, 1964) variando la deficiencia del - FVIII.

Como conclusión final se ve que el estado de portador - en heterócigos mujeres cuyos niveles de FVIII son buenos dentro de los límites de la distribución normal, no pueden ser detectadas hasta que sea posible obtener evidencias directas del mosaico de células.

Graham et al. (1975) analizaron una forma fenotípicamente indistinguible de HA que se ha transmitido durante tres - generaciones de mujeres como un carácter hereditario dominante. De acuerdo a las características clínicas presentadas - por estas mujeres es excluida la posibilidad de que sea enfermedad de Von Willebrand. Lo que no se puede excluir es una mutación en el locus que produce enfermedad de Von Willebrand y una mutación dominante en el locus de la HA en el cromosoma X o bien una hipotética mutación dominante en el locus involucrado en la síntesis y control del FVIII. Los datos de

segregación no dan información de donde se localiza el gen mutante, si en el cromosoma X o en un cromosoma autosómico. Además las evidencias fenotípicas son insuficientes para concluir que haya una mutación genética en un locus no reconocido.

Barrai et al. (1967) realiza un análisis del efecto de la edad de los padres en la tasa de mutación de HA y HB donde la diferencia entre la frecuencia de casos esporádicos sugiere que hay una mayor tasa de mutación para HA que para HB. De igual manera no fue detectada la influencia de la edad materna al nacimiento del hijo afectado o de la edad de los abuelos maternos al nacimiento de la madre del afectado o del mismo afectado en la tasa de mutación del gen de la HA. Esto no quiere decir que no exista realmente ninguna influencia de la edad en mutaciones recesivas en el hombre. Usando un análisis similar a de Kosower, donde encuentra una tasa de mutación más alta para espermatozoides que para óvulos, - en éste estudio no se encontró diferencia alguna en la tasa de mutación según el sexo aunque éste dato no constituye una evidencia de que no haya diferencias de mutación entre los sexos.

Ampliando el número de datos Barrai et al. (1985) realiza nuevamente los cálculos del análisis de segregación para HA, pero al utilizar éste nuevo tamaño se encontró que la estimación de X (casos esporádicos de HA) es más pequeño que el del estudio anterior. Con éste nuevo valor y conservando el coeficiente de selección (propuesto por Haldane y utilizado en Barrai, 1967) se pudo demostrar que existen diferencias significativas en las tasas de mutación de HA en espermato-

zoides y óvulos, partiendo de la suposición de equilibrio, - necesario para este tipo de evaluaciones.

Tomando como base los análisis de segregación así como la edad materna y la edad del abuelo materno de los afectados se concluye que las evidencias no apoyan el error de copia - como un factor mayor en la producción de mutaciones para HA.

Awidi. (1985), realizó un estudio que comprendió un período de cuatro años para detectar casos de hemofilia en - Jordania. De un total de 100 pacientes, 67 presentaron HA y estuvieron distribuidos en 32 familias; 31 pacientes de 8 fa milias presentaron HB y 2 pacientes de una familia deficiencia de FXI. Este estudio muestra que la hemofilia no es rara en este país así como que su incidencia es menor que en - algunos otros países del oeste, debido tal vez a que existen casos sin diagnosticar.

Youssoufian et al. (1988), descubren una mutación en el exon 7 del gen de la hemofilia (FVIII) en el cromosoma X en hombres, que está asociado con HA severa. La mutación afecta al sitio de la TaqI y cambia el codón normal 291 de gluta mato (GAA) a glicina (GGA) en la posición 272 de la proteína del factor, encontrándose evidencias tanto genéticas como - bioquímicas.

Una mutación de G a C que da por resultado una arginina por una prolina ha sido recientemente encontrada en un sitio de la TaqI en el exon 23 del gen del FVIII (Levinson et al. 1987), aunque no se ha determinado el mecanismo de acción - por el cual esta mutación causa HA.

Gitschier et al. (1988) a partir de la existencia de - dos tipos de mutaciones que causan HA, analizaron el ADN de

sujetos hemofílicos para determinar si algunas de estas se localizan en sitios importantes de división en la molécula. Dos importantes sitios de mutación fueron encontrados en - 215 pacientes. Una mutación en la proteína C activada en el sitio de división del aminoácido 336 fue descubierta en un paciente con hemofilia grave. En otro paciente también severamente afectado se encontró una mutación que resulta en la sustitución de cistina por arginina en el sitio de activación de la trombina, el aminoácido 1689. Este defecto esta asociado con la actividad no detectada del FVIII pero con niveles normales del antígeno del mismo factor.

En nuestro país la investigación sobre el componente genético esta presente en los trabajos de Armendares et al. - (1974). Ellos analizaron el componente genético en la mortalidad infantil registrada en los estudios postmortem de - 3421 niños que fallecieron en el Hospital de Pediatría del Centro Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social en - un lapso de 9 años; encontrándose 141 casos con enfermedad producida por efecto de genes simples: 106 autosómicas recesivas, 27 autosómicas dominantes y 8 ligadas al sexo. Una de éstas corresponde a Hemofilia en la cual se registraron 3 casos.

En conjunto todos estos casos no deben considerarse - como de valor cuantitativo para la estimación de la frecuencia del componente genético en la mortalidad general porque no son representativos de las causas de mortalidad infantil en la población. A pesar de las limitaciones de este estu-

dio los resultados son, sin embargo, notables.

Los casos de muertes con enfermedades producidas por genes constituyen 4.1% y las cromosómicas 1.9% por lo que juntas representan el 6.0% del total. Juntos, los trastornos genéticos y los de causas parcialmente genéticas estuvieron presentes en 29.5% de los casos. Los resultados obtenidos muestran que las enfermedades genéticamente determinadas contribuyen considerablemente en la mortalidad de los niños en un hospital pediátrico con las características del estudio, a semejanza de lo que sucede en otros países económicamente más desarrollados. Esto nos indica que en el futuro será necesario preveer todas las necesidades de atención y tratamiento que estos padecimientos requerirán.

En lo referente a la investigación sobre hemofilia A realizada en el país, Bello et al. (1982) se enfocan en la revisión de 115 casos de enfermos hemorrágicos con carácter hereditario, de los cuales 101 correspondieron a enfermos hemofílicos y 14 a pacientes con enfermedad de Von Willebrand. El material fue obtenido del Archivo de 2 Hospitales de la Ciudad de México, donde se encontró que en 9 de éstos casos existieron problemas de yatrogenia, es decir accidentes o incidentes previsibles durante su tratamiento, constituyendo éstos el 8.6% del total de la muestra. Estos 9 casos son brevemente descritos y discutidos llegando a la conclusión de la falta de mayor precaución en el manejo de este tipo de pacientes.

I M P O R T A N C I A D E L E S T U D I O

A pesar de la gran importancia que revisten las enfermedades de tipo genético, es sorprendente el desconocimiento - que existe sobre la repercusión de las mismas en nuestras comunidades en particular. Por otro lado, a nivel general hay pocos estudios, orientados en éste sentido, en otros países - (Armendares, 2).

Actualmente en nuestro país sólo contamos con poca información a nivel muy general, de la presencia de este tipo de enfermedades, específicamente hablando, de la HA. Respecto a ésta no se han realizado estimaciones de su alcance a nivel estatal y nacional; esto reviste gran importancia dado que la atención a personas con hemofilia requieren de un tratamiento continuo y costoso así como de una infraestructura y atención especializada.

Respecto a lo anterior y puesto que no se tiene conocimiento de la distribución del padecimiento así como del número probable de enfermos en el territorio nacional y parte de la población que porta el gen, ni igualmente de su caracterización con respecto a algún patrón de comportamiento, es indispensable la realización de este tipo de estudios ya que - con base en ellos, se puede planear la atención debida a los enfermos así como la estimación en la tarea de detección de las mismas.

Lo anterior reviste aun mayor importancia cuando relacionamos el problema con el constante aumento demográfico -- del país ya que esto influye, de manera directa, en el aumento del número de afectados y portadoras que en conjunto con

el resto de la población requieren de todo tipo de atencio--
nes, básicamente las del Sector Salud.

M A R C O T E O R I C O

La genética se ocupa de las leyes y mecanismos que operan en la transmisión de las características de los progenitores a los descendientes. (Gardner, 16)

La genética de poblaciones es una rama de la genética - que estudia y describe en términos matemáticos los genes en las poblaciones y las consecuencias de la herencia mendeliana, principalmente.

Una población en el sentido genérico, no es sólo un grupo de individuos, sino un grupo reproductivo; y la genética de poblaciones está interesada no sólo en la constitución genética de los individuos sino también en la transmisión de - los genes de una generación a otra. La constitución genética de una población, refiriéndose a los genes que ella lleva, se describe por medio del arreglo de las frecuencias genéticas, esto es, por la especificación de los alelos presentes en cada locus. Las frecuencias genéticas de un sólo locus en particular dentro de un grupo de individuos, pueden ser determinadas por el conocimiento de las frecuencias genotípicas. (Falconer, 15)

Desde el trabajo pionero de W. Weinberg, se ha puesto de manifiesto que el análisis de los datos genéticos humanos debe hacerse principalmente con los conceptos de la genética de poblaciones. Como no es posible llevar a cabo cruzamientos al azar experimentales con humanos, el estudio de la herencia del hombre depende de observaciones de aquellos cruzamientos que tienen lugar en la población. La genética de las poblaciones humanas necesita, por lo tanto, predecir las

frecuencias con las que se observarán los diferentes tipos - posibles de cruzamientos.

Muchas condiciones patológicas están al menos en cierto grado, bajo control genético. La genética médica depende en tonces, de un conocimiento de la genética de las poblaciones humanas. Esto aumenta la necesidad de conocer dicha materia en el área de la sanidad pública y la prevención de las enfermedades. (Cavalli, 12)

El principio relacionado con los genes de una población es postulado en el modelo Hardy-Weinberg (H-W), importante herramienta para la genética de poblaciones. Dicho modelo se basa en las siguientes condiciones:

Se trabaja con un locus de dos alelos en organismos diploides. No hay dominancia, se trabaja con autosomas. Debe haber la misma frecuencia alélica en ambos sexos. Se distinguen generaciones separadas. No hay migración, mutación ni selección. La población es grande, esto implica que no hay deriva génica, es panmíctica, es decir, existen uniones al azar.

Bajo las condiciones propuestas por el modelo y empezando con frecuencia de homocigos y heterocigos, en una generación de panmixis la población llega a un estado de equilibrio en el cual las frecuencias fenotípicas están descritas por la expresión: $(p + q)^2 = 1$ donde p corresponde a la frecuencia del alelo A, y q a la del alelo a; en tanto que las frecuencias alélicas permanecen constantes. Al desarrollar el binomio se generan los términos p^2 , $2pq$, q^2 los cuales nos dan las frecuencias relativas de los genotipos respectivos AA, Aa, aa en genes autosómicos.

Es necesario dar un tratamiento especial a los genes que se encuentran sobre los cromosomas sexuales ya que, en un organismo bisexual, el apareamiento no se verifica al azar con respecto al sexo. Las reglas de la herencia ligada al sexo pueden resumirse de la manera siguiente: cualquier gen del cromosoma Y se presenta sólo en los machos y por tanto se transmite únicamente del progenitor masculino a los hijos varones.

Los machos poseen sólo una copia de los genes ligados al cromosoma X el cual reciben siempre de la madre. Las hembras poseen dos copias, una de las cuales es de origen paterno y otra de origen materno.

Intuitivamente se puede reconocer de inmediato que, en las hembras, la herencia de los genes ligados al sexo es la misma que la de los loci autosómicos, lo cual puede comprobarse. Las frecuencias de los genotipos vienen dadas por tanto, según el equilibrio H-W estándar. Sin embargo, los machos que poseen una sola dosis de los genes ligados al sexo poseerán uno u otro de los dos genotipos distinguibles correspondientes a los dos alelos. Las frecuencias de los fenotipos de los machos para los genes ligados al sexo son, por tanto, idénticas a las frecuencias que los respectivos alelos tienen en sus madres. (Cavalli, 12)

Dentro de las distintas formas que pueden dar origen a la transmisión de un gen ligado al sexo podemos encontrar los siguientes tipos de herencia de acuerdo a las características de apareamiento, gametos y proporción que cabe esperar en la progenie de un par de alelos X_H y X_h donde X_H es el carácter dominante y X_h el carácter recesivo para el gen de la hemofilia.

Tipos de apareamientos	Gametos		Progenie	
	óvulos	espermias	genotipos	fenotipos
$X_H X_H$ & $X_H Y$	$X_H X_H$	$X_H Y$	$X_H X_H$ $X_H Y$	Todos sanos
$X_h X_H$ & $X_H Y$	$X_h X_H$	$X_H Y$	$X_H X_H$ $X_h X_H$ $X_H Y$ $X_h Y$	1/2 normal 1/2 portador 1/2 normal 1/2 afectado
$X_h X_h$ & $X_H Y$	$X_h X_h$	$X_H Y$	$X_h X_H$ $X_h Y$	Todas portadoras Todos afectados
$X_H X_H$ & $X_h Y$	$X_H X_H$	$X_h Y$	$X_H X_h$ $X_H Y$	Todas portadoras Todos normales
$X_h X_H$ & $X_h Y$	$X_h X_H$	$X_h Y$	$X_h X_h$ $X_h X_H$ $X_h Y$ $X_H Y$	1/2 afectado 1/2 portador 1/2 afectado 1/2 normal
$X_h X_h$ & $X_h Y$	$X_h X_h$	$X_h Y$	$X_h X_h$ $X_h Y$	Todas afectadas Todos afectados

(Tomado de Thompson, 38)

El teorema H-W también es válido para los genes ligados al sexo. La existencia de dos cromosomas X en la mujer y só

lo uno en el hombre, determinan que un gen ligado al sexo - $2/3$ del tiempo ocupe un locus de los cromosomas sexuales de la mujer y $1/3$ el gen se encuentre en el locus correspondiente al cromosoma X en el hombre, entonces la frecuencia del gen recesivo q será:

$$q = 1/3 (2qf + qm)$$

o bien para ambos sexos:

$$qf = R + 1/2 H \quad y$$

$$qm = R_1$$

donde R (homócigos recesivos) y H (heterócigos), son los genotipos posibles en el sexo homogamético.

Para la aproximación al equilibrio en los genes ligados al sexo conviene partir de la hipótesis de que en la población constituida por dos subpoblaciones de hombres y mujeres, la unión entre ambos es sólo fragmentaria y por lo tanto las cruza al azar no caracterizan al total de la población. (Cavalli, 12; León, 27)

Es bien sabido que al muestrear una población en equilibrio H-W con respecto a un locus determinado, las muestras extraídas no necesariamente estarán en dicho equilibrio, puesto que pueden estar sesgadas. Sin embargo, aquí se desean realizar algunos cálculos que, debido a las características de las poblaciones trabajadas pueden encontrarse bajo dichas condiciones, por tanto, los resultados de las estimaciones derivadas de éstas, quedan planteados como hipótesis dentro de los límites establecidos para el presente trabajo.

Tomando en cuenta todo lo antes expuesto y dado que no se cuenta con el valor estricto de la frecuencia del alelo q

(alelo que codifica para la HA) es necesario calcularlo a partir de los fenotipos observados en la población estudiada.

En el caso de los varones hemofílicos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), se encontraron 63 casos de HA entre 1971 y 1987 pero los datos archivados del total de la población hospitalizada sólo se refiere al año de 1974 en adelante, por lo cual es necesario que para determinar el valor de q en la población hospitalizada, se acorte el período de 1974 a 1987 y tener así un tamaño de población confiable para el cálculo. Entonces:

$$q = q_m = \frac{n}{N}$$

donde n = al número de hemofílicos hospitalizados en el período 1974-1987, y N = tamaño de la población de varones hospitalizados en el mismo período, en el INP.

Por otra parte, para calcular la frecuencia de q en la población nacional, se siguió el mismo razonamiento.

A partir del conocimiento de 1600 casos de HA en el país, que dan una incidencia de 1 afectado en 50 000 habitantes (sin distinción de sexos) según la Asociación Mexicana de Hemofilia (AMH) (Márquez, 1988 com. pers.); se invirtió la fórmula para conocer el tamaño de la población con la que fue realizado el cálculo:

$$N = q (n)$$

donde $q = 1/50\ 000$ y $n = 1600$ (Ver apéndice de cálculos).

De ésta manera se estableció el tamaño de la población utilizado así como el año en que se alcanzó dicho número de habitantes. Así fue posible conocer el tamaño de la subpo-

blación masculina para el mismo año; puesto que, desde el punto de vista rigurosamente genético, el cálculo de la incidencia del padecimiento debe realizarse con base en el número de hemofílicos anteriormente citado y el tamaño de la subpoblación de hombres para el mismo año. Esto encuentra su razón de ser en el modo de herencia de la HA. De acuerdo al planteamiento anterior, tenemos que el cálculo de la incidencia sensu stricto es:

$$q = \frac{n}{N}$$

donde n = número de hemofílicos reportados por la AMH, 1985
y N = número de hombres del país para el mismo año.

Si suponemos equilibrio entre las subpoblaciones masculina y femenina:

$$q = q_m$$

$$q_m = q_f = q$$

donde q_m = frecuencia del gen de la HA en la población masculina, q_f = frecuencia del mismo gen en la población femenina y q = frecuencia del mismo gen en el equilibrio H-W.

Por lo tanto:

$$q_f = q$$

$$p = 1 - q$$

$$(p + q)^2 = 1$$

desarrollando el binomio:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2 pq + q^2$$

donde $2 pq$ = frecuencia de mujeres portadoras del gen de la HA.

De ésta manera es como se obtuvieron las frecuencias -
de q para hombres y $2 pq$ para mujeres, necesarios para el -
cálculo de afectados y portadoras en el país.

U B I C A C I O N D E L A Z O N A D E E S T U D I O

La República Mexicana se encuentra localizada a los $32^{\circ} 42'$ latitud norte, $14^{\circ} 30'$ latitud sur así como $86^{\circ} 42'$ longitud este y $118^{\circ} 07'$ longitud oeste.

México ocupa el décimo tercer lugar del mundo y el quinto en América por su extensión superficial que es de 1 958 201 km^2 aproximadamente.

Confina al norte con Estados Unidos, al este con el Golfo de México, al oeste y sur con el Océano Pacífico y al sur este con Guatemala y Belice.

En el año de 1982 México tenía un total de 73 011 000 - de habitantes. Desde el punto de vista étnico está constituido por tres grupos principales: alrededor del 65% de la población es mestiza (descendientes en su gran mayoría de español e indio), el 25% india y el 10% criolla. (INEGI, 23)

Respecto al Sector Salud, el nivel de salud del pueblo mexicano ha mejorado espectacularmente en breve tiempo gracias a una red de hospitales y de centros de salud cada vez más extensos, a las campañas contra las enfermedades endémicas y a los trabajos sistemáticos de saneamiento así como a la implantación de renovados programas de atención primaria a la salud en México. (Soberón, 36)

De hecho, la rápida expansión demográfica de las últimas décadas se debe no tanto a la elevada tasa de natalidad, que es de 3.5% anual (INEGI, 24), como a los progresos realizados en el campo de la salud, que en el año de 1972 había - reducido la tasa de mortalidad general a 8.8 por mil. (INEGI, 22)

O B J E T I V O S

Con base en lo anteriormente expuesto, los objetivos - que persigue el presente estudio son:

Primarios:

- I.- Determinar cual es la distribución geográfica de los casos de Hemofilia A registrados en el Instituto Nacional de Pediatría entre 1971 y 1987.

- II.- Caracterizar los registros disponibles a partir de las siguientes variables: Edad del afectado, fecha de diagnóstico, edad de los padres, lugar de residencia de los afectados, grupo sanguíneo ABO y Rh, tamaño de la familia, lugar que ocupa el afectado dentro de la misma y - número de afectados en la F_1 .

Secundarios:

- a).- Determinar si existe relación entre la edad de los pa-- dres y la presencia de Hemofilia A.
- b).- Estimar la incidencia del padecimiento para la pobla-- ción hospitalizada entre 1974 y 1987.
- c).- Estimar, con base en el valor de incidencia propuesto por la Asociación Mexicana de Hemofilia, la incidencia de afectados y portadoras para el territorio nacional, así como su distribución por estados para los años: - 1988, 1990, 2000 y 2010.

M E T O D O L O G I A

Para llevar a cabo el presente estudio, la metodología utilizada se divió en dos fases que comprendieron:

I) Gabinete

De la información existente en el Archivo Clínico - del Instituto Nacional de Pediatría (INP), se revisaron los expedientes con diagnóstico de Hemofilia, comprendidos entre 1971 y 1987.

De los expedientes revisados, se separaron los que correspondieron a Hemofilia tipo "A" , dado que éste es el padecimiento que se analiza aquí.

Utilizando las encuestas realizadas por el INP para cada paciente, se procedió a tomar de ellas los datos necesarios para cubrir los objetivos ya propuestos. Dichos datos para cada paciente fueron:

- a) Edad del afectado.
- b) Fecha de diagnóstico del afectado.
- c) Edad de los padres.
- d) Lugar de residencia de los afectados.
- e) Grupo sanguíneo ABO y Rh.
- f) Sexo.
- g) Tamaño de la familia (F_1).
- h) Número de afectados en F_1 .
- i) Lugar que ocupa el afectado en F_1 .

Por otra parte, de los registros anuales de atención y hospitalización del INP, se obtuvieron los datos del total de pacientes hospitalizados y su partición por sexos para el pe

río 1974 - 1987, por ser los únicos datos existentes.

Con los datos colectados se elaboró un archivo para su fácil utilización. (Ver apéndice 1)

II) Procesamiento de Datos

1.- Diagramas

Con los datos referentes al lugar de residencia de los afectados y año de detección de los mismos, se construyó un diagrama en tercera dimensión donde se pueden observar cuales son los Estados de la República Mexicana, que presentaron el padecimiento así como el número de casos para cada uno de ellos y los años en que se detectaron; según los datos del INP. (Diagrama 1 y 2) (Histograma # 1)

Se determinó la edad al diagnóstico de cada uno de los pacientes utilizando para ello la fecha de nacimiento y sumándole la fecha de diagnóstico respectiva. Con la edad al diagnóstico de los afectados, se construyó un histograma en el cual se representa la edad a la que más frecuentemente se diagnosticó el padecimiento. (Histograma 2)

Así mismo, se construyeron un siguiente histograma donde se observa el comportamiento de los datos referentes al grupo sanguíneo ABO y otro para el grupo Rh de los hemofílicos con respecto a un grupo de niños sanos. (Histogramas 3 y 4)

Tomando en cuenta los valores registrados para el tamaño de la familia (F_1) de cada individuo, se construyó un histograma en el cual se da a conocer el tamaño modal de la misma. (Histograma 5)

Por otra parte se realizaron también histogramas utilizando los datos del número de afectados en las familias, así como el lugar que ocupa el afectado dentro de ella. (Histo--

gramas 6 y 7). Para el último se obtuvo el coeficiente de correlación entre el tamaño de la F_1 y el número de afectados dentro de la misma.

Basados en lo propuesto por Cavalli-Sforza, respecto a la influencia de la edad de los padres en la frecuencia de aparición de alguna enfermedad genética, se construyeron gráficas con la edad de los padres y el número total de hijos afectados reunidos entre los padres de la misma edad. Lo mismo se realizó con la edad de las madres observándose en ambas la relación existente entre los datos. (Gráficas 1 y 2).

2.- Estimaciones

a) Utilizando el dato del número de hemofílicos registrados entre 1974 y 1987 así como los datos de la población hospitalizada y su partición por sexos (Apéndice 2), se calculó la incidencia del padecimiento dentro del hospital como lo indica la ecuación:

$$q = \frac{n}{N}$$

donde n = número de hemofílicos registrados entre 1974 y 1987 y N = subpoblación de hombres hospitalizados en el mismo período.

b) Con base en el valor de incidencia de HA de 1:50 000 habitantes que según se ha estimado es válida para México - (Márquez, 1989), se calculó la incidencia para la subpoblación masculina del país, a partir de la ecuación anterior donde n = No. de hemofílicos totales estimados para el año 1985 y N = subpoblación masculina nacional para el mismo año. Así mismo, calculando la frecuencia génica q_m se estimó el -

número de afectados para los años 1988, 1990, 2000 y 2010; apoyados en las proyecciones de crecimiento poblacional propuesto por el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI), para los años mencionados.

c) Utilizando el valor de q calculado en el inciso anterior, y partiendo del conocimiento de las características del modelo H-W para genes RLX bajo las suposiciones convenientes, se calculó la proporción de portadoras así como su distribución para los años 1988, 1990, 2000 y 2010, en el territorio nacional de la misma manera que para afectados. (Ver marco teórico y apéndice de cálculos), (Tablas A, A', B y B').

3.- Mapas

Se elaboró un mapa de la República Mexicana con los datos del lugar de residencia de los afectados obtenidos de los registros del INP durante el período 1971-1987, asignándose a cada valor un símbolo para su diferenciación en el mapa.

De igual manera, con los índices obtenidos de afectados y portadoras para el territorio nacional, se procedió a establecer intervalor cada 50 individuos, asignándose un símbolo distinto a cada intervalo. Dichos cálculos fueron realizados para los años siguientes:

- i) Distribución de afectados en 1988, 1990, 2000 y 2010.
- ii) Distribución de portadoras en 1988, 1990, 2000 y 2010.

La información ya procesada se vació en mapas de la República Mexicana, para cada año, tanto para afectados como para portadoras.

R E S U L T A D O S

Según los datos del INP, de un total de 70 casos de hemofilia registrados en el Hospital, 63 correspondieron al tipo A. Este padecimiento se detectó en 15 estados de la República Mexicana, donde el Distrito Federal presentó el 44.4% de los casos. Le siguen en orden decreciente el Estado de México con 12.7%; Guanajuato, Guerrero y Veracruz con 6.3%; Michoacán 4.8%; Oaxaca, Puebla y Tlaxcala con 3.2% y Zacatecas, Sinaloa, Tabasco, Morelos, Hidalgo y Baja California Norte con 1.6%. Estos resultados se pueden observar en el histograma # 1, así como su distribución geográfica en el mapa # 1.

El mayor índice de afectados se registró en 1985 y el menor en 1973 y 1986. De igual manera se puede observar la distribución de los casos por estado y por año, donde en el D.F. se registra la mayor frecuencia de los mismos así como la detección de ellos para casi todos los años que comprende el estudio. Diagrama # 1 y # 2.

De acuerdo a la misma fuente de datos, la edad a la que más frecuentemente se diagnosticó el padecimiento fue durante el primer año de vida del individuo. Dicha tendencia se muestra en el histograma # 2.

La frecuencia de los grupos sanguíneos de los afectados fue la siguiente: O = 30, A = 9, B = 4, AB = 3. Para Rh^+ = 97.78% y Rh^- = 2.22% de los 46 casos determinados. Histogramas # 3 y # 4.

Según las encuestas socioeconómicas realizadas en el mismo Instituto, se encontró que el tamaño promedio de la familia del paciente es entre 1 y 3 hijos de un total de 63 fa

milias analizadas, como se observa en el histograma # 5.

Entre estas 63 familias se reunieron un total de 77 hijos hemofílicos, de 266 hijos totales. Como muestran los histogramas # 6 y # 7 normalmente existe un individuo afectado ocupando el primer sitio dentro de la F_1 . (Diag. de dispersión)

Tomando como referencia la edad de los padres, respecto al número de hijos afectados, no existe relación alguna entre estas dos variables como se observa en las gráficas # 1 para la edad de los padres y # 2 para la edad de las madres. Estos resultados se pueden apreciar en las tablas de frecuencias # 1 y # 2.

La incidencia del padecimiento entre la población hospitalizada entre 1974 y 1987 fue de 1 hemofílico por cada 962 hombres hospitalizados en este período. (Ver apéndice de cálculos).

De acuerdo al nuevo valor de incidencia calculado para México: 1 en 25 000 hombres, y en conjunto con el proyecto de crecimiento poblacional del INEGI (22), para el territorio nacional, en 1988 se registró el mayor número de hemofílicos en el Estado de México y el menor en Baja California Sur, esta tendencia se mantiene durante 1990. Para el año 2000 y 2010 se espera que el índice más alto lo tenga el Estado de México, en tanto que el más bajo sería para Chihuahua y Baja California Sur. Dichos valores pueden observarse en las tablas A y A', y su distribución en los mapas # 2 a # 5.

De acuerdo a la estimación de portadoras, el índice más alto lo presenta, también, el Estado de México para los años comprendidos dentro de las proyecciones, en tanto que el in-

dice más bajo durante los primero 3 años propuestos, lo presentará Baja California Sur y para el cuarto año Chihuahua. Lo anterior se puede apreciar en las tablas B y B' y la distribución en los mapas # 6 a # 9.

Estados de la República Mexicana
que presentaron casos de HA según
los registros del Instituto Nacional
de Pediatría entre 1971 y 1987

Baja California Norte

Distrito Federal

Estado de México

Guanajuato

Guerrero

Hidalgo

Michoacán

Morelos

Oaxaca

Puebla

Sinaloa

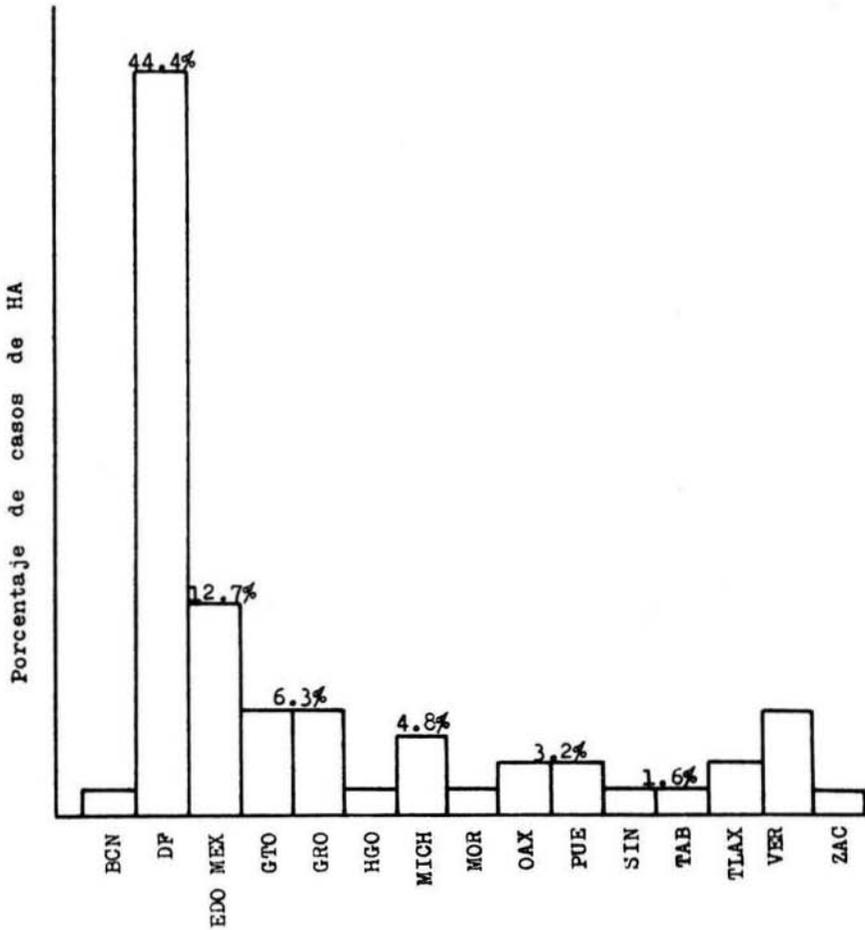
Tabasco

Tlaxcala

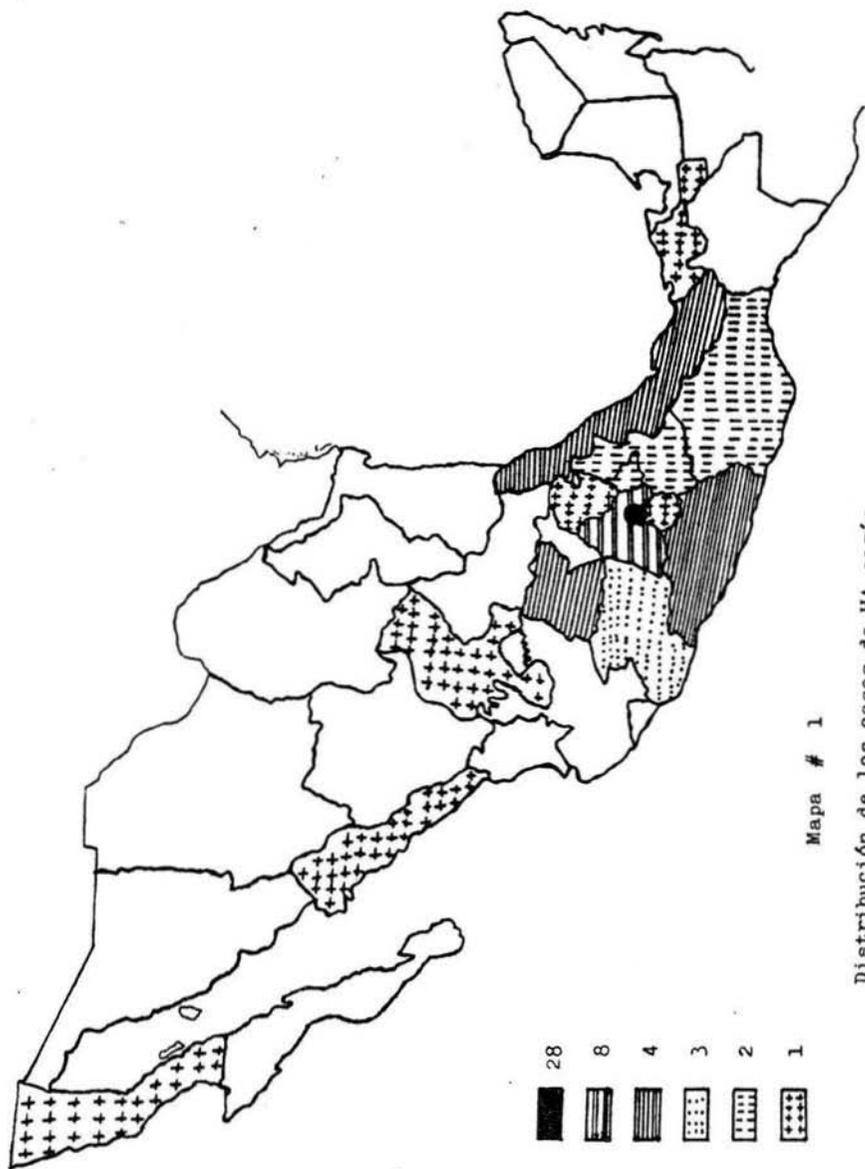
Veracruz

Zacatecas

Histograma # 1



Porcentaje de afectados registrados por -
estado según los datos del INP para 1971 a 1987



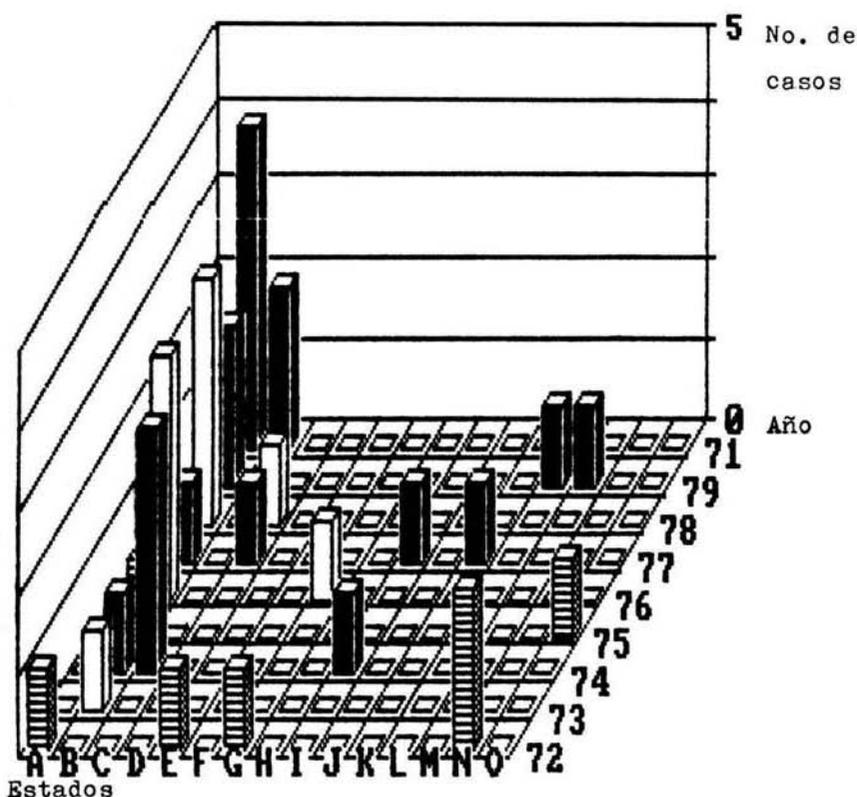


Diagrama # 1. Distribución del número de casos de HA por año y estado durante el período 1971-1987, según los registros del - INP.

A = B.C.N., B = D.F., C = Edo. Méx.
 D = Gto., E = Gro., F = Hgo., -
 G = Mich., H = Mor., I = Oax.,
 J = Pue., K = Sin., L = Tab., -
 M = Tlax., N = Ver., O = Zac.

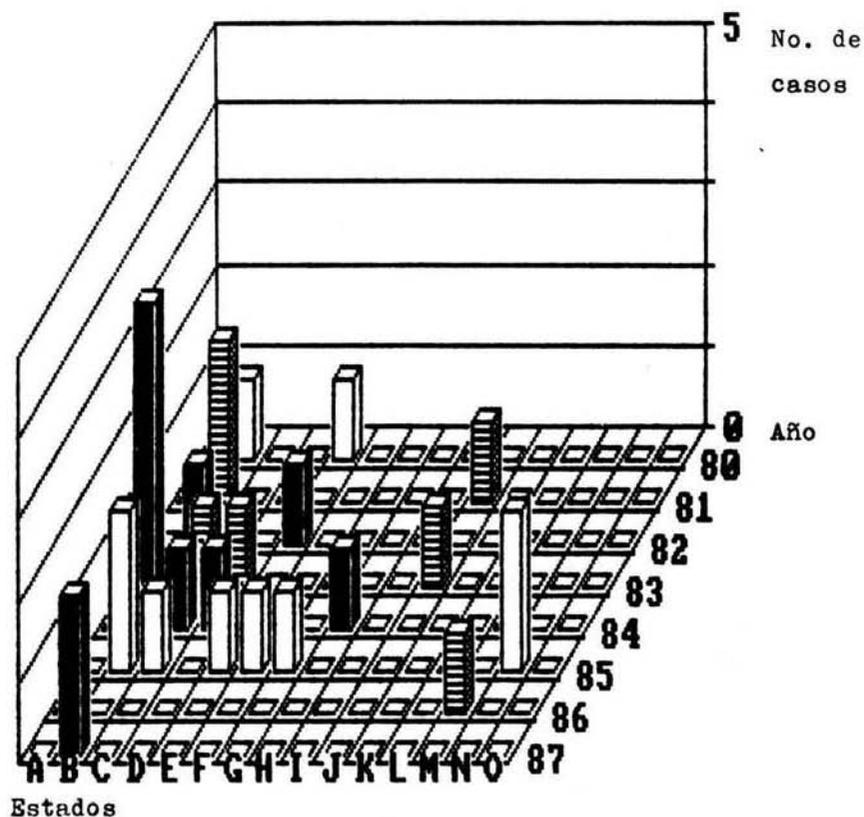
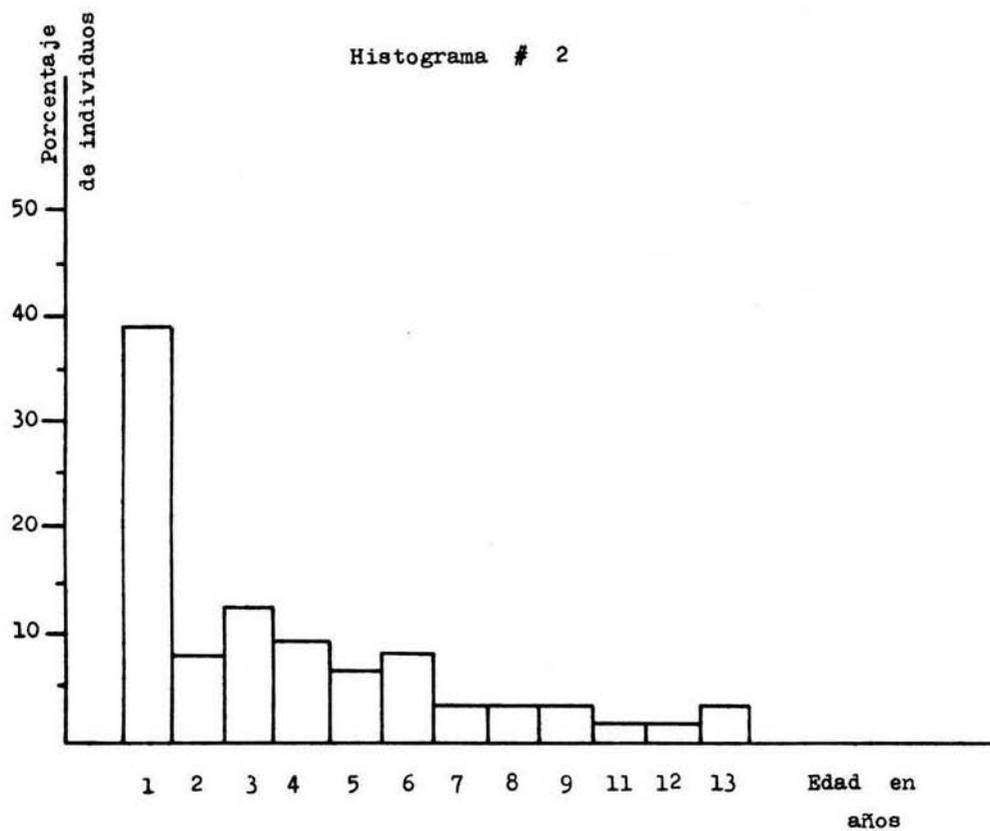


Diagrama # 2. Distribución del número de casos de HA por año y estado durante el período 1971-1987, según los registros del - INP.

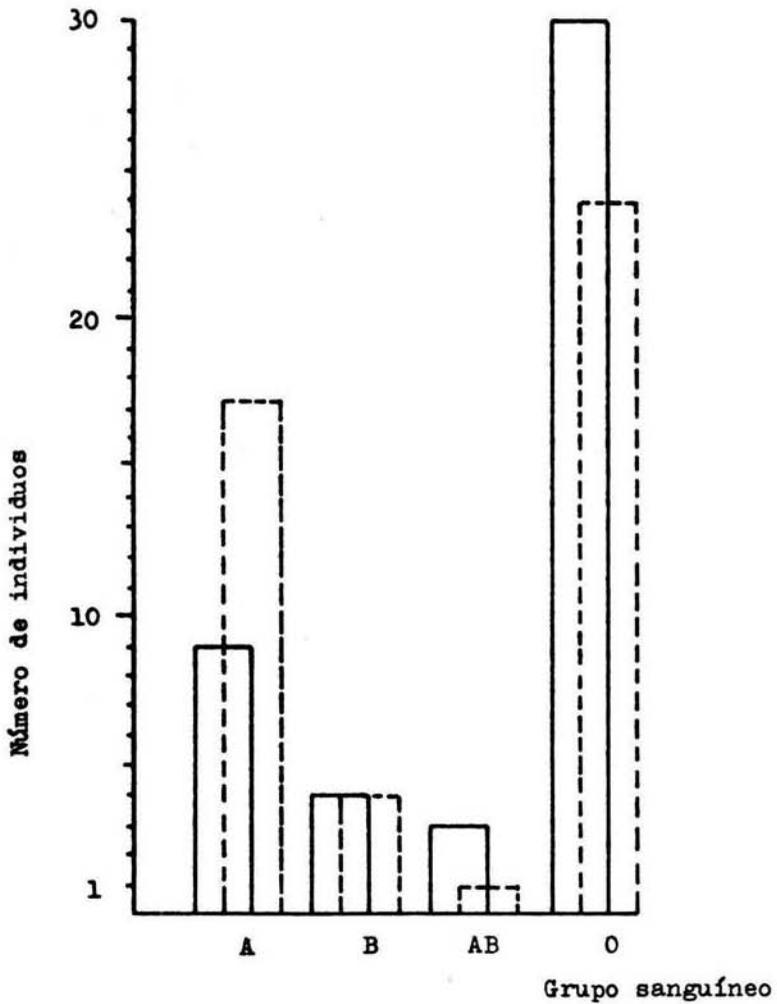
A = B.C.N., B = D.F., C = Edo. Méx.
 D = Gto., E = Gro., F = Hgo., -
 G = Mich., H = Mor., I = Oax.,
 J = Pue., K = Sin., L = Tab., -
 M = Tlax., N = Ver., O = Zac.

Histograma # 2



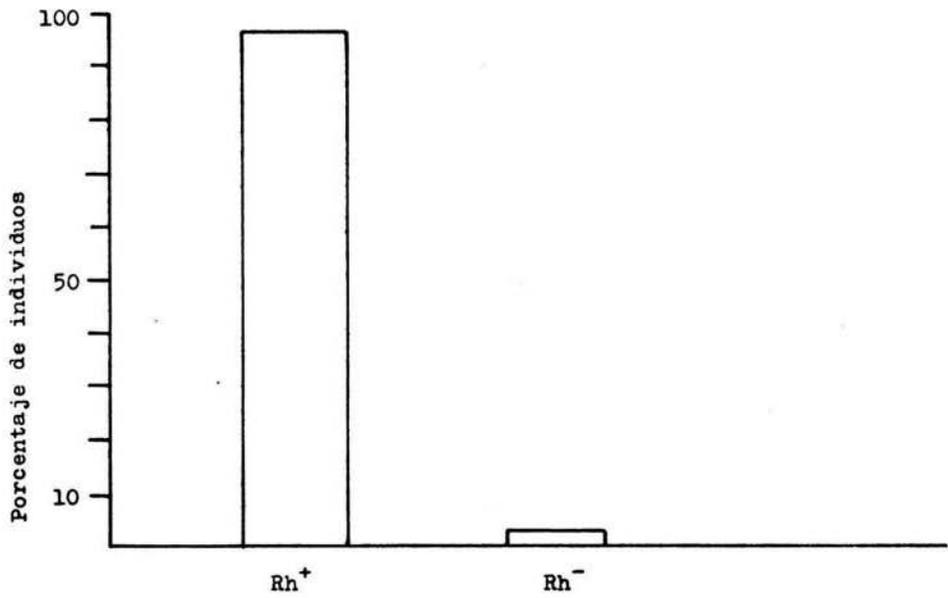
Edad de los afectados a la
que les fue diagnosticada HA

Histograma # 3



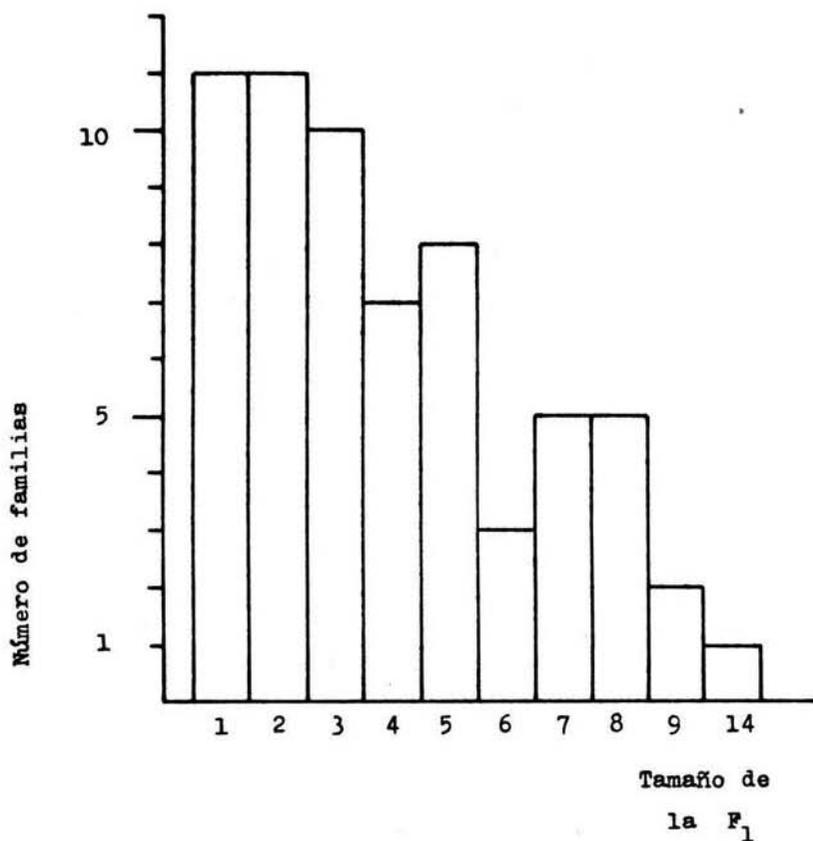
Frecuencia del grupo sanguíneo ABO
de hemofílicos (—) respecto a sanos (---)

Histograma # 4

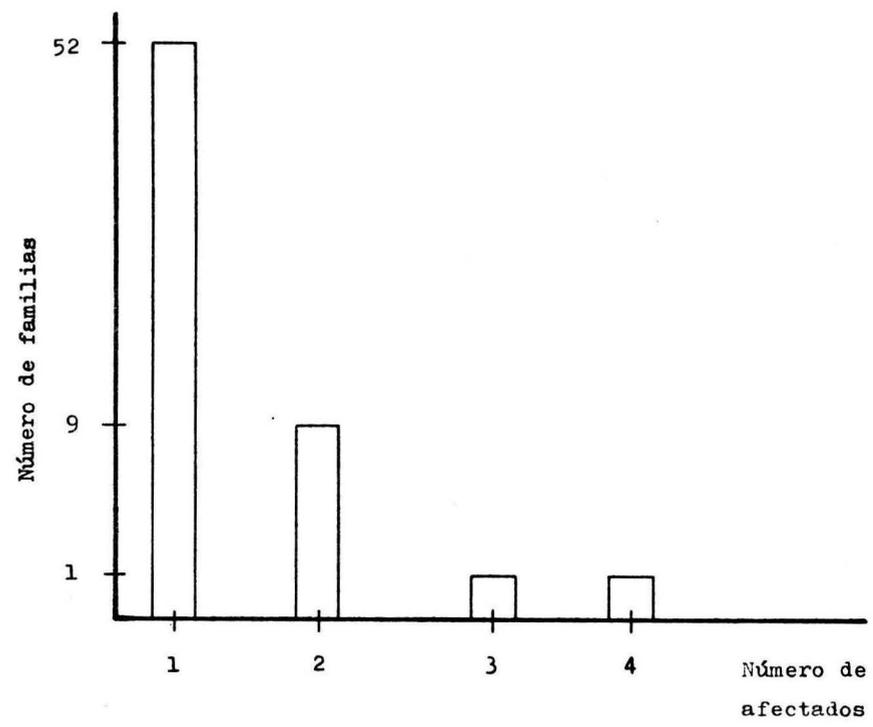


Grupo sanguíneo Rhesus diagnosticado en 46 pacientes.

Histograma # 5

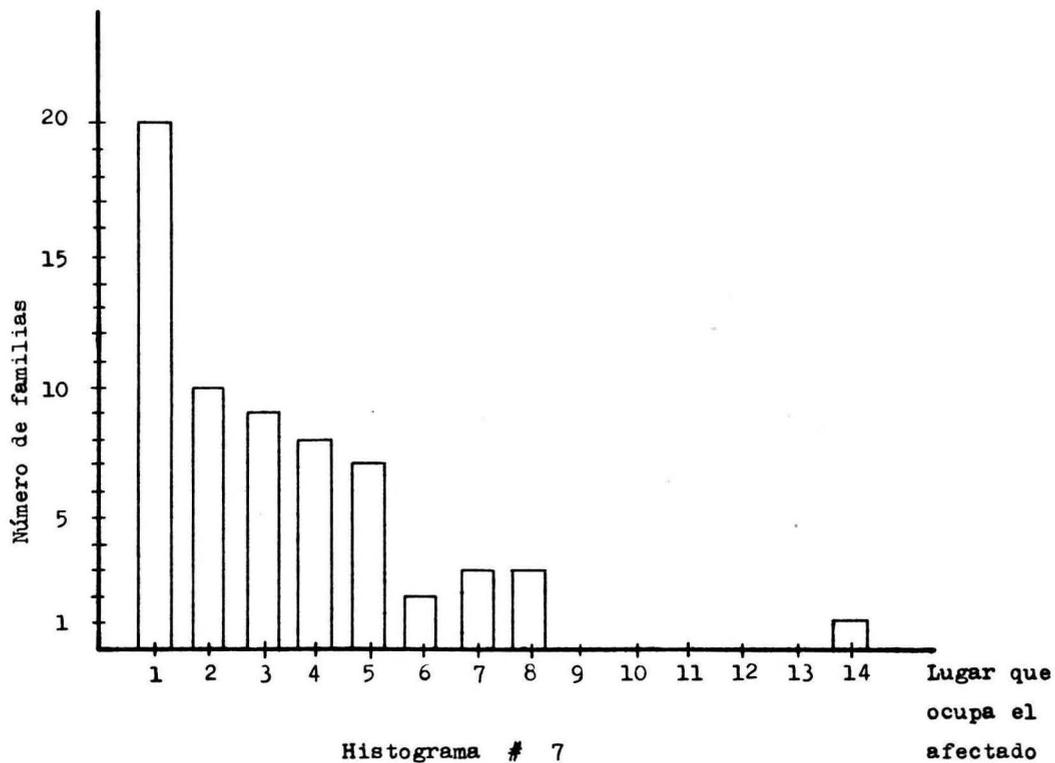


Número de hijos de las 63 familias analizadas según los datos del INP



Histograma # 6

Número de afectados registrados dentro de la F_1



Lugar que ocupa el afectado dentro -
de la F₁.

Número de
afectados

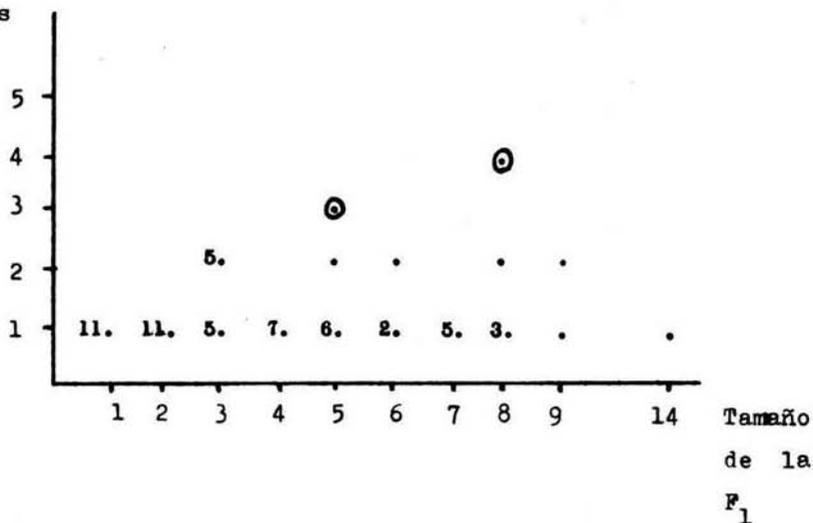
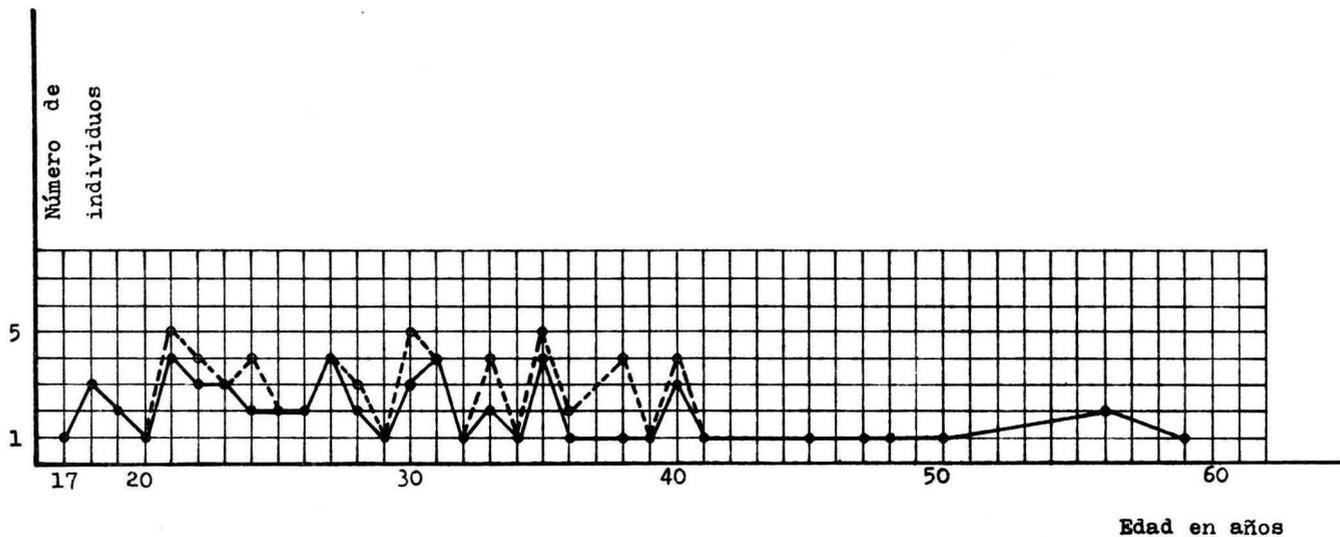


Diagrama de dispersión # 1

Para el total de datos el valor de $r = 0.2186$, Sin embargo al suprimir los puntos

● el valor de $r = 0.1242$.

El número al lado del punto - en la gráfica representa la - frecuencia con que apareció - ese punto.



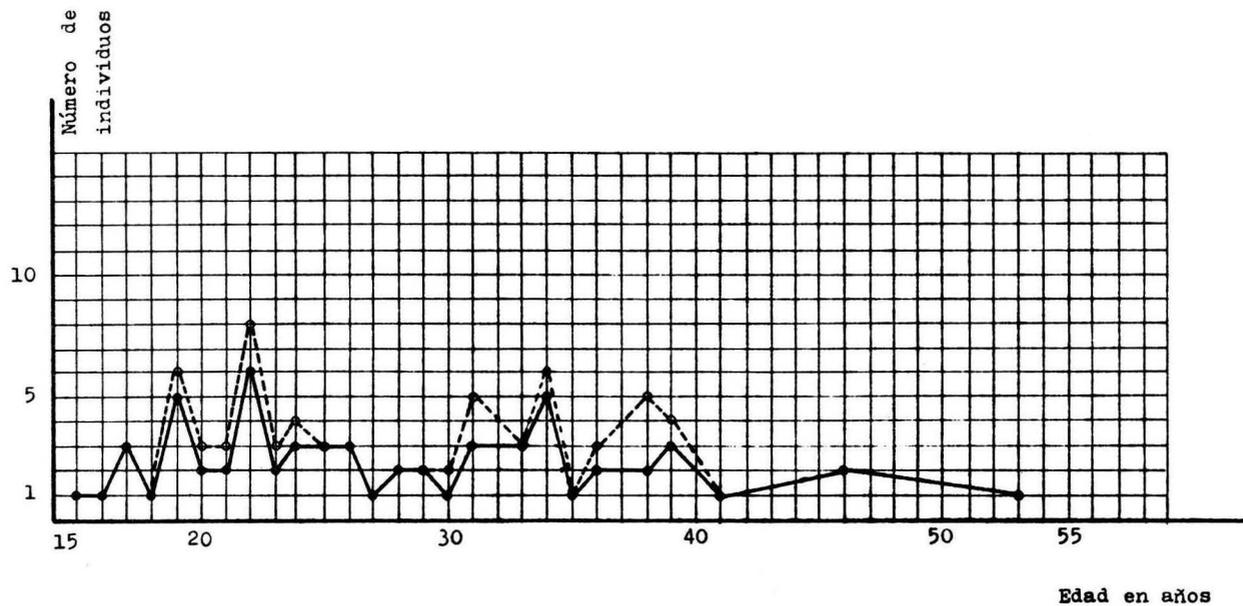
Gráfica # 1

Edad de los padres (—) respecto
al número de hijos con HA (---).

Tabla de frecuencias # 1

	Edad de los padres														años	
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
1	1	3	2	1	3	2	3		2	2	4	1	1	1	4	
2					1	1		2				1		2		
3																
4																
Número de afectados	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	
	1	1	1	1	3				1	2	1				1	
	2				1	1				1						
	3		1													
4							1									
Número de afectados	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60		
	1	1	1		1						2			1		
	2															
	3															
4																

Número de hijos afectados de acuerdo a la edad de los padres.



Gráfica # 2

Edad de las madres (—) respecto
al número de hijos con HA (---).

Tabla de frecuencias # 2

		Edad de las madres															
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	años		
Número de afectados		28	29														
	1	1	1	2	1	4	1	1	5	1	2	3	3	1	2	2	
	2					1	1	1	1	1	1						
	3																
4																	
		30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	
1			2		3	4	1	1		1	2		1				
2	1					1		1			1						
3			1														
4										1							
		45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55					
1	2									1							
2																	
3																	
4																	

Número de hijos afectados
de acuerdo a la edad de -
las madres.

Tabla A

Tamaño de la población masculina calculada para los años:				
Estado	1988	1990	2000	2010
1 Ags.	340296	359054	468709	601638
2 BCN.	648468	722075	855922	979217
3 BCS.	162144	175119	254491	364480
4 Camp.	300492	321822	449367	613088
5 Coah.	960184	992502	1161928	1331726
6 Col.	212299	219684	259546	298284
7 Chis.	1284673	1324938	1541233	1757863
8 Chih.	1127048	1146015	1246581	1314090
9 DF.	5074163	5194926	5700902	6055130
10 Dgo.	607469	714883	806835	889977
11 Gto.	1774472	1827615	2137844	2444995
12 Gro.	1288922	1331682	1553279	1771135
13 Hgo	928793	954016	1089724	1220255
14 Jal.	2582618	2658482	3063284	3452671
15 Méx.	5805701	6266060	8719707	11735708
16 Mich.	1686721	1731069	1951491	2149672
17 Mor.	631402	662587	818342	987034
18 Nay.	430461	442239	510881	575406
19 NL.	1594213	1652089	1924306	2179629
20 Oax.	1336589	1354516	1443041	1508606

continuación A

21 Pue.	2032085	2102458	2484242	2885512
22 Qro.	479765	503491	641178	801152
23 Q Roo.	205007	227349	361578	565058
24 SLP.	1017465	1050882	1235169	1427609
25 Sin.	1203592	1261719	1601329	1992494
26 Son.	915882	947420	1138591	1332213
27 Tab.	660104	683146	808694	935725
28 Tamp.	1135141	1165283	1323744	1467632
29 Tlax.	336517	347397	407974	469228
30 Ver.	3359906	3507780	4407710	5411177
31 Yuc.	630349	687460	848674	1026061
32 Zac.	624658	632239	675643	704199

Tomado de INEGI (22)

Tabla A'

Número de afectados estimados por año en base a $q = 4 \times 10^{-5}$				
Estado	1988	1990	2000	2010
1	14	14	19	24
2	28	29	34	39
3	6	7	10	15
4	12	12	18	24
5	38	40	46	53
6	8	9	10	13
7	51	53	62	70
8	45	46	50	53
9	203	208	228	242
10	28	29	32	36
11	71	73	85	99
12	52	53	62	71
13	37	38	44	49
14	103	106	122	138
15	232	251	349	469
16	67	69	78	86
17	25	26	33	39
18	17	18	20	23
19	64	66	77	87
20	53	54	58	60
21	81	84	99	115

continuación A'

22	19	20	26	32
23	8	9	14	23
24	41	42	49	57
25	48	50	64	80
26	37	38	45	53
27	26	27	32	37
28	45	47	53	59
29	13	14	16	19
30	134	140	176	216
31	26	27	34	41
32	25	25	27	28

Tabla B

Tamaño de la población femenina calculada para los años:

Estado	1988	1990	2000	2010
1	343944	363722	478832	617349
2	695934	720735	861789	993000
3	153371	166352	246203	357137
4	293204	314613	442675	606629
5	947973	982850	1165649	1349301
6	208021	215718	257218	297622
7	1229883	1273000	1504717	1736838
8	1118459	1139812	1252475	1331799
9	5240260	5351264	5812674	6135336
10	683734	703038	805297	895271
11	1766439	1823101	2150161	2472062
12	1262955	1307758	1540457	1767330
13	889298	914306	1050434	1180935
14	2618707	2698008	3119696	3522865
15	5830045	6320714	8924288	12145767
16	1680594	1727168	1559815	2166888
17	627891	659934	818902	990888
18	416056	428608	500941	568730
19	1565988	1626620	1912358	2184386
20	1306525	1325296	1218774	1487452

continuación B

21	2024993	2097368	2490489	2898035
22	471609	496453	640814	808242
23	189779	211441	342924	542306
24	997737	1033548	1230402	1433879
25	1161843	1223283	1581692	1993436
26	888869	923587	1132060	1344793
27	637864	662589	797506	934687
28	1134636	1170428	1347236	1508114
29	327641	338783	400939	463148
30	3305111	3459542	4396355	5439266
31	644506	671888	834474	1013172
32	625192	634672	686861	722406

Tomado de INEGI (22)

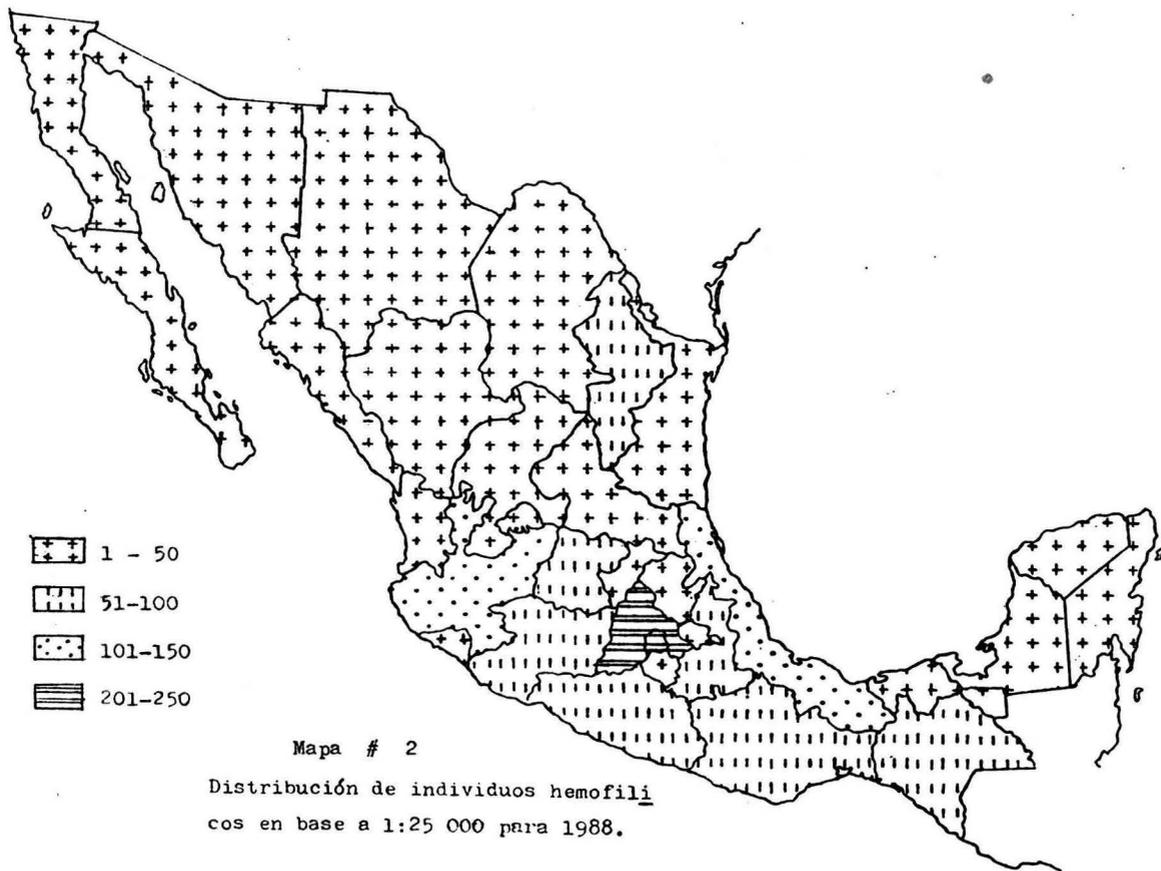
Tabla B'

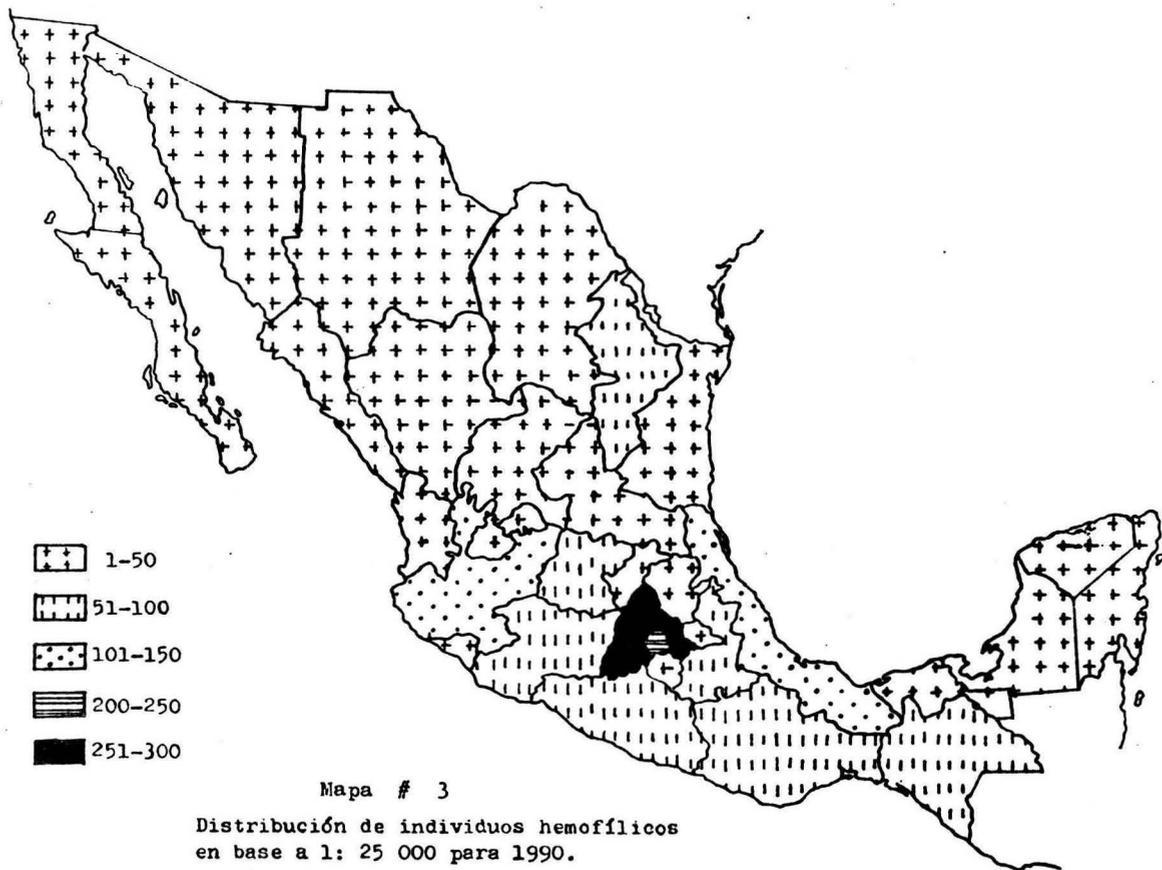
Número de portadoras estimado por año en base a $2pq = 8 \times 10^{-5}$

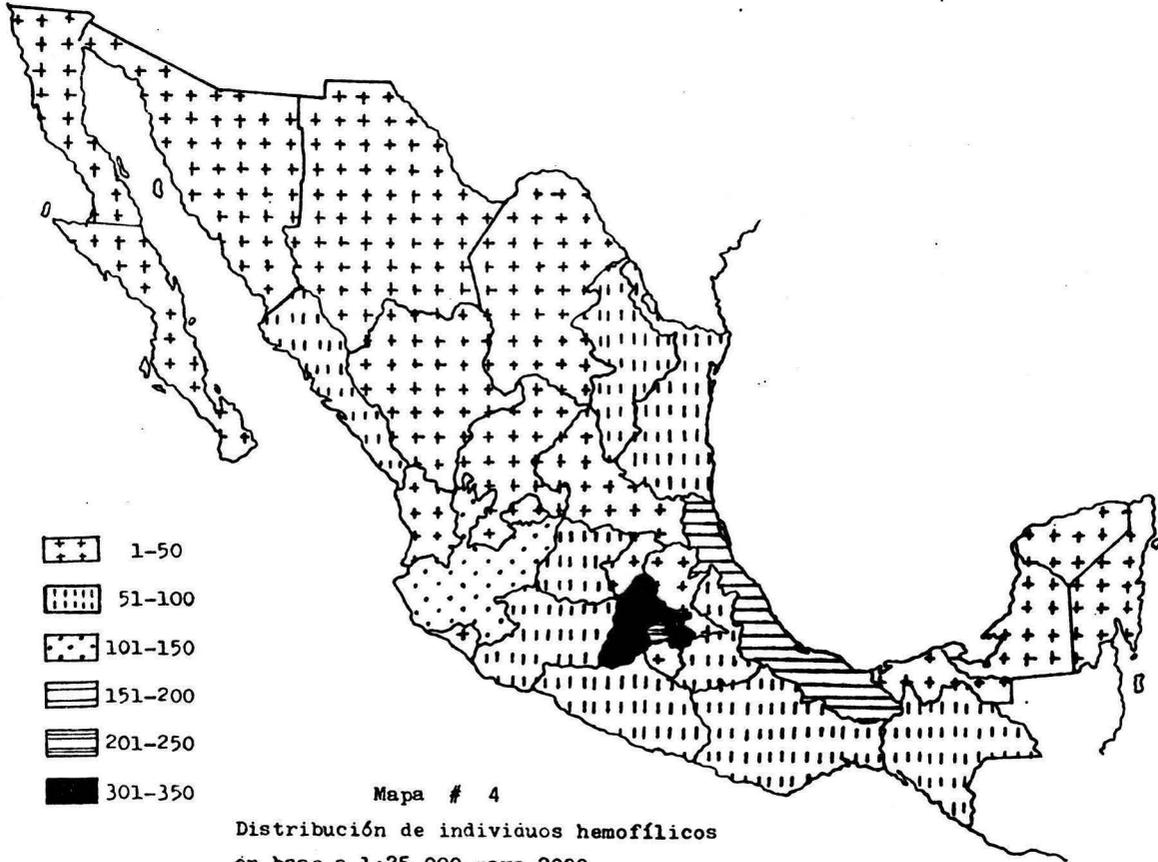
Estado	1988	1990	2000	2010
1	27	29	38	49
2	56	58	69	79
3	12	13	20	29
4	23	25	35	48
5	76	79	93	108
6	17	17	21	24
7	98	102	120	139
8	89	91	100	106
9	419	428	465	491
10	55	56	64	72
11	141	146	172	198
12	101	105	123	141
13	71	73	84	94
14	209	216	250	282
15	466	506	714	972
16	134	138	157	173
17	50	53	65	79
18	33	34	40	45
19	125	130	153	175
20	104	106	113	119
21	162	168	199	232

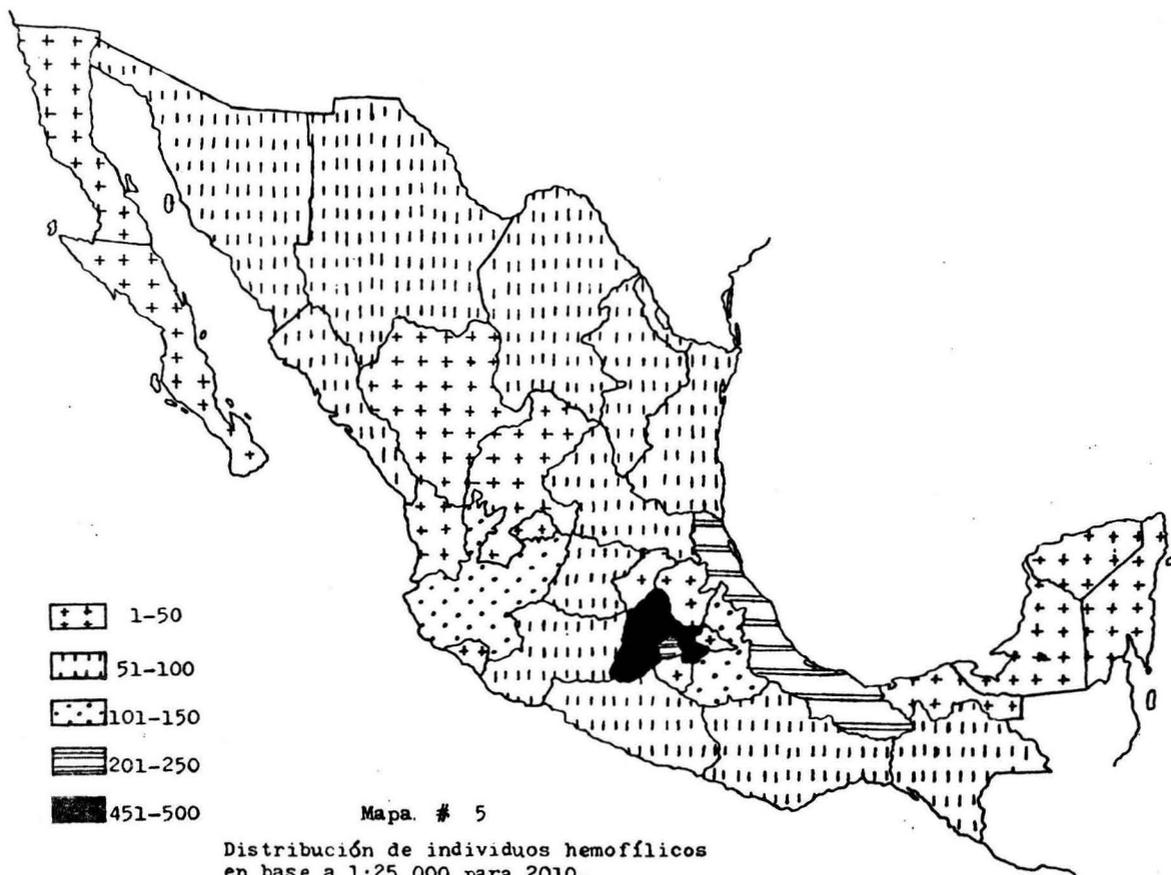
continuación B'

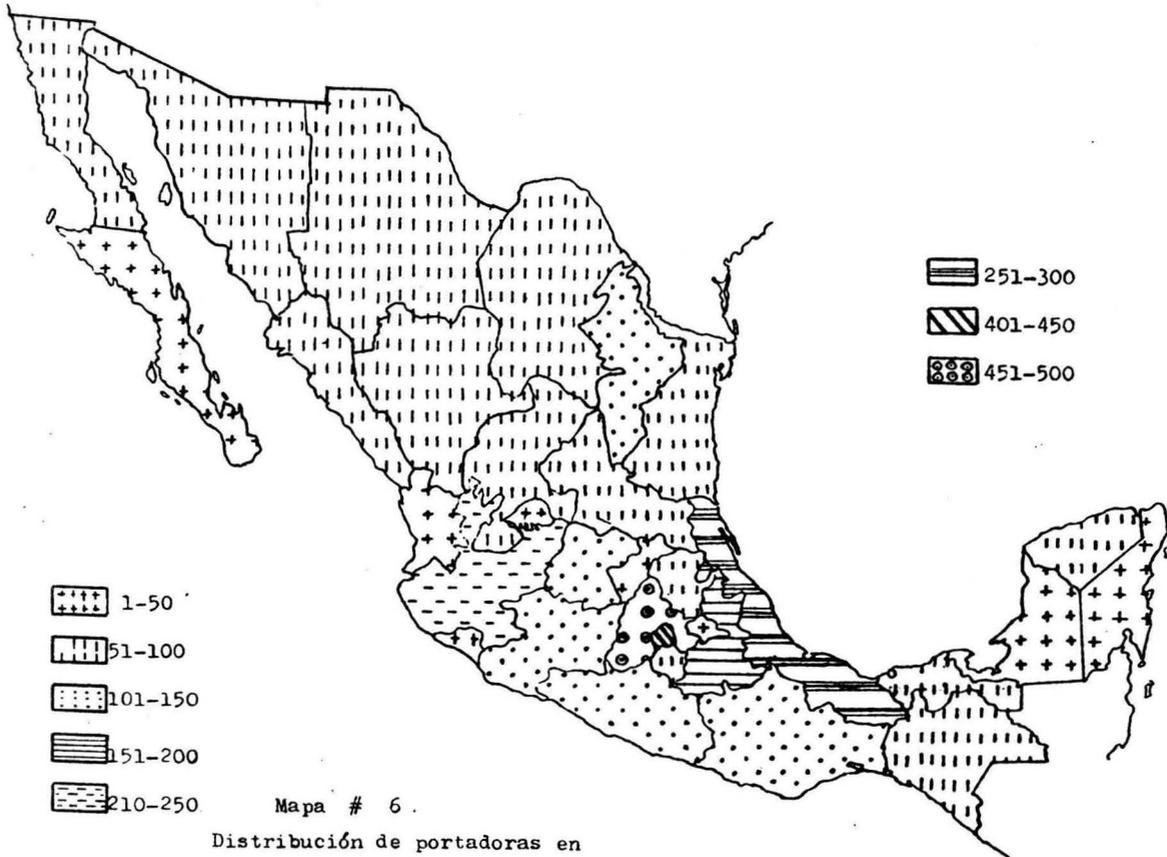
22	38	40	51	65
23	15	17	27	43
24	80	83	98	115
25	93	98	126	159
26	71	74	91	108
27	51	53	64	75
28	91	94	108	121
29	26	27	32	37
30	264	277	352	435
31	52	54	67	81
32	50	51	55	58





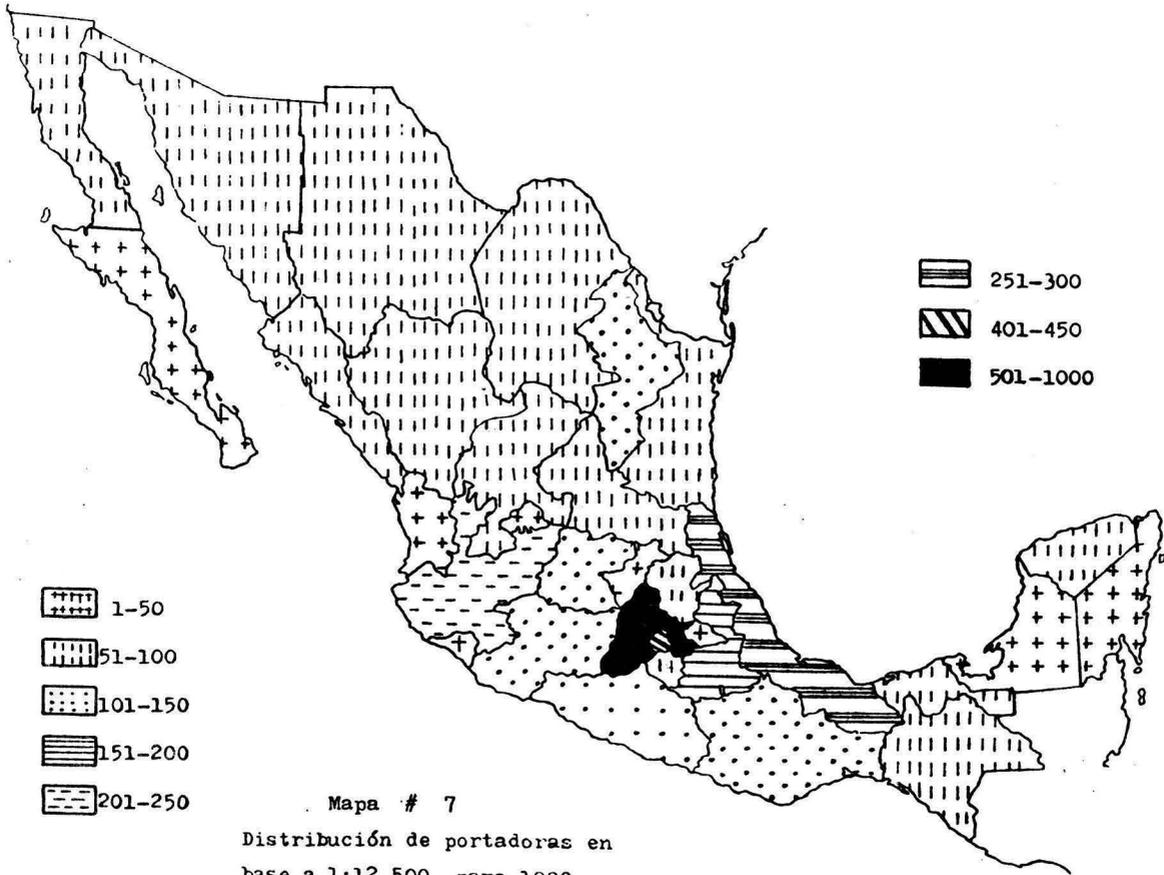




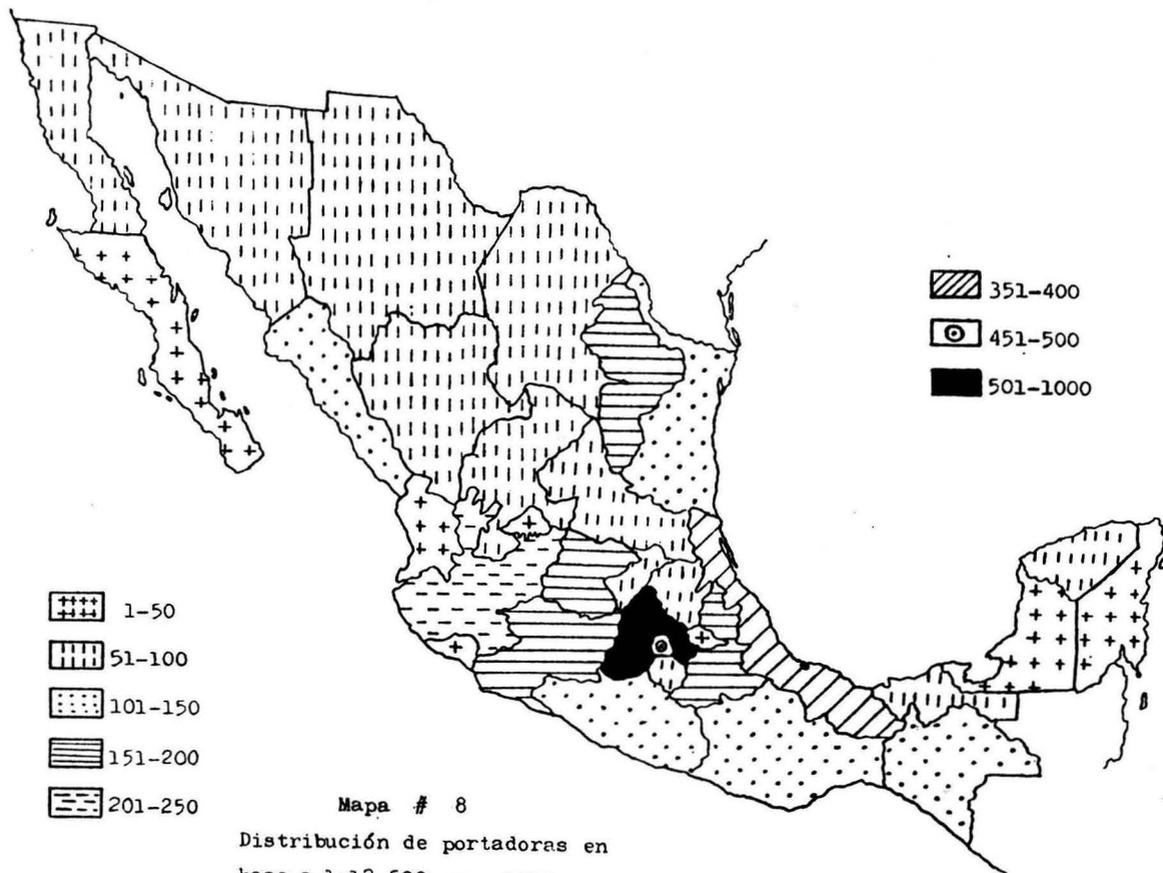


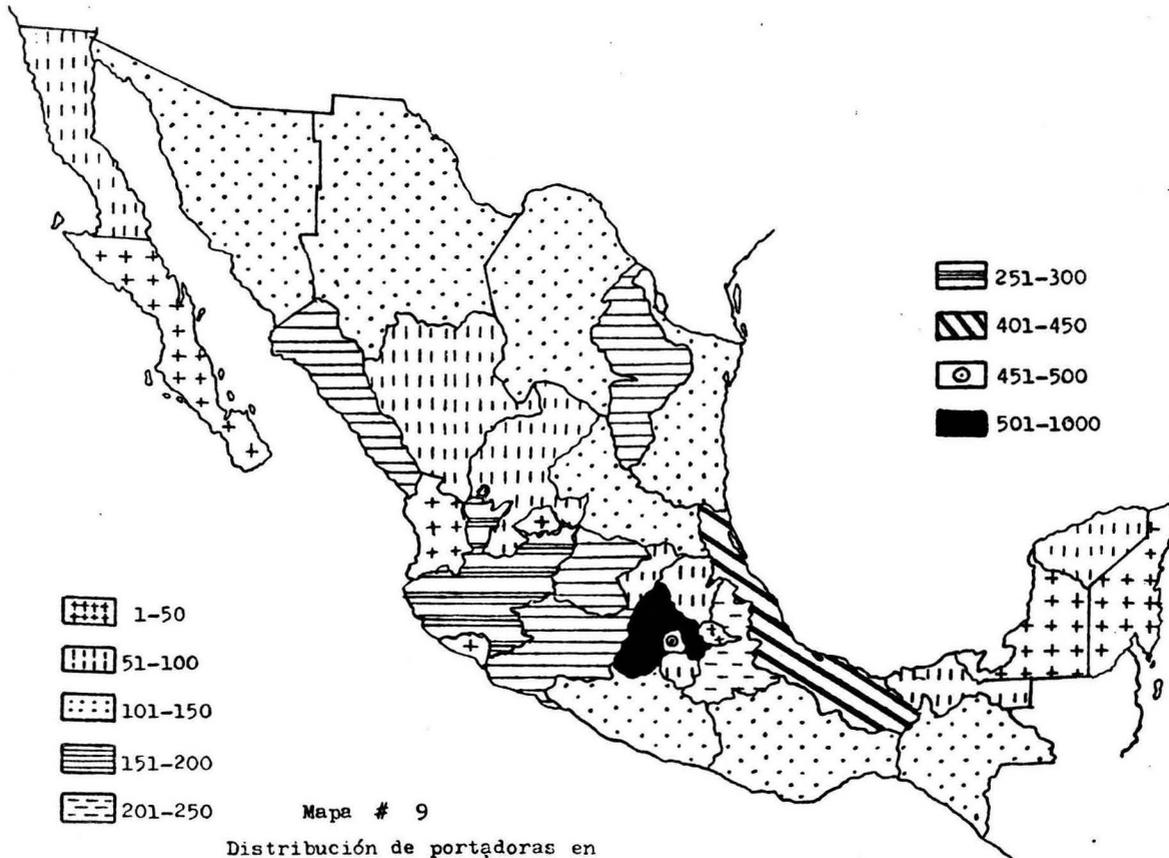
Mapa # 6.

Distribución de portadoras en
base a 1:12 500 para 1988.



Mapa # 7
Distribución de portadoras en
base a 1:12 500 para 1990.





Mapa # 9

Distribución de portadoras en
base a 1:12500 para 2010.

D I S C U S I O N

Para discutir los resultados del presente estudio, se siguió el enfoque a partir de dos puntos de vista:

- a) Particular: comprendiendo los registros obtenidos (población hospitalizada y hemofílicos A) del INP, así como las características presentadas por cada uno de ellos.
- b) General: comprende las proyecciones de afectados y portadoras para el territorio nacional a partir del cálculo de incidencia para el mismo.

Al estudiar particularmente los datos de los casos de HA se encontró que dentro de la distribución geográfica presentada por estos, el Distrito Federal tuvo un mayor número de los mismos, durante el período 1971-1987, con el 44.4% del total de afectados registrados por esta institución; observándose el mayor número de casos para el año 1971 y 1984.

Por otra parte, los estados que presentaron el menor porcentaje durante los 17 años que comprende el estudio fueron: Baja California Norte, Hidalgo, Morelos, Sinaloa, Tabasco y Zacatecas con el 1.6% de los casos.

Esta distribución puede atribuirse a que a un hospital de concentración, como es el caso del INP, llegan los enfermos de difícil atención así como de enfermedades extrañas a nivel nacional. Por otra parte, su ubicación se localiza dentro del área metropolitana que, como sabemos, tiene la más alta densidad poblacional del país y quizá sea este uno de los motivos más poderosos para que sea el D.F. la entidad -

con mayor número de afectados registrados.

En el caso de los estados restantes de la República Mexicana donde no se tienen registros y aún en los que se tienen sólo algunos, no quiere decir que en ellos no existan enfermos hemofílicos o sólo uno o dos, sino que estos pueden ser atendidos por otras instituciones ubicadas en el resto del país con capacidad de atención a los mismos.

Por otra parte se debe tener presente que muchas veces, debido a las condiciones socioeconómicas de la familia, no se puede trasladar al enfermo para que reciba atención médica quedando, por lo tanto, sin registro.

Al evaluar la totalidad de los datos con respecto a la edad del individuo, así como su edad al diagnóstico, se observó que en más del 80% de los casos se trata de niños entre 1 mes y 6 años de vida, detectándoseles el padecimiento durante el primer año, según consta en el 39.67% de los casos, al igual que lo reportado por Rapaport (33).

La anterior característica puede deberse a que durante la fase de desarrollo de estos individuos, tratan de imitar actitudes, por ejemplo caminar, que los hacen más susceptibles a pequeños accidentes que desencadenan la sintomatología clásica del padecimiento. Esto también se basa en el hecho de que muchos de los casos fueron detectados después de accidentes sufridos por los infantes; normalmente después de una caída.

En lo respectivo a los casos registrados en edades posteriores a los primeros años de vida se puede deber a que la concentración del FVIII en estos enfermos no cae dentro del

rango de gravedad que es menor al 1% y que se hace evidente al más mínimo incidente, es decir, no son tan gravemente afectados y se les detecta HA por procesos más complicados - como son el someterse a una cirugía o a una extracción dental, donde se requiere de una estabilidad normal en el proceso de coagulación sanguínea.

Entre los grupos étnicos del país, salvo pocas excepciones, el 100% de las personas que los componen pertenecen al grupo sanguíneo O. Entre los mestizos del Distrito Federal la frecuencia de los otros grupos del sistema ABO son representativos de la mezcla de razas que se ha llevado a cabo. - Así, las frecuencias aproximadas son A = 0.184, B = 0.064 y O = 0.752 (Lisker, 29). En estudios globales (Mourant, 30), se observa que la población mestiza del país tiene las mismas frecuencias.

Al tomar en cuenta el grupo sanguíneo de los afectados se encontraron proporciones muy similares a las observadas - en un grupo de niños sanos y a la población normal mexicana, es decir, grupo O, A, B y AB en proporción decreciente y una muchísimo más alta frecuencia de dh^+ que de Rh^- . Lo anterior indica que no hay tendencia hacia presentar HA con algún grupo sanguíneo en especial.

En diversos estudios realizados en otros países, han encontrado que existe relación entre la gravedad del padecimiento y la presencia del grupo sanguíneo O, ocurriendo en estos una mayor gravedad en contraste con los del grupo A - menos afectados, sin reportarse ninguna relación con respecto al factor Rh; pero debido a que no fue posible obtener - los datos de concentración del FVIII para los afectados, la

gravedad de la enfermedad no pudo ser evaluada en ellos.

Al considerar las características de las 63 familias - evaluadas, se encontró que en promedio el tamaño varía de - 1 a 3 hijos, mostrándose que la tendencia es disminuir el número de los mismos. Lo anterior coincide con el número de - hijos vivos promedio por familia para 1982 que es de 2 para el territorio nacional, según el X Censo Nacional de Población y Vivienda (INEGI, 22).

En las familias de los afectados este fenómeno puede deberse al hecho de que, desde el punto de vista psicológico - de la misma, el tener un hijo afectado por un factor genético hereditario, trae como consecuencia un desequilibrio dentro del mismo núcleo, ya que normalmente resulta difícil, para los padres del paciente, aceptar este tipo de responsabilidades ocasionando grandes conflictos entre ellos, además - del temor de tener, en lo sucesivo, otro hijo igualmente enfermo. (Márquez, com. pers.)

De igual manera el factor económico es un motivo de -- gran peso que puede influir en la decisión de no tener más - hijos, puesto que, un enfermo hemofílico requiere de un tratamiento continuo, constante y costoso para el presupuesto - familiar.

Aunque el número de familias evaluadas fue relativamente pequeño, se observó que normalmente existe un hijo hemofílico ocupando el primer sitio dentro de la F_1 , es decir, el - primer hijo nace con hemofilia. Lo anterior podría ser un - mero hecho de azar, ya que cada hijo es un evento independiente. Sin embargo, al observar la frecuencia con la que se -

presenta este hecho, podría tomarse como punto de partida para hacer una investigación más profunda. (Histogramas # 6 y # 7).

Al observar el número de afectados por familia respecto al tamaño de la misma, no se encontró relación alguna puesto que aunque el tamaño de la familia modal varíe entre 1 y 3 - hijos y de 1 a 9 en general; normalmente sólo existe un hijo hemofílico como ocurrió en 52 de los 63 casos analizados.

Lo anterior fue corroborado con un análisis de correlación simple donde el coeficiente de correlación 0.1242, muestra lo antes expuesto. En el diagrama de dispersión # 1 se puede observar que el número de hijos afectados no está relacionado con el tamaño de la familia. Al calcular el coeficiente de correlación del total de datos $r = 0.2186$ este resultó significativo ($P > 0.5$) y esto podría llevarnos a pensar en que hay cierta tendencia a que el número de enfermos se incremente conforme aumenta el tamaño de la familia. Sin embargo, al excluir los dos puntos extremos el coeficiente disminuye a $r = 0.1242$ ($P > 0.5$), lo cual indica que no hay en realidad una asociación entre estas variables. Esto podría deberse, en parte, a la frecuencia con que se hereda un gen RLX.

Al relacionar la edad de los padres con respecto a la presencia de hijos afectados, no se encontró relación alguna entre estas dos variables al igual que lo reportado por -- Barrai (9), aunque cabe mencionar que el número de casos estudiados fue mucho menor que los evaluados en ese estudio. Por

otra parte, en lo referente a antecedentes familiares de los pacientes, se observó que sólo un tercio del grupo los presenta, lo que hace suponer que los casos restantes se hayan dado como nuevas mutaciones dentro de la historia familiar, probablemente llevadas a cabo durante la gestación de la madre del enfermo. (Barrai, 9).

Al evaluar la incidencia de los casos totales de HA registrados en el INP, se observó una mayor frecuencia de estos que la reportada por Armendares para una población similar, lo cual revela que este no es un padecimiento extraño dentro de la atención hospitalaria, puesto que dicho valor corresponde a 1 hemofílico de cada 962 individuos varones hospitalizados en el período 1974-1987. (Ver apéndice de cálculos.)

Estudiando a nivel general la presencia de HA en el país, se dedujo el valor de incidencia de 1 en 25 000 hombres para el territorio nacional, puesto que la incidencia de enfermedades ligadas al sexo (cromosoma X), se deben referir a hombres por ser en ellos donde se manifiesta la enfermedad.

Con base en los cálculos estrictos de genética de poblaciones al suponer equilibrio en la población total, es decir, femenina con respecto a masculina; se calculó la presencia de portadoras con una frecuencia de 1 en 12 500 mujeres. (Ver apéndice de cálculos)

El valor de incidencia así calculado es menor en comparación al obtenido en otras poblaciones del mundo. (Awidi, 5 Baird, 6)

Lo anterior resulta obvio ya que cada población se comporta de manera distinta y por lo tanto el valor de incidencia detectado en la misma, será característica propia de cada una de ellas.

Al realizar las proyecciones para el territorio se observó que siguen la misma tendencia lineal presentada por la tasa de crecimiento de cada Estado de la República Mexicana, es decir, donde se presenta un mayor número de población masculina se espera un mayor número de afectados y lo mismo ocurre con las mujeres en el caso de las portadoras, puesto que las estimaciones se basan en las proyecciones de crecimiento poblacional.

De esta manera es comprensible el hecho de que sea el Estado de México el que presente el mayor número de afectados y portadoras.

Al observar estas proyecciones en los mapas se puede apreciar que no hay gran variación de 1988 a 1990, debido precisamente a la cercanía de estos dos años, sin embargo, al prolongarse el período de tiempo se destaca la importancia de las proyecciones por la dimensión que toma el grupo de afectados.

Dado que no existen reportes del tipo de estimaciones realizadas en el presente estudio, en el país, las aquí presentadas son de suma importancia para llevar a cabo una adecuada planeación de atención en el Sector Salud, para enfermedades genéticas, así como epidémicas ya que los hemofílicos son un grupo de alto riesgo respecto a algunas enfermedades virales, por ejemplo el SIDA de actual y mayor importancia. Por lo tanto, es indispensable prever su atención y tratamiento lo cual inicia por conocer el número de enfermos que se pueden esperar en el país para futuras generaciones.

Por otra parte, el continuar con este tipo de investigaciones ayudará a tener un panorama claro y exacto sobre el comportamiento de la HA en el país así como el de otro tipo de enfermedades genéticas.

C O N C L U S I O N E S

- + Los casos de HA registrados por el INP se distribuyen en orden decreciente en las siguientes entidades: Distrito Federal, Estado de México, Guanajuato, Guerrero, Veracruz, Michoacán, Oaxaca, Puebla, Tlaxcala, Baja California Norte, Hidalgo, Morelos, Sinaloa, Tabasco y Zacatecas.
- + La HA se detectó más frecuentemente durante el primer año de vida del individuo.
- + La distribución de los grupos sanguíneos ABO y Rh de los afectados fue normal.
- + El tamaño de la F_1 modal de los afectados oscila entre 1 y 3 hijos por familia.
- + Generalmente se encuentra sólo un afectado en la F_1 .
- + El afectado normalmente ocupa el primer sitio dentro de la F_1 .
- + No se encontró relación entre el tamaño de la familia y el número de hemofílicos en la misma.
- + No se detectó ninguna influencia entre la edad de los padres y la presencia de hijos hemofílicos.
- + La incidencia de HA en el INP fue de 1 de cada 962 varones hospitalizados entre 1974 y 1987.

+ La incidencia de HA para el Territorio Nacional es de 1 de cada 25 000 hombres y la frecuencia de portadoras es de 1 de cada 12500 mujeres.

+ Dentro de los años comprendidos en las proyecciones, el Estado de México presentará el mayor número de afectados y portadoras de HA, mientras que el menor se espera en Baja California Sur y Chihuahua.

A P E N D I C E D E C A L C U L O S

a) Para calcular la incidencia del padecimiento dentro de la Población Hospitalizada en el INP entre 1974 y 1987, - se utilizaron los datos correspondientes de ingresos hospitalarios (tabla # 3), de tal manera que:

$$q = \frac{n}{N}$$

donde n = número de enfermos hemofílicos registrados en el - hospital entre 1974 y 1987; N = número de hombres hospitalizados en el INP durante el mismo período, y q = frecuencia - del alelo de la HA en la población hospitalizada.

Sustituyendo:

$$q = \frac{52}{50\ 035} = 1.0392 \times 10^{-3}$$

para calcular la incidencia:

$$\frac{1}{1.0392 \times 10^{-3}} = 962$$

Por lo tanto 1 de cada 962 hospitalizados en éste período presentó hemofilia.

b) Para calcular el dato de incidencia en el País, es necesario conocer el número de afectados totales en el mismo. Dicho dato fue de 1 600 hemofílicos, según la Asociación Mexicana de Hemofilia, dando una incidencia de 1 en 50 000 habitantes sin distinción de sexos. Para realizar el cálculo estrictamente genético fue necesario conocer el tamaño de la población utilizada, de tal manera que:

$$1\ 600 \times 50\ 000 = 80\ 000\ 000 \text{ de habitantes}$$

Este tamaño de población fue alcanzado en el año de 1985, según el Censo Nacional de Población, (INEGI, 22). Así mismo, para este año la población masculina fue de 39 152 224 individuos. Tomando en cuenta la forma de herencia del padecimiento y realizando el cálculo utilizando este nuevo tamaño poblacional tenemos:

$$q = \frac{n}{N}$$

donde n = número de hemofílicos totales del país, N = número de hombres del país, ambos datos para 1985; q = frecuencia del gen de la HA en la población.

Así tenemos que:

$$q = \frac{1\ 600}{39\ 152\ 224} = 4 \times 10^{-5}$$

al calcular la incidencia:

$$\frac{1}{4 \times 10^{-5}} = 25\ 0000$$

por lo tanto 1 de cada 25 000 hombres en el país presenta HA.

Suponiendo que existe Equilibrio Genético para el gen de la HA entre la población Masculina y Femenina, y sabiendo que en las mujeres los genes ligados al sexo siguen una distribución autosómica (12), entonces se calculó la parte de la población femenina que es portadora del gen, de la siguiente manera:

$$q_m = q_f = \hat{q}$$

$$1 - q_f = p_f$$

por lo tanto:

$$1 - 0.0000 = 0.99996$$

desarrollando la ecuación $(p + q)^2 = 1$ para conocer las frecuencias de los genotipos posibles en el equilibrio H-W:

$$(0.99996 + 0.00004)^2 =$$

Genotipos:

$$\text{sano } p^2 = 0.99992$$

$$\text{heterocigo } 2pq = 0.00008 = 8 \times 10^{-5}$$

$$\text{afectado } q^2 = 0.000000002 = 2 \times 10^{-9}$$

Para conocer la proporción de las mismas:

$$\frac{1}{8 \times 10^{-5}} = 12\ 500$$

es decir, 1 de cada 12 500 mujeres en el país son portadoras del gen de la HA.

c) Para calcular el número de afectados y portadoras - para cada estado de la República Mexicana y realizar las proyecciones para los años 1988, 1990, 2000 y 2010, se tomó en cuenta el tamaño de las subpoblaciones masculina y femenina para cada año y estado, y se multiplicó por las frecuencias de $qm = 4 \times 10^{-5}$ en varones y de $2pq = 8 \times 10^{-5}$ en mujeres, por ejemplo:

Año	Estado	No. de hombres	qm	No. de afectados calculados.
1988	BCN	340 296	4×10^{-5}	14
		No. de mujeres	qf	No. de portadoras calculado
		343 944	8×10^{-5}	27

A P E N D I C E # 1

No.	Fecha de nacimiento	Lugar de residencia	Grupo sanguíneo		Tamaño de la F ₁	Número de afectados en F ₁	Lugar que ocupa el afectado	Edad de los padres		Fecha de diagnóstico
			ABO	Rh						
1.-	21-05-58	D.F.	AB	+	1	1	1	47	39	01-11-71
2.-	05-03-62	B.C.N.	-----		3	1	3	28	28	09-02-72
3.-	02-12-69	Ver.	A	+	8	1	7	41	33	15-08-72
4.-	23-01-61	Mich.	A	+	5	2	1	22	20	25-03-72
5.-	08-01-83	Ver.	AB	+	3	2	2	24	21	-----85
6.-	02-05-79	Mich.	O	+	3	1	2	26	23	-----85
7.-	17-04-85	Ver.	-----		1	1	1	29	24	-----85
8.-	05-11-84	Edo. Méx.	AB	+	14	1	14	56	46	-----85
9.-	27-01-77	D.F.	O	-	5	1	4	27	25	-----85
10.-	01-10-86	D.F.	A	+	2	1	2	23	22	20-04-87
11.-	10-02-70	D.F.	B	+	1	1	1	56	53	-----73
12.-	23-12-72	Ver.	O	+	3	2	1	30	30	-----72
13.-	06-11-80	D.F.	O	+	1	1	1	19	22	---04-85
14.-	07-10-80	D.F.	A	+	5	1	5	35	34	---06-81
15.-	02-02-85	Hgo.	O	+	6	1	6	45	39	---12-85
16.-	04-12-85	Tlax.	-----		2	1	2	25	26	---09-86
17.-	03-04-83	Gto.	A	+	2	1	2	27	35	---09-84
18.-	07-08-84	D.F.	O	+	1	1	1	18	19	---10-84
19.-	22-11-71	Gro.	O	+	2	1	1	48	46	-----72

20.-	03-07-80	Mor.	-----	8	1	8	35	34	-----84
21.-	23-11-72	D.F.	0 +	5	1	5	39	36	---04-74
22.-	03-08-81	D.F.	A +	4	1	4	50	33	-----81
23.-	18-08-85	Gro.	0 +	1	1	1	21	21	-----85
24.-	12-01-84	D.F.	-----	8	2	8	40	39	-----84
25.-	17-06-80	Edo.Méx.	0 +	8	4	8	38	38	-----84
26.-	25-01-73	D.F.	-----	9	1	5	--	--	-----76
27.-	08-07-82	Gto.	-----	2	1	2	19	19	-----83
28.-	01-05-77	D.F.	0 +	8	1	7	35	34	-----77
29.-	05-12-76	D.F.	0 +	4	1	3	--	22	-----78
30.-	26-05-77	D.F.	0 +	6	1	6	32	27	---09-78
31.-	03-12-82	D.F.	B +	1	1	1	23	19	-----82
32.-	28-06-78	D.F.	0 +	7	1	5	34	29	-----84
33.-	26-04-80	D.F.	-----	7	1	7	40	38	14-05-80
34.-	30-04-71	Zac.	0 +	3	2	1	30	23	-----75
35.-	23-05-81	Gro.	A +	1	1	1	17	15	---01-82
36.-	18-11-79	Gro.	-----	1	1	1	18	17	-----80
37.-	27-04-74	D.F.	0 +	2	1	2	31	24	-----78
38.-	12-12-72	Tlax.	-----	7	1	5	40	41	-----79
39.-	05-09-80	Pue.	0 +	5	1	4	23	20	-----83
40.-	27-11-77	Pue.	0 +	5	1	3	30	31	-----81
41.-	07-03-71	D.F.	A +	3	1	3	31	31	-----71

42.-	01-09-72	Mich.	O +	6	2	5	36	36	-----76
43.-	02-08-73	D.F.	-----	2	1	2	33	29	29-03-79
44.-	12-02-77	Tabas.	-----	3	1	3	31	26	20-03-79
45.-	31-03-67	D.F.	-----	7	1	3	27	25	06-01-79
46.-	26-06-66	Edo.Méx.	-----	9	2	3	35	34	-----70
47.-	02-11-61	D.F.	-----	4	1	4	22	24	02-12-75
48.-	13-01-17	D.F.	O +	4	1	4	--	--	-----76
49.-	26-09-71	Gto.	O +	3	2	3	24	22	-----78
50.-	06-09-64	D.F.	O +	4	1	4	31	26	-----71
51.-	15-05-80	Edo.Méx.	O +	2	1	1	21	22	30-05-83
52.-	19-07-86	D.F.	O +	2	1	1	20	19	-----87
53.-	21-12-71	Edo.Méx.	B +	2	1	1	21	17	-----74
54.-	13-09-68	Gto.	-----	3	2	1	21	19	-----77
55.-	28-09-66	Edo.Méx.	O +	5	1	4	59	25	24-02-74
56.-	11-06-71	Edo.Méx.	A +	5	3	5	33	31	09-02-74
57.-	05-06-68	Edo.Méx.	O +	7	1	4	27	28	18-07-71
58.-	15-09-68	D.F.	O +	2	1	2	--	24	24-09-71
59.-	07-07-77	Oax.	O +	4	1	2	26	22	29-12-77
60.-	11-07-68	Oax.	O +	3	1	1	25	17	24-08-76
61.-	22-10-75	D.F.	B +	1	1	1	18	16	02-12-76
62.-	22-03-76	Sin.	-----	1	1	1	22	18	24-02-77
63.-	02-07-78	D.F.	O +	4	1	3	28	34	16-05-84

A P E N D I C E # 2
POBLACION HOSPITALIZADA EN EL INP

AÑO	HOMBRES	MUJERES	HEMOFILICOS (♂)
1974	4775	3016	4
1975	4816	3208	2
1976	2803	3520	5
1977	3561	2694	4
1978	3511	2612	5
1979	4299	3391	4
1980	2965	3340	2
1981	2851	3313	3
1982	3565	2755	2
1983	4492	2862	3
1984	2918	3628	7
1985	3813	2756	8
1986	2714	3587	1
1987	2952	3974	2
	50,035	44,656	52

Incidencia de HA en el INP -
entre 1974-1987 = 1 hemofílico
de cada 962 varones hospitalizados.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Anuario Estadístico. Archivo Clínico y Bioestadística. - Instituto Nacional de Pediatría. (1987).
- 2.- Armendares, S. et al. El componente genético de la mortalidad infantil. Invest. Clin. (Méx.) 26:3-18. (1974).
- 3.- Asociación Mexicana de Hemofilia. El hemofílico en la escuela. México. (1986).
- 4.- Asociación Mexicana de Hemofilia. Instructivo para los cuidados personales y atención médica de un paciente hemofílico. México. (1986).
- 5.- Awidi, A. S. Hemophilia in Jordan: A four-year prospective study. Dirasat, Vol. XII. No. 10. (1985).
- 6.- Baird, P. et al. Genetic disorders in children and young adults: A population study. Am. J. Hum. Genet. 42:677-693. (1988).
- 7.- Barrai, I. et al. Segregation analysis of hemophilia A and B (Letter to editor). Am. J. Hum. Genet. 31:226-227. (1979).
- 8.- Barrai, I. et al. The effect of paternal age on rates of mutation for hemophilia and evidence for differing mutation rates for hemophilia A and B. Am. J. Hum. Genet. 20:175-196. (1968).

- 9.- Barrai, I. et al. Segregation analysis of hemophilia A - and B. Am. J. Hum. Genet. 37:680-699. (1985).
- 10.- Bello, A. et al. Yatrogenia en hemofilia y enfermedad - de Von Willebrand. Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. -- Vol. 39, No. 1:23-28. (1982).
- 11.- Carter, C. O. Monogenic disorders. J. Med. Genet. 14:316. (1977).
- 12.- Cavalli-Sforza, L.L. y Bodmer, W. F. Genética de las po blaciones humanas. Omega. Barcelona, España. (1981).
- 13.- Daniels, G. V. SIDA - Síndrome de InmunoDeficiencia Ad- quiririda. 2a. ed. Manual Moderno. México. (1988).
- 14.- Daniel, W. W. Bioestadística. 3a. ed. Limusa. México. - (1989).
- 15.- Falconer, D. S. Introducción a la genética cuantitativa. C.E.C.S.A. México. (1970).
- 16.- Gardner, E. J. Principios de genética. 3a. ed. Limusa. México. (1980).
- 17.- Gitschier, J. et al. Mutation of factor VIII cleavage - sites in hemophilia A. Blood, Vol. 72. No. 3:1022- 1028. (1988).

- 18.- Graham, J. B., Barrow, E. M., and Roberts, H. K. Possible implication of the autosomal and X-linked haemophilia phenotypes. En Roberts (34) (1971).
- 19.- Graham, J. B. Genetic control of factor VIII. Lancet - 1:340-342. (1980).
- 20.- Graham, J. B. et al. Dominant inheritance of hemophilia A in three generations of women. Blood 46:175-188, - (1975).
- 21.- Haldane, J. B. S. The rate of spontaneous mutation of human gene. J. Genet. 31:317-326. (1935).
- 22.- INEGI. X Censo general de población y vivienda 1980. Resumen general abreviado. México. (1984).
- 23.- INEGI. Estadísticas históricas de México. Tomo I. México. (1985).
- 24.- INEGI. México, perfil de una nación. Fomento Cultural - Banamex. A. C., Secretaría de Programación y Presupuesto. México. (1987).
- 25.- Kerr, C. B., Preston, A. E. et al. Further studies on the inheritance of factor VIII. Br. J. Haematol. -- 12:212-233. (1966).
- 26.- Krupp, A. M. et al. Manual de diagnóstico clínico y de

- laboratorio. 8a. ed. Manual Moderno. México. (1986).
- 27.- León, de G. A. Genética de la evolución. UNAM. México. (1978).
- 28.- Levinson, B. B. et al. A novel missense mutation in the factor VIII gene indentified by analysis of amplified hemophilic DNA sequences. Am. J. Hum. Genet. 41:225.
- 29.- Lisker, R. Estructura genética de la población mexicana. Salvat. México. (1982).
- 30.- Mourant, A. E. et al. The distribution of the human blood groups and other polymorphisms, 2a. ed. Oxford University Press, London. (1971).
- 31.- Picazo, M. E. y Palacios, T. J. L. Introducción a la pediatría. 2a. ed. Francisco Mendez Oteo. México. (1983).
- 32.- Preston, A. E., Barr, A. The plasma concentration of factor VIII in the normal population. The effects of age, sex and blood groups. Br. J. Haematol. 10:238-245. - (1965).
- 33.- Rapaport, S. I. Introducción a la hematología. Salvat. Barcelona. España. (1986).
- 34.- Roberts, D. F. The genetic basis of variation in factor 8 levels among haemophiliacs. J. Med. Genet. 8:136-139. (1971).

- 35.- Rudolph, A. M. *Pediatría*. Traducción de la 17a. ed. nor
teamericana. Vol. 1. Labor. España. (1985).
- 36.- Soberón, M. C. G. et al. La implantación de la estrate-
gia de atención primaria a la salud en México. Vol.
30. No. 5:683. (1988).
- 37.- Stevenson, A. C. and Kerr, C. B. On the distribution of
frecuencies of mutation to genes determining harmful
traits in man. *Mutation Res.* 4:339-352. (1967).
- 38.- Thompson J. S. *Genética Médica*. Salvat. Barcelona, Espa
ña. (1979).
- 39.- Thor, W. G. et al. *Medicina interna Harrison*. 5a. ed. -
La Prensa Médica Mexicana. México. (1981).
- 40.- White, G. C. and Shoemaker, C. B. Factor VIII gene and
hemophilia A. *Blood*. Vol. 73. No. 1:1-12 (1989).
- 41.- Wills, C. La carga genética. *Selecciones de Scientific
American*. Marzo. (1970).
- 42.- Youssoufian, H. et al. Moderately severe hemophilia A -
resulting from Glu-Gly sustitution in exon 7 of the
factor VIII gene. *Am J. Hum. Genet.* 42:867-871. --
(1988).