

**CLASIFICACIÓN DE HEMOFILIA EN EL REGISTRO
NACIONAL**

Rosa María Nieves P.*

Joanne Taveras**

Lilly Khoury***

Daysi Castro****

RESUMEN

Se describen los resultados de las pruebas realizadas en sujetos con trastornos de la coagulación captados durante el Registro Nacional de Hemofilia, realizado en el período Enero a Septiembre del 2004, en Santo Domingo y otras provincias de la República Dominicana. Se realizaron las tomas de muestras para dichas determinaciones, en Santiago de los Caballeros y en Santo Domingo. La estrategia empleada para captar a los sujetos a identificar fue la de convocar a quienes no se habían realizado los niveles específicos de los factores de la coagulación VIII, IX y X a quienes los resultados previos de dichas determinaciones no se correspondiera con el comportamiento clínico o la historia familiar. A las personas que respondieron se les revisó la ficha clínica, y se les realizaron las pruebas de coagulación básicas, específicamente Tiempo de Protrombina y Tiempo de Tromboplastina Parcial. Dependiendo de la historia y los resultados de estas pruebas, se les hizo la determinación del factor específico involucrado. Los análisis de coagulación se realizaron de forma estandarizada. De los 205 registrados, 81 acudieron a la convocatoria

*Servicio de Hematología, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.

**Asesora Médico, Fundación Apoyo al Hemofílico,

***Asesora de Laboratorio, Fundación Apoyo al Hemofílico

****Bioanalista del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral,

para realizar las pruebas de laboratorio. De estos 81 casos, en 56 se realizaron factor VIII y IX, siendo el 89% clasificado como Hemofilia A. Se informa además sobre los resultados del Registro Nacional de Hemofilia en cuanto a las características clínicas de los encuestados. De los 400 casos esperados de personas con hemofilia en la República Dominicana, se encuestaron 205, o sea el 51%. Este Registro se considera exitoso dado que es el primer esfuerzo de registro de personas con Hemofilia y el relativo corto período de implementación de la encuesta. Se considera prioritario, dado el número importante de personas con hemofilia y otros trastornos de la coagulación censados, establecer que dicho Registro sea permanente para identificar a todos los casos posibles. Se destaca la importancia del establecimiento del Centro Nacional de Hemofilia.

PALABRAS CLAVES:

Factor VIII, Factor IX, Factor X, Hemofilia.

Introducción

En las Hemofilias se produce 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, son los que poseen menos del 1% del factor, presentando manifestaciones hemorrágicas espontáneas especialmente hemartrosis recurrente.

Las Hemofilias son trastornos congénitos de la coagulación con herencia recesiva ligada al cromosoma X. Si bien son entidades poco frecuentes, ya que afectan a uno de cada 10,000 sujetos varones de la población, como se describen en todas las razas y niveles sociales, son importantes por sus consecuencias en el sujeto afectado, su familia y la comunidad a la que pertenecen(1). Se calcula que el 80% de la población afectada de Hemofilia reside en países en vías de desarrollo y es el grupo que recibe, para su manejo apropiado, menos del 20% de los recursos disponibles. Aún más, los recursos

médicos y terapia sustitutiva existentes en los países desarrollados pueden hacer de estos sujetos individuos económicamente activos; la carencia de medios de terapia de reemplazo adecuados, por el contrario, produce minusvalía importante. (2)

La tipificación del tipo de trastorno es importante ya que constituye el primer paso para una adecuada terapia de reemplazo. Para la determinación de los niveles del factor deficiente, se realizan pruebas de pantalla, que incluyen el Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa), las cuales, junto a la correcta historia personal y familiar orientan sobre el factor deficiente específico. El TP mide los factores de la vía extrínseca, mientras que el TTPa evalúa a los factores de la vía intrínseca XII, XI, IX y VIII. Si ambos están alterados significa trastorno de factores tales como el Fibrinógeno y el factor X. (3-5)

En un artículo previo, se presentaron los resultados preliminares del Registro Nacional de personas con hemofilia y otros trastornos congénitos de la coagulación. (6). Este reporte completa los datos de dicho Registro Nacional y además, los resultados de las pruebas realizadas a una parte de los encuestados quienes no tenían determinaciones previas o cuyos resultados fueron incongruentes con las manifestaciones clínicas y la historia familiar.

Material y Método

Se completó la Encuesta o Registro Nacional de Personas con Hemofilia y otros trastornos congénitos de la coagulación. Esta encuesta se había iniciado en enero 15 del 2004 y sus resultados preliminares fueron publicados. Luego de completar los formularios a todos los sujetos quienes respondieron al llamado del Registro, se hizo una nueva convocatoria para realizar los exámenes de pantalla o pruebas de coagulación básicas (TP y TTPa) y los niveles del factor deficiente probable de acuerdo a los datos de la historia. Los factores determinados fueron el VIII, IX y X. También se tomaron muestras de sangre a quienes, si bien se habían realizado pruebas de coagulación

previamente, sus resultados fueron incongruentes con las manifestaciones clínicas o con la historia familiar.

A los sujetos encuestados quienes calificaron para realizar las determinaciones, se les había hecho previamente firmar un formulario de consentimiento, por lo cual, al momento de la toma de muestras de sangre para la realización de las pruebas no se consideró necesario que firmaran la hoja de consentimiento, si bien se les informó sobre el objetivo de dichas determinaciones tanto a los mayores de 18 años así como a los tutores y/o padres de los menores de edad.

Se evaluaron los registros clínicos de estos casos y se les realizó toma de muestras para TP, TTPa, y dependiendo de estos resultados, niveles de Factor VIII, de Factor IX o Factor X, de acuerdo a los siguientes datos:

a-Sujetos del sexo masculino, con TP normal y TTPa prolongados, con historia de herencia ligada al cromosoma X –varones afectados e hijos de madres con hermanos, padre y/o sobrinos hijos de hermanas vía materna, con manifestaciones clínicas compatibles con hemofilia- se determinaron niveles de factor VIII y factor IX. Dependiendo del tipo y nivel de factor deficiente se les clasificó en Hemofilia A, Hemofilia B, deficientes de Factor X. Quienes no llenaron los requisitos para ser considerados en estas categorías, se les clasificó como “Otra coagulopatía”.

b-En los sujetos del sexo masculino, con TP y TTPa normales, no se realizó medida de factor específico, difiriéndose su clasificación para una etapa posterior, debido a sus manifestaciones clínicas.

c-Sujetos del sexo femenino, con manifestaciones de sangrado, con antecedentes familiares de hemorragia, o con descendencia con trastorno tipo hemofilia, se les realizaron TP y TTPa, y además factor específico VIII o IX dependiendo de los antecedentes conocidos.

d-Sujetos tanto del sexo femenino como del masculino con manifestaciones hemorrágicas compatibles con coagulopatía, y con TP y TTP prolongados, se les realizó determinación del factor X.

Las muestras de sangre venosa fueron obtenidas durante los días 9 y 10 de septiembre. El día 9 se realizaron las sangrías en el Hospital Regional Dr. Cabral y Báez de la ciudad de Santiago de los Caballeros y el día 10 en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral de la ciudad de Santo Domingo. A cada muestra se les separó rápidamente en centrífuga refrigerada el plasma de las células. Los plasmas fueron también inmediatamente congelados y trasladados en hielo seco a la ciudad de Santo Domingo, donde fueron conservados a menos 70 grados Celsius, y mantenidos a dicha temperatura en un congelador localizado en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.

Las pruebas TP, TTPa y las determinaciones de niveles de factor VIII, IX y X se realizaron por métodos estandarizados, y se emplearon los reactivos cefalina, tromboplastina, plasmas deficientes y de referencia de Factores VIII, IX y X de Sigma Diagnostic.

Resultados

Registro Nacional de Hemofilia:

Se presentan los resultados finales de la encuesta denominada Registro Nacional de Hemofilia, iniciada en el mes de Enero a Septiembre del 2004. Se completaron 205 formularios clínicos, de los cuales 164 correspondió a sujetos del sexo masculino. De los varones afectados con trastornos hemorrágicos, 97 correspondió a personas con Hemofilia A, y 14 con Hemofilia B, y un caso con deficiencia del factor X. En total 111 casos fueron clasificados como hemofílicos, mientras 83 sujetos tenían datos incompletos o eran sujetos del sexo femenino. En el grupo de los clasificados como otras coagulopatías, siete tenían establecido el diagnóstico de enfermedad de von Willebrand.

Los sujetos encuestados procedieron de muy diversas zonas del país. Se entiende como lugar de procedencia, el sitio de donde procedieran, independientemente de la zona de residencia. La provincia con mayor número de registrados fue la de Santo Domingo,

con 24 procedentes de esta zona, mientras que San Juan de la Maguana y Santiago de los Caballeros 12 casos cada una, así como las de La Vega con 11 casos, y las provincias de Barahona, Baní y San Francisco de Macorís, con 10 familias cada una.

En relación al lugar de atención, se preguntó si asistían a centros públicos o privados. Respondieron 168 casos de los cuales 146 (87%) asistían al sistema de atención pública, la mayoría de los cuales 93 casos (63%) señalaron al Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral como su centro de asistencia. Trece casos eran atendidos en el Hospital Arturo Grullón de Santiago, ocho en el Hospital Dr. Luis E Aybar, y seis casos pertenecían al Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

Tipificación del trastorno

En relación a los resultados de las pruebas básicas, se realizaron análisis a 81 personas, de éstos 68 fueron del sexo masculino, mientras que 13 fueron niñas y mujeres con antecedentes familiares o personales de hemofilia u otro trastorno de coagulación. Cuarenta y tres pruebas fueron realizadas en la ciudad de Santiago, mientras que 38 correspondieron a la ciudad de Santo Domingo.

A siete niños varones no se les realizó determinación de niveles de factor ya que el TP y TTPa estuvo en los rangos normales. De las 61 determinaciones realizadas en los varones 5 muestras no pudieron ser analizadas. De las 56 muestras valorables, 50 casos (89%) fueron compatibles con Hemofilia A mientras que 6 resultaron compatibles con Hemofilia B. De acuerdo a los niveles de los factores, siete casos tuvieron niveles para ser considerados moderados mientras que el 43 casos fueron, de acuerdo a los niveles observados, leves. De los sujetos con Hemofilia B, todos fueron moderados.

De las mujeres analizadas, ocho tuvieron pruebas normales, tres con niveles disminuidos de factor VIII, una niña con disminución de niveles de factor IX y una señora resultó con deficiencia de factor X; esta afectada tuvo tanto TP como TPT prolongados, y niveles del factor X en 3%.

Discusión

El análisis de los resultados del Registro Nacional de Hemofilia, reportó 205 personas afectadas, localizadas principalmente en la ciudad de Santo Domingo y en Santiago de los Caballeros, de la República Dominicana, aunque procedentes de todas las zonas de la geografía nacional. Personas procedentes de diversas zonas del país acudieron al llamado concentrando en dos focos la atención a las personas con Hemofilia, posiblemente debido a que Santo Domingo y Santiago concentran a los hematólogos y poseen los centros hospitalarios con potenciales condiciones para la atención de estas personas.

A pesar de que relación entre los casos registrados y los esperados fue de 51%, este es un valor realista y exitoso en relación al tiempo de planificación y la aplicación de la encuesta.

En otros países de condiciones similares a las nuestras, aún no tienen registrados todos los sujetos con trastornos de la coagulación. (4).

En cuanto a las características de los resultados, se mantiene la relación esperada de casos con Hemofilia A, Hemofilia B y otros trastornos de la coagulación. (2) El número considerable de personas con personas quienes no fueron clasificados como Hemofilia A ni B, sugiere la posibilidad de que sean afectados de enfermedad de von Willebrand, o en el caso de las mujeres evaluadas, portadoras sintomáticas de hemofilia. El número no tipificado, o con posible enfermedad de von Willebrand fue de 85 casos. Si se incluyen los casos con manifestaciones hemorrágicas y niveles de factor normales

o casi normales, se podría considerar a la Enfermedad de von Willebrand como causa frecuente de trastornos hemorrágicos en el grupo analizado.(7).

Los resultados de las pruebas de tipificación presenta el mismo patrón de las encuestas, en relación a la proporción esperada entre hemofílicos A y B; los casos evaluados mostraron que la mayoría estaba constituido por Hemofilia A, para un 89%. Es importante señalar que en este grupo hubo una mayor proporción de casos leves y moderados, siendo de un 86%. Este resultado es incongruente con la literatura (1), pero se debe recordar que fueron casos a los que hubo necesidad de revalorar por datos anteriores inconsistentes o por no haberse realizado pruebas previamente. Es seguro que estos casos fueron en su mayoría de comportamiento clínico leve a moderado y por esta razón no estuvieran previamente tipificados o hubiera confusión en su tipificación anterior.

Entre los objetivos de esta evaluación o Registro se propuso la clasificación básica del trastorno de coagulación entre hemofilias y otros trastornos, por lo que no fueron subclasificados aquellos casos que no cumplieron los criterios para considerarlos como hemofílicos, lo cual sin duda deberá realizarse en una próxima evaluación.

Este Registro sugiere que las regiones de Santo Domingo y Santiago deben considerarse para la organización de los centros de atención para personas con hemofilia y se puede considerar que es la primera etapa para la planificación de la adecuada atención para los afectados de estos trastornos.

Agradecimientos

Se expresa agradecimiento a la Dirección de Investigaciones del Instituto Tecnológico de Santo Domingo, a la Dra. Norma Bosch y a la Lic. Adelaida Arguello del Banco Municipal de Sangre de Caracas, Venezuela, así como a los miembros y la directiva de la Asociación Venezolana de Hemofilia y de la Fundación de Apoyo al Hemofílico por el aporte de los encuestadores voluntarios, y de los recursos materiales y económicos para la realización de este Registro.

Referencias Bibliográficas

- 1- Kasper CK. Hereditary plasma clotting factor disorders and their management. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 13-27
- 2- Srivastava A. Delivery of haemophilia care in the developing world. *Haemophilia* 1998; 4 (Suppl 2): 33-40
- 3- Martínez-Murillo C, Quintana-González S, Hernández P y Col. Diagnóstico de la Hemofilia A y B. En: Martínez –Murillo C. **Hemofilia**. México: Editorial Prado 2003: 117-123
- 4- Beutler E, Lichtman M, Coller B et al. **Williams hematology**, 6th, New York: Mc Graw Hill, 2001: 1409-1434
- 5- Szende A, Scharmm W, Nathan D, Orkin S. Vol 2: **Hematology of infancy and childhood**, 5th, Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1631-1659
- 6- Nieves Paulino, R. Registro de personas con hemofilia. *Ciencia y Sociedad* 2004: XXIX (2)
- 7- Rickard K. The transfer of technology from developed to the developing world. *Haemophilia* 1998; 4 (Suppl 2): 46-53
- 8- Schulman S. Haemostatic and replacement therapy in von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl 2): 57-59
- 9- Nilsson IM. The history of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5(Suppl 2): 7-11
- 10- Oficina Nacional de Estadísticas, VIII Censo Nacional de Población y Vivienda. *Hoy* 2003: 7

Tabla No. 1
Características de casos Registrados

	No. de casos	Por ciento (%)
Distribución por Sexo		
Masculino	167	81
Femenino	38	19
Total	205	100
Tipo de Hemofilia		
Hemofilia A	97	87
Hemofilia B	14	13
Total	111	100
Otro trastorno o normal		
Von Willebrand	7	
Deficiencia FX	2	
Otro Trastorno*	85	

*Incluye a los sujetos femeninos y a los no clasificados como Hemofilia

Tabla No. 2
Procedencia de sujetos con trastornos de coagulación

Procedencia	No. de casos
Santo Domingo	24
Santiago	12
San Juan de la Maguana	12
La Vega	11
San Francisco de Macoris	10
Bani	10
Barahona	10
Puerto Plata	6
Salcedo	5
San Cristóbal	5
Nagua	4
El Seybo	4
Dajabón	4
Otras zonas	47
Total	163

Tabla No. 3
Tipificación del trastorno de coagulación

Clasificación	No. de casos	Por ciento (%)
Total de pruebas	81	100
Masculinos	68	84
Hemofilia A	50	
Hemofilia B	6	
Pruebas normales*	7	
No valorables**	5	
Femeninos	13	16
Factor VIII bajo	3	
Factor IX bajo	1	
Pruebas normales	8	
Deficiencia Factor X	1	