

REGISTRO DE PERSONAS CON HEMOFILIA

Rosa Nieves Paulino*

RESUMEN

Se describen los resultados de la primera parte del Registro Nacional de Hemofilia. Esta primera fase fue ejecutada en la ciudad de Santo Domingo, en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. La metodología empleada fue la de encuestar a quienes acudieron con antecedentes de hemorragias o con diagnóstico previo de trastorno de coagulación. El número de encuestados con datos compatibles con hemofilia fue de 65 casos y estuvo por debajo de lo esperado para la población de la ciudad de Santo Domingo. El 72% de los casos correspondió a menores de 15 años. La manifestación clínica más frecuentemente observada fue la de hematomas fáciles en el 86%. La distribución de los tipos de hemofilia A y B coincidió con la proporción reportada en la literatura. En 29 sujetos se evaluaron las determinaciones del factor específico; el 86% fue hemofílico A, como se registra en la literatura. La complicación más común fue la artropatía hemofílica. Se recomienda que al continuar las siguientes partes del Registro se realicen concomitantemente las pruebas de coagulación y los niveles de factores específicos.

* Servicio de Hematología, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana

PALABRAS CLAVES:

Registro, hemofilia A, hemofilia B.

Introducción

La hemostasia es un proceso complejo que incluye la integridad vascular y su interacción con las plaquetas y unos trece factores plasmáticos. Las alteraciones congénitas o adquiridas de la integridad vascular, el número y función de las plaquetas y/o de los factores de la coagulación producen tendencia a la hemorragia por la pérdida del equilibrio hemostático.(1)

La hemofilia, trastorno de coagulación congénita poco frecuente, se caracteriza por sangrado anormal debido a la producción limitada o ausente de los factores de la coagulación VIII ó IX. Cuando se afecta la síntesis del Factor VIII el trastorno es la Hemofilia A y cuando la limitación o falta de producción es el Factor IX, se denomina Hemofilia B. Tanto la hemofilia A como la B, se definen como severa, moderada o leve de acuerdo al nivel del factor. Los sujetos con la forma severa, con 1% o menos de actividad del factor, tienden a sangrar frecuentemente ante traumas mínimos o no reconocidos, especialmente en músculos o articulaciones.(2)

Con la excepción de la Enfermedad de von Willebrand, la hemofilia es el trastorno de la coagulación congénita más frecuente. La Hemofilia, tanto A como B se heredan con carácter recesivo ligado al cromosoma X. Como resultado de esta forma de transmisión usualmente afecta a los hijos varones de

portadoras del trastorno. Uno de cada 10,000 varones nacidos vivos pueden tener hemofilia.(3)

El tratamiento de la hemofilia requiere el reemplazo con concentrados del factor deficiente. La base del manejo de estos trastornos descansa en la administración de los concentrados de factores tan pronto inician las manifestaciones de hemorragia. Estos productos liofilizados resultan costosos aún en los países desarrollados, por lo que regularmente la terapia óptima es inexistente o muy limitada en los países no desarrollados.(4-6)

Los otros trastornos congénitos tienen patrón de herencia autosómico, entre ellos la enfermedad de von Willebrand, la afección de la coagulación congénita mas frecuente, aunque mas difícil de diagnosticar debido a la heterogeneidad genética y a su expresión clínica variable. La enfermedad de von Willebrand se reporta en uno a dos por ciento de la población, afectando tanto a hombres como a mujeres, y sus manifestaciones más frecuentes son los sangrados en las mucosas, y en las mujeres, la menorragia.(7-9)

En la literatura nacional encontramos un reporte de casos de hemofilia realizado por Mendoza y colaboradores en el 1968 (10). A partir de esa fecha no se han publicado datos u otras series acerca de la hemofilia u otro trastorno de la coagulación en República Dominicana.

De acuerdo a los datos preliminares del último Censo Nacional realizado por la Oficina Nacional de Estadística, la población dominicana es de 8,230,722 habitantes por lo que en

la República Dominicana, deben existir al menos 400 sujetos afectados de hemofilia.(11).

La finalidad de realizar el Registro Nacional de personas con hemofilia y otros trastornos congénitos de la coagulación es la de conocer cuántos casos están afectados, iniciando la encuesta en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, ya que en esta institución se han reportado sujetos afectados.

Con los datos que sean aportados por el Registro Nacional de Hemofilia y otros trastornos congénitos de la coagulación será posible plantear estrategias de tratamiento y soporte a este grupo de personas y familias, por lo que se ha decidido unir esfuerzos para obtener esta información.

Material y Método

Durante el período comprendido entre el 15 de enero y el 15 de marzo del 2004 se realizó la primera parte de la encuesta, en forma de estudio piloto, como base para el registro de la población de sujetos con hemofilia a nivel nacional. Se inició con la encuesta de los casos atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, de la ciudad de Santo Domingo y con los afectados de hemofilia y otros trastornos de la coagulación que acudieron a las reuniones de la Fundación “Apoyo al Hemofílico” y que fueron convocados para tal fin y que asistieron el día 20 de febrero de 8 am a 1 pm. Se utilizó el método de entrevista, realizando avisos previos en la consulta de hematología, en las

reuniones anteriores a la fecha señalada y anuncios en medios de comunicación como la radio y la televisión, convocando a los afectados residentes en la ciudad de Santo Domingo. Se consideraron para fines de esta encuesta, aunque fueran procedentes de otras regiones del país, si residían la mayor parte del tiempo en la ciudad de Santo Domingo,

Los cuestionarios fueron aplicados por personal voluntario previamente entrenado. La ficha o cuestionario contenía los datos generales: cédula de identidad para los mayores de 18 años, centro de atención, área de salud de procedencia, diagnóstico, número y nexos familiar y sexo de los afectados y familiares, tipo de manifestación hemorrágica en el encuestado y sus familiares, tipo de tratamiento recibido, resultado de las pruebas de coagulación si se habían realizado las mismas. En el caso en que no se hubieran realizado, se les registró para realizar dichas pruebas en una convocatoria posterior. Este cuestionario consideró el diagnóstico realizado por el médico tratante y en la valoración de las pruebas y los datos clínicos obtenidos en esta encuesta.

Cada encuestado, o en el caso de los menores de 18 años el padre, madre o tutor, firmaron un formulario de consentimiento informado con la finalidad de obtener su aprobación para la publicación de los datos, y para, en convocatorias posteriores, realizar las pruebas de la coagulación y otros ensayos específicos en el caso de que no se hubieran realizado los mismos al momento de la encuesta. En dicho formulario se expresaban

claramente los objetivos de este Registro. Se les explicó además al encuestado, y en el caso de los niños, a los padres o tutores, que se realizarían posteriormente las pruebas de coagulación a todos aquellos afectados en quienes las pruebas efectuadas hayan sido dudosas, o no se hayan correlacionado con el comportamiento clínico esperado, o en quienes no se hayan efectuado las mismas. En el formulario de consentimiento se dejó asegurado el carácter confidencial de los datos, informando a los sujetos investigados que los mismos no serían utilizados para fines no expresados en la presente investigación.

Las pruebas de coagulación que se evaluaron fueron: Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT), cuantificación de los niveles de Factor VIII y de Factor IX. Los resultados de las pruebas previamente realizadas fueron evaluadas por la autora del presente informe. Dependiendo de estos resultados y del comportamiento clínico y sexo de los encuestados, se clasificó a los afectados en:

- 1- Hemofílico A: sujetos varones, con resultados de TP normal y TPT prolongado, y nivel de Factor VIII por debajo de 50% de actividad.
- 2- Hemofílico B: Sujetos varones, con resultados de TP normal y TPT prolongado, y nivel de Factor VIII normal con Factor IX por debajo del 50% de actividad.

Tanto los sujetos clasificados con Hemofilia A y Hemofilia B fueron subclassificados en severos cuando el nivel del Factor específico esté por debajo del 1% de

actividad, moderado cuando la actividad sea entre 2 a 5% y leve cuando esté por encima del 5% pero por debajo de sus valores normales.

- 3- Otro trastorno de la coagulación: se consideró “Otro trastorno de coagulación” en aquellas personas quienes no presentaron el patrón esperado para el TP y TPT. En esas personas y en quienes no tuvieran alteraciones de los factores VIII y IX, o en quienes esas pruebas dieran resultados no compatibles con los criterios 1 y 2, se les registró para realizarle posteriormente pruebas a fines de establecer la naturaleza de su trastorno de coagulación.

El registro se dividió en cuatro fases, la primera parte fue realizada en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral de Santo Domingo, en fecha 20 de febrero del 2004 y constituye los datos de este informe.

RESULTADOS

Se entrevistaron 91 personas, de las cuales 65 cumplieron los criterios de selección para ser considerados como hemofílicos. El análisis de estos 65 sujetos constituye el presente reporte y sus resultados generales se presentan en la Tabla No. 1.

Cuarenta y cinco casos (70%) eran residentes en Santo Domingo, y el resto de las familias residían en diversas ciudades del Sur tales como San Juan de la Maguana con seis casos, cinco en Baní, dos en Azua, dos en Barahona y una en San Cristóbal.

En cuanto a la distribución por edad, el 72% de los casos

fue menor de 15 años, 10 de ellos menores de 5 años, 20 entre 5 a 10 años, 17 de 10 a 15 años. El rango de edad varió entre uno y 41 años.

En relación a la historia de eventos hemorrágicos en las familias, se pudo establecer antecedentes en 45 casos (70%), todos de línea materna, afectando a los hermanos en 24 familias. Una de las familias tenía tres hijos, dos de ellos gemelos monovitelinos, afectados de hemofilia A severa. Los tíos, como familiares afectados, estuvieron presentes en 13 familias. De los abuelos de línea materna se reportaron 7 casos, uno de los cuales fue bisabuelo.

Las manifestaciones clínicas reportadas fueron: hematomas fáciles en 56 casos (86%) y equimosis en 45 casos, para un 70%. La hemartrosis se reportó en 41 casos para un 63% de los sujetos. Siete de los casos se reportaron con epistaxis. Uno de los casos reportado con hemofilia B, había padecido trauma craneal con hematoma subdural.

De los 65 casos, 57 (87%) refirieron haber recibido tratamiento con liofilizado alguna vez combinado con el uso de plasma fresco, congelado o transfusiones de sangre total. De estos casos, 17 (30%) recibía solamente el liofilizado del factor como tratamiento regular para su trastorno. Ocho personas manifestaron no recibían tratamiento usualmente.

Cincuenta y siete casos (87 %) recibían su atención médica en centros públicos, mientras que ocho casos acudían a centros privados. De los que pertenecían al grupo de atención de

instituciones públicas, 51 (78% del total registrado) asistían al Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Otros centros en donde se registró asistencia de los casos a nivel público fueron el Hospital Dr. Luis E. Aybar y el Hospital General de las Fuerzas Armadas con dos casos cada uno.

DISCUSIÓN

El número de personas con hemofilia registradas en la ciudad de Santo Domingo (65 casos), estuvo por debajo del número esperado de acuerdo a la población, ya que se calcula que uno de cada 10,000 sujetos varones pueden estar afectados de hemofilia. Para la población de Santo Domingo, y según los resultados preliminares del VIII Censo Nacional de Población y Vivienda, el número estimado es de 90 sujetos con hemofilia. Pensamos que la diferencia entre lo calculado y lo encontrado pudo haber influido el método de encuesta, y el lugar elegido para la recolección de la información.

El Registro de personas con hemofilia y otros trastornos congénitos de la coagulación permite conocer cuántos afectados existen en una comunidad, ciudad o país. En países desarrollados la incidencia de hemofilia es bien conocida, realidad diferente a países en vías de desarrollo. (12)

Estos 65 sujetos los antecedentes familiares de hemorragia fueron positivos en el 70% de los casos, ya que 45 personas tenían algún o algunos familiares afectados de línea materna. En este aspecto los datos de este registro coincidieron con los de

la literatura sobre el trastorno, ya que se describe que un tercio de los hemofílicos carecen de antecedentes familiares. (13)

Asimismo las manifestaciones clínicas coinciden con la de los reportes de la literatura, llamando la atención la alta frecuencia de las hemartrosis que presentó este grupo de personas. Las hemartrosis hemofílicas y su secuela, la artropatía crónica que causa invalidez de la articulación afectada, traducen una terapia inadecuada. (14-16).

De las 65 personas afectadas, pudimos obtener los datos de los niveles de factor de la coagulación VIII y/o IX en 29 de ellos. La evaluación de estos datos coincidió con lo esperado para los hemofílicos, ya que 25 de estos fueron hemofílicos tipo A, para un 86% y 14%, hemofílicos B.(2).

Se analizó el tipo de tratamiento administrado, y se observó que la mayoría, es decir el 70% de los casos, recibía transfusiones de sangre y plasma fresco, combinados con el uso de liofilizados de los factores. La terapia a base de concentrado de factores, la cual es en forma preventiva y sustitutiva temprana, la forma óptima de la misma, fue limitada, tomando en cuenta el número de sujetos con hemofilia severa. En el tratamiento influye el alto costo y la limitada accesibilidad de los concentrados liofilizados. La mayoría de los sujetos hemofílicos en países no desarrollados, carece de los recursos adecuados para obtener los concentrados de factores.(4)

Este informe es el primero sobre personas con trastorno de la coagulación en la ciudad de Santo Domingo, Repúbli-

ca Dominicana, ya que al revisar la literatura nacional no se encontró antecedente de registro o censo de hemofilia u otros trastornos de coagulación.

Se recomienda que en las siguientes etapas del Registro Nacional de Hemofilia y Trastornos de la Coagulación se realice al mismo tiempo la determinación de pruebas específicas para establecer el tipo de trastorno encontrado, a fines de poder elaborar estrategias definidas para el tratamiento y manejo apropiado de este grupo de personas.

AGRADECIMIENTOS

Se expresa agradecimiento a la División de Investigaciones y Extensión del Instituto Tecnológico de Santo Domingo y a los miembros y directiva de la Fundación de Apoyo al Hemofílico por el aporte de los encuestadores voluntarios, recursos materiales y económicos para la realización de este registro.

REFERENCIAS

- 1- Beutler E, Lichtman M, Coller B et al. *Williams hematology*, 6th, New York: Mc Graw Hill, 2001: 1409-1434
- 2- Kasper CK. Hereditary plasma clotting factor disorders and their management. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 13-27
- 3- Nathan D, Orkin S. Vol 2: *Hematology of infancy and childhood*, 5th, Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1631-1659
- 4- Srivastava A. Delivery of haemophilia care in the developing world. *Haemophilia* 1998; 4 (Suppl 2): 33-40
- 5- Rickard K. The transfer of technology from developed to the deve-

- loping world. *Haemophilia* 1998; 4 (Suppl 2): 46-53
- 6- Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi-Bonomi A. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000; 6: 1-10
 - 7- Schulman S. Haemostatic and replacement therapy in von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl 2): 57-59
 - 8- Nilsson IM. The history of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5(Suppl 2): 7-11
 - 9- Ginsburg D. The molecular biology of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl 2): 19-27
 - 10- Mendoza H, Gómez-Rodríguez G, Serralles J y col. *Arch Dom Ped* 1968; 1: 11-53
 - 11- Oficina Nacional de Estadísticas, VIII Censo Nacional de Población y Vivienda. <http://www.one.gov.do>
 - 12- Macheta MP, Minford AM, Parapia LA. Incidence of hereditary bleeding disorders in Bradford, UK: variation with ethnic group. *Haemophilia* 1997; 3: 292-294
 - 13- Forbes CD, Aledort LM, Madhok R. *Hemophilia*, London, Chapman and Hall, 1997: 3-6
 - 14- Battistella LR. Maintenance of musculoskeletal function in people with haemophilia. *Haemophilia* 1998; 4 (Suppl 2): 26-32
 - 15- Molho P, Rolland N, Librien T et al. Epidemiological survey of status of severe haemophilia A y A in patients in France. *Haemophilia* 2000; 6: 23-32
 - 16- Heeg M, Meyer K, Smid WM et al. Total knee and hip arthroplasty in haemophilic patients. *Haemophilia* 1998; 4: 747-751
 - 17- Isaivanan M, Shrikande M, Mahapatra M et al. Management of pseudo-tumor of thumb in a child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 128-132

**TABLA NO. 1.- CARACTERÍSTICAS DE CASOS
REGISTRADOS**

	No. de casos	%
Lugar de residencia		
Santo Domingo	45	70
San Juan de la Maguana	6	9
Baní	5	8
Azua	2	3
Barahona	2	3
Otros	6	9
Antecedente familiar		
Si*	45	70
No	20	30
Edad (años)		
Menor de 5	10	15
De 5 a 10	20	31
De 10 a 15	17	26
Mayor de 15	17	26
No datos	1	2
Manifestaciones clínicas		86
Hematomas	56	70
Equimosis	45	63
Hemartrosis	41	11
Epistaxis**	7	2
Hematoma intracraneal	1	
Tratamiento		
Si	57	87
Mixto	40	
Concentrados solo	17	
No***	8	13
Centro de Atención		
Público	57	87
HRRC	51	
Otros	6	
Privado	8	13
Total	65	100

**TABLA NO. 2.-REPORTES DE TP, TTP
Y NIVELES DE FACTOR VIII Y IX**

Caso No.	TP (seg)	TPT (seg)	Factor VIII (%)	Factor IX (%)	Diagnóstico Hemofilia
1	10.1	83.3	1.5	71	A+
2	12.0	72.3	7.0	100	A-
3	12.6	99.0	2.0	100	A+
5	NL	94.8	4	-	A+
7	10	63.2	60.0	-1.5	B*
8	11	70.8	60.0	-1.5	B*
9	10	83.6	-2.5	100	A+
10	10	103.5	-1.0	100	A*
11	13	50.	8.0	-	A-
12	13	50.2	4.5	-	A+
13	11	83.4	-1.0	100	A*
14	12	94.3	1.0	100	A*
19	12	110	99.0	6	B-
23	NL	Alterado	-1.0	NL	A*
24	12.9	89.3	-1.0	80	A*
25	11	68.3	NL	6	B-
28	12.8	83.6	-1.0	96	A*
31	10.9	113.6	-1.0	50	A*
34	10.0	63.6	5.0	64	A-
35	10.6	77.7	5.0	46	A-
38	12.5	35.8	8	100	A-
39	11.6	44.4	3.5	90	A+
44	12	106.3	1.8	85	A+
46	10.9	58.5	3.5	87	A+
48	NL	65	8.5	100	A-
51	NL	Alterado	-1.0	-	A*
53	13	52	5	-	A-
54	13.1	83.7	1.7	75	A+
55	10.4	72.6	20	91.8	A-

Total = 29 casos

(-) Leve; (+) Moderado; (*) Severo.

**TABLA NO. 3. CLASIFICACION SEGÚN DEFECIENCIA
Y NIVEL DEL FACTOR**

	No. de casos	%
Hemofilia A:	25	86
Leve	8	
Moderada	9	
Severa	8	
Hemofilia B:	4	14
Leve	2	
Moderada	-	
Severa	2	
TOTAL	29	100