



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

TÍTULO:

**HEMOFILIA EN PACIENTES MENORES DE 14 AÑOS DE
EDAD EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO
PADRÓN DURANTE EL AÑO 2014**

ALUMNO:

DRA. MARIA JOSE COYOC TRUJILLO

DIRECTORES:

DR. EFRAIN ZURITA ZARRACINO

DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA



Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2015



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.



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

TÍTULO:

**HEMOFILIA EN PACIENTES MENORES DE 14 AÑOS DE
EDAD EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DEL NIÑO “RODOLFO NIETO PADRÓN”
DURANTE EL AÑO 2014**

**ALUMNO:
DRA. MARIA JOSE COYOC TRUJILLO**

**DIRECTORES:
DR. EFRAIN ZURITA ZARRACINO
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: MARIA JOSE COYOC TRUJILLO



Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2015

DEDICATORIA

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido para concluir esta etapa de mi vida.

Antes que nada agradezco a Dios por acompañarme en todo momento, por brindarme la fuerza para seguir adelante en momentos de debilidad y darme la oportunidad de seguir creciendo personal y profesionalmente.

A mis padres por darme la vida y ser un ejemplo de trabajo, entrega, constancia, esfuerzo y superación, porque gracias a su apoyo, su amor incondicional y consejos, he llegado a realizar uno de mis grandes sueños, una meta que inicié hace ya casi diez años, la cual constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir.

A mis hermanos (Vero, Luis y Paola) por ser compañeros en la gran aventura de la vida que con su cariño, sus jaladas de oreja y apoyo moral e incondicional han contribuido a este logro. Así como a mis hermanos adoptados; a mis compañeros de residencia que son con quienes compartí trabajo, cansancio, lágrimas, alegrías, fortaleza en el día a día, y hoy la satisfacción de concluir este proyecto.

Un profundo agradecimiento a quien con su apoyo constante y amor incondicional ha sido amigo y compañero inseparable, fuente de sabiduría, calma y consejo en todo momento. A mi compañero de viaje "Toñito". Gracias por ser parte de mi vida y estar a mi lado.

A mis asesores de tesis Dr. Manuel Borbollá, y Dr Efraín Zurita por su paciencia y guía en la conclusión de esta tesis. Por supuesto a todos y cada uno de mis maestros de esta gran institución, a los que han sido parte de mi formación como Pediatra, omitiendo nombres para no dejar pasar por alto alguno.

Maria Jose Coyoc Trujillo

INDICE

- I RESUMEN**
- II ANTECEDENTES**
- III MARCO TEORICO**
- IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- V JUSTIFICACION**
- VI OBJETIVOS**
 - a. Objetivo general
 - b. Objetivos específicos
- VII HIPOTESIS**
- VIII METODOLOGIA**
 - a. Diseño del estudio.
 - b. Unidad de observación.
 - c. Universo de Trabajo.
 - d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.
 - e. Definición de variables y operacionalización de las variables.
 - f. Estrategia de trabajo clínico
 - g. Criterios de inclusión.
 - h. Criterios de exclusión
 - i. Criterios de eliminación
 - j. Métodos de recolección y base de datos
 - k. Análisis estadístico
 - l. Consideraciones éticas
- IX RESULTADOS**
- X DISCUSIÓN**
- XI CONCLUSIONES**
- XII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**
- XIII ORGANIZACIÓN**
- XIV EXTENSION**
- XV CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**
- ANEXOS**

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Hemofilia es un padecimiento hereditario común que se debe a la deficiencia o ausencia de los factores VIII (hemofilia A, HA) o IX (hemofilia B, HB) de la coagulación, presentan incidencia de 1:5,000 y 1:30,000 niños nacidos vivos respectivamente clasificándose: leve, moderada y severa definidos por los niveles plasmáticos de factor en 6 a 40%, de 2 a 5% y menos de 1% respectivamente.

OBJETIVO: Conocer los factores asociados clínicos y epidemiológicas del paciente hemofílico menor de 14 años del HRAE del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” durante el año 2014.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, y descriptivo. Con un universo de 25 pacientes con un margen de error del 5% y una significancia del 95%, se calculó una muestra de 24 pacientes. La información se vació en una base de datos para su concentración y ulterior análisis.

RESULTADOS: Se observó el predominó de hemofilia tipo A sobre la tipo B, con una severidad en el 45.8% de los casos. La edad al diagnóstico va desde el 1er mes de vida hasta los 4 años de edad. El 20% contaba con antecedentes familiares positivos, el 91.7% ha estado hospitalizado; han presentado hematomas sin causa 79.2%, hemartrosis 62.5%, herida sangrante 54.2%, dolor articular en 29.2%, y gingivorragia entre otros. El 37.5% fueron positivos a transfusión sanguínea y transfusión de plasma 33.3% El TTP al ingreso se encontró alterado. Sólo El 37.5% se ha realizado estudios de inhibidores de factor con resultado negativo.

CONCLUSIONES: Los factores asociados a hospitalización en el servicio de Urgencias en los pacientes con hemofilia fueron hospitalizaciones previas, heridas sangrantes, hemartrosis, transfusión de plasma, transfusión sanguínea, hermano con hemofilia y uso de AINEs. Las complicaciones más frecuentes fueron hemartrosis, heridas sangrantes, dolor articular y gingivorragia. Con respecto a las pruebas de laboratorio el TTP al ingreso de las hospitalizaciones fue de 73.9 ± 42.1 segundos confirmando que la única vía afectada es la intrínseca.

II. ANTECEDENTES

La historia de la Hemofilia como patología de la coagulación de la sangre es muy antigua ya que se remonta a la época de los rabinos. Las referencias históricas más antiguas y fiables de la existencia de la Hemofilia, escritas en el Talmud Babilónico de los judíos, datan del siglo V d.C. Los rabinos, que tenían la tradición de la circuncisión de los varones, observaban que algunos de ellos, que se sometían a esta práctica, sangraban de forma desmedida y con una cierta gravedad, pero además coincidía que sólo se producía esto en determinadas familias. A tal punto llegó este problema que, aun siendo una práctica relacionada con la religión, se modificaron las leyes sagradas y así, el rabino Judah aconsejó que aquellos que hubieran tenido dos hermanos mayores y que hubieran muerto por sangrado no se les practicara la circuncisión, después, también el rabino Simón Ben Gamaliel lo extendió al cuarto hijo. Posteriormente, Isaac Alfase en 1063 ratificó estas nuevas leyes en un tratado de leyes talmúdicas. También, en la España árabe, Khalaf ibn Abbas Abu-al-Kasim, escribió, en su tratado Al Tasrif de medicina y cirugía, sobre esta patología.

En Europa se cita por primera vez a esta patología en Italia, en 1525, por Alejandro Benedicto. Más tarde, el siglo XVIII es prolijo en descripciones, tan solo descripciones, de este síndrome hemorrágico. Así, lo describe Zoll en 1791, Consbruch en 1793 y Rave en 1796.¹

La primera descripción médica moderna en que se apuntaba el carácter ligado al sexo, corresponde a John Conrad Otto en 1803. El informe médico de Otto aparecido en The Medical Repository de Nueva York, era evidente: "Familia con

cuatro hijos varones que sangraban después de una herida trivial. Ninguna mujer de esta familia era afectada pero sí lo transmitía”.²

Luego en 1828, Friedrich Hopff, un estudiante de la Universidad de Zurich, y su profesor Dr. Schonlein, acreditaron el término “haemorrhaphilia” para la condición que después sería nombrada en corto como “haemophilia.”

Esta descripción junto al hallazgo, unos pocos años antes por William Hunter en sus experimentos que demostraban que el plasma era el responsable de la coagulación y no los glóbulos rojos (Jones, 1979) y la descripción en 1890 por König (Ingram, 1976) de un signo clínico característico en el paciente hemofílico como es la afectación en rodillas que hasta entonces se confundía con artritis o tuberculosis, abrieron una brecha importante en el camino de la historia de la Hemofilia. Los comienzos del siglo XIX se caracterizan por un interés desbordante por esta enfermedad “que pareciera iba a entenderse lo de su por qué”. Es aquí cuando se escriben las grandes revisiones monográficas sobre la Hemofilia, especialmente recopilaciones de datos en cuanto a su transmisión hereditaria y su sintomatología clínica. Así, fueron relevantes las revisiones de Nasse en 1820. También el tratado de Legg en 1872, el de Immerman en 1879 y el de los propios Bulloch y Fildes ya en el siglo XX. En este último tratado se recogían miles de referencias sobre la Hemofilia y varios centenares de árboles genealógicos de familias que habían padecido o padecían la enfermedad. Quedaba claro hasta ese año de 1911 que era una enfermedad hereditaria que transmitían las mujeres y la padecían los varones.¹ Sin embargo, debido a que la esperanza de vida del paciente hemofílico era de tan solo 20 años, éstos no dejaban descendencia en la mayoría de los casos y, por

tanto, se desconocía la existencia, como posibilidad, de las portadoras obligadas, hijas de hemofílico y mujer sana. ²

En 1926 Finnish physician Erik von Willebrand publicó un artículo describiendo lo que él llamó “pseudohemophilia,” un desorden de la coagulación afectando a hombres y mujeres por igual fue nombrada después enfermedad de von Willebrand (VWD). En 1957 Inga Marie Nilsson e investigadores del Malmo University Hospital en Sweden determinaron que VWD era causada por niveles bajos o deficientes del factor de von Willebrand. En 1947, Dr. Alfredo Pavlovsky, un doctor en Buenos Aires, Argentina, distinguió dos tipos de Hemofilia en su laboratorio, hemofilia tipo A y hemofilia tipo B.¹

A finales del siglo XIX la hemofilia se conocía como “La Enfermedad Real” ya que afectó a las Casas Reales de Inglaterra, Prusia, España y Rusia. La patología hizo su aparición en un hijo y tres nietos de la Reina Victoria de Gran Bretaña. El gen mutado se distribuyó entre las familias reales europeas durante el siglo XIX y principios del XX influyendo en cierta manera, sobre todo en España y Rusia, en los eventos históricos. La revista The British Medical Journal en 1875 publicaba algunos de los episodios hemorrágicos que repetidamente sufría Leopoldo, el único hijo hemofílico de la Reina Victoria Eugenia de Inglaterra. Federico de Hesse, que fue hijo de Alicia y Luis IV, muere de la misma forma que Leopoldo.³ El Príncipe Enrique de Prusia, el segundo hijo de Irene, hija de Alicia, muere a la temprana edad de cuatro años. La segunda hija de Alicia, Alix, que desposó con Nicolás II de Rusia, entrando así a formar parte de la línea Romanov-Alexandra, tuvo a Alexis que

evidenció tempranamente su enfermedad genética cuando comenzaba a dar sus primeros pasos.²

Hubo un periodo previo al año de 1937, que se extendió desde 1911, en que la actividad investigadora sobre esta enfermedad era vertiginosa. En ese mismo año de 1911 Addis, en Edimburgo (Addis, 1910; Addis, 1911), realizó un experimento de gran relevancia, consistió en estudiar la sangre de individuos sanos y de pacientes hemofílicos. Después de tratar a estas sangres con un anticoagulante, el oxalato de sodio, el plasma obtenido lo coaguló en presencia de iones de calcio. El resultado fue que el plasma del paciente hemofílico tardaba al menos tres veces más en coagularse con respecto al normal. Se demostraba así que la idea de Wright (Wright, 1893) de que la deficiencia de calcio era la causa de la enfermedad no era del todo cierta. También se observó que la cantidad de fibrinógeno en el plasma hemofílico era normal así como de tromboplastina. Se debe tener en cuenta que hasta ese momento se mantenía la teoría general de la coagulación propuesta por Morawitz en 1905 (Ingram, 1976), en que el proceso se iniciaba por esa molécula que se llamó tromboplastina –considerada entonces propiedad de los leucocitos– que en presencia de iones calcio activaba a la protrombina para pasar a trombina que a su vez ésta transformaba el fibrinógeno en fibrina para dar lugar al “tapón” coagulante. Quedaba pues por estudiar lo que pasaba con la protrombina. Esto se intentó en 1935, 20 años después, cuando Armand Quick estudió lo que él denominó “tiempo de protrombina” (Quick, 1935). La gran desilusión fue comprobar que este tiempo de protrombina era normal en la sangre del paciente hemofílico por lo que se había llegado a una situación sin salida.⁴

En el año 1937 con los famosos experimentos de Patek y Taylor (Patek y Taylor, 1937); este hecho fue crucial para el futuro, hoy presente de la Hemofilia. Estos experimentos se basaron en los hallazgos previos de Addis en que utilizando su “protrombina”, añadida al plasma de un paciente hemofílico, éste coagulaba más rápidamente. También se basaron en los experimentos de Govaerts y Gratia de 1931, que demostraban cómo la fracción del plasma que corregía el defecto en el tiempo de coagulación no filtraba a través de los filtros Berkefeld ni con fosfato tricálcico, lo que indicaba que aquello no era protrombina. El siguiente paso fue demostrar por estos autores, como así fue, que esa misma fracción, convenientemente purificada, corregía el defecto de coagulación de los pacientes hemofílicos. Nació entonces lo que ellos llamaron “globulina” que más tarde Taylor y sus colaboradores re-bautizaron como “Globulina Antihemofílica Humana” o GAH (Lewis y col., 1946). A partir de ese momento se incrementaron los estudios dirigidos a establecer la razón causal de la Hemofilia, aunque hubo que esperar hasta 1962 para que se diera el nombre de Factor VIII a aquella globulina antihemofílica humana de Patek y Taylor y que se encontraba deficiente en la Hemofilia de tipo A o grave.⁵

Sobre la clasificación de la enfermedad se incluía como un tipo de hemodistrofia de patogenia relacionada con factores endocrinos y hereditarios, con afectación de la alteración de la actividad de uno o varios aparatos glandulares de secreción interna. Se definía como un estado morboso congénito, hereditario, transmitido por las mujeres y padecido por los varones según las leyes de Grandidier (Grandidier, 1877), con tendencia acentuada a las hemorragias cutáneas y en mucosas, espontáneas o por leves e insignificantes lesiones traumáticas. Su origen se creía

en la fragilidad de los endotelios vasculares por una falta de actividad tromboquinasa (fibrin-fermento) que procede de los endotelios, de los leucocitos y de elementos variados de los tejidos en general. Etiología heredosifilítica claramente demostrable según Pittaluga por lesiones celulares del endotelio provocadas por antígenos tóxicos o microbianos principalmente por la infección sifilítica de los progenitores.

Desde entonces, poco se avanzó hasta mediados del siglo XX, cuando se dilucidó la diferencia entre la HA y la HB; también por esa época se consolidó al plasma como una terapia efectiva, un avance terapéutico notable con repercusiones en el pronóstico del paciente. En la década de 1940 se avanzó en el entendimiento de la genética, fisiopatología y epidemiología, pero sobre todo en el tratamiento.⁴

En 1950 e inicio de 1960 los pacientes hemofílicos sólo podían ser tratados con productos sanguíneos como sangre y plasma fresco. Desafortunadamente no hay suficiente proteínas de FVIII o FIX en estos productos sanguíneos para detener las hemorragias severas. Por eso es que muchos pacientes con hemofilia severa morían en la infancia o a una edad adulta temprana, hemorragias en órganos vitales (principalmente cerebrales), así como las que se presentaban posterior a las cirugías, o traumas, siendo las causas más comunes de muerte.⁶

Hoy están disponibles medicamentos y esquemas terapéuticos que han redundado en una mejoría significativa en la calidad y esperanza de vida para los pacientes, logrando prácticamente igualar a la de los sujetos sin la enfermedad.

III MARCO TEORICO

Las hemofilias son un padecimiento hereditario común y distribuido por todo el mundo; se deben a la deficiencia o ausencia de los factores VIII (hemofilia A, hemofilia clásica, HA) o IX (hemofilia B, enfermedad de Christmas, HB) de la coagulación¹, presentan incidencia de 1:5,000 y 1:30,000 niños nacidos vivos respectivamente. Ambos factores participan en la vía intrínseca de la cascada de la coagulación afectando a los individuos produciendo la enfermedad leve, moderada y severa definidos por los niveles plasmáticos de factor en 6 a 40%, de 2 a 5% y menos de 1% respectivamente.⁷ El gen que codifica el factor VIII (FVIII) se localiza al final del brazo largo del cromosoma X, en Xq28.1, se expande en una secuencia de ADN de 186 kb y es estructuralmente complejo (26 exones).⁴

Se han informado 6 mutaciones puntuales (65%), deleciones (28%) e inserciones (6%); casi 50% de los afectados de HA severa presentan una mutación compleja del tipo re-arreglo a nivel del intrón 22; éste contiene una isla CpG que sirve de promotor bidireccional de dos pseudogenes, F8A y F8B, contenidos en un fragmento de 9.5 kb, que se repite extragénicamente dos veces a 400 kb del telómero; a las tres copias homólogas se las conoce como int22h-1 (intragénica), int22h-2 e int22h-3 (extragénicas). La recombinación homóloga, entre la copia intragénica y una de las copias extragénicas resulta en la mutación más común entre pacientes con HA severa, la inversión del intrón 22.

El gen del FIX se encuentra un poco más hacia el centrómero en Xq27.2, separado del gen del FVIII por 0.5 centimorgans (cM); es menos complejo, tiene 34 kb de longitud, se compone de 8 exones (a-h), codifica un ARN mensajero (ARNm) de 1.4

kb y aunque existe una amplia gama de mutaciones, las más frecuentes son las puntuales.

La clonación de los genes del FVIII y FIX facilitó el avance en la caracterización molecular de los defectos que causan hemofilia; además, hizo posible producir factores recombinantes de la coagulación, menos inmunogénicos en el uso terapéutico y la producción de proteínas normales y mutantes para el análisis del vínculo función/ estructura. Por otra parte, identificar las mutaciones que causan hemofilia, ha facilitado el establecimiento de actividades de prevención primaria a través de la identificación de las portadoras, a quienes por medio de asesoramiento genético se les dan a conocer opciones reproductivas alternativas o la realización de diagnóstico prenatal.¹

La enfermedad es heredada en el 70% de los casos; en el otro 30% es consecuencia de una mutación de novo cuyo propósito la heredará a su descendencia con el mismo patrón recesivo ligado a X. Debido a que la hemofilia está ligada a este cromosoma con un patrón recesivo, se manifiesta clínicamente solo en los varones; las mujeres son las portadoras, si bien, excepcionalmente, la padecen bajo condicionantes muy especiales.

En México se estima un número aproximado de 6,300 casos; la cifra exacta no la conocemos debido a que aún no tenemos un registro nacional confiable que nos permita un diagnóstico epidemiológico preciso. El censo de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana registró en 2010 solo 4,527 casos, situación que supone un subregistro de casi 34%.

Los registros nacionales en Europa y en EE.UU. aportan información valiosa acerca del comportamiento epidemiológico de la enfermedad, al tiempo que dejan ver

claramente cómo las diferencias en la accesibilidad al tratamiento condicionan los distintos patrones de evolución clínica entre las distintas economías mundiales. Es oportuno resaltar que, en el mundo, solo 30% de los pacientes reciben un tratamiento óptimo.

Cuadro clínico. La Hemartrosis, hematomas musculares profundos y hemorragias cerebrales constituyen 95% de las hemorragias del hemofílico, aunque pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, potencialmente. Las hemorragias más frecuentes son, por mucho, las hemartrosis (en las articulaciones de carga: rodillas, tobillos y codos), y le siguen los hematomas musculares superficiales y profundos. El 70% de los casos tienen claramente el fenotipo de la enfermedad en sus ascendientes varones, de ahí la importancia de la anamnesis dirigida en este sentido. La hemorragia de la hemofilia suele ser tardía, es decir, no sigue inmediatamente a la lesión, sino que inicia unos minutos después del traumatismo; esto se explica porque el paciente tiene íntegra la hemostasia primaria. Las epistaxis, gingivorragias y hemorragias de mucosas son más propias de afecciones hemostáticas primarias como las trombocitopatías y la enfermedad de von Willebrand (EvW).⁴

Las hemofilias se caracterizan clínicamente por una tendencia hemorrágica proporcional al grado de deficiencia del factor hemostático, aunque suele haber excepciones. El nivel funcional del factor deficiente permite clasificar la enfermedad en: grave (< 1% de la actividad), moderada (entre 1-5%) y leve (entre 5-40%).

En los casos graves, la hemorragia suele ocurrir en forma espontánea y reiterativa (sobre todo articular). En la hemofilia grave, las hemartrosis inician generalmente

en los primeros 2 años de vida como efecto del aumento de la movilidad y estrés articular.⁷

La hemorragia reiterativa a partir de los vasos sinoviales hacia el espacio intraarticular propicia el depósito de hierro, que dispara una reacción inflamatoria y oxidativa mediada por citocinas, la cual resulta en proliferación vascular. Este círculo vicioso promueve la hipertrofia sinovial y predispone a las hemartrosis repetitivas en la misma articulación (articulación «blanco»), que finalmente lleva a la incapacidad locomotora del paciente conocida como artropatía hemofílica.⁴

Aunque el patrón hemorrágico varía entre los pacientes, la mayoría tiene 10-15 hemartrosis/año. La gravedad de la artropatía y la disfunción subsecuente se asocian con la frecuencia hemorrágica y con el número total de hemartrosis, tal y como se evalúa en dos escalas de daño articular (Joint y Pettersson).⁷

Clínica y radiológicamente, 50% de los casos graves tienen degeneración articular en los 6 años siguientes a partir de la primera hemartrosis; este cuadro deletéreo característico puede evitarse hoy mediante la profilaxis primaria. En los casos leves y moderados, la hemorragia ocurre generalmente posterior a un traumatismo.

Las formas leves suelen transcurrir clínicamente silenciosas hasta que un evento traumático lo pone de manifiesto.⁴

Complicaciones. Esta percepción optimista de la hemofilia cambió drásticamente a principio de los ochenta cuando en ese tiempo el 60- 70% de las personas con la enfermedad severa empezaron a contaminarse con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y también con el virus de la hepatitis C conocida entonces como non-A transmitidos por los productos sanguíneos utilizados en estos pacientes de donadores contaminados.⁸

Una vez superadas las epidemias por el VIH y el virus de la hepatitis C, los inhibidores constituyen la complicación más temida de la enfermedad. El inhibidor es una inmunoglobulina que neutraliza, impide o degrada el factor de la coagulación hacia el que está dirigido. ⁴ Ocurre de 25 a 30% en pacientes con hemofilia A severa y solo en 3 a 5 % con hemofilia B.

El cuadro clínico del paciente con inhibidor no difiere mucho del que no lo tiene, sin embargo, su presencia repercute significativamente en la esperanza y calidad de vida, y el control de la hemorragia es más difícil y es menos predecible. Actualmente hay disponibles medicamentos con altos estándares de seguridad y eficacia para tratar los eventos hemorrágicos de estos pacientes, como los llamados «agentes *bypass*», mismos que evitan la necesidad de los FVIII y FIX para la generación de trombina en cantidades suficientes y de esta manera logran la hemostasia.⁹

Los últimos 15 años representan una “new golden era” en el tratamiento de la hemofilia (después de la primera “golden era” ocurrida durante 1970), con una expectativa de vida que ha progresado a acercarse al promedio de vida normal del género masculino de la población en general por lo menos en países desarrollados y subdesarrollados.¹⁰

Diagnóstico en el laboratorio. Es conveniente iniciar con estudios de escrutinio general: biometría hemática, frotis de sangre periférica y coagulograma básico: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de trombina (TT) y tiempo de hemorragia (TH). La prueba que mejor refleja los FVIII y FIX es el TTPa. En un paciente típico, el TTPa está prolongado y corrige al adicionar plasma normal a la prueba; el resto de las pruebas permanecen normales. Problemas no resueltos en el laboratorio de hemostasia son la

variabilidad alta de los instrumentos, las técnicas coagulométricas y las diferencias entre los distintos reactivos. Por esto, se requiere un control de calidad y estandarización minuciosas del proceso. Aunque el FIX es mucho más estable su medición requiere del mismo rigor metodológico.

Además de las técnicas coagulométricas tradicionales, existen otras alternativas para medir los FVIII y FIX; nos referimos a los exámenes de dos tiempos con sustratos cromogénicos, los cuales tienen algunas ventajas sobre los de un tiempo; por ejemplo, su variabilidad es 50% menor y proporcionan una visión más integral del proceso de coagulación. La tercera opción son las pruebas globales, como el tromboelastograma y la curva de generación de trombina, las cuales evalúan otras variables como fibrinólisis, función plaquetaria y generación de trombina en un entorno más natural. Actualmente se encuentran en etapa de estandarización, aunque tienen un gran potencial, sobre todo para el seguimiento de las coagulopatías y trombofilias.

El diagnóstico definitivo de la hemofilia y su clasificación se realizan midiendo el nivel funcional del FVIII o FIX para la HA o HB, respectivamente. La mayoría de los pacientes tiene < 30% de la función del factor en cuestión. Los pacientes con la forma grave se diagnostican en el primer año de vida dada su tendencia hemorrágica y por el nivel del factor en < 1 unidad/ml.

Una particularidad en estos casos es que después del primer mes hay una etapa de quiescencia clínica de casi 6 meses, luego de la cual la hemorragia reaparece con un cuadro clínico muy evidente. Los casos leves y algunos moderados no tienen prolongado el TTPa, por lo que ante un cuadro clínico sugestivo deben medirse directamente los FVIII, FIX y factor de Von Willebrand (FvW); por la misma razón,

el diagnóstico de las variedades no graves con frecuencia se atrasa hasta que el paciente se expone a un traumatismo más intenso. Por otro lado, en la HB, el diagnóstico se complica el primer año de vida, ya que, generalmente, el FIX se estabiliza hasta el sexto mes de edad; esto puede llevar a diagnósticos erróneos en niños sanos. Ante esta situación, conviene repetir la medición del FIX a los 6 y 12 meses. El FVIII no tiene este patrón, lo que hace menos complicado su diagnóstico, además de que la Hemofilia A es una hemofilia clínicamente más obvia.

El diagnóstico diferencial de la hemofilia se hace principalmente con la EvW en sus distintas expresiones, algunas de las cuales tienen un cuadro clínico similar y niveles muy bajos de FVIII (variedad 2N), situación que mimetiza una hemofilia clásica. A diferencia de esta, la EvW es una alteración de la hemostasia primaria, mientras que la hemofilia es una alteración de la coagulación propiamente dicha. Además, la EvW se hereda con un patrón autosómico recesivo, en contraste con el patrón ligado a X de la HA y HB. La deficiencia de otros factores hemostáticos puede simular también el cuadro clínico, sin embargo, la mayoría se hereda igual que la EvW. ¹

La determinación de inhibidores contra factor VIII o IX debe efectuarse en todos los enfermos. Se considera inhibidor de baja respuesta con < 5 UB y de alta respuesta con > 5 UB. La metodología empleada para la determinación de inhibidores debe ser primero con el método de Kasper y posteriormente con el método de Nijmegen con el objetivo de descartar falsos positivos. ¹¹

Diagnóstico molecular. Es importante determinar el estado de portadoras en las mujeres de familias con antecedentes de HA o HB porque ellas pueden acceder a alternativas de reproducción con el propósito de disminuir y/o desaparecer la

hemofilia de la descendencia, facilitar el nacimiento de niños libres de hemofilia, avance alcanzado por primera vez en el mundo en Colombia, con las herramientas de biología molecular disponibles. El estado de portadora se puede determinar en los casos de historia familiar, mediante el análisis del árbol genealógico o *pedigree* cuando el genetista inicia su asesoramiento. Si la información que arroja este análisis no facilita el diagnóstico de portadora, se debe hacer la medición del nivel sérico del factor de interés; si el valor está por debajo del normal, se concluye que la mujer es portadora por fenotipo, pero si está dentro de los rangos normales, la única forma de definir si es o no portadora es a través del diagnóstico molecular.

El diagnóstico molecular se hace para registrar los diversos mecanismos moleculares, los cambios de conformación o mutaciones, que suceden en los genes y que llevan a una enfermedad que puede o no heredarse; facilita hacer un diagnóstico prenatal, mediante muestreo de vellosidades coriónicas (sem. 10-13 de gestación) o amniocentesis (sem. 15-16), con el fin de iniciar el manejo terapéutico desde una edad temprana, también facilita el diagnóstico postnatal, la predicción del curso de la enfermedad y sus posibles complicaciones.

El diagnóstico prenatal en fetos femeninos no es estrictamente necesario, pues al poseer dos cromosomas X no presentarán la enfermedad, por esto el primer paso es determinar el sexo del feto y así evitar procesos invasivos en la mitad de los casos (en las niñas), esto se logra mediante la búsqueda de una secuencia específica del cromosoma Y, mediante *qPCR* (quantitative *Polymerase Chain Reaction* o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa).

El diagnóstico molecular directo permite conocer la mutación exacta presente en el (los) afectado(s) y las portadoras de una familia. Gran parte de las mutaciones que

causan hemofilia ocurren en regiones esenciales o críticas de los genes de los factores VIII y IX, éstas son la región promotora 5', los exones, los bordes exón-intrón y la región 3' cercana a la señal de poliadenilación; por tanto, la mejor estrategia para detectar una mutación es amplificar mediante *PCR*, esas regiones a partir del ADN genómico y posteriormente realizar una tamización con diversas estrategias como *SSCP* (*Single Strand Conformational Polymorphism*), para identificar la presencia de un posible cambio de un nucleótido de la secuencia (una mutación) y luego secuenciar los fragmentos e identificar el cambio en la secuencia silvestre del ADN. Esta metodología, aplicada al gen del FIX, que sólo tiene 8 exones, requiere cerca de 11 amplificaciones para cubrir todas las regiones esenciales.

En lo relativo a HA, determinar la mutación denominada inversión del intrón 22, es el primer paso en el filtro de mutaciones, pues se encuentra casi en 50% de los pacientes con HA severa, mutación que por su longitud, requiere el análisis llamado *LD-PCR* (*Long-Distance PCR*) o *Southern Blotting*. En pacientes con HA leve o moderada, se analizan los segmentos de ADN amplificados en busca de una secuencia anormal, y luego se secuencian directamente el fragmento anormal; por último se compara la mutación caracterizada con las descritas en la base de datos internacional, y si no se encuentra, se registra como una mutación nueva.

El análisis de las mutaciones también se hace para establecer las relaciones entre el defecto molecular y la presencia de inhibidores (anticuerpos que inhiben los FVIII o FIX de la coagulación) o predecir su posible desarrollo, pues los afectados de hemofilia que poseen mutaciones que ocasionan una proteína ausente o trunca,

con frecuencia los presentan (casi 50% de pacientes con inversión del intrón 22 y 2/3 de pacientes con deleciones grandes).

En el diagnóstico indirecto mediante la construcción de haplotipos se utilizan diversos marcadores moleculares polimórficos² sobre todo *short tandem repeats* (STR's) que pueden o no, estar ligados a una mutación (desconocida), se realiza en los casos que se dificulte hacer diagnóstico directo; tiene el inconveniente que se deben analizar varios miembros de la familia, incluso de varias generaciones, además su grado de información depende de la heterocigosidad de los marcadores, que varía entre las poblaciones¹¹⁻¹⁵, así, pues, la elección ideal de los polimorfismos por analizar se hace con los que ofrecen elevada cantidad de informes en estudios de poblaciones geográfica y ancestralmente cercanas.

El diagnóstico genético pre-implantación (DGP) usualmente hecho en los blastómeros, ofrece a las parejas con elevado riesgo de engendrar descendencia con enfermedades genéticas la opción de detectarlas antes que el embrión se implante; con esta técnica se evita terminar el embarazo (en países que lo permiten) después de un diagnóstico prenatal que indique que el feto está afectado.

El análisis de los cuerpos polares es una posibilidad de hacer DGP y se evita manipular el embrión; el límite consiste en que sólo se puede analizar el genoma materno, por lo que esta técnica se recomienda en mujeres con *status* de portadora ya establecido, el sexo se puede determinar mediante técnicas de citogenética molecular como el *FISH* (hibridación *in situ* mediante fluorescencia).

En los casos que no se puede determinar el estado fetal directa o indirectamente, se puede determinar el nivel del FVIII en sangre de cordón obtenida mediante cordocentesis (16-18 sem.).¹²

La región tiene más de 500 millones de habitantes, y económicamente sus países se consideran en vías de desarrollo. En paralelo a esto, el tratamiento de la hemofilia en esta parte del mundo no ha alcanzado los estándares de los países desarrollados. Solo Argentina, Chile, Venezuela y Panamá cumplen con el indicador mundialmente aceptado de más de dos unidades de factor/habitante. Otros indicadores son un subregistro que en algunos casos es del 50% de lo esperado, tratamiento subóptimo, acceso insuficiente al tratamiento y falta de infraestructura. Con estos datos en mente, es lógico que tengamos todavía, en una alta proporción, complicaciones locomotoras discapacitantes, infecciones por transfusión y acortamiento de la esperanza de vida.

En México, la Seguridad Social atiende al 64% de los pacientes (2,081 hasta 2010 en el Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS]); 32% está a cargo de la Secretaría de Salud (comunicación de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana). En términos generales, el derechohabiente del IMSS tiene acceso a una infraestructura más acabada que contempla aspectos como guías de práctica clínica, acceso a medicamentos en diferentes formatos como el tratamiento oportuno en casa, y cada vez se incluyen más niños pequeños a la profilaxis primaria y secundaria, estrategias aceptadas como estándares universales de tratamiento. Los pacientes sin seguridad social no tienen estos beneficios, y la disponibilidad de tratamiento no es una constante. Recientemente, se incorporó la hemofilia a la cobertura del Seguro Popular; teóricamente, esta política debería beneficiar a los pacientes que no tienen cobertura por la seguridad social tradicional.

En la recapitulación histórica de la hemofilia, podemos ver que el tratamiento evolucionó desde la simple aplicación de crioterapia y presión local en el sitio de la hemorragia en tiempos de la reina Victoria hasta la actualidad, en que la terapia de sustitución suficiente y oportuna le confiere al paciente un estatus hemostático muy cercano al «normal». ¹

Ahora se dispone de productos liofilizados, tanto recombinantes como derivados plasmáticos de los FVIII, FIX y FVII, además de complejos activados y adyuvantes como los antifibrinolíticos y gomas hemostáticas locales, así como ⁴ el descubrimiento de la desmopresina, una droga sintética que incrementa los niveles plasmáticos de FVIII y de factor de von Willebrand, probió un nuevo, no tan caro y tratamiento seguro para pacientes con hemofilia A moderada y tipo 1 de la enfermedad de von Willebrand, que pudo evitar y sustancialmente disminuir el uso de productos derivados del plasma junto con su alto costo y así mismo disminuir el alto riesgo de infecciones sanguíneo óseas.¹³

El estándar de oro para el manejo actual de la hemofilia se basa en la reposición del factor faltante, de preferencia en su formato profiláctico, o en su defecto como tratamiento oportuno a demanda; este último consiste en la infusión a la brevedad del factor hemostático deficiente en dosis óptima y suficiente de acuerdo con la gravedad de la lesión. La dosis calculada del FVIII se infunde cada 8-12 h, y el FIX cada 12-24 h.⁴ La complicación que se convirtió en un reto para el tratamiento de la hemofilia fue la aparición de anticuerpos inhibidores contra el FVIII y FIX. Estos inhibidores aparecen en 25 a 30% en pacientes con hemofilia A severa y solo en 3 a 5 % con hemofilia B, aunado a terapias ineficientes, acceso limitado d los pacientes un efectivo y seguro estándar fectivo de trtatamiento los predispone a un

incremento de riesgo alto de morbilidad.⁹ La introducción de agentes bypass, así como el activated prothrombin complex concentrates (APCC) (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity - FEIBA) y el factor recombinante activador de factor VII (rFVIIa, NovoSeven), ha mejorado dramáticamente el manejo de la hemorragia aguda en pacientes con inhibidor, permitiéndoles tratamientos a domicilio e incremento sustancial de su calidad de vida.¹⁴ Mientras la eficacia y seguridad del FEIBA y del rFVIIa parecen ser similares en términos generales en el contexto inconcluso de un ensayo controlado aleatorio, una reciente sistemática revisión encontró que la eficacia y control hemorrágico es mayor para el rFVIIa que para el APCC (81–91% y 64–80%, respectivamente).¹⁵

La profilaxis es aplicar preventiva y regularmente el factor deficiente a un hemofílico. Se usa hace más de 50 años en Europa; hoy se acepta como el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave y es la primera opción para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia.

Protege contra la hemorragia y el deterioro articular al inducir un fenotipo moderado en un hemofílico grave, con lo cual el paciente logra una vida casi normal, actividad física aceptable, asistencia escolar regular y reintegración social. Algunas dificultades para generalizar su uso son el acceso venoso, su costo elevado y el apego del paciente.

En hemofilia, profilaxis es aplicar el factor deficiente para prevenir la hemorragia, principalmente, la articular. Se hace como terapia de plazo largo, pero también incluye eventos cortos previos a un evento invasivo.

Los beneficios de la profilaxis se describieron en 1992, y luego se demostró que, entre más temprano se iniciaba, mejor el estado articular.

Hasta hace poco, la evidencia provenía de estudios retrospectivos no controlados que evaluaron su efecto sobre la hemorragia y su impacto a plazo largo sobre la artropatía y otras complicaciones médicas y sociales. Sin embargo, la heterogeneidad de las definiciones y de los tratamientos hacía difícil comparar los resultados.

Aunque el número de hemartrosis que determina la artropatía se desconoce, la definición de profilaxis primaria se focaliza en evitar cualquier tipo de alteración articular. En cambio, la profilaxis secundaria tiene como objetivo retrasar la evolución de la artropatía. En algunos casos, la profilaxis secundaria se indica por periodos breves para reducir la frecuencia de hemorragias, en particular si existen articulaciones blanco. Para una enfermedad congénita y crónica como la hemofilia, la cual no es curable, el tratamiento exitoso es factible con la profilaxis. La evidencia de sus beneficios proviene de cohortes de Europa y EE.UU. que evaluaron diferentes tratamientos sobre la hemorragia y artropatía a plazo largo y otros objetivos relacionados con la calidad de vida e implicaciones sociales como el número de consultas y hospitalizaciones o el ausentismo laboral o escolar.

La vigilancia clínica del paciente en profilaxis incluye signos y síntomas hemorrágicos, estudios de laboratorio, cuantificar el factor deficiente y evaluar el estado articular, la calidad de vida y el costo.

Este plan multidimensional es útil al inicio (si se planea individualizar la estrategia) y para vigilar las adecuaciones a uno establecido. Ya que la profilaxis es más cara, aparentemente, es deseable tener datos duros del mayor costo-beneficio, sin embargo, el mejor monitoreo es la mejoría clínica. El paciente o sus padres deben registrar minuciosamente las infusiones, eventos adversos, problemas del acceso

venoso, hemorragias y signos y síntomas articulares. El monitoreo diario escrito también evalúa la adherencia; la falta de esta predice el aumento de hemorragias en niños. Además, debe evaluarse la aplicación del factor, ya que la hemorragia grave disminuye significativamente si se infunde en la mañana, y se ha descrito una tendencia hemorrágica mayor en domingo en los esquemas lunes, miércoles y viernes.

Preservar la salud articular es el objetivo principal de la profilaxis, por lo que la evaluación articular debe estandarizarse para identificar temprano un problema. Las clasificaciones son útiles para la artropatía establecida, pero son insensibles para detectar lesiones tempranas, lo cual es crucial en la profilaxis primaria. Hoy se utiliza el *Haemophilia Joint Health Score*. El monitoreo radiológico es importante pero no necesario en todo paciente, y puede hacerse cada 5 años para documentar el estado articular. Sin embargo, la radiografía simple subestima la enfermedad articular, ya que no identifica cambios muy tempranos ni en los tejidos blandos. La resonancia magnética evalúa tejidos blandos y es más sensible para la artropatía temprana; sin embargo, no está disponible ampliamente, y en niños pequeños se necesita sedación. Por estas razones, hay interés en otras tecnologías como el ultrasonido articular, el cual es más barato, accesible y tiene una buena sensibilidad y especificidad para identificar lesiones sinoviales, alteraciones del cartílago, hemartrosis y para evaluar el líquido sinovial.

El monitoreo por laboratorio incluye evaluar la concentración de FVIII/FIX y su vida media. Aunque el objetivo de la profilaxis es convertir la hemofilia grave en moderada, el fenotipo hemorrágico es crucial para adecuar la dosis y frecuencia de infusiones. El análisis farmacocinético en hemofílicos de 1-6 años y de 10-65 años

tiene una relación directa entre el número de hemartrosis y el tiempo en niveles apropiados de FVIII < 1 UI/dl.

Además de la falta de adherencia, la vida media del FVIII y su depuración predicen hemartrosis en niños de 1-6 años, por lo que la concentración del FVIII predice la eficacia de la profilaxis. El tiempo que se mantiene el FVIII depende de la dosis y su frecuencia y de la respuesta farmacocinética individual, la cual es muy variable, sobre todo en niños (rango 6-7 hasta > 20 h). Por lo tanto, pacientes que reciben la misma dosis pueden tener diferencias enormes del tiempo que se mantienen en una concentración útil del factor. La farmacocinética permite personalizar el tratamiento al identificar la menor dosis que previene una hemorragia. En la práctica, el nivel se evalúa antes de la siguiente infusión, lo que permite ajustar la dosis considerando también el fenotipo hemorrágico y la exposición a factores de riesgo hemorrágico.

En ausencia de hemorragia o artropatía, no siempre es necesario mantener > 1 UI/dl³³. Un paciente sin inhibidor y una concentración constante < 1 UI/dl se estudia inmediatamente en caso de hemorragia; se busca un inhibidor si en 48 h el nivel sigue < 1 UI/dl. Los beneficios de la profilaxis no se limitan a la preservación articular. En hemofílicos graves sin inhibidor o sin infección por el VIH, esta disminuye 50% el riesgo de hemorragia craneal. Con la profilaxis temprana disminuye el riesgo de desarrollar inhibidores en pacientes no tratados antes. Sin embargo, el costo de la profilaxis parece ser el problema más importante.

Otros factores que limitan el uso de profilaxis son la falta de educación de la familia y la necesidad de acceder frecuentemente al sistema venoso. La necesidad de acceso vascular frecuente solo se resuelve en algunos casos con un catéter, sin embargo, se tiene poca experiencia en hemofílicos.

Otro problema es que la duración del esquema profiláctico primario o secundario se desconoce. Ya que el pico de la frecuencia de hemorragia y riesgo de desarrollo de articulación «blanco» es en la niñez y la adolescencia, quizá debamos continuar la profilaxis hasta completar el desarrollo musculoesquelético. ⁴

La Terapia Génica permite la transferencia de material genético nuevo, mediante técnicas de biología molecular, a las células de un individuo, para reemplazar un gen defectuoso, y proporcionarle un beneficio terapéutico; el objetivo principal, inicialmente, era conseguir la cura en personas con condiciones genéticas heredadas, que amenazaban la vida.

La mayor organización de afectados con hemofilia en los Estados Unidos de América, *The National Hemophilia Foundation*, financió las primeras investigaciones de TG aplicadas a pacientes con hemofilia con el fin de conseguir una profilaxis efectiva sin necesidad de un acceso venoso, evitar el desarrollo de inhibidores y disminuir los costos terapéuticos; algunas empresas privadas como Avigen, Chiron, Transkaryotic Therapies, Fudan University y GenStar dirigieron también esfuerzos en el mismo sentido.

La hemofilia se reconoció temprano como candidata inicial para la terapia mediante transferencia génica debido a que muchos tipos celulares tienen la capacidad de sintetizar el factor coagulante biológicamente activo, también a la fácil determinación de la eficacia terapéutica mediante ensayos de los factores de la coagulación ya estandarizados, y a la presencia de modelos animales grandes y pequeños con la enfermedad, usados para ensayos de eficacia y seguridad previos al inicio de ensayos en seres humanos. Los modelos animales imitan el fenotipo humano e incluyeron: ratones *knockout* (HA y HB), conejos (HA), perros (HB) y

primates (HA). Se han puesto en marcha estrategias de terapia *ex vivo*, en la que se extraen células del paciente para su modificación genética mediante un vector retrovírico que introduce el gen corrector y se reimplantan en el organismo; también se cuenta con experimentos *in vivo*, en los que se administra el gen corrector al paciente. La TG se ha aplicado en varias entidades clínicas como deficiencia de adenosin deaminasa, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, cáncer, pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y las hemofilias, entre otras.

La expresión terapéutica y sostenida de los FVIII y FIX se mejoró en estudios preclínicos mediante un rango amplio de tecnologías de transferencia de genes a distintos tejidos, se han hecho seis diferentes ensayos clínicos en fase I/II con eficacia limitada, pero mínima toxicidad. De todos los vectores utilizados los virus adeno-asociados (AAV), han presentado las características ideales para transferir genes *in vivo*, como la producción de expresión génica a largo término y pérdida de la inducción de la respuesta inmune; los vectores no virales son menos inmunogénicos, pero menos eficientes y pierden la integración al genoma, lo que hace permanente la expresión de genes no virales.

El producto de dos ensayos con vectores virales y no virales, muestra que a pesar del bajo nivel de síntesis del factor alcanzado, los pacientes requerían menos infusión del factor e informaban pocos episodios hemorrágicos, y se comprueba que un aumento mínimo de los niveles séricos del factor, reduce dramáticamente la tendencia hemorrágica. La expresión transgénica del vector se regula en la célula blanco con los elementos de transcripción que se usan, sin importar si el transgen está en estado integrado o no integrado. Debido a los problemas en potencia que

se asocian con los vectores virales, una alternativa es usar ADN plasmídico, que porta el gen de interés junto con los elementos genéticos que promueven la integración del transgen dentro del genoma.¹² Sin embargo pese a que estos resultados generaron un optimismo considerable, otros estudios no llenaron las expectativas iniciales, teniendo problemas con la transferencia del gen normal y lo más importante los severos efectos secundarios en el sistema inmune del huésped y el alto riesgo de insertar mutagénesis por lo que han disminuido los estudios en humanos ¹⁶ sin embargo por otro lado los estudios en animales han sido muy exitosos por lo que dos estudios clínicos se han iniciado con pacientes con hemofilia B basados en el uso del vector adeno-associated virus (AAV).⁶

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital del Niño Rodolfo Nieto Padrón se reciben pacientes con padecimientos hematológicos: anemias aplásicas, trombocitopenias autoinmunes y postinfecciosas, así como hemofilias, entre otros.

El paciente hemofílico ya sea conocido o de nuevo ingreso, llega por cuadro de sangrado a cualquier nivel, que puede ir desde leve hasta severo, de primera vez o de repetición, poniendo en riesgo la función de un órgano y/o hasta su propia vida requiriendo manejo terapéutico intensivo y de alto costo para la institución.

Además que en el servicio de urgencias se presentan frecuentemente pacientes descompensados y que aparentemente algunos no tienen apego a tratamiento profiláctico, pero también acuden pacientes con regular asistencia a tratamientos profilácticos.

Pregunta de investigación.

¿Cuáles son los factores asociados clínicos y de laboratorio que presentaron los pacientes con hemofilia A y B del HRAEN RNP y cuáles de ellos son factores agravantes para su ingreso al servicio de Urgencias?

V JUSTIFICACION

En Hospital Regional de Alta Especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” se atendieron a 24 pacientes menores de 14 años con diagnóstico de hemofilia A o B durante el 2014, que acuden a tratamiento profiláctico regular. Cuatro de los anteriores fueron de nuevo diagnóstico.

El paciente hemofílico presenta varios retos, empezando con el retraso en el diagnóstico inicial por no sospecharse y falta de pruebas diagnósticas no disponibles en la unidad de Laboratorio Central de esta Unidad de alto costo para el paciente de forma particular, y los constantes cuadros de hemorragia a cualquier nivel, requiriendo aplicación de factor y en algunos ameritando ingreso hospitalario, así como en otros poniendo en alto riesgo su vida o la funcionalidad de algún órgano.

Para una enfermedad congénita y crónica como la hemofilia, la cual no es curable, el tratamiento exitoso factible es la profilaxis. Sin embargo, otro problema es la duración y costo del esquema profiláctico primario o secundario, puesto que el pico de la frecuencia de hemorragia y riesgo de desarrollo de articulación «blanco» es en la niñez y la adolescencia.

Para las personas con hemofilia, la enfermedad representa una limitante en todos los aspectos de su vida biológica, psicológica y social. A pesar de tener una prevalencia baja, tiene un impacto alto en la sociedad y en los sistemas de salud del país, por lo que este trabajo iniciará un estudio de factores asociados en pacientes hemofílicos menores de 14 años del Hospital Regional de Alta Especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

VI OBJETIVOS

a. **Objetivo general** Conocer los factores asociados clínicos y epidemiológicas del paciente con hemofilia menor de 14 años del Hospital Regional de Alta Especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” durante el año 2014

b. Objetivos específicos

1. Identificar los factores asociados a hospitalización de la Hemofilia, atendidos durante 2014 en el servicio de hematología del HRAEN RNP
2. Identificar las complicaciones más frecuentes motivo de ingreso a urgencias.
3. Identificar la frecuencia de pacientes a los que se les realizo inhibidores de factor VIII y IX de pacientes trata dos clínicamente como hemofílicos
4. Identificar antecedentes heredofamiliares de hemofilia, además de las características clínicas y de laboratorio de los pacientes identificados.

VII. HIPOTESIS

H₀₁: Los factores asociados clínicos y de laboratorio encontrados no están relacionados con la hemofilia.

H₁₁: Los factores asociados clínicos y de laboratorio encontrados están relacionados con la hemofilia.

VIII. MATERIALES Y METODO.

- a) **Diseño del estudio:** Estudio observacional, retrospectivo, y descriptivo.
- b) **Unidad de observación:** Pacientes menores de 15 años de edad con diagnóstico de hemofilia.
- c) **Universo de trabajo:** Fueron 25 pacientes que ingresaron con diagnóstico de hemofilia durante el año 2014 en el Hospital Regional de Alta Especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.
- d) **Cálculo de la muestra y sistema de muestreo:** Con un universo de 25 pacientes se calculó la muestra, con un margen de error del 5% y una significancia del 95%, se encontró un total de 24 pacientes. Se incluyeron todos los pacientes que acudieron a consulta el periodo 2014.
- e) **Definición de variables y operacionalización de las variables.**

Variables independientes

- Complicaciones de hemofilia.
- Pruebas de inhibidores de factor VIII o IX.
- Antecedentes heredofamiliares
- Hospitalización
- Transfusiones sanguíneas de sangre y plasma
- Laboratorios

Variables dependientes

- Hemofilia tipo A
- Hemofilia tipo B

Operacionalización de las variables:

Variable	Hemofilia tipo A
Definición conceptual	Padecimiento hereditario con alteración de la sangre que se debe a la deficiencia o ausencia del factor VIII (hemofilia A)
Definición operacional	No necesario
Indicador	Sintomatología clínica y laboratorios
Escala de medición	Cualitativo
Fuente	Expediente clínico y laboratorios

Variable	Hemofilia tipo B
Definición conceptual	Padecimiento hereditario con alteración de la sangre que se debe a la deficiencia o ausencia del factor IX (hemofilia B)
Definición operacional	No necesario
Indicador	Sintomatología clínica y laboratorios
Escala de medición	Cualitativo
Fuente	Expediente clínico y laboratorios

Variable	Complicaciones de hemofilia
Definición conceptual	Lesiones secundarias a hemorragias en órganos y articulaciones
Definición operacional	No necesario
Indicador	Presenta y ausente
Escala de medición	Cuantitativo
Fuente	Expediente clínico

Variable	Pruebas de inhibidores de factor VIII Y IX
Definición conceptual	Es la detección en plasma de factores inhibidores
Definición operacional	No necesario
Indicador	Presente, ausente
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Antecedentes heredofamiliares
Definición conceptual	Familiares directos portadores o con diagnóstico de hemofilia
Definición operacional	No necesario
Indicador	Sintomatología clínica
Escala de medición	Cualitativo
Fuente	Expediente clínico

Variable	Hospitalizaciones previas
Definición conceptual	Ingreso hospitalario secundario a síntomas y complicaciones de la hemofilia previamente
Definición operacional	No necesario
Indicador	Ingreso hospitalario o no
Escala de medición	Cualitativo
Fuente	Expediente clínico

Variable	Transfusiones sanguíneas
Definición conceptual	Administración de paquetes globulares o plasma fresco congelado secundario a complicaciones de la hemofilia.
Definición operacional	No necesario
Indicador	Número de unidades de paquete o plasma transfundidas
Escala de medición	cuantitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Laboratorios
Definición conceptual	Es la detección en sangre de los niveles de tiempos de coagulación, hemoglobina y hematocrito al momento del diagnóstico
Definición operacional	No necesario
Indicador	Niveles en sangre de Hb, Hto, TP, TTP
Escala de medición	Cuantitativa
Fuente	Expediente clínico

f. Estrategia de trabajo clínico.

A todos los pacientes que acudieron a control se les reviso la presencia o ausencia de hemorragias o hematomas, los que no tenían establecido el diagnostico por laboratorio se canalizo a ese servicio, los que presentaron algún cuadro de sangrado (hematoma, hemartrosis, gingivorragia, entre otros) se canalizaron a la aplicación de factores en el servicio de Urgencias. Los que hubieran padecido hemartrosis se canalizaron a rehabilitación. La información se vació en una base de datos para su concentración y ulterior análisis.

g. Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 14 años
- Pacientes con alteraciones o no de la coagulación
- Que acuden a profilaxis de control
- Que se encuentren supervisados por el servicio de hematología del HRAEN RNP

h. Criterios de exclusión.

- Pacientes con trombocitopenia

i. Criterio de no inclusión.

- Pacientes con tratamientos inmunosupresores

j. Método de recolección y base de datos.

En el servicio de consulta externa se atendió a los pacientes y se solicitó el expediente clínico en el archivo clínico para complementar la información de resumen de historia clínica hematológica, que incluyó ficha de identificación, antecedentes, análisis de laboratorio con pruebas de coagulación y ratificación diagnóstica. Todos los pacientes fueron incluidos. Se utilizó una base de datos en Access para su concentración.

k. Análisis Estadístico.

Se utilizaron media, desviación estándar, razón de momios e histogramas y proporciones.

l. Consideraciones éticas.

La investigación se desarrolló respetando los aspectos éticos y legales establecidos por la comunidad científica y la sociedad sobre todo porque el proyecto fue observacional y recibieron solo los medicamentos aprobados para su tratamiento de hemofilia, previo consentimiento informado por escrito de internamiento, firmado por el familiar responsable. El presente trabajo contó con el consentimiento informado de la admisión general del paciente, el análisis efectuado proviene de los estudios y pruebas de laboratorio rutinarios en los pacientes ingresados al servicio de hematología. Los resultados fueron confidenciales y manejados exclusivamente con fines académicos. El presente estudio contempló lo dispuesto en las normas internacionales de la ética de la investigación médica de la declaración de Helsinki 2009.

IX. RESULTADOS.

A continuación se plasman los diferentes resultados obtenidos durante la investigación con las diferentes variables propuestas en el mismo.

Se observó que del total de pacientes (24pacientes) 20 (83.3%) tuvieron hemofilia tipo A y cuatro (16.7%) hemofilia tipo B. (Figura 1)

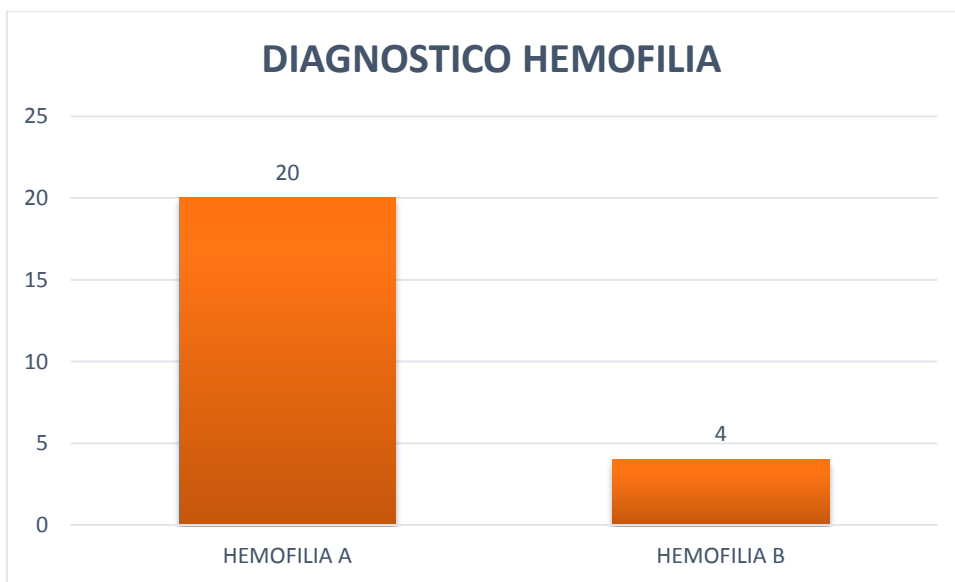


Figura 1.

Se encontró que cuatro (16.7%) pacientes resultaron con hemofilia grado leve, 9 (37.5%) grado moderado y 11 (45.8%) grado severo. (Figura 2).

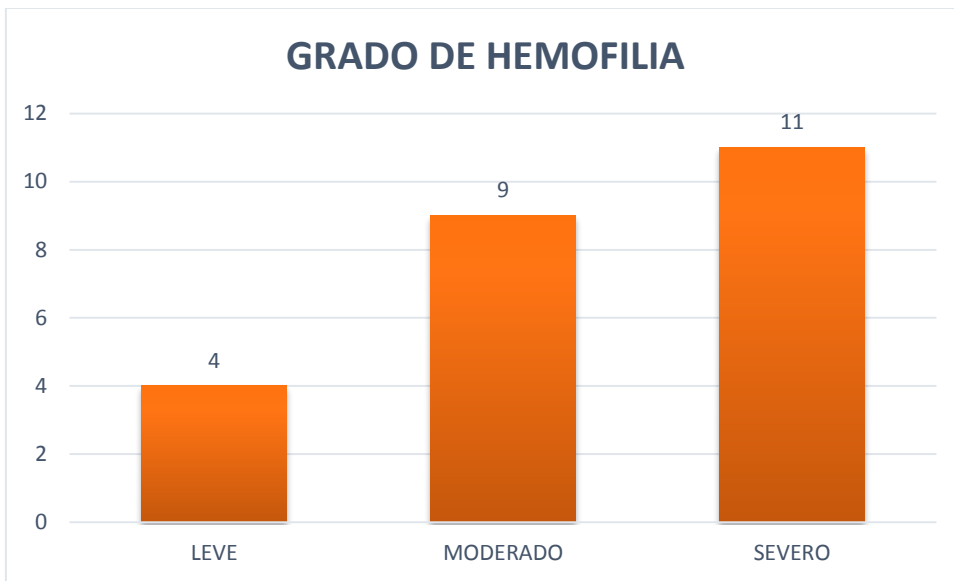


Figura 2.

La edad actual de los pacientes de quienes se les da seguimiento va desde el más chico con un año dos meses (14 meses) hasta 9 años (108 meses) de edad, la edad promedio es de 4.6 años (56 meses) de edad, la moda es de 3.6 años y la desviación estándar es de 2.1 años (26 meses) (Figura 3).

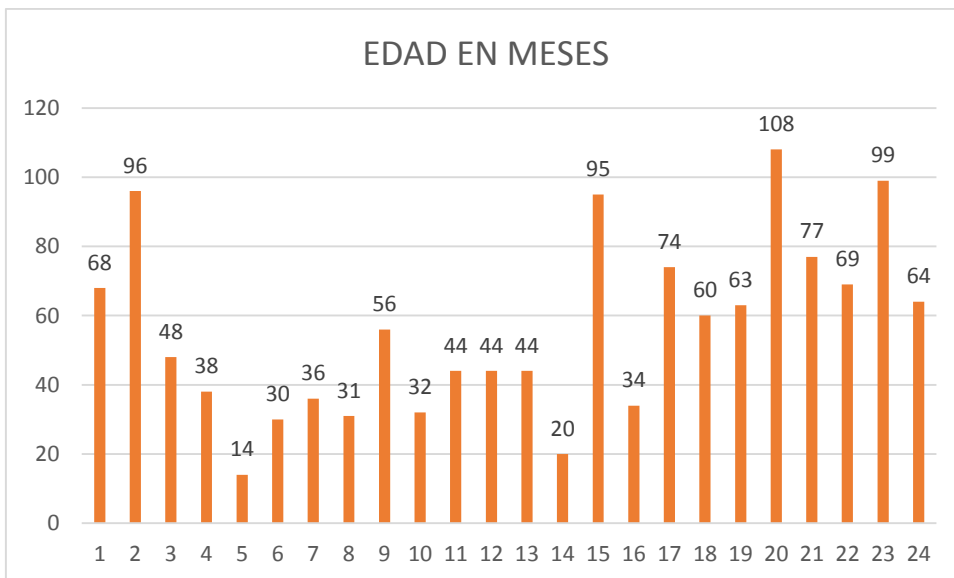


Figura 3

La edad al momento del diagnóstico va desde el primer mes de vida hasta los 4 años (48 meses) de edad, con un promedio de un año y medio (19.5 meses) con una desviación estándar en un año y medio (12.6 meses). (Figura 4).

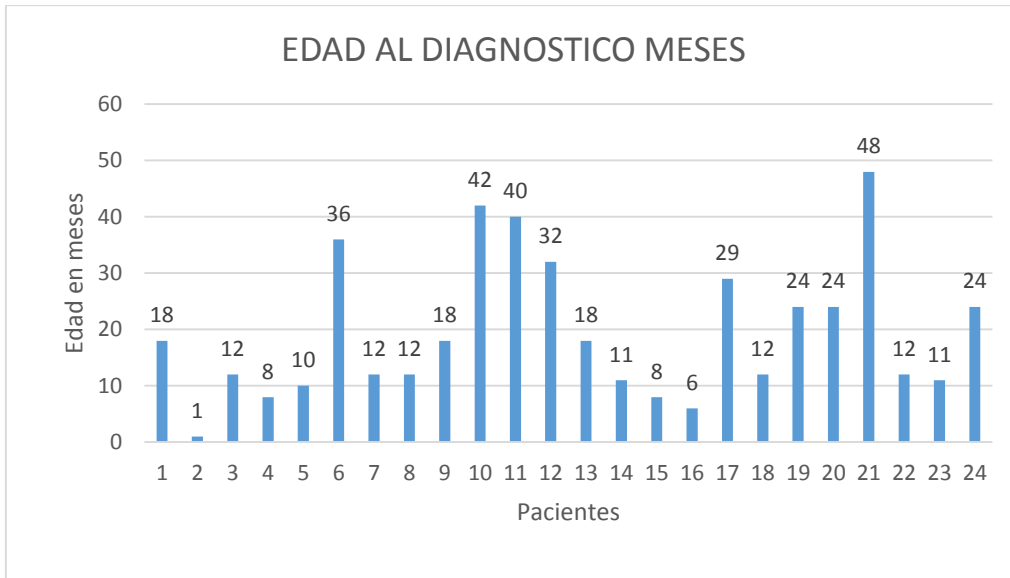


Figura 4.

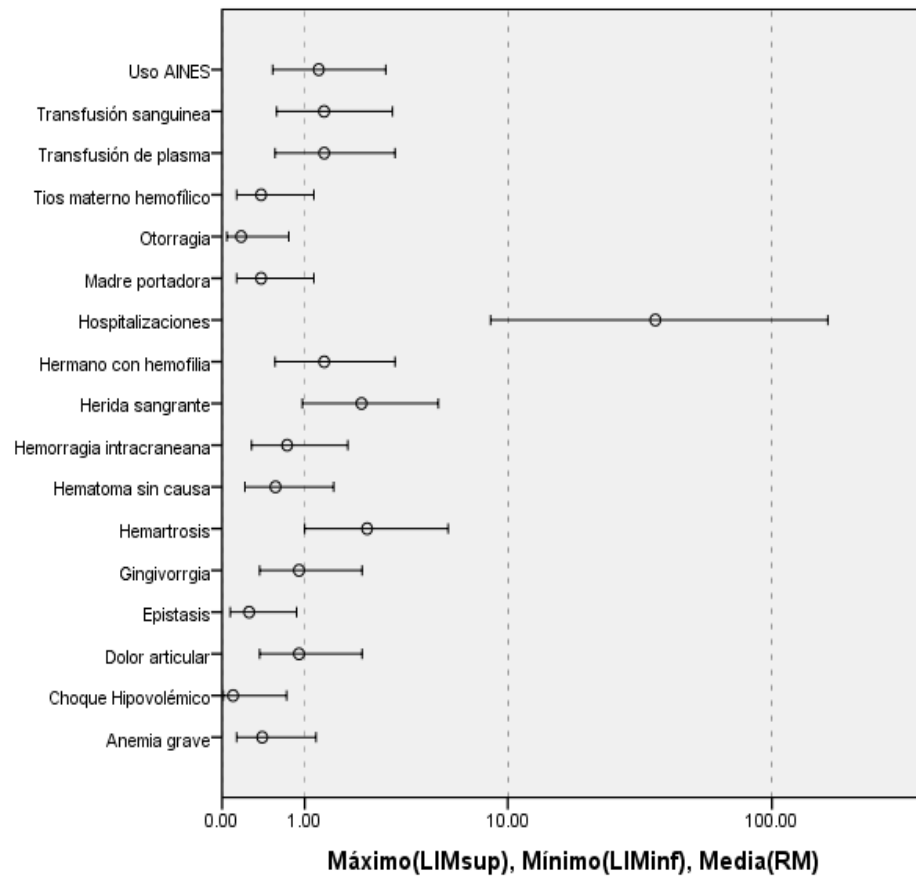
Se buscó también antecedentes familiares con diagnóstico de hemofilia ya integrado dando por resultado que el 33.3% (8 pacientes) contaban con hermano con diagnóstico de hemofilia y 66.7% (16 pacientes) resultaron negativo. El 16.6% (4 pacientes) tenían madres conocidas portadoras, y 16.6% (4 pacientes) tuvieron un tío o tíos con el diagnóstico.

Se encontraron las hospitalizaciones en un 91.7%, hematomas sin causa 79.2%, hemartrosis 62.5%, herida sangrante 54.2%, hermano con hemofilia 33.3% dolor articular en 29.2%, y gingivorragia. El uso de AINEs que está contraindicado en estos pacientes por su patología de base se encontró positivo a su uso en 37.5% de los pacientes. Tabla 1

Tabla 1. Factores asociados a hospitalización de pacientes con hemofilia A y B			
	Positivo	Negativo	%
Hospitalizaciones	22	2	91.7
Hematoma sin causa	19	5	79.2
Hemartrosis	15	9	62.5
Herida sangrante	13	11	54.2
Uso AINES	9	15	37.5
Transfusión sanguínea	9	15	37.5
Hermano con hemofilia	8	16	33.3
Transfusión de plasma	8	16	33.3
Dolor articular	7	17	29.2
Gingivorragia	7	17	29.2
Hemorragia intracranear	6	18	25.0
Madre portadora	4	20	16.7
Tios materno hemofílico	4	20	16.7
Anemia grave	4	20	16.7
Epistaxis	3	21	12.5
Otorragia	2	22	8.3
Choque Hipovolémico	1	23	4.2

Los factores asociados a hospitalización en el servicio de Urgencias en los pacientes con hemofilia fueron hospitalizaciones previas, heridas sangrantes, hemartrosis, transfusión de plasma, transfusión sanguínea, hermano con hemofilia y uso de AINEs. Tabla 2.

Tabla 2. Factores asociados a hospitalización de pacientes con hemofilia



Del total de pacientes, 37.5% fueron positivos a transfusión sanguínea (Anexo 16), con un promedio de 2.44 unidades. (Figura 5)

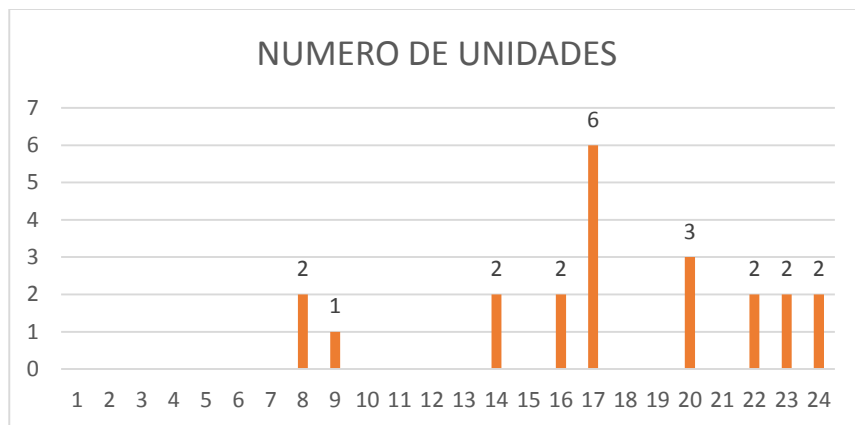


Figura 5

Transfusión de plasma 33.3% (8 pacientes) han requerido transfusión (Anexo 17), con un promedio de 3.38 unidades. (Figura 6).

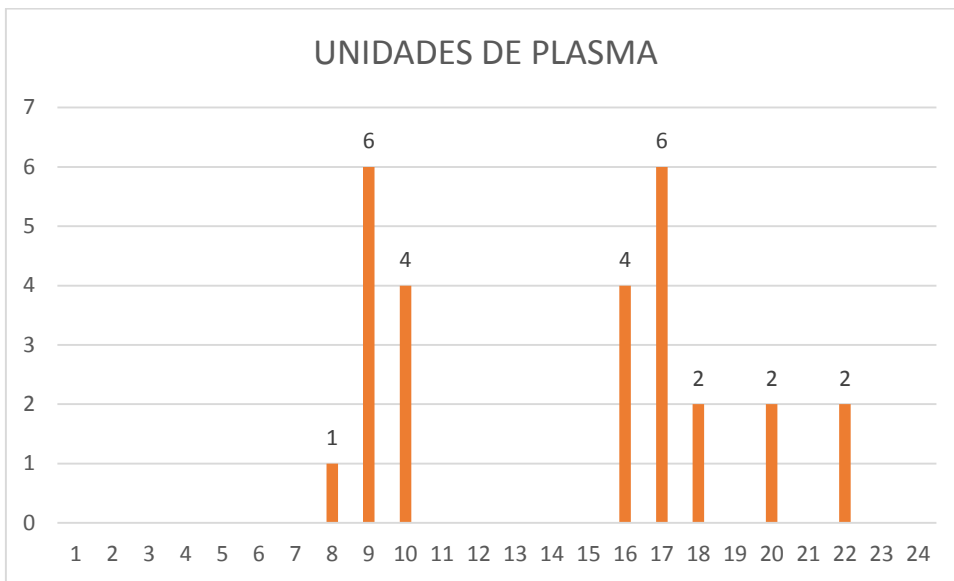


Figura 6

Han requerido hospitalización 91.6% (22 p) de los pacientes (Anexo 18). Con un promedio de 5.6 hospitalizaciones, un mínimo de una y un máximo de 15 hospitalizaciones. (Figura 7).

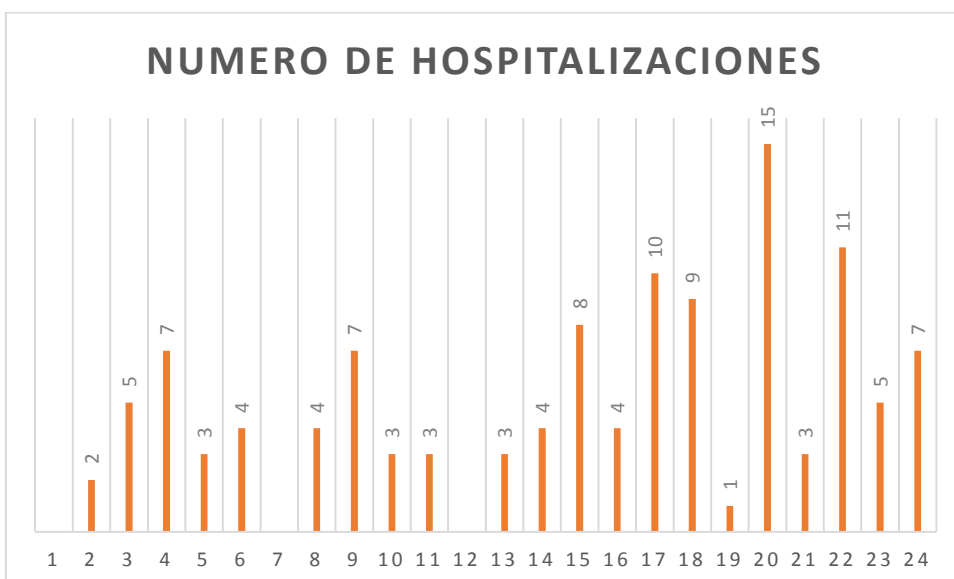


Figura 7

Los siguientes resultados se obtuvieron de los laboratorios al primer ingreso de los pacientes. Con un promedio de hemoglobina en 9.7, y un hematocrito promedio en 29.25 al momento de su diagnóstico, observándose anemia moderada a su ingreso. (Figura 8).

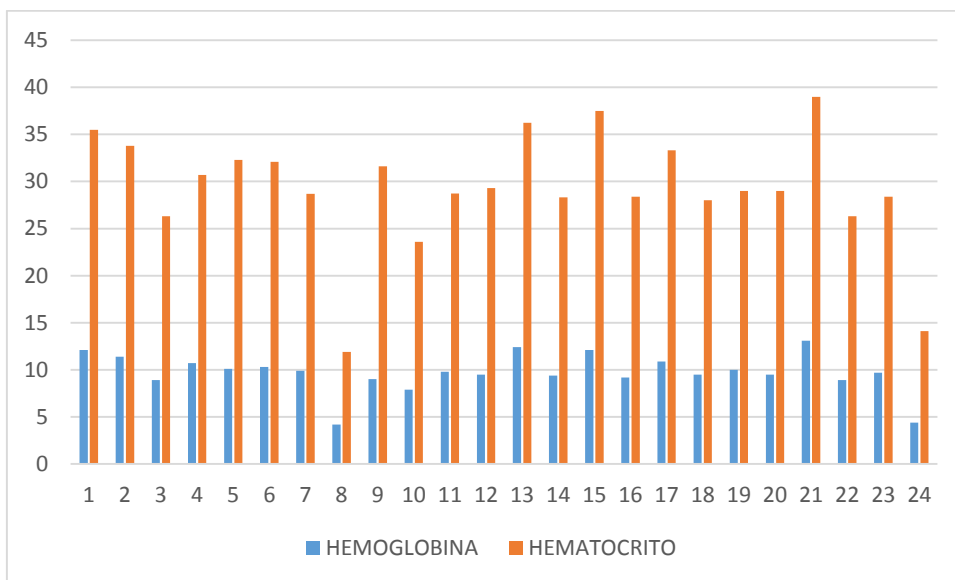


Figura 8

El tiempo parcial de tromboplastina al momento del ingreso fue el laboratorio que se encontró alterado de los tiempos de coagulación corroborándose que sólo la vía intrínseca está alterada Tabla 3.

Prueba de laboratorio	Media	D.E.
Tiempo parcial de tromboplastina	73.9	42.1
Tiempo de protombina	13.5	2.2
INR	1.09	0.2
Hemoglobina	9.7	2.1
Hematocrito	29.2	6.2
HGM	29.2	14.1
VCM	76.9	11.7
Plaquetas	336,333	98,000

Del total de pacientes sólo el 37.5% se ha realizado estudios de inhibidores de factor los cuales también dieron resultados negativos, sin embargo el 62.5%, se desconoce debido a falta del estudio. (Figura 10).

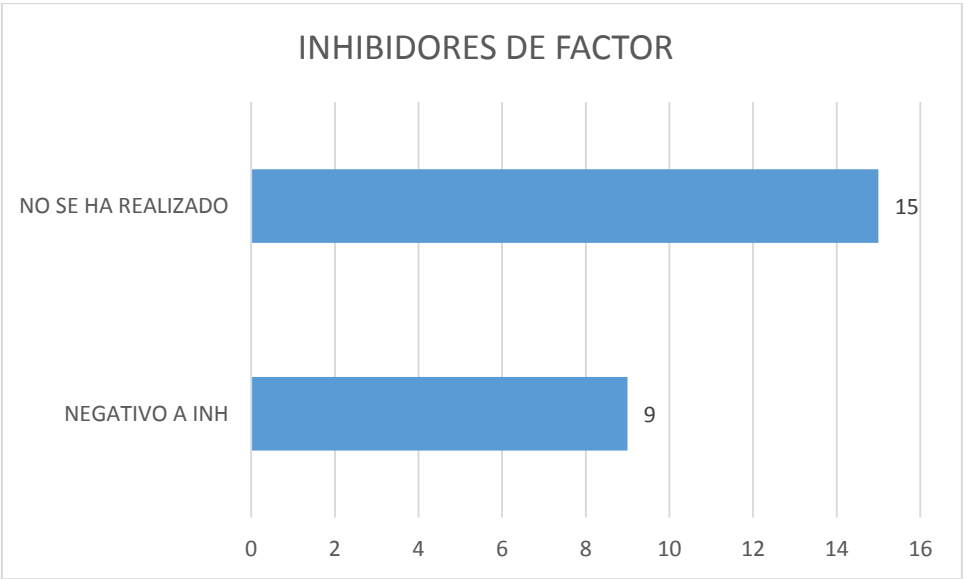


Figura 10.

X. DISCUSIÓN.

Los resultados del estudio mostraron que en el año 2014 se cuenta con el registro de un total de 24 pacientes con el diagnóstico de hemofilia, siendo 4 de ellos de nuevo diagnóstico, así mismo se observó que el 83.3% son hemofilia tipo A y 16.7% hemofilia tipo B demostrando que la hemofilia A es más frecuente que la B acorde con lo que se reporta en la literatura⁴.

El 100% de los pacientes registrados tienen estudios de niveles del factor deficiente correspondiente (Factor VIII o Factor IX) y de acuerdo a este estudio, el 45.8% de las hemofilias resultaron grado severo, 37.5% moderado y 16.7% leve al momento de su ingreso⁷.

La edad al momento del diagnóstico de los pacientes, tuvo variaciones entre el primer mes de vida hasta los 4 años (48 meses) de edad, con un promedio de un año y medio (19.5 meses) lo cual es esperado en los pacientes con hemofilia¹, debido a que en los niños con hemofilia severa el diagnóstico se realiza antes del año de edad y en su defecto durante los primeros dos años de vida por la presencia de episodios de hemorragias recurrentes.

El patrón de herencia esperado en pacientes con hemofilia se espera alrededor de un 70% ya sea por madre portadora, hermano o tíos hemofílicos, sin embargo llama la atención que en este estudio se observa que menos del 20% tiene antecedentes heredofamiliares positivos⁴.

La presentación clínica de los pacientes estudiados según por orden de frecuencia están los hematomas sin causa aparente, hemartrosis, heridas sangrantes, dolor articular, gingivorragia y hemorragia intracraneana, entre otros.⁴

Así mismo se reporta que el 16.6% ha utilizado en alguna ocasión antiinflamatorios no esteroideos, para manejo del dolor, estando estos contraindicados para su padecimiento agravando su cuadro de hemorragia.

El 91.6% de los pacientes han requerido hospitalización con un promedio de 5.6 hospitalizaciones⁷ secundario a cuadros de sagrado a todo tipo de nivel, durante su vida, sólo 37.5% requirió transfusión sanguínea, y un 33.3% plasma fresco congelado.

Se observó que al momento del diagnóstico el 58.3% presentó una hemoglobina por debajo de 10, siendo el promedio al ingreso en 9.7 y un hematocrito en promedio de 29.5.

El 29.1% de los pacientes presentó el tiempo de protrombina a su ingreso con un promedio de 13.53 ± 2.2 , y el 83.33% de los pacientes presentó alteraciones en el tiempo parcial de tromboplastina con un promedio de 73.92 ± 42.1 observando que la vía extrínseca se encuentra intacta y corroborando el defecto en la vía intrínseca de la coagulación, como prueba de apoyo para el diagnóstico de la Hemofilia ¹.

El estudio de inhibidores de factor sólo se observó realizado en el 37.5% de los pacientes por no contar con la prueba de Laboratorio Central en nuestra unidad, con un resultado negativo en su totalidad ⁹, sin embargo debido al alto riesgo que conlleva desarrollar inhibidores, y la complicación que conlleva su positividad sería importante poderlo realizar en todos los pacientes con hemofilia.

XI. CONCLUSIONES.

Los factores asociados a hospitalización en el servicio de Urgencias en los pacientes con hemofilia fueron hospitalizaciones previas, heridas sangrantes, hemartrosis, transfusión de plasma, transfusión sanguínea, hermano con hemofilia y uso de AINEs.

Las complicaciones más frecuentes fueron hemartrosis, heridas sangrantes, dolor articular y gingivorragia.

Desde el punto de vista inmunológico se realizó al 37.5% la prueba para inhibidores de Factor, y se encontró en todos los casos negativo.

Con respecto a las pruebas de laboratorio el TTP al ingreso de las hospitalizaciones fue de 73.9 ± 42.1 segundos confirmando que la única vía afectada es la intrínseca.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Clin J: The history of haemophilia. *Ingram GIC*. 1997; 3 (Supl.1): 5-15
2. Otto JC: An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. *Med Repos* 1803; 6:1-4.
3. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler EL, Moliaka YK: Genotype analysis identifies the cause of the "royal disease". *Science* 2009; 326:817
4. Garcia J: Majluf A. Hemofilia. *Gaceta Médica de México*. 2013;149:308-321
5. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey C, O'Brien JR: Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J* 1952; 2:1378-1382
6. Mannucci PM: Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl. 3):10-18.
7. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ: Hemophilias A and B. *Lancet* 2003; 361:1801-1809
8. Mannucci PM: Hemophilia: treatment options on the twenty-first century. *J Thromb Haemost* 2005; 1:1349-1355.
9. Franchini M, Mannucci PM: Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72 (4):553-62
10. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, Rocino A, Mazzucconi MG, Franchini M: Italian Association of Hemophilia Centers: Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990–2007. *Haemophilia* 2010;16:437-446
11. Guía referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia pediátrica. 2008. IMSS-141-08: 1-8.

12. Bermeo SM, Tamar C, Fonseca DJ, Martín C. Hemofilia: diagnóstico molecular y alternativas de tratamiento. *Colombia Médica* 2007; 38 (3): 308-315
13. Mannucci PM: Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000; 6(Supl 1):60-67
14. Astermark J, Santagostino E, Keith Hoots W: Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia* 2010; 16(Supl 5):54-60
15. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E, FENOC Study Group: A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109:546-551
16. High KA: Update on progress and hurdles in novel genetic therapies for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 466-472

XIII. ORGANIZACION

- **RECURSOS HUMANOS**

a) Responsable del estudio:

Dra. María Jose Coyoc Trujillo

b) Directores de la tesis:

Dr. Efrain Zurita Zarracino

Dr. José Manuel Borbolla Sala

- **RECURSOS MATERIALES**

a) Físicos

I. Expedientes clínicos

II. Cuestionario.

III. Computadora

IV. Internet

b) Financiero.

I. Ninguno

XIV. EXTENSIÓN

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

XV. CRONOGRAMA

CRONOGRAMA HEMOFILIA DE PACIENTES MENORES DE 14 AÑOS DEL HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO												
"DR. RODOLFO NIETO PADRON"												
ACTIVIDADES	1/11/13	1/12/13	1/1/14	1/2/14	1/3/14	1/4/14	1/5/14	1/6/14	1/7/14	1/8/14	1/9/14	1/10/14
DISEÑO DEL PROTOCOLO	■											
ACEPTACION DEL PROTOCOLO		■										
CAPTACION DE DATOS		■	■	■	■	■	■	■	■	■		
ANALISIS DE DATOS							■	■	■	■		
DISCUSION							■	■	■	■		
CONCLUSIONES							■	■	■	■		
PROYECTO DE TESIS										■		
ACEPTACION DE TESIS										■		
EDICION DE TESIS										■		
ELABORACION DE ARTICULO											■	
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA												■

ANEXOS

ANEXO 1

HEMOFILIAS -----BASER		
EXPEDIENTE	<input type="text"/>	GINGIVORRAGIA <input type="checkbox"/>
EDAD EN MESES	<input type="text"/>	OTORRAGIA <input type="checkbox"/>
SEXO	<input type="text"/>	METRRORAGIA <input type="checkbox"/>
HERMANO CON HEMOFILIA	<input type="checkbox"/>	HERIDA SANGRANTES <input type="checkbox"/>
MADRE CON HEMOFILIA	<input type="checkbox"/>	HEMARTROSIS <input type="checkbox"/>
PADRE CON HEMOFILIA	<input type="checkbox"/>	HEMORRAGIA INTRACRANEANA <input type="checkbox"/>
TIOS CON HEMOFILIA	<input type="checkbox"/>	CHOQUE HIPOVOLEMICO <input type="checkbox"/>
EDAD AL DIAGNOSTICO MESES	<input type="text"/>	ANEMIA GRAVE <input type="checkbox"/>
DX HEMOFILIA 95	<input type="text"/>	LE HAN TRANSFUNDIDO SANGRE <input type="checkbox"/>
FECHA ACTUAL	<input type="text"/>	CUANTAS UNIDADES <input type="text"/>
PESO EN KILOGRAMOS	<input type="text"/>	LE HAN TANSFUDIDO PLASMA <input type="checkbox"/>
TALLA EN METROS	<input type="text"/>	CUANTAS UNID DE PLASMA <input type="text"/>
IMC	<input type="text"/>	HA REQUERIDO HOSPITALIZACION <input type="checkbox"/>
PESO PARA LA EDAD < 3 A	<input type="text"/>	CUANTAS VECES HOSPITALIZADO <input type="text"/>
PESO PARA LA TALLA 3 A 5 A	<input type="text"/>	SE APLICA FACTOR VIII <input type="checkbox"/>
G DE HEMOFILIA97	<input type="text"/>	SE APLICA FACTOR IX <input type="checkbox"/>
DOLOR ARTICULAR	<input type="checkbox"/>	LE HAN DADO AINES?101 <input type="text"/>
HEMATOMAS SIN CAUSA	<input type="checkbox"/>	LAB INHIBIDORES DE FACTOR103 <input type="text"/>
EPISTAXIS PROFUSA	<input type="checkbox"/>	TIEMPO DE PROTROMBINA <input type="text"/>
		INR <input type="text"/>
		T PARCIAL DE TROMBOPI <input type="text"/>
		HEMOGLOBINA <input type="text"/>
		HEMATOCRITO <input type="text"/>
		HGM <input type="text"/>
		VCM <input type="text"/>
		PLAQUETAS <input type="text"/>
		NIVELES DE FACTOR VIII <input type="text"/>
		NIVELES DE FACTOR IX <input type="text"/>

Anexo 2. Consentimiento bajo información

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION

Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón

Por este medio aceptamos que fuimos informados acerca del estudio “Hemofilia en pacientes menores de 14 años de edad en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Rodolfo Nieto Padrón” que se realiza en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón de la ciudad de Villahermosa, Tabasco, y autorizamos la extracción de información de los expedientes clínicos. Así mismo declaro que se nos notificó que la información recabada será utilizada únicamente para el estudio, que el estado de salud de nuestro hijo (a) no será afectado, que será realizado por el médico responsable del estudio, no ameritará algún costo económico para nosotros y que tenemos la libertad de desistir del mismo en cualquier momento si así lo deseáramos.

Nombre de la persona que autoriza:

Parentesco: _____

Testigo de la persona responsable:

Nombre de la persona responsable del estudio

Dra. María Jose Coyoc Trujillo

Médico residente pediatra 3° año

Dr. Efrain Zurita Zarracino

Hematólogo pediatra