UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

"Descripción de manifestaciones clínicas en portadoras de hemofilia A en el Hospital Infantil de México Federico Gómez"

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A:

Dra. Nidia Anaid Huerta Bolfeta

TUTORES:

Dra. Mirena Cristina Astiazarán Osornio

Dra. América Villaseñor Domínguez

CIUDAD DE MÉXICO **FEBRERO 2023**

Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Dra. Nidia Anaid Huerta Bolfeta
Residente de Genética Médica

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo académico

Director de tesis
Dr. Rodrigo Moreno Salgado
Jefe del Departamento de Genética

Tutoras:

Tutora académica
Dra. Mirena Cristina Astiazarán Osornio

Tutora metodológica
Dra. América Villaseñor Domínguez

.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser siempre mi alma mater

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez por ser mi hogar durante estos tres años

A mis adscritos por ser parte fundamental de mi formación

A los pacientes por permitir que aprenda de ellos

A las mamás de los pacientes por tener la disposición y la paciencia para participar en este estudio

A Linda y Ari por escucharme, guiarme y proporcionarme siempre un lugar seguro

A Gina y Alexis por ayudarme a ser mejor persona; porque sin ellos todo habría sido muy difícil

A Caro por darme la oportunidad de ser su amiga y convivir con alguien tan jacarandosa; por darme ánimos, por las risas y todo su apoyo

A Javi por conocerlo, por estar a mi lado, por sus consejos y por impulsarme a lograr mis metas e ir más allá

A mi mamá y hermana por inspirarme a ser una mejor versión de mí misma

A mi papá y mi tío Héctor, porque siempre serán mi mayor fuente de inspiración y motivación

.

ÍNDICE

Resumen

1. Marco teórico
    - 1.1 Definición de hemofilia
    - 1.2 Definición de hemofilia A
    - 1.3 Epidemiología
        - 1.3.1 Epidemiología mundial
        - 1.3.2 Epidemiología en México
    - 1.4 Manifestaciones clínicas
    - 1.5 Fisiopatología
    - 1.6 Bases moleculares
    - 1.7 Diagnóstico
        - 1.7.1 Diagnóstico clínico
        - 1.7.2 Diagnóstico molecular
2. Antecedentes
    - 2.1 Epidemiología de portadoras de hemofilia A
    - 2.2 Manifestaciones clínicas en portadoras
    - 2.3 Diagnóstico en portadoras
    - 2.4 Manejo en portadoras
3. Planteamiento del problema
4. Pregunta de investigación
5. Justificación
6. Objetivos
7. Material y métodos
8. Análisis estadístico
9. Descripción de variables
10. Resultados
11. Cronograma de actividades
12. Discusión
13. Conclusiones
14. Referencias
15. Limitaciones del estudio
16. Anexos

.

RESUMEN

Introducción: La hemofilia A es un trastorno hemorrágico con herencia ligada al X caracterizado por la disfunción o déficit del factor VIII de la coagulación. La causa molecular presente en el 40 al 50% de los casos de hemofilia grave es la inversión del intrón 22 del gen *F8*. A nivel mundial tiene una prevalencia de 1 en 5,000 recién nacidos varones. En México hasta el 2016 se habían reportado 5,221 pacientes con hemofilia A y 1,092 madres portadoras.
Se conocen ampliamente las manifestaciones clínicas en los pacientes con hemofilia A y la frecuencia de cada una, sin embargo, la frecuencia de las manifestaciones clínicas que pueden presentarse en portadoras de hemofilia A en México, es desconocida. Es importante identificarlas para prevenir y/o tratar oportunamente ciertas complicaciones que puedan derivarse de este trastorno de la coagulación.
Justificación: De acuerdo con los datos reportados por la Federación Mundial de Hemofilia, la hemofilia A representa el 80% de todos los trastornos de la coagulación; y de la población total con este diagnóstico, el 29% se encuentra en el rango de edad entre los 0 a los 18 años. El Hospital Infantil de México es un centro de referencia nacional para múltiples patologías genéticas, incluyendo trastornos como la hemofilia A; por ende, es posible captar a las familiares de los pacientes y así evaluar las manifestaciones clínicas que pudieran presentar. Este estudio permitirá obtener datos clínicos de portadoras en la población mexicana, que posteriormente podrán servir para realizar más investigaciones e instaurar medidas preventivas en este sector de la población.
Objetivo general: Identificar a las portadoras de hemofilia A con manifestaciones clínicas de sangrado cuyos hijos reciben atención en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Material y métodos: se elaboró un cuestionario con los datos y manifestaciones clínicas presentes en portadoras de hemofilia A reportadas previamente en la literatura; posteriormente se aplicó dicho cuestionario a las madres de pacientes con diagnostico confirmado de hemofilia A, pertenecientes al Hospital Infantil de México Federico Gómez que aceptaron participar en este estudio, entre los años 2020 a 2022. Finalmente se realizó la descripción de las manifestaciones clínicas recabadas y la frecuencia con que se presentaron cada una de ellas.
Resultados: se aplicó el cuestionario a 30 portadoras de hemofilia A; 17 eran portadoras obligadas y 13 posibles portadoras. 18 de las entrevistadas (60% de la muestra) refirieron al menos una manifestación de sangrado anormal; de estas las más comunes fueron las equimosis y/o hematomas (43%), seguidas de menorragia (33%) y sangrado prolongado (33%). Ninguna paciente presentó hemorragias gastrointestinales, hemartrosis o hemorragia secundaria a traumatismo craneoencefálico (TCE).
Discusión: Los resultados de esta investigación demostraron que la proporción de afectadas con manifestaciones de sangrado fue similar a la de diversos estudios publicados con anterioridad. Se debe mantener el seguimiento por parte de la especialidad de genética para resolver dudas y brindar un asesoramiento adecuado, completo y fácil de entender
Conclusiones: las manifestaciones clínicas en portadoras de hemofilia A son muy amplias y se presentan en un porcentaje considerable de pacientes. El diagnostico oportuno de las “portadoras sintomáticas” es fundamental. Es preciso orientar y crear conciencia en médicos y familiares de pacientes con hemofilia, para proporcionar a las portadoras un seguimiento multidisciplinario, tratarlas adecuadamente y evitar complicaciones relacionadas al sangrado

.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 DEFINICIÓN DE HEMOFILIA

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario causado por variantes patogénicas en alguno de los genes que codifican a las proteínas (factores) que participan en la cascada de la coagulación, ocasionando una deficiencia o disfunción de dichos factores y llevando a una alteración en la formación de coágulos, que provoca episodios de sangrado en tejidos blandos, articulaciones y músculos. (Peyvandi et al., 2016). A su vez la hemofilia se clasifica en A y B dependiendo del factor de la coagulación afectado. (Blanchette et al., 2014; Castaman y Matino, 2019).

1.2 DEFINICIÓN DE HEMOFILIA A

La hemofilia A, cuyo número MIM es 306700 se define como un trastorno hemorrágico con herencia ligada al X (por lo tanto, los hombres se encuentran afectados con mayor frecuencia) caracterizado por la disfunción o el déficit del factor VIII de la coagulación. Es el trastorno hemorrágico y hereditario más frecuente. De acuerdo con la actividad residual en plasma del factor VIII esta enfermedad se clasifica en leve, moderada y severa (tabla 1); la forma leve se define como un nivel del factor mayor de 5 y menor de 40%, la forma moderada como un nivel del factor entre 1 y 5% y la forma severa como un nivel del factor menor a 1%. (Blanchette et al., 2014; Castaman y Matino, 2019; Peyvandi et al., 2016; Rejtő et al., 2019).

.

Clasificación	Factor de coagulación	Síntomas
Leve	Entre 5 y 40%	Se presentan hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes
Moderada	Entre 1 y <5%	Se presentan hemorragias espontáneas ocasional; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores
Grave	Menos del 1%	Se presentan hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos

Tabla 1. Clasificación de la hemofilia según los niveles de actividad plasmática de los factores VIII. Modificado de Reporte sobre Hemofilia. México 2016

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

1.3.1 EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

Puesto que la hemofilia es una patología que afecta a todos los grupos étnicos, en el 2003 la prevalencia mundial se estimaba en 13 por cada 100,000 hombres, cifras acordes a una población de 6 mil millones de personas; con estos datos la Federación Mundial de Hemofilia calculaba la existencia de 400,000 pacientes con hemofilia, de los cuales la mayoría correspondían a hemofilia A. (Informe del Sondeo Mundial Anual 2019 de la Federación Mundial de Hemofilia).

Con el transcurso de los años fue posible medir la variabilidad de la incidencia y la prevalencia de esta entidad entre países, la prevalencia al nacimiento y en la población total, destacando la importancia de distinguir a los pacientes con hemofilia severa, hemofilia leve y el impacto de la situación socioeconómica entre las poblaciones para identificar y tratar a los afectados. Por ejemplo, en los casos de hemofilia leve y moderada la esperanza de vida se ha reportado de 75 años, mientras que, para los pacientes con hemofilia grave, la mortalidad aumenta más del 2.68 con respecto a la población general. (Reporte sobre hemofilia, México 2016).

.

Gracias a estas investigaciones y a los registros nacionales de diversos países, en el último sondeo mundial del 2019, se identificaron 195,263 personas con hemofilia; de las cuales 157,517 correspondían a casos de hemofilia A. La prevalencia de esta última comúnmente se ha reportado como 1 en cada 5,000 hombres y 1 en cada 10,000 habitantes de la población total. (Berntorp et al., 2021; Informe del Sondeo Mundial Anual 2019 de la Federación Mundial de Hemofilia). Asimismo, en este informe la prevalencia al nacer de los pacientes con hemofilia A y con hemofilia A grave fue de 24:100,000 hombres y de 9:100,000 hombres respectivamente (Informe del Sondeo Mundial Anual 2019 de la Federación Mundial de Hemofilia).

1.3.2 EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO

De acuerdo con los datos proporcionados por la Federación de Hemofilia de la República Mexicana (FHRM), se tenían registrados aproximadamente 6,022 pacientes con hemofilia. (Guía de Práctica Clínica 141 IMSS, 2018) y 5,221 pacientes con hemofilia A, los cuales representaban el 80 al 85% del total de los casos. (Reporte sobre hemofilia México 2016).

Sin embargo, las cifras del Sondeo Mundial Anual 2019 de la Federación Mundial de Hemofilia, reportan que en México se identificaron a 5,853 individuos con hemofilia, de los cuales 4,809 corresponden al tipo A y de estos el 26% tiene una edad igual o menor a 18 años: con 1% entre los 0 y 4 años, 13% entre los 5 y 13 años y 12% entre los 14 y 18 años. No obstante, cabe destacar que se desconoce la edad en el 12% de los pacientes reportados, por lo que el porcentaje de individuos afectados en estos grupos etarios podría ser mayor. (Sondeo Mundial Anual 2019 de la Federación Mundial de Hemofilia).

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes se caracterizan por presentar episodios de sangrado que se correlacionan con su edad y la severidad de la enfermedad; en el 1-4% de los neonatos la complicación más severa es la hemorragia intracraneal, aunque también pueden presentar hemorragias subgaleales o cefalohematomas derivados de un traumatismo durante el parto, que provocan

.

secuelas neurológicas permanentes. Además, la hemorragia cerebral tiene mayor incidencia que en la población general, representando de 3-10% de los niños con hemofilia (Peyvandi et al., 2016).

Los individuos con una forma grave frecuentemente desarrollan hemorragias en las articulaciones, en los músculos o en tejidos blandos sin causa aparente (Tabla 2), que a largo plazo pueden ocasionar discapacidad (Castaman y Matino, 2019). El sangrado articular agudo incluye signos y síntomas como un "aura", dolor, edema, aumento de la temperatura local, limitación en los arcos de movimiento o pérdida de la movilidad progresiva en la articulación implicada (Blanchette et al., 2014) que puede requerir manejo quirúrgico; las sinoviales, principalmente tobillos, rodillas y codos, frecuentemente son las más afectadas (Berntorp et al., 2021). El sangrado recurrente lleva a una artropatía severa, atrofia muscular, pseudotumores y dolor crónico (Castaman y Matino, 2019).

En cuanto a las hemorragias musculares, los sitios de mayor afección son la región inferior de las piernas, glúteos, ileopsoas y antebrazos; estas hemorragias se producen entre los 6 y 8 meses de edad, al aumentar la actividad física del individuo. Otra manifestación frecuente es el sangrado posterior a una intervención quirúrgica, que puede afectar a todos los pacientes con hemofilia, independientemente de la severidad de la enfermedad.

Localización de la hemorragia	Incidencia aproximada
Hemartrosis más frecuente en tobillos, rodillas y codos; menos frecuente en hombros, cadera y muñecas	70-80%
Músculos	10-20%
Otras hemorragias	5-10%
Sistema nervioso central	<5%

Tabla 2. Incidencia aproximada de las hemorragias según su localización. Modificado de: Reporte sobre hemofilia. México 2016

En cambio, los individuos con hemofilia moderada se diagnostican a edades más tardías, suelen presentar con menor frecuencia sangrado espontáneo y cuando se presentan hemorragias generalmente son secundarias a algún trauma (leve o severo), herida o cirugía,

.

no obstante, hasta 25% pueden manifestar hemorragias articulares similares a los individuos con una patología severa. Aunque los datos son escasos, se sabe que un número considerable de afectados, desarrollan enfermedad articular con la disfunción musculoesquelética subsecuente, a diferencia de aquellos con hemofilia leve, ya que no se asocia a sangrado espontáneo sino a traumatismos y generalmente se diagnostican al realizar estudios de laboratorio prequirúrgicos, cuando se observan alteraciones en la coagulación (Peyvandi et al., 2016). Los individuos con hemofilia grave en promedio pueden presentar de 25 a 50 eventos de sangrado al año, los individuos con hemofilia moderada de 5-10 eventos y de 1 a 2 eventos con una enfermedad leve, sin tratamiento (Berntorp et al., 2021).

1.5 FISIOPATOLOGÍA

La hemofilia A se debe a deficiencia en el factor VIII de la coagulación. Este factor, contribuye en una cascada compleja de proteínas coagulantes que finaliza con la formación de un coágulo de fibrina en el sitio específico de sangrado (Berntorp et al., 2021).

Cuando se abre una brecha en el endotelio de un vaso sanguíneo por trauma o cirugía, se inicia la hemostasia mediante la activación del factor tisular (TF) que a su vez activa al factor VII (FVIIa), generando la producción temprana de trombina a través de los factores VIII y IX. Posteriormente la trombina recluta a otros complejos enzimáticos incluyendo la activación de plaquetas para que se agreguen y peguen a la superficie del subendotelio disminuyendo el flujo sanguíneo (hemostasia primaria) y convirtiendo el fibrinógeno en fibrina. La membrana fosfolipídica de las plaquetas se convierte en la superficie de la siguiente fase de la cascada, para amplificar el estallido de trombina y asegurar la fuerza del coágulo. Durante esta fase se activan los factores VIII y IX, formando un complejo que activa al factor X (Figura 1). Cuando existe una deficiencia en el factor VIII o IX, el factor X no puede realizar su función y por lo tanto no hay una producción optima de trombina, resultando en una disminución en la fuerza del coágulo (Berntorp et al., 2021).

.

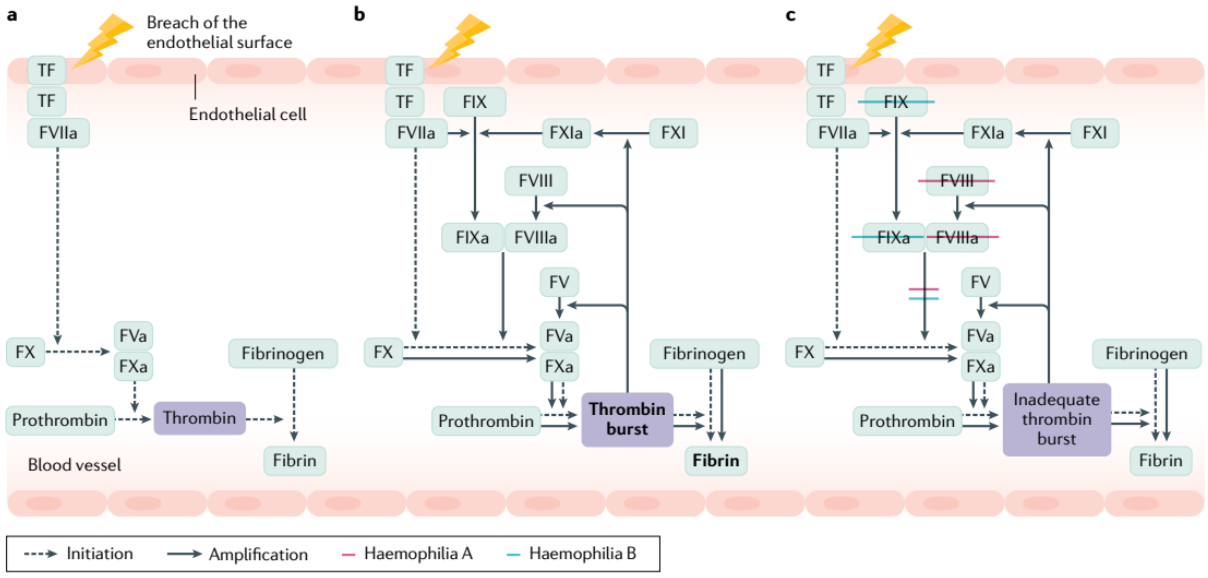


Figura 1. Inicio y amplificación de la cascada de la coagulación. a) lesión en vaso sanguíneo y producción de trombina. b) amplificación del estallido de trombina y formación de un coágulo con fuerza adecuada. c) la deficiencia de factor VIII (hemofilia A) y factor IX (hemofilia B) causa una producción inadecuada de trombina, que disminuye la firmeza del coágulo, causando una tendencia hacia el sangrado. Modificado de Berntorp et al., 2021

1.6 BASES MOLECULARES

El gen *F8* es el único asociado a la hemofilia A, se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq28), abarca 186 kb, tiene 26 exones y codifica para el precursor del factor VIII, el cual se compone de 5,351 aminoácidos, mientras que la proteína madura consta de 2,332 aminoácidos (Figura 2) (Chavali et al., 2011; Tantawy, 2010).

El factor VIII es una proteína plasmática grande compuesta de 6 dominios: 3 dominios homólogos A, un dominio B y 2 dominios homólogos C; ordenados desde el extremo amino-terminal al extremo carboxilo-terminal. Estos dominios forman un heterodimero de cadenas pesadas (dominios A1 y A2) y cadenas ligeras (dominios A3-C1-C2). Cada uno de estos dominios tiene un sitio de unión específico para otras proteínas de la cadena de la coagulación, que le permiten al factor VIII realizar su función (Figura 2). (Berntorp et al., 2021; Tantawy, 2010).

.

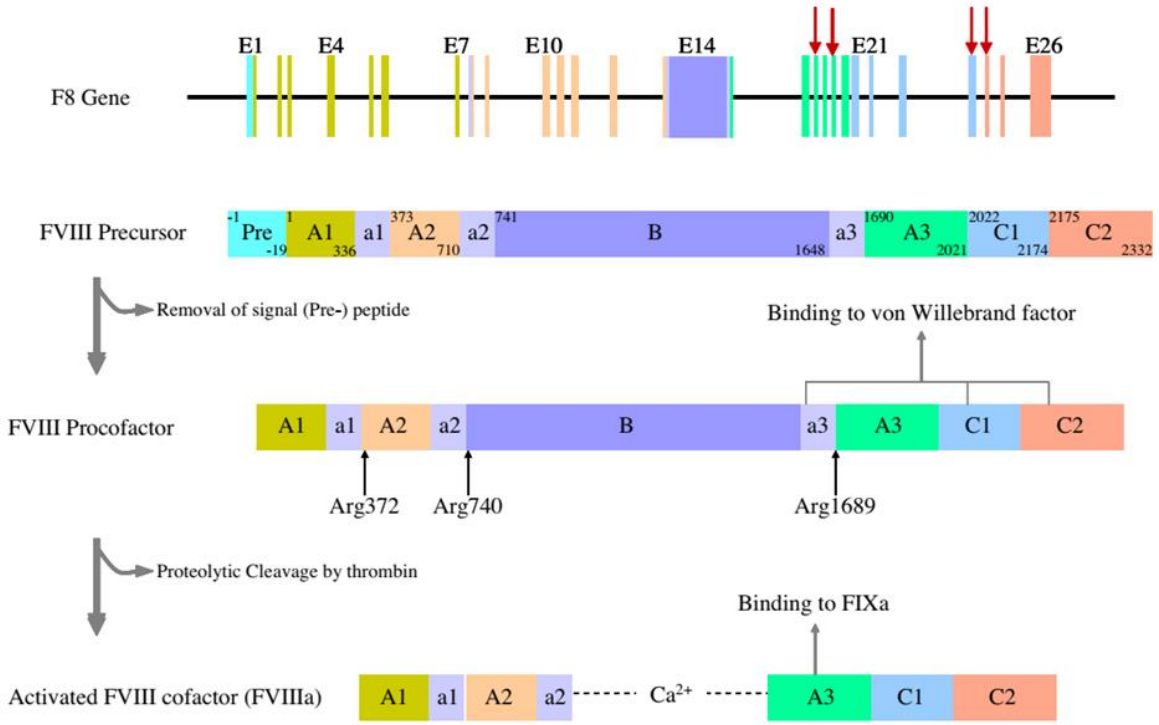


Figura 2. Organización del gen F8 en relación con los dominios de la proteína. Modificado de Chavali, et al., 2011.

El procofactor del factor VIII circula en forma inactiva unido a la proteína chaperona factor de von Willebrand (vWF) necesario para la estabilización del procofactor. La escisión proteolítica producida por la trombina conduce a la activación del factor VIII (FVIIIa) que se une al factor IXa y se disocia del vWF (Figura 2) (Berntorp et al., 2021; Chavali et al., 2011).

El exón 16 codifica el sitio de interacción proximal del dominio A3 (residuos 1773-1843) que ayuda con la unión de la región activada del factor IX. El exón 18 codifica para para los residuos 1920-1980 del dominio A3 (Chavali et al., 2011). El exón 23 codifica para el extremo C-terminal del dominio C1 que podría contribuir directa o indirectamente a la unión del factor VIII al vWF (Jacquemin et al., 2000). El exón 24 codifica residuos en el núcleo y en la superficie del dominio C2 implicados en interacciones con otras regiones del factor VIII, con el vWF o en la unión a la membrana (Pratt et al., 1999). En el factor VIII, más de

.

un exón codifica para un dominio y los que codifican sitios importantes para la función molecular muestran tasas de mutación elevadas (Chavali et al., 2011).

Cuando hay variantes patogénicas en el gen *F8*, se produce la enfermedad. Se sabe que estas variantes patogénicas abarcan deleciones grandes, variantes de sentido equivocado (missense), inversión del intrón 22 o del intrón 1 y variantes sin sentido (nonsense) (Peyvandi et al., 2016).

La inversión del intrón 22 es el defecto más común causante del 40%-45% de los casos de hemofilia severa, seguida de inserciones/ deleciones pequeñas correspondientes al 16% de los casos, variantes puntuales tipo missense al 15%, tipo nonsense al 10%, variantes en el sitio del splice y deleciones grandes al 3% cada una y la inversión en el intrón 1 responsable del 1-6% (Castaman y Matino, 2019). La hipótesis consiste en que estas inversiones ocurren en las etapas tempranas de la meiosis masculina. Al haber un par pseudo autosómico XY desbalanceado en cuanto a tamaño (el cromosoma Y es más pequeño que el X), se permite el movimiento del extremo del brazo largo (q) del cromosoma X sobre sí mismo, provocando una recombinación homologa intracromosomica, no funcional e invertida (Figura 3). Las mutaciones puntuales tipo missense en el gen *F8*, son responsables de la mayoría de los casos de hemofilia no severa (Figura 3) (Berntorp et al., 2021).

.

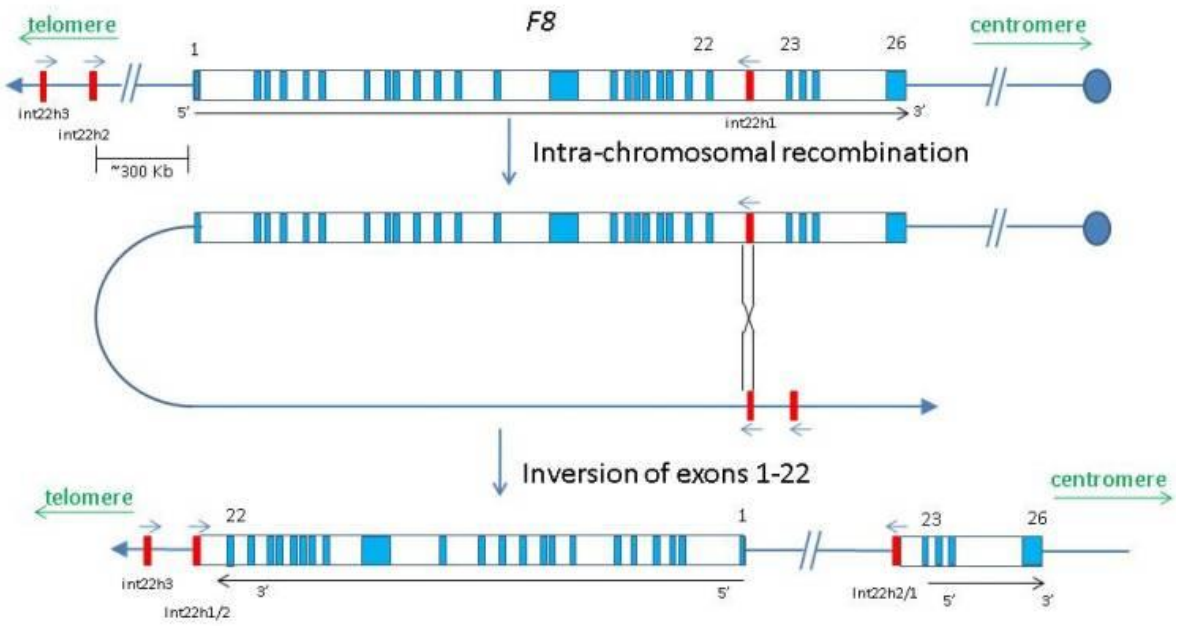


Figura 3. Recombinacion intra-cromosómica de Xq con la inversión de los exones 1-22. Imagen: https://www.nibsc.org/science_and_research/advanced_therapies/genomic_reference_materials/factor_viii_intron_22_inversion_(haemophilia_a;_wh.aspx

1.7 DIAGNÓSTICO

1.7.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Existen tres escenarios clínicos que pueden llevar a diagnosticar hemofilia: antecedentes heredofamiliares de la enfermedad, antecedentes personales o en familiares de sangrado anormal y hallazgos atípicos incidentales en pruebas de coagulación, específicamente prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (Berntorp et al., 2021).

El fenotipo clínico individual varía en cada grupo de pacientes, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. En general los pacientes con hemofilia severa se diagnostican antes de los 2 años (promedio entre los 12 y 18 meses); en cambio las personas con hemofilia leve pueden permanecer sin diagnóstico durante varios años incluso hasta la adultez (sobre todo si se desconocen los antecedentes heredofamiliares), pues algunos solo manifiestan hemorragias asociadas a una cirugía o a un traumatismo (Den UIJL et al., 2011).

.

La confirmación de hemofilia mediante pruebas de laboratorio incluye pruebas con plasma normal para descartar una probable actividad inhibidora producida por anticuerpos y posteriormente realizar mediciones específicas de los factores de coagulación involucrados en la vía intrínseca (XII, XI, IX, VIII) para identificar deficiencias (Berntorp et al., 2021).

En caso de identificar alteraciones incidentales en las pruebas de coagulación, siempre se deben interrogar los antecedentes heredofamiliares en busca de otros varones afectados, para proporcionar un abordaje y asesoramiento adecuado.

1.7.2 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

El diagnóstico genético está recomendado en todos los pacientes con hemofilia para establecer la variante patogénica causante. Entre el 30 a 50% de los casos de hemofilia A son de *novo*, por lo tanto, la ausencia de antecedentes heredofamiliares de esta enfermedad no descarta la sospecha si el paciente tiene una clínica compatible (Berntorp et al., 2021). En los pacientes con enfermedad grave, las pruebas moleculares inician con la detección de inversiones en el intrón 22 y en el intrón 1 del gen *F8* mediante las técnicas Southern blot o PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa). Si estas variantes no están presentes, se debe realizar un análisis del gen mediante secuenciación Sanger que cubre todos los exones, la unión intrón-exón y la región promotora (Peyvandi et al., 2016). En caso de que se sospeche de una duplicación o una deleción grande, se utiliza la técnica de MLPA (Multiplex Ligation dependent Probe Amplification) (Tantawy, 2010).

La identificación de la variante patogénica especifica es importante para proporcionar un consejo genético adecuado, para conocer el estado de portador en individuos femeninos, para ofrecer pruebas de diagnóstico prenatal si se requiere, para correlacionar la gravedad del cuadro clínico del paciente y predecir el riesgo de reacciones adversas o falla en la respuesta al tratamiento con el reemplazo del factor (Natalia et al., 2013).

.

2. ANTECEDENTES

2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE PORTADORAS DE HEMOFILIA A

Aunque no se tiene la misma cantidad de datos estadísticos en portadoras de hemofilia A que en hombres afectados, la Federación Mundial de Hemofilia en su último sondeo reportó a 5,604 mujeres con hemofilia A que corresponden al 4% de la población estudiada con este trastorno. La mayoría padece una enfermedad leve y al igual que en los hombres con hemofilia, los casos graves aumentan conforme disminuye el estrato socioeconómico (Sondeo Mundial Anual 2019 de la Federación Mundial de Hemofilia).

De acuerdo con la Federación de Hemofilia de la República Mexicana A.C. en 2016 se calculaban aproximadamente 1,092 madres portadoras tanto de hemofilia A como de hemofilia B, aunque a la mayoría no se les había realizado un estudio para confirmar el diagnóstico (Reporte sobre hemofilia, México 2016).

2.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PORTADORAS

Puesto que la hemofilia tiene un patrón de herencia ligado al X, generalmente la afección se presenta en hombres y las mujeres son portadoras heterocigotas; de ellas aproximadamente el 50% tienen una concentración plasmática del factor VIII (en el caso de hemofilia A) correspondiente a la mitad del valor encontrado en individuos sanos, cantidad que permite una coagulación adecuada, sin embargo estas mediciones varían de <1% a 150% en gran medida debido a la inactivación del cromosoma X durante etapas tempranas del desarrollo embrionario (Bryant et al., 2020; Raso et al., 2020, Whitaker et al., 2021).

Actualmente es bien conocido que las portadoras de hemofilia A pueden tener una mayor tendencia para presentar hemorragias pese a tener valores de factor VIII adecuados. Este riesgo aumenta si los familiares varones manifiestan un fenotipo severo de la enfermedad (Miesbach et al, 2010). Las mujeres con niveles de factor VII mayores de 60% que tienen manifestaciones hemorrágicas, se consideran como portadoras sintomáticas.

.

Las manifestaciones más comunes en las portadoras son: el sangrado menstrual abundante y el sangrado posparto; signos que también se pueden presentar en mujeres sin trastornos hematológicos; cuestión que puede retrasar el diagnóstico (Bryant et al., 2020). Otros signos y síntomas que se han reportado son: sangrado después de un procedimiento dental simple, sangrado de encías, epistaxis, hematomas por golpes leves e incluso hamartrosis con la subsecuente disminución de la movilidad (Naicker et al., 2016; Lambert et al., 2019). Diversos estudios han mostrado que estos datos se presentan con mayor frecuencia en portadoras que en controles como se muestra en la Figura 4 (Paroskie et al., 2015).

Asimismo, una portadora puede tener sangrado, estar clínicamente afectada desde la niñez (Naicker et al., 2016) y aun así no ser considerada como paciente con hemofilia para recibir seguimiento especializado (Whitaker et al., 2021).

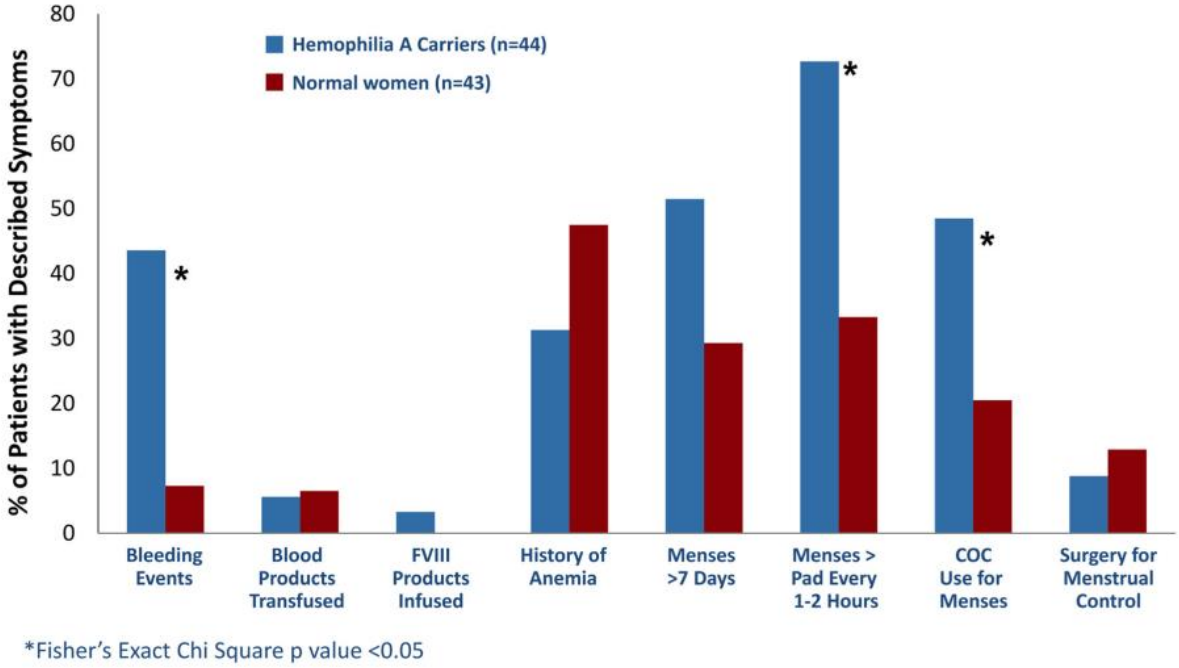


Figura 4. Comparación entre la historia de sangrado en portadoras de hemofilia A vs controles. Modificado de (Paroskie et al., 2015).

.

2.3 DIAGNÓSTICO EN PORTADORAS

De manera frecuente las portadoras de hemofilia A se identifican mediante la realización del árbol genealógico o mediante la verificación de los niveles del factor VIII, aunque este se encuentra disminuido solo en el 30%; la única forma para confirmar el estado de portador es mediante el diagnóstico molecular de la variante patogénica en *F8,* aunque no es forzoso realizarlo en portadoras obligadas (Berntorp et al., 2021; Paroskie et al., 2015).

Una portadora obligada corresponde a: una hija de un hombre con hemofilia, madres de más de dos varones con hemofilia y madres de un hombre con hemofilia y otro familiar con la enfermedad por rama materna, en cambio una portadora probable se define como una mujer con al menos un hombre afectado en su rama materna (Berntorp et al., 2021).

El diagnóstico prenatal de hemofilia está indicado en familias con enfermedad moderada o grave; ya sea mediante una muestra de vellosidades coriales durante el primer trimestre (11-14 SDG), con amniocentesis en las etapas finales de embarazo o incluso realizando diagnóstico pre-implantación con posterior fertilización in vitro (Berntorp et al., 2021). Estas opciones se pueden realizar de manera más sencilla en portadoras con la identificación previa de la variante patogénica en la familia (Naicker et al., 2016). También es posible ofrecer procedimientos diagnósticos no invasivos como el DNA fetal libre en sangre materna para determinar el sexo del feto (Berntorp et al., 2021).

2.4 MANEJO EN PORTADORAS

Aunque una gran cantidad de portadoras con síntomas hemorrágicos nunca reciben tratamiento, las guías de la Federación Mundial de Hemofilia recomiendan que las portadoras sintomáticas con niveles bajos de factores de la coagulación se categoricen como enfermas de hemofilia para que reciban la terapia de reemplazo del factor afectado; pues se ha visto que reduce la frecuencia de sangrado y enlentece la progresión de la enfermedad articular (Srivastava et al., 2013).

.

Las pacientes con hemofilia se pueden beneficiar con tratamiento profiláctico de reemplazo del factor y se recomienda especialmente en aquella afectadas con enfermedad articular o complicaciones ginecológicas. También se puede utilizar la profilaxis intermitente en respuesta a daño para prevenir un potencial sangrado relacionado con actividades de mayor riesgo. Las mujeres con ciertas variantes patogénicas asociadas a un fenotipo grave requieren de un monitoreo clínico más estrecho. Asimismo, cuando otras terapias como el ácido traxenamico o la desmopresina no funcionan o están contraindicadas, es conveniente la terapia de reemplazo del factor VIII (Bryant et al., 2020).

.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se conocen y se han descrito ampliamente las manifestaciones clínicas en los pacientes con hemofilia A y la frecuencia de cada una, sin embargo, la gran mayoría de las portadoras permanecen sin diagnóstico debido a la condición “leve” del sangrado que presentan a comparación de los hombres. Por lo que conocer el estado de portador es importante para proporcionar una vigilancia estrecha de las alteraciones hemorrágicas y brindar un adecuado asesoramiento genético para los hijos e hijas de estas pacientes y en futuros embarazos.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) al ser un centro de referencia a nivel nacional de múltiples patologías, entre las que se encuentra la hemofilia A; favorece la detección de una mayor cantidad de portadoras, lo que permite tener un “panorama” general de las manifestaciones clínicas y la frecuencia con la que se presenta cada una de ellas en este sector de la población. La identificación de portadoras de hemofilia A con cuadros de sangrado en nuestra institución es importante para referirlas a hospitales donde les brinden el seguimiento adecuado y de esta forma prevenir y/o tratar algunas complicaciones que puedan derivarse de este trastorno de la coagulación.

.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas que presentan las mamás (portadoras) de los pacientes con diagnóstico de hemofilia A que se atienden en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

.

5. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con los datos reportados por la Federación Mundial de Hemofilia, la hemofilia A representa el 80% de todos los trastornos de la coagulación; y de la población total con este diagnóstico, aproximadamente el 29% se encuentra en el rango de edad entre los 0 a los 18 años. El Hospital Infantil de México al ser un centro de concentración y referencia nacional para múltiples patologías genéticas, que incluye trastornos hemorrágicos como la hemofilia A; es posible localizar a las familiares de los pacientes y así evaluar las manifestaciones clínicas que estas pudieran presentar. Este estudio permitirá obtener datos clínicos relevantes de las portadoras de hemofilia A en la población mexicana, que posteriormente podrán servir para realizar investigaciones y estudios más complejos, detallados e instaurar medidas preventivas, de diagnóstico, seguimiento e incluso de tratamiento dirigidas a este sector de la población.

.

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar a las portadoras de hemofilia A con manifestaciones clínicas de sangrado cuyos hijos reciben atención en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los signos y síntomas que se presentan con mayor frecuencia en las portadoras.
2. Analizar la frecuencia de cada una de las manifestaciones clínicas reportadas por las portadoras estudiadas.
3. Comparar las frecuencias de las manifestaciones clínicas obtenidas en la población de esta institución con la información previamente reportada en la literatura.
4. Proporcionar el asesoramiento genético correcto respecto al modo de herencia de la enfermedad
5. Referir a las portadoras con manifestaciones clínicas de sangrado a las instituciones adecuadas para su seguimiento y manejo.

.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional. Se empleó un cuestionario (Anexo 1) de forma presencial o vía telefónica realizado entre el 2020 y 2022 a pacientes con antecedentes heredofamiliares de hemofilia A. Entre los datos obtenidos se encuentran la edad, el lugar de origen de la portadora, parentesco con el paciente, existencia de comorbilidades con su respectivo tratamiento, la presencia o ausencia de: epistaxis, gingivorragia, sangrado gastrointestinal, menorragia, sangrado prolongado, equimosis o hematomas, sangrado secundario a traumatismo craneoencefálico (TCE) y hemartrosis, edad de inicio de estos datos y el número de eventos presentados además de la proporción de portadoras obligadas versus probables portadoras. Los datos se analizaron para obtener obtuvieron los promedios para las edades de las pacientes y las frecuencias de cada una de las manifestaciones previamente mencionadas para compararlas con las reportadas en la literatura.

Criterios

Criterios de inclusión

- Tener al menos un hijo diagnosticado con hemofilia A.
- Que su hijo sea paciente del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Aceptar participar en el estudio
- Responder el cuestionario completo

Criterios de Exclusión

- Portadoras con antecedentes personales patológicos de alteraciones plaquetarias
- Portadoras con antecedentes personales patológicos de enfermedades autoinmunes
- Portadoras con ingesta de fármacos que produzcan alteraciones en la coagulación.

Criterios de Eliminación

- Portadoras que deseen en cualquier momento retirarse del estudio.
- Mamás de pacientes con hemofilia A que estén fuera del núcleo familiar.

.

- Imposibilidad de recabar información acerca de sangrado anormal en portadoras ya fallecidas.
- Portadoras cuyos pacientes hayan perdido seguimiento en la institución.

.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvieron los porcentajes por tipo portadora de acuerdo con sus antecedentes heredofamiliares, se determinó el promedio y la frecuencia de cada una de las manifestaciones clínicas de las pacientes. Asi como datos de la edad, lugar de origen, edad de manifestación. Se hizo el análisis mediante tablas y gráficas apartir de los datos obtenidos. Se utilizó Microsoft Excel 2010.

.

9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	CATEGORÍA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa Continua	Años
Antecedentes heredofamiliares de hemofilia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/Ausente
Epistaxis	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/Ausente
Gingivorragia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/Ausente
Sangrado gastrointestinal	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/Ausente
Menorragia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/Ausente
Abortos	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Sangrado prolongado	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Sangrado vías urinarias	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente/ Ausente
Equimosis/ hematomas	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Hemartrosis	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Sangrado TCE	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Transfusiones	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No

.

10. RESULTADOS

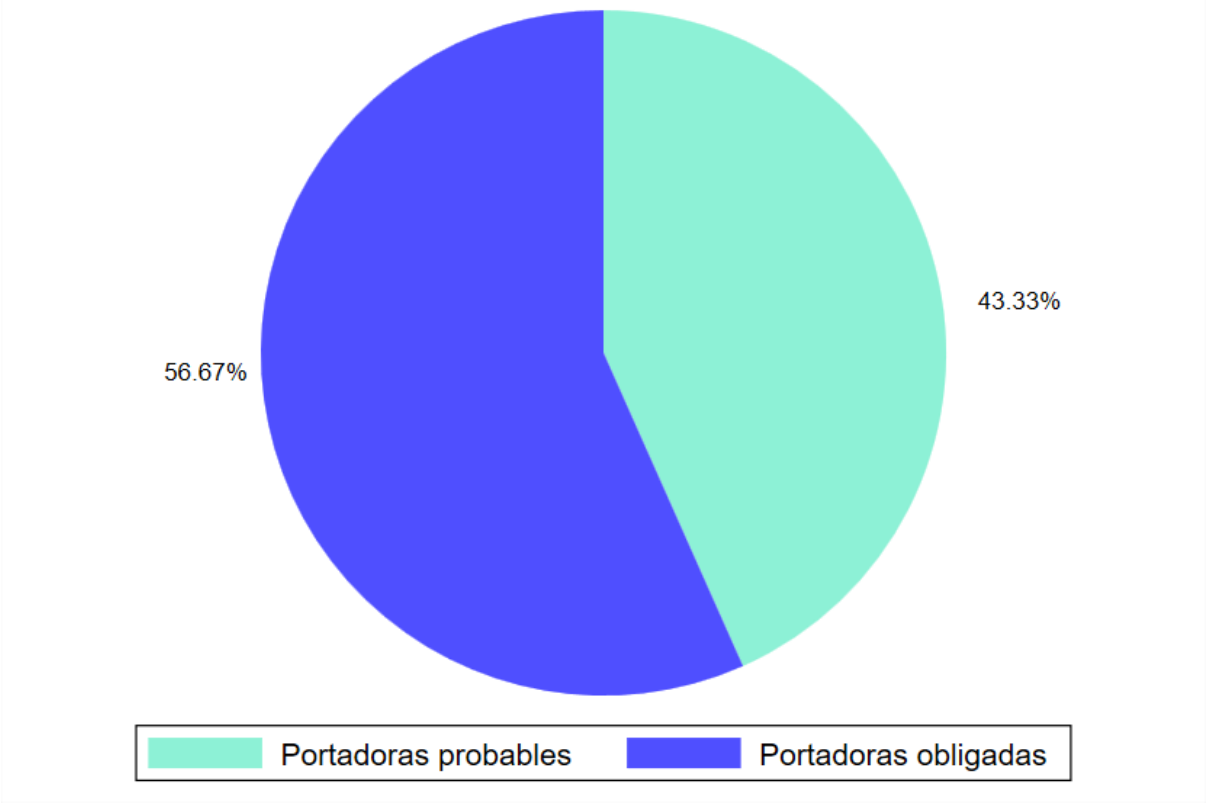
Datos generales

De los 42 pacientes registrados (entre ellos 4 pares de hermanos) con diagnóstico de Hemofilia A pertenecientes a la Clínica de Hemofilia del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se realizó el cuestionario a 30 portadoras que aceptaron participar en el estudio. Sólo la información de un cuestionario fue proporcionada por la abuela materna puesto que la madre del paciente había fallecido.

La edad de las portadoras al momento del cuestionario fue de un rango de 23 a 50 años, con una media de 35 años; 9 de ellas tenían comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión arterial sistémica en tratamiento y solo una falleció a los 26 años debido a un cáncer tiroideo no especificado, el cual fue diagnosticado desde los 18 años. Todas negaron tomar medicamentos que alteraran la coagulación o la función plaquetaria.

De acuerdo con la información obtenida en sus antecedentes heredofamiliares, 17 (57%) entrevistadas eran portadoras obligadas, pues tenían dos o más hijos afectados o en otros casos tenían un hijo afectado y al menos otro familiar por rama materna con hemofilia A. Mientras que las otras 13 (43%) pacientes eran portadoras probables; es decir, sin antecedentes heredofamiliares (Gráfica 1). De las 17 portadoras obligadas, 13; es decir 43% del total de la muestra presentaron manifestaciones de sangrado, a diferencia de las posibles portadoras donde solo 5 de 13, que representan 16.1% del total de la muestra refirieron algún dato de sangrado anormal.

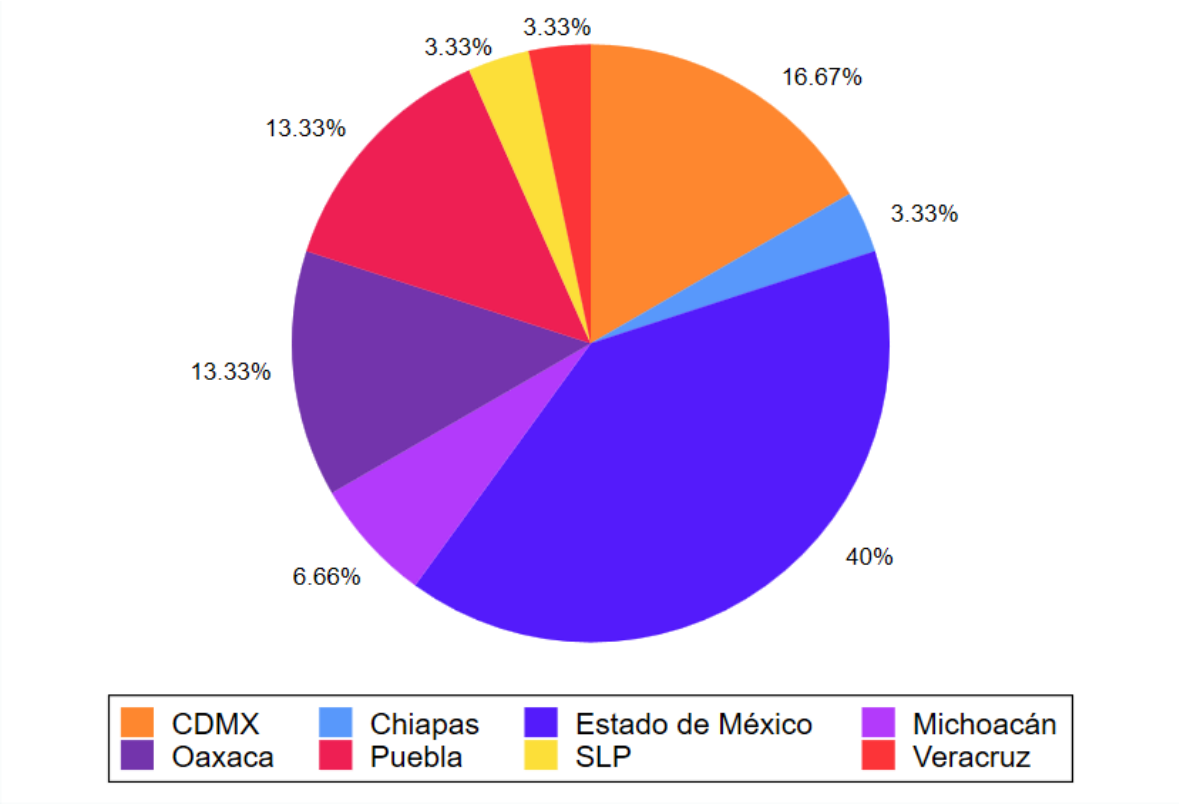
.



Gráfica 1. Proporción de portadoras de acuerdo con sus antecedentes heredofamiliares (AHF) de hemofilia A.

En cuanto al lugar de nacimiento 12 de ellas eran originarias del Estado de México, 5 de la Ciudad de México (CDMX), 4 de Oaxaca, 5 de Puebla, 2 de Michoacán y 1 de Veracruz, Chiapas y San Luis Potosí (SLP) respectivamente, como se observa en la Gráfica 2.

.



Grafica 2. Lugar de nacimiento de las portadoras de hemofilia A

Manifestaciones clínicas

La frecuencia de las manifestaciones clínicas reportadas se muestra en la Tabla 3; las más comunes fueron las equimosis y/o hematomas, seguidas de menorragia y sangrado prolongado. Las entrevistadas refirieron que las equimosis se originaban de forma frecuente, espontánea o debido a golpes leves y los hematomas llegaban a producirse tras cargar una bolsa pesada. La menorragia, definida como menstruación prolongada (mayor a 7 días) o sangrado muy abundante, se reportó en 10 portadoras, quienes refirieron una duración de hasta 3 semanas o que requerían cambio de toallas nocturnas cada 2 horas; inclusive una refirió la necesidad de utilizar pañal durante los dos primeros días de su periodo. Cabe descartar que a todas se les descartó alguna condición subyacente como miomas o alteraciones hormonales, mediante valoraciones ginecológicas.

.

En el apartado de sangrado prolongado se incluyó: sangrado posparto o posaborto, sangrado posquirúrgico (incluyendo cesárea) o después de una extracción dental simple. De las afectadas 5 tuvieron sangrado posparto; una de ellas requirió transfusión CE; aquellas con antecedente de aborto no refirieron complicaciones después del evento, 2 portadoras presentaron sangrado pos-cesárea, 1 tras la resección de un quiste ovárico ameritando transfusión CE y 4 presentaron sangrado posterior una extracción dental con una duración mínima de 2 días y máxima de 10 días.

Manifestación	Número de portadoras	Media	Frecuencia relativa %
Epistaxis	6	0.2	20%
Gingivorragia	8	0.26	26.7%
Sangrado gastrointestinal	0	0	0%
Menorragia	10	0.4	33.3%
Abortos	6	0.2	20%
Sangrado prolongado	10	0.33	33.3%
Sangrado vías urinarias	1	0.03	3.3%
Equimosis/ hematomas	13	0.43	43.3%
Hemartrosis	0	0	0%
Sangrado TCE	0	0	0%
Transfusiones (CE)	2	0.06	6.7%

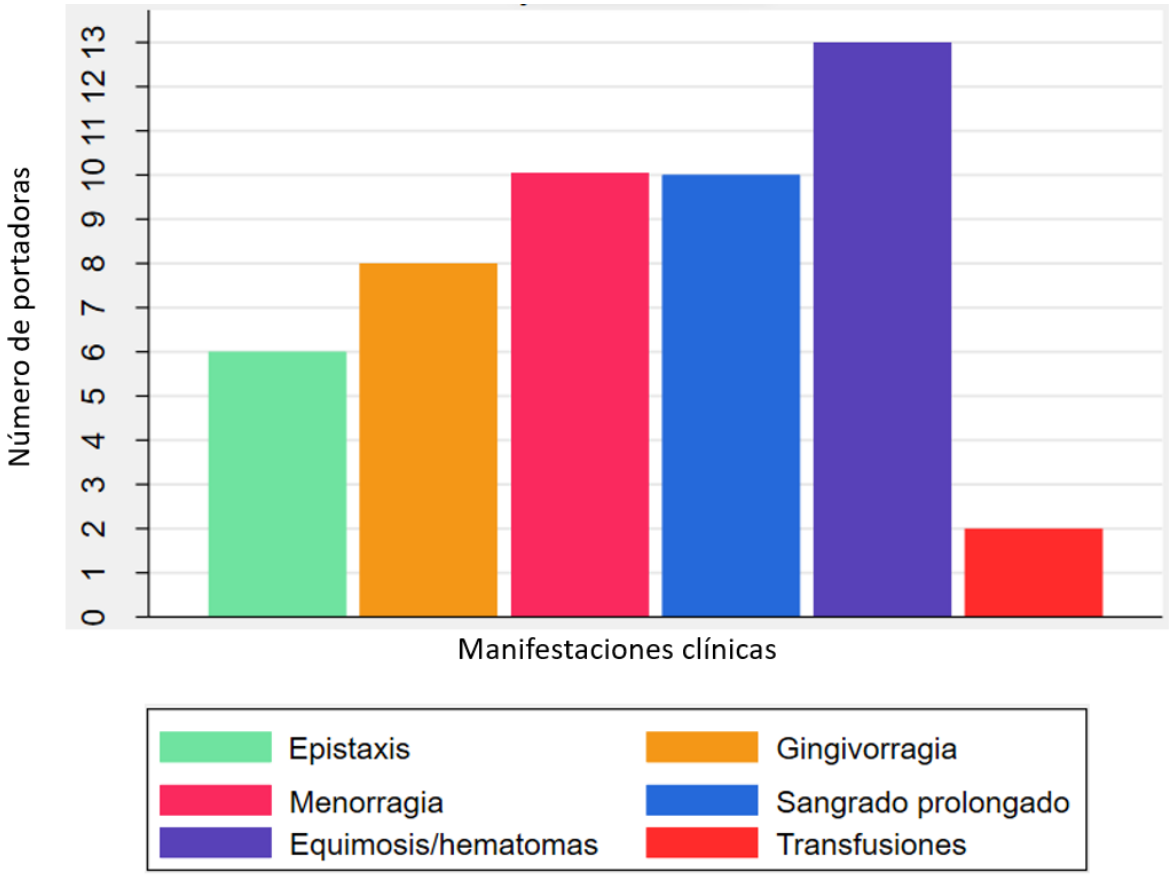
Tabla 3. Promedio y frecuencia de las manifestaciones clínicas de las portadoras.

Los eventos de epistaxis se reportaron con duración de segundos hasta 10 minutos, con una frecuencia de una vez al mes hasta 3 veces por semana, dichos eventos no estaban relacionados con traumatismos u otras causas como rinitis. Las portadoras con presencia de gingivorragia refirieron haber acudido a revisiones odontológicas con resultados normales,

.

los episodios ocurrían de forma espontánea o al cepillarse los dientes. Una entrevistada reportó sangrado macroscópico de vías urinaria; probablemente debido a una infección subyacente. Los signos de mayor gravedad: hemartrosis, sangrado gastrointestinal y sangrado secundario a traumatismo craneoencefálico se encontraron ausentes en toda la muestra.

Del total de portadoras a quienes se les aplicó el cuestionario, 18 (60%) describieron al menos una manifestación leve y 10 (33%) de ellas presentaron 3 o más manifestaciones coexistentes a lo largo de su vida, como se muestra en la Gráfica 3.



Gráfica 3. Tipo de manifestación en Portadoras de hemofilia A.

.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MESES	ACTIVIDADES					
	Identificación de pacientes en Clínica de Hemofilia	Entrevista a portadoras	Realizar base de datos	Análisis de datos	Redacción de tesis	Preparación de entrega y publicación
Jul-Ago						
Sept-Oct						
Nov-Dic						
Ene-Feb						
Mar-Abr						
Mayo						

.

12. DISCUSIÓN

En este trabajo se identificó a las mujeres portadoras de hemofilia A y se determinó la frecuencia de las manifestaciones clínicas relacionadas con sangrado excesivo que cada una de ellas presentaba. Esto se logró mediante la captación de las familiares de los pacientes con diagnóstico de hemofilia A atendidos en la Clínica de Hemofilia de esta institución.

Respecto a los antecedentes heredofamiliares; de las 30 pacientes 17 eran portadoras obligadas y 13 eran portadoras probables. 13 portadoras obligadas correspondiente al 43% de la muestra presentaron manifestaciones de sangrado a diferencia de las portadoras probables, donde solo 5 (16.16% del total de la muestra) refirieron algún dato de sangrado anormal; este fue un hallazgo interesante ya que no hay estudios enfocados en diferenciar la frecuencia de las manifestaciones en dichos subgrupos de pacientes; sin embargo, en las portadoras probables la causa de la enfermedad podría o no ser un evento *de novo*, hecho que solo se comprueba hasta obtener un estudio molecular confirmatorio.

Los resultados de esta investigación demostraron que la proporción de afectadas con manifestaciones de sangrado fue similar a la de diversos estudios publicados con anterioridad; aproximadamente 2/3 del total de esta muestra, equivalente al 60% presentó al menos una vez en su vida algún signo de sangrado anormal, especialmente equimosis y/o hematomas producidos espontáneamente o secundarios a golpes y presión leve; menorragia no provocada por una condición ginecológica subyacente y sangrado prolongado, sobre todo posparto o debido a una extracción dental; asimismo 33% experimentó 3 o más manifestaciones de sangrado. Whitaker et al. reportó que de 269 pacientes portadoras de hemofilia A y B el 91% de las participantes presentaron por lo menos un dato de sangrado y el 50% experimentó 3 o más. En el estudio realizado por Paroskie et al., se encontró que las portadoras de hemofilia A tuvieron un incremento en hemorragias posparto, sangrado posquirúrgico o después de una herida cutánea, así como hematomas, hemartrosis no traumática y menorragia en comparación con los controles. Raso et al., evaluó la frecuencia entre la sintomatología de 77 hombres con hemofilia leve versus 44 portadoras quienes refirieron como síntomas más comunes: menorragia (28/44; 64%), hemorragias mucocutáneas (33/44; 77%), sangrado después de un procedimiento o cirugía dental (22/44;

.

50%) y hematomas e (16;44; 34%), además 8 de 33 portadoras presentaron hemorragia posparto (Figura 5).

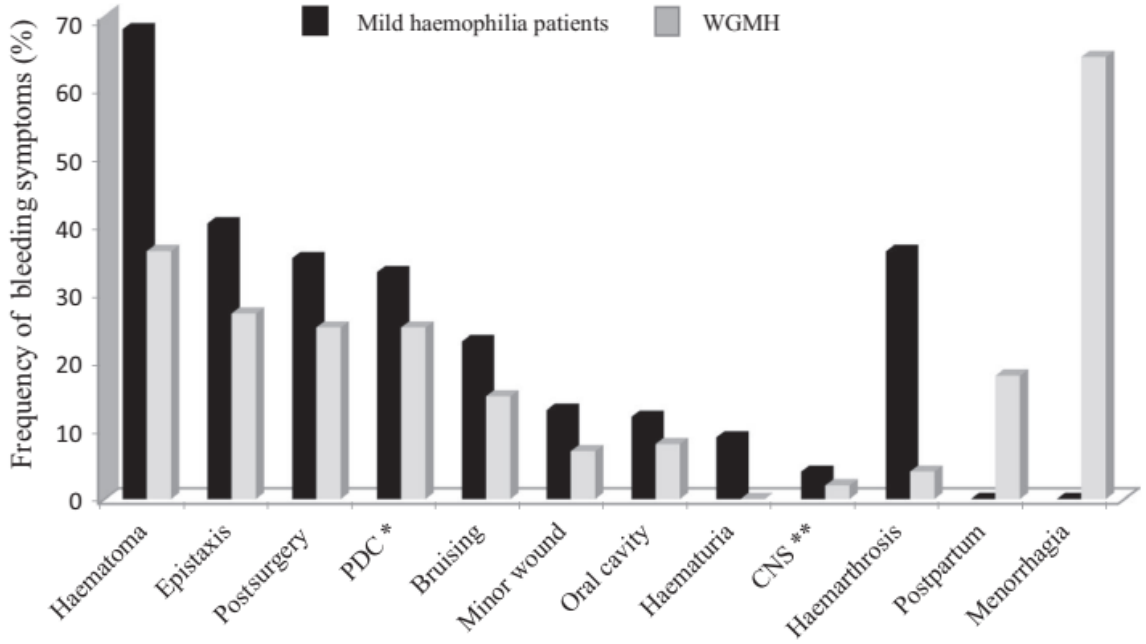


Figura 5. Frecuencia de los síntomas de sangrado en pacientes con hemofilia leve y en mujeres y niñas con hemofilia leve (WGMH). *PDC: sangrado después de un procedimiento dental; **CNS: sistema nervioso central. Modificado de Raso et al., (2019).

Independientemente de los antecedentes heredofamiliares, el diagnóstico de portadoras sintomáticas es vital, puesto que el sangrado anormal puede provocar condiciones secundarias como dismenorrea, sangrado perimenopausico y complicaciones articulares (Bryant et al., 2020).

Asimismo, se conoce que las portadoras tienen una calidad de vida menor a comparación de las no portadoras; sobre todo en los aspectos relacionados con dolor y salud general (Gilbert et al., 2015); de hecho en este trabajo se encontró que previo a la realización del cuestionario algunas entrevistadas consideraban sus manifestaciones, ya sea menorragia, epistaxis, gingivorragia y/o la aparición de hematomas como normales, pues cuando solicitaron atención médica, después de múltiples exámenes de laboratorio y gabinete, al no haber alteraciones, eran dadas de alta sin seguimiento; cuestión que también provocó síntomas de angustia y ansiedad en las pacientes.

.

Si bien el objetivo de este estudio fue enfocarse en las manifestaciones clínicas de las portadoras; durante la aplicación del cuestionario se observó que una cantidad considerable de pacientes tenían múltiples dudas con respecto a las causas genéticas, modo de herencia y riesgo para su descendencia de padecer la enfermedad, destacando la importancia de mantener el seguimiento por parte de la especialidad de genética para resolver dudas y brindar un asesoramiento adecuado, completo y fácil de entender.

Cabe recalcar que el estudio tuvo múltiples limitaciones; al ser un hospital pediátrico en el HIMFG no es común interrogar a las mamás de los pacientes acerca de los síntomas que ellas pudieran presentar; al ser un cuestionario, las respuestas fueron subjetivas y además no se logró ampliar la muestra por la imposibilidad de contactar a los pacientes vía telefónica o porque el familiar que acudió a la consulta como acompañante no era la mamá.

El cuestionario aplicado se puede perfeccionar para aumentar la significancia estadística; por ejemplo, evaluar de forma detallada las características socio-demográficas de las pacientes, pues a menor estrato socioeconómico aumentan los síntomas graves al igual que ocurre en los hombres afectados, complementar el apartado de manifestaciones clínicas no solo hacia signos de sangrado sino hacía síntomas en otras áreas del cuerpo y en cuanto a salud mental, debido a que hay reportes de disminución en la densidad ósea de pacientes con hemofilia (Anagnostis et al., 2012; Rodriguez-Merchan et al., 2019) y aumento en la ansiedad, angustia y sentimientos de culpa en portadoras de hemofilia (Punt et al., 2021; Whitaker et al., 2021). Además, se podrían buscar antecedentes de otras portadoras sintomáticas en la familia, medir los niveles del factor VIII en sangre e idealmente realizar el estudio molecular para confirmar la variante patogénica (VP) en las portadoras.

Aunado a lo anterior, es necesario optimizar la comunicación entre los departamentos de Genética y Hematología del HIMFG, así como informar a las portadoras y al personal médico para buscar intencionadamente datos de sangrado anormal y proporcionar un seguimiento integral adecuado.

.

13. CONCLUSIONES

Pese a ser una enfermedad genética ligada al X, las manifestaciones clínicas en portadoras de hemofilia A son muy amplias y se presentan en un porcentaje considerable de pacientes (hasta 90%); en este estudio la sintomatología más común fueron los hematomas, seguidos de la menorragia y el sangrado prolongado; datos similares a los previamente reportados.

El diagnostico oportuno de las "portadoras sintomáticas" es fundamental, ya sea mediante la confirmación de una variante patogénica en el gen *F8* o mínimo con la medición de los niveles de factor VIII en sangre.

Igualmente es preciso orientar y crear conciencia tanto en médicos como en familiares de los pacientes con hemofilia, para proporcionar a las portadoras un seguimiento multidisciplinario, tratarlas adecuadamente y evitar complicaciones relacionadas al sangrado.

Por último, hay que destacar la importancia de mantener el seguimiento de estas pacientes por parte de Genética para realizar un diagnóstico oportuno en futuros embarazos y proporcionar un asesoramiento genético adecuado.

.

14. REFERENCIAS

1. Anagnostis P, Vakalopoulou S, Slavakis A, et al. Reduced bone mineral density in patients with haemophilia A and B in northern Greece. Thromb Haemost 2012;107:545–51.
2. Berntorp, E., Fischer, K., Hart, D. P., Mancuso, M. E., Stephensen, D., Shapiro, A. D., & Blanchette, V. (2021). Haemophilia. Nature Reviews Disease Primers, 7(1), 45. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x
3. Blanchette, V. S., Key, N. S., Ljung, L. R., Manco-Johnson, M. J., van den Berg, H. M., Srivastava, A., & the Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders. (2014). Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 12(11), 1935–1939. https://doi.org/10.1111/jth.12672
4. Bryant, P., Boukouvala, A., McDaniel, J., & Nance, D. (2020). Hemophilia A in Females: Considerations for Clinical Management. Acta Haematologica, 143(3), 289–294. https://doi.org/10.1159/000503889
5. Castaman, G., & Matino, D. (2019). Hemophilia A and B: Molecular and clinical similarities and differences. Haematologica, 104(9), 1702–1709. https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221093
6. Chavali, S., Mahajan, A., Ghosh, S., Mondal, B., & Bharadwaj, D. (2011). Protein molecular function influences mutation rates in human genetic diseases with allelic heterogeneity. Biochemical and Biophysical Research Communications, 412(4), 716–722. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.08.038
7. Den UIJL, I. E. M., Mauser Bunschoten, E. P., Roosendaal, G., Schutgens, R. E. G., Biesma, D. H., Grobbee, D. E., & Fischer, K. (2011). Clinical severity of haemophilia A: Does the classification of the 1950s still stand?: CLASSIFICATION IN HAEMOPHILIA. Haemophilia, 17(6), 849–853. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02539.x
8. Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Hereditaria en < de 16 Años. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social; 2018. Disponible en http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/141GER.pdf
9. Gilbert, L., Paroskie, A., Gailani, D., Debaun, M. R., & Sidonio, R. F. (2015). Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. Haemophilia, 21(6), 761–765. https://doi.org/10.1111/hae.12690
10. Informe del Sondeo Mundial Anual 2019. Federación Mundial de Hemofilia, octubre 2020. https://elearning.wfh.org/resource/informe-del-sondeo-mundial-anual-2019/
11. Jacquemin, M., Benhida, A., Peerlinck, K., Desqueper, B., Vander Elst, L., Lavend'homme, R., d'Oiron, R., Schwaab, R., Bakkus, M., Thielemans, K., Gilles, J. G., Vermylen, J., & Saint-Remy, J. M. (2000). A human antibody directed to the

.

factor VIII C1 domain inhibits factor VIII cofactor activity and binding to von Willebrand factor. Blood, 95(1), 156–163.

12. Lambert, C., Meité, N. D., Sanogo, I., Lobet, S., Adjambri, E., Eeckhoudt, S., & Hermans, C. (2019). Hemophilia carrier's awareness, diagnosis, and management in emerging countries: A cross-sectional study in Côte d'Ivoire (Ivory Coast). Orphanet Journal of Rare Diseases, 14(1), 26. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1005-9
13. Miesbach, W., Alesci, S., Geisen, C., & Oldenburg, J. (2011). Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A: BLEEDING AND GENE MUTATION IN CARRIERS OF HAEMOPHILIA A. Haemophilia, 17(2), 246–251. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02426.x
14. Naicker, T., Aldous, C., & Thejpal, R. (2016). Haemophilia: A disease of women as well. South African Journal of Child Health, 10(1), 29. https://doi.org/10.7196/SAJCH.2016.v10i1.961
15. Natalia, R., Jayne, L., Shawn, T., Paula, J., & David, L. (2013). The Canadian "National Program for hemophilia mutation testing" database: A ten-year review. American Journal of Hematology, 88(12), 1030–1034. https://doi.org/10.1002/ajh.23557
16. Paroskie, A., Gailani, D., DeBaun, M. R., & Sidonio, R. F. (2015). A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. British Journal of Haematology, 170(2), 223–228. https://doi.org/10.1111/bjh.13423
17. Peyvandi, F., Garagiola, I., & Young, G. (2016). The past and future of haemophilia: Diagnosis, treatments, and its complications. The Lancet, 388(10040), 187–197. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X
18. Pratt, K. P., Shen, B. W., Takeshima, K., Davie, E. W., Fujikawa, K., & Stoddard, B. L. (1999). Structure of the C2 domain of human factor VIII at 1.5 Å resolution. Nature, 402(6760), 439–442. https://doi.org/10.1038/46601
19. Punt, M., Teela, L., Fischer, K., Bloemenkamp, K., Lely, A., & Driessens, M. et al. (2021). A qualitative study on the experiences of haemophilia carriers before, during and after pregnancy. Haemophilia, 27(6). https://doi.org/10.1111/hae.14396
20. Raso, S., Lambert, C., Boban, A., Napolitano, M., Siragusa, S., & Hermans, C. (2020). Can we compare haemophilia carriers with clotting factor deficiency to male patients with mild haemophilia? Haemophilia, 26(1), 117–121. https://doi.org/10.1111/hae.13891
21. Rejtő, J., Reitter-Pfoertner, S., Kepa, S., Feistritzer, C., Grundbichler, M., Hörbst, A., Jones, N., Muntean, W., Neumeister, P., Oberbichler, S., Schuster, G., Schwarz, R., Thom, K., Zwiauer, K., Streif, W., Male, C., & Pabinger, I. (2019). Epidemiology and Treatment of Patients with Haemophilia in Austria—Update from the Austrian Haemophilia Registry. Hämostaseologie, 39(03), 284–293. https://doi.org/10.1055/s-0038-1675354
22. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Increased bone resorption in hemophilia. Blood Rev 2019;33:6–10.

.

23. Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., Key, N. S., Kitchen, S., Llinas, A., Ludlam, C. A., Mahlangu, J. N., Mulder, K., Poon, M. C., Street, A., & Treatment Guidelines Working Group The World Federation Of Hemophilia. (2013). Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia, 19(1), e1–e47. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
24. Tantawy, A. A. G. (2010). Molecular genetics of hemophilia A: Clinical perspectives. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 11(2), 105–114. https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2010.10.005
25. Punt, M., Teela, L., Fischer, K., Bloemenkamp, K., Lely, A., & Driessens, M. et al. (2021). A qualitative study on the experiences of haemophilia carriers before, during and after pregnancy. Haemophilia, 27(6). https://doi.org/10.1111/hae.14396
26. Whitaker, S., Aiston, H., Hung, W., Pink, R., & Mangles, S. (2021). Haemophilia Carriers Experience Study (CARES): A mixed method exploration into the experience of women who are carriers of Haemophilia. Haemophilia, 27(5), 848-853. https://doi.org/10.1111/hae.14360
27. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. 2012. Disponible en: https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines.

.

15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Sesgo de memoria por parte de las entrevistadas
- La población estudiada es únicamente la del hospital, por lo tanto, las cifras no podrán representar la frecuencia verdadera en México.
- Imposibilidad de evaluar a todas las portadoras con niveles de factor VIII o estudio molecular

.

16. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente:	**Registro:**
Nombre (de la entrevistada, de la portadora):	
Parentesco:	**Edad:**
Lugar de origen y lugar de residencia:	**Teléfono:**
Sana/ comorbilidades (cuales)	**Medicamentos:**
AHF de hemofilia: si, no. ¿Quien?	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

EPISTAXIS					
Si/No		Episodios al año		Duración	
GINGIVORRAGIA					
Si/No		Episodios al año		Duración	
SANGRADO GASTROINTESTINAL					
Vómito # Eventos Duración:		Melena # Eventos Duración: Manejo (transfusión):		Rectorragia # Eventos Duración:	
MENORRAGIA					
Duración (días)		# de toallas/día		# tampones/ día	
Condición médica asociada (ej: miomas)					
Gestas	Partos	Abortos	Ectópicos	Mortinatos	Otro
ABORTOS					
Si/no		#		Espontaneo / inducido	
SANGRADO PROLONGADO					

.

Pos parto/ aborto	Pos-quirurgico	Extracción dental simple no quirúrgica
SANGRADO VIAS URINARIAS (sin IVU) macro o microscópico		
HEMATOMAS / EQUIMOSIS:		
HEMARTROSIS		
Si/No	# eventos:	
SANGRADO TCE		
Si/No	# eventos:	
TRANSFUSIONES		
Si/No	Anotaciones:	
LABORATORIO		
BH		
Niveles factor VIII **		

**Portadoras en el rango de hemofilia leve se definen con un nivel de factor VIII <30 UI/ml "portadoras sintomáticas"