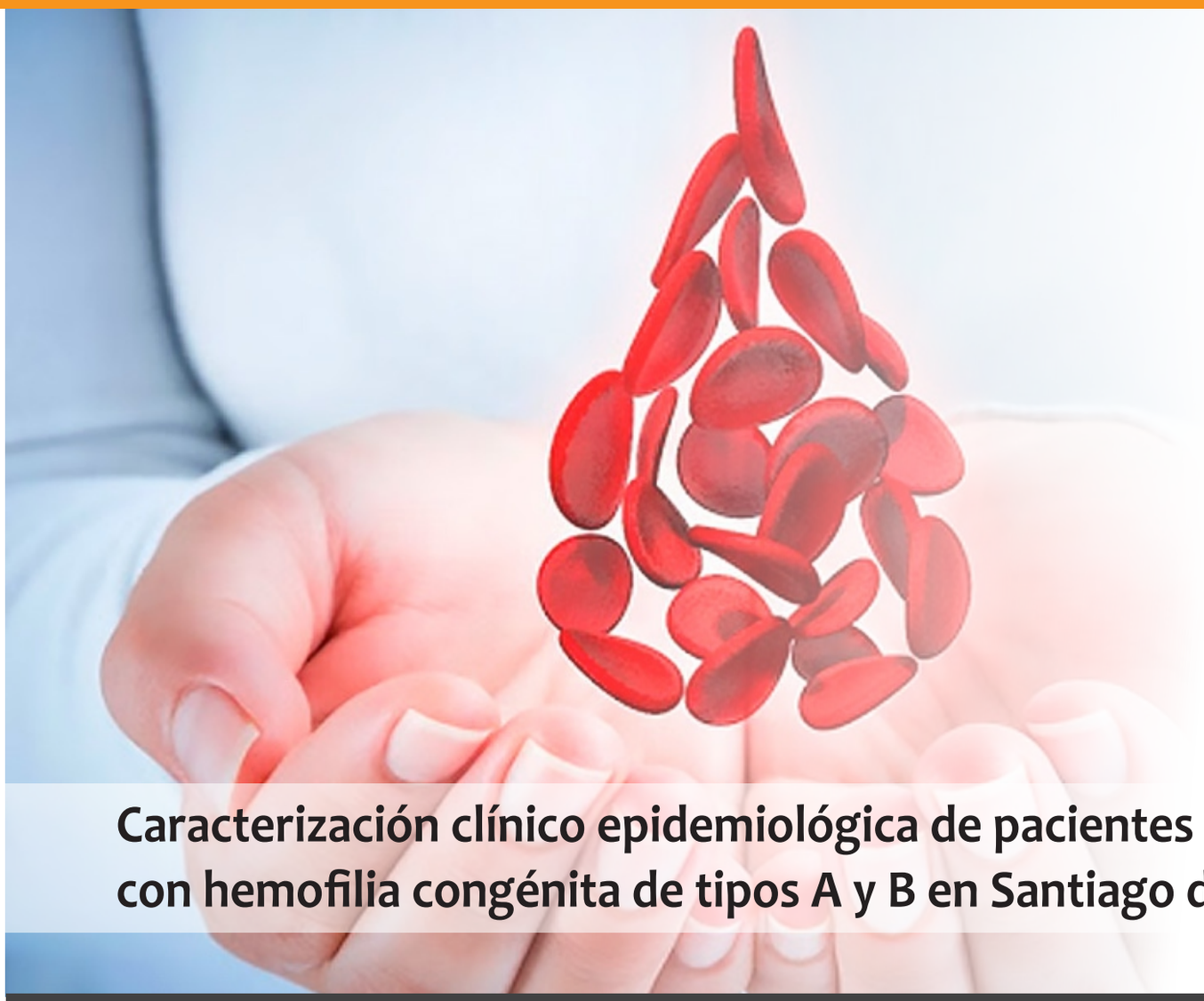


Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con hemofilia congénita de tipos A y B en Santiago de Cuba

>>> La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario y en el siguiente artículo se aborda el estudio clínico epidemiológico de un centro hematológico.

>>> AUTORES

Haron Fernández Alvarez[1]

1 Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

>>> CORRESPONDENCIA

haron@infomed.sld.cu

Fuente: MEDISAN 2022; 26(3): e4142

>>> RESUMEN

Introducción: La hemofilia es una enfermedad de origen genético, ligada al cromosoma X, que afecta la capacidad natural de la sangre para formar un coágulo, debido a la ausencia, disminución o un defectuoso funcionamiento de los factores VIII y IX, de ahí los tipos A y B, respectivamente.

Objetivo: Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con hemofilia congénita de tipos A y B en Santiago de Cuba.

Método: Se realizó un estudio descriptivo y transversal de los 41 pacientes con hemofilia congénita de tipos A y B (en una población pediátrica y de adultos) atendidos en la consulta de trastornos hemostáticos del Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba, desde noviembre de 2017 hasta diciembre de 2018.

Resultados: En la serie predominaron los adultos jóvenes con hemofilia A (56,1 %), la hemofilia moderada (58,6 %), la lesión articular ligera (36,6 %), el crioprecipitado como tratamiento más

utilizado y el nivel de escolaridad secundario.

Conclusiones: La hemofilia A fue la más frecuente, en adultos jóvenes residentes en el municipio de Santiago de Cuba, principalmente la de tipo moderada y con artropatía leve. No se encontraron diferencias en relación con los informes nacionales e internacionales y el estudio de las alteraciones genéticas y moleculares estuvo limitado por las condiciones tecnológicas del momento.

Palabras clave: hemofilia; hemofilia A; hemofilia B; epidemiología

>>> INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad genética, ligada al cromosoma X, que afecta la capacidad natural de la sangre para formar un coágulo, debido a la ausencia, disminución o defectuoso funcionamiento de los factores VIII y IX. Se caracteriza por sangrados musculoarticulares recurrentes, que pueden cursar con hemorragias muy graves y fatales en otras localizaciones, pero estas son menos frecuentes.[1,2,3]

El nombre actual de hemofilia, que proviene del griego y significa amor o atracción por la sangre, aparece citado por vez primera en el tratado de Friedich Hopff en 1828. En 1890 Königde, describió la afectación en las rodillas como manifestación clínica en pacientes con hemofilia, lo que hasta entonces se confundía con artritis o tuberculosis, y aportaba un importante conocimiento para la caracterización de esta enfermedad.[3,4,5]

Los tipos de hemofilia congénita más frecuentes son la A o deficiencia de factor VIII, con una incidencia de 1 por cada 5-10 000 nacimientos de varones, y la B o deficiencia de factor IX, presente en uno por cada 30-40 000 nacimientos.

Afecta casi exclusivamente a los varones, las portadoras son las mujeres y salvo en algunas excepciones (inactivación del cromosoma X, isodisomía, concomitancia con un síndrome de Turner, entre otros), pueden aparecer mujeres hemofílicas.[5,6,7]

El fenotipo de esta enfermedad es hemorrágico, se observan sangrados en diversos sitios del cuerpo, condicionados fundamentalmente por los niveles del factor deficiente. Por su parte, las hemorragias musculoarticulares distinguen a esta enfermedad, de ahí que las grandes articulaciones (rodilla, codo, tobillo, hombro y cadera) suelen ser diana de sangrados frecuentes, así como importantes grupos musculares, a saber: muslo, pantorrilla, antebrazo, brazo, glúteos mayores y músculo psoas ilíaco; este último de singular importancia por la forma de presentación y la gravedad que implica un sangrado en esta estructura retroperitoneal.

Las hemorragias en el sistema nervioso central producen una mortalidad elevada cuando los pacientes no son tratados tempranamente; otras como las pulmonares, mediastinales, urinarias, digestivas, oftálmicas y en la mucosa bucal son menos frecuentes.[8,9,10,11]

El Programa Nacional de Atención Integral al Paciente con Hemofilia surge en la década del 80 del siglo pasado, en el Instituto de Hematología e Inmunología y, a partir de entonces se fue organizando el equipo de atención multidisciplinaria. Ya en 2002 existía el centro nacional creado a los efectos, que hoy día cuenta con 478 pacientes.[9]

Resulta importante destacar que en Cuba se diagnostica hasta 85 % de los afectados y cerca de 30 % no llega a los registros por diversas causas. En ese mismo sentido, se han implementado investigaciones con gran aporte científico para el beneficio de estos pacientes, entre las que sobresalen las relacionadas con las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los inhibidores del factor VIII, con las manifestaciones digestivas y neurológicas de esta enfermedad, algunas complicaciones ortopédicas y la terapia celular en las artropatías crónicas.[9,12,13]

Actualmente, en la provincia de Santiago de Cuba existen 41 pacientes con este tipo de trastorno hemostático congénito, la mayoría del municipio del mismo nombre, que solo son tratados durante los sangrados agudos, pues en períodos sin sangrar hace difícil el seguimiento.

Cuando un paciente con artropatías no es tratado adecuadamente, avanza hacia mayor grado de invalidez, con consecuencias psicosociales y familiares importantes, de manera que la presencia de inhibidores y otras complicaciones constituyen una incógnita en estos porque siempre han tenido un tratamiento durante las urgencias, sin un seguimiento en consulta especializada o tratamiento con enfoque rehabilitador. En octubre de 2017, el Programa citado anteriormente extiende la atención al Hematocentro de Santiago de Cuba, con un equipo integrado por hematólogo, traumatólogo, fisiatra, maxilofacial, laboratorista, radiólogo y psicólogo. De esta forma se logró el acceso al tratamiento con factor VIII, con un enfoque preventivo y rehabilitador. Se fundó así la Sociedad Provincial de Pacientes con Hemofilia donde participaron sus familiares y la prensa local (Verdura Trujillo A. Tratamiento ortopédico en hemofilia, opciones actuales. Descentralización de dos centros de tratamiento integral para pacientes con hemofilia en Santiago de Cuba y Holguín. Santiago de Cuba; 2017).

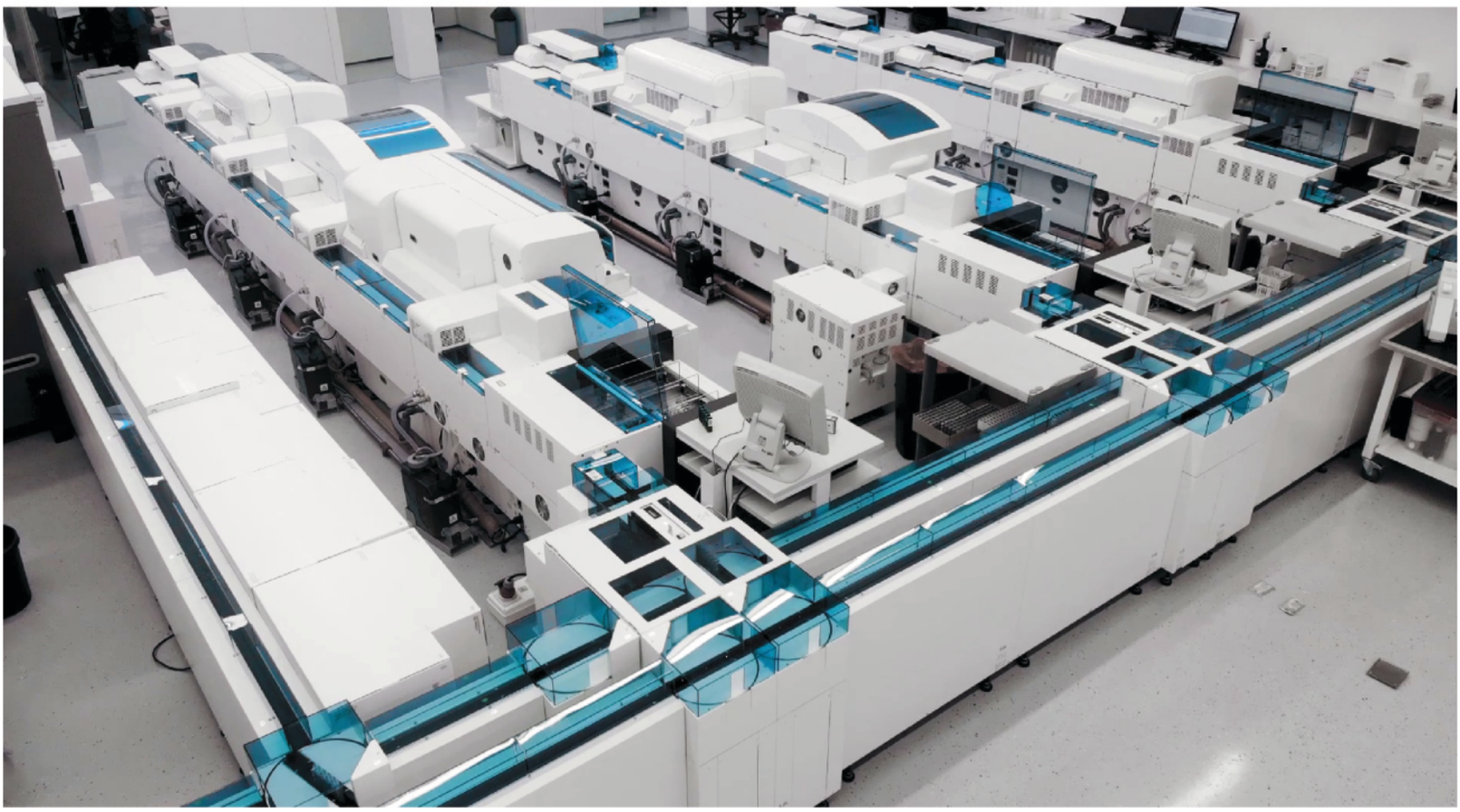
El propósito de esta investigación es describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de hemofilia congénita de tipos A y B en la provincia de Santiago de Cuba.

>>> MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de los 41 pacientes con hemofilia congénita de tipos A y B (población pediátrica y de adultos), atendidos en la consulta de trastornos hemostáticos del Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba, entre noviembre de 2017 y diciembre de 2018 para caracterizarles según variables clínicas y epidemiológicas de interés para la investigación.

MÁS DE 40 AÑOS DE TRAYECTORIA

EXCELENCIA DIAGNÓSTICA AL SERVICIO DE LA SALUD



Un laboratorio de vanguardia internacional en la Argentina.

Tecnología y profesionales con los más altos valores humanos abocados a ofrecer la máxima precisión y calidad diagnóstica para el bienestar de nuestros pacientes.

Labmedicina

ANÁLISIS CLÍNICOS

Acreditado: NORMA - ISO 15189*

Alcances de acreditacion en: www.oaa.org.ar

(+011) 154 092 2001 (+011) 5263 9911 info@labmedicina.com labmedicina.com

Para el diseño de las variables se emplearon las técnicas clásicas del actuar médico, tales como interrogatorio, examen físico y resultados de los exámenes complementarios.

Entre estas figuraron las siguientes:

-Edad del paciente
-Edad al inicio de la enfermedad
-Lugar de procedencia (según municipios de la provincia de Santiago de Cuba)
-Nivel escolar (primario, secundario, técnico)
-Tratamiento recibido
-Grado de la hemofilia (leve, moderada o grave)
-Grado de la artropatía hemofílica, según sistema de evaluación clínica de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH, por sus siglas en inglés), donde: 0 puntos (articulación sana); 1-4 (leve); 5-8 (moderada); 9-12 (grave), compatible con los grados I, II, III-IV en la escala de Arnold y Hilgartner.

Los datos se procesaron mediante el programa Microsoft Excel 2010 y el paquete estadístico SPSS 11.5. Se utilizó el porcentaje como medida de resumen y los resultados se reflejaron en tablas de contingencia de doble entrada.

>>> RESULTADOS

En esta casuística (tabla 1) predominó el grupo etario de 20-39 años, es decir los adultos jóvenes (56,1 %) y la hemofilia de tipo A (87,8 %). De los 36 pacientes con este tipo de hemofilia, 26 (63,5 %) eran del municipio Santiago de Cuba (tabla 2).

>> **Tabla 1.** Pacientes según edad y tipo de hemofilia

Grupos etarios (en años)	Tipo A		Tipo B		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de 19	8	19,5	3	7.3	11	26,8
20- 39	23	56,1			23	56,1
40 y más	5	12,2	2	4,9	7	17,1
Total	36	87,8	5	12,2	41	100,0

>> **Tabla 2.** Pacientes según lugar de procedencia y tipo de hemofilia

Municipios	Tipo A		Tipo B		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Santiago de Cuba	26	63,5	1	2,4	27	65,9
Palma Soriano	4	9,8	1	2,4	5	12,2
San Luis	1	2,4	3	7,4	4	9,8
Guama	2	4,9			2	4,9
Contramaestre	1	2,4			1	2,4
Tercer Frente	1	2,4			1	2,4
Songo-La maya	1	2,4			1	2,4
Total	36	87,8	5	12,2	41	100,0

Según se describe en la tabla 3, en la serie prevaleció el grado moderado de la enfermedad, aunque 19,5 % tuvo un diagnóstico clínico antes del año de edad.

>> **Tabla 3.** Pacientes según grado de la enfermedad y edad al inicio

Edad al inicio (en años)	Grado de la enfermedad: Ligera		Moderada		Grave		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de 1			8	19,5			8	19,5
1- 4	1	2,4	6	14,7	3	7,3	10	24,4
5 o más	13	31,7	10	24,4			23	56,1
Total	14	34,1	24	58,6	3	7,3	41	100,0

La mayoría de los pacientes con grado moderado de la enfermedad (tabla 4), alcanzaron un nivel medio de enseñanza (65,9 %).

>> **Tabla 4.** Pacientes según nivel escolar y grado de la enfermedad

Nivel escolar	Grado de la enfermedad: Ligera		Moderado		Grave		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Primario	4	9,8	3	7,3	1	2,4	8	19,5
Secundario	9	21,9	18	44,0			27	65,9
Técnico	1	2,4	3	7,3	2	4,9	6	14,6
Total	14	34,1	24	58,6	3	7,3	41	10,0

Las artropatías fueron las complicaciones más frecuentes (tabla 5) y 36,6 % tenía un grado de afección articular ligero; asimismo, el crioprecipitado devino el tratamiento más utilizado (39,-1%).

>> **Tabla 5.** Pacientes según grado de artropatía y tratamiento recibido

Tratamientos	Artropatías: No tiene		Ligera		Moderada		Severa		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Plasma fresco	3	7,3	2	4,9					5	12,2
Crioprecipitado	4	9,8	10	24,4	2	4,9			16	39,1
Concentrado de factor VIII	3	7,3							3	7,3
Plasma y crioprecipitado			3	7,3	3	7,3			6	14,6
Plasma y concentrado	5	12,2			1	2,4			6	14,6
Los tres tratamientos					4	9,8	1	2.4	5	12,2
Total	15	36,6	15	36,6	10	24,4	1	2.4	41	100,0

>>> DISCUSIÓN

Actualmente, solo 25 % de los pacientes con hemofilia en el mundo reciben atención multidisciplinaria y tratamiento profiláctico, incluso en países desarrollados. A juicio del autor, hace más de 3 décadas se inició en el país el programa de atención a los pacientes con enfermedades genéticas, accesible para todos, cuyo objetivo es reincorporarlos a una vida social útil, aliviar el sufrimiento de la familia y los altos costos al estado,[3,4,5] de hecho, hoy día nace un niño con esta enfermedad si la familia lo desea y se espera que en el futuro continúe la tendencia de que no ocurra el nacimiento.

Con respecto al predominio de los adultos jóvenes con hemofilia A en esta casuística, en los textos clásicos se define que 80 % es de este tipo, con una tasa de 1 por cada 5- 10 000 varones, independientemente del color de la piel.[6] Se alude que el gen del factor VIII es más grande y frágil que el del IX, con cerca de 1 000 variantes de mutaciones, donde son frecuentes las inversiones, las grandes deleciones y las mutaciones puntuales, con sentido erróneo y sin este.[6,7]

En la serie se encontró que la mayor parte de la población estudiada residía en el municipio cabecera, para una tasa de prevalencia de 5,3 enfermos por cada 100 000 varones. Hasta la fecha solo existen inferencias de que este fenómeno se debe a la gran migración del campo hacia la ciudad, que en la década de los 80 del siglo pasado llevó a estas familias necesitadas a buscar un mejor acceso para la atención a sus familiares con sangrados graves.

Resulta difícil comparar estos hallazgos con otros estudios nacionales porque la mayoría se han realizado en niños y no hacen referencia al dato demográfico, incluso este resultado local no puede evaluar con certeza la situación de la provincia, debido a que no se recoge el registro de la enfermedad en todos los municipios y no es posible su comparación con el resultado de González Calzadilla,[4] quien describe una prevalencia en esta región de 5,8 por cada 100 000 varones. Este aspecto confirma la existencia de un subregistro de la enfermedad de alrededor de 30 %, según las referencias verbales de la responsable nacional del programa.

Al evaluar el grado de la enfermedad y la edad al inicio, los resultados son similares a lo informado por García et al[8] en un estudio efectuado en Cienfuegos.

DIAGNOS MED S.R.L.

NUEVOS KITS BUHLMANN LABORATORIES AG ADAPTABLES
A MÚLTIPLES PLATAFORMAS KITS TURBIDIMETRÍCOS, POR ELISA,
CITOMETRÍA DE FLUJO, PARA DIFERENTES ÁREAS.

PRODUCTOS DISPONIBLES:

CALPROTECTINA, ELASTASA, ACE, GANGLIOSIDOS,
MAG, GM1, BASOFILOS, ALERGENOS

www.buhlmannlabs.ch

PARA MAYOR INFORMACIÓN COMUNICARSE A:

info@diagnosmed.com
promocion2@diagnosmed.com
o al (011)4552-2929 Líneas rotativas
www.diagnosmed.com

BÜHLMANN

Según se plantea, el porcentaje de actividad del factor determina el grado de la enfermedad; sin embargo, tiene un fenotipo muy heterogéneo, de manera que hay pacientes con el mismo nivel de gravedad, pero con diferentes momentos de inicio del sangrado. Se menciona además, la capacidad individual para generar trombina, la presencia de genes modificadores con efectos epistáticos, las características intrínsecas de los factores VIII/IX, los bajos niveles del factor Von Willebrand y el grupo sanguíneo O.[7,9,10,11]

De acuerdo con lo anterior, durante el interrogatorio los pacientes (la mayoría adultos que asisten sin sus padres), ofrecieron una fecha de inicio de los síntomas poco confiable. Otros, respecto al inicio temprano de la enfermedad, antecedentes y evolución, refirieron que no habían tenido manifestaciones clínicas graves.

Sin la determinación del porcentaje de actividad del factor, esta clasificación es muy engorrosa. Por el momento, el hematólogo de la provincia se ve obligado a seguir el método clínico, que no por ser inexacto resulta inviable, aunque sujeto a errores durante la clasificación del grado de la enfermedad y la estrategia terapéutica más acertada.

Como ya se explicó, predominaron los pacientes con grado moderado de la enfermedad y que alcanzaron un nivel medio de enseñanza, debido principalmente a los continuos cuidados durante la infancia y el temor de la familia por los sangrados repetidos, que eran motivo de ingreso frecuente y pérdida de horas de clase, lo cual afectaba el rendimiento escolar; pero no solo en lo académico, pues el sentimiento de discapacidad, acorde o no con sus límites biológicos, unido a la subvaloración personal, marginan socialmente al paciente y se siente en un estado de invalidez no existente.[9,12,13]

Tal como se ha visto, la familia (inconscientemente) era la máxima responsable de esta autoevaluación e influyó que se alcanzara ese nivel escolar y la información que poseían sobre la enfermedad; ejemplo de ello es que 4,9 % de los que presentaron manifestaciones graves lograron un nivel técnico y uno de ellos, a pesar de las secuelas, se desempeña en su profesión, lo que es una muestra del apoyo familiar que necesitan.

Lamentablemente, en los documentos revisados sobre el tema no existen estudios nacionales que permitan comparar estos aspectos, ya que solo se informan los resultados en las provincias occidentales, donde ha mejorado la autoevaluación del paciente, con la creación de los grupos locales, el uso del tratamiento preventivo y el enfoque multidisciplinario, que incluye al psicólogo.[9,14,15] Por razones éticas, no se analizó el nivel socioeconómico de cada paciente, que tiene gran valor en materia de sociología.

Las complicaciones en estos pacientes son inherentes a la evolución natural de la enfermedad y a los tratamientos que recibe., Las hemartrosis y hematomas musculares son la presentación clínica clásica de la enfermedad, de ahí que aparecen según el grado de esta y de la actividad física que se realice.[15,16,17]

Los sangrados frecuentes provocan diferentes niveles de lesiones articulares, con cambios histológicos de curso crónico, que conducen a la artropatía hemofílica como lesión invalidante final. Esta se clasifica en diferentes grados, atendiendo a parámetros funcionales y radiográficos.[18] Para su evaluación existen varias escalas o instrumentos como la que ofrece la WFH, utilizada en el presente estudio por su fácil aplicación.

Según se analizó anteriormente, las artropatías resultaron ser las complicaciones predominantes, con grado de afección articular ligero, lo cual estuvo relacionado con las características de la muestra, donde la hemofilia de tipo A y la moderada fueron las más representativas.

Cabe agregar que antes de la implementación del programa en esta provincia no existía un enfoque de tratamiento que incluyera la corrección de la hemartrosis y la rehabilitación de la articulación al unísono, es decir, el hematólogo conducía toda la actividad con recursos limitados tanto de sustitución del factor deficitario como de conocimientos rehabilitatorios.

Por otro lado, hasta la fecha no se conoce

Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrico: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:
  La muestra se dispensa manualmente. ELISA:
  Mínimo de muestra 60 uL.
  Fijación de complemento:
  Mínimo de muestra 120 uL.

Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM
EPSTEIN-BARR EBNA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgM II
HELICOBACTER PYLORI IgA
HELICOBACTER PYLORI IgG
HSV1 SCREEN
HSV2 SCREEN
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant
INFLUENZA A IgA
INFLUENZA A IgG
INFLUENZA B IgA
INFLUENZA B IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN
MEASLES IgG
MEASLES IgM
MUMPS IgG
MUMPS IgM
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM
POLIOVIRUS IgG
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG
RUBELLA IgG AVIDITY
RUBELLA IgG
RUBELLA IgM
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT
TETANUS IgG
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY
TOSCANA VIRUS IgG
TOSCANA VIRUS IgM
TOXOCARA IgG
TOXOPLASMA IgA
TOXOPLASMA IgG AVIDITY
TOXOPLASMA IgG
TOXOPLASMA IgM
TRACHOMATIS IgA
TRACHOMATIS IgG
TREPONEMA IgG
TREPONEMA IgM
VARICELLA IgG
VARICELLA IgM
25 OH VITAMIN D TOTAL

Autoinmunidad

ANA-8
ANA-SCREEN
ENA-6 S
SM
SS-A
SS-B
Scl-70
Cenp-B
Jo-1
ds-DNA-G
ds-DNA-M
snRNP-C
U1-70 RNP
anti-CCP
RF-G
RF-M
CALPROTECTIN
CALPROTECTIN K
CARDIOLIPIN-G
CARDIOLIPIN-M
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M
DEAMIDATED GLIADIN-A
DEAMIDATED GLIADIN-G
GLIADIN-A
GLIADIN-G
tTG-A
tTG-G
ASCA-A
ASCA-G
GBM
MPO
PR3
TG
a-TG
a-TPO
AMA-M2
LKM-1
INSULIN
INTRINSIC FACTOR
FSH
LH
PRL
TSH
fT4
fT3
TOTAL IgE

Fijación del Complemento

BORRELIA IgG
BRUCELLA
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
PARAINFLUENZA MIX
Q FEVER

BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

la relación directa entre el uso del crioprecipitado (en 39,1 % de la muestra) y el grado de la artropatía, debido a que este producto resuelve los sangrados con menos efectividad y expone al paciente a otras complicaciones. Por tanto, hoy día las alternativas terapéuticas son otras y existe mejor disponibilidad del concentrado del factor deficitario y la posibilidad del uso ambulatorio en los primeros momentos del sangrado hasta su llegada al hospital; también intervienen en el equipo multidisciplinario un traumatólogo y un fisiatra. En este sentido, un seguimiento temprano, tanto de niños como de adultos, y la adecuada orientación a pacientes y familiares, prometen mejor evolución de una de las complicaciones más invalidantes.[19]

Se concluye que la hemofilia A fue la predominante en adultos jóvenes residentes en el municipio de Santiago de Cuba, así como la de tipo moderada y la artropatía leve. No se encontraron diferencias en relación con los informes nacionales e internacionales y el estudio de las alteraciones genéticas y moleculares estuvo limitado por las condiciones tecnológicas del momento.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: MINSAP; 2016 [citado 25/01/2022]. Disponible en: https://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario_Estad%C3%ADstico_de_Salud_e_2016_edici%C3%B3n_2017.pdf

2.Cuba. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: MINSAP; 2018 [citado 25/01/2022]. Disponible en: https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf

3.Castillo González D. Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. Rev. cubana hematol. inmunol. hemoter. 2012 [citado 25/01/2022]; 28(1):22-33. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

4.González Calzadilla I. Caracterización clínica, epidemiológica-genética de los pacientes hemofílicos del oriente del país [Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Hematología.] Santiago de Cuba: Universidad de Ciencias Médicas; 2011.

5.Mingot Castellano ME, Núñez R, Rodríguez Martorell FJ. Hemofilia adquirida: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. MedClin (Barc). 2017 [citado 25/01/2022];148(7):314-22. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-hemofilia-adquirida-epidemiologia-clinica-diagnostico-S0025775316306765

6.Castillo González D, Lardoeyt Ferrer R, Almagro Vázquez D, Lam Díaz RM, Lavaut Sánchez K, Gutiérrez Díaz A, et al. Prevalence of hemophilia in six cuban provinces. Rev. cubana hematol. inmunol. hemoter. 2014 [citado 25/01/2022]; 30(2): 155-61. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000200008&lng=es.

7.Lavaut Sánchez K. Importancia del diagnóstico de portadoras en familias con antecedentes de hemofilia. Rev. cubana hematol. inmunol. hemoter. 2014 [citado 25/01/2022];30(2): 108-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000200003&lng=es.

8.García Sánchez D, Rodríguez Jorge BL, Aguilar Lezcano L, Díaz Ceballos JC, Santacruz Leonard ME, Pérez Toledo L. Características clínico-epidemiológicas de la hemofilia en la provincia de Cienfuegos. 2016. Rev. cubana hematol. inmunol. hemoter. 2017 [citado 25/01/2022];36 (supl). Disponible en: http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/820/632

9.Castillo González D, Socarrás Conde Z, Martínez Triana R, García A, Lavaut Díaz K, Triana Usich A, et al. Impacto del Programa Nacional de Atención al Paciente con Hemofilia en Cuba. Rev. cubana hematol. inmunol. hemoter. 2017 [citado 25/01/2022];36(supl). Disponible en: http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/808/621

10.D´Arena G, Grandote E, Di Minno MN, Musto P, Di Minno G. Theanti-CD20 monoclonal antibody rituximab to treat acquired haemophilia A. Blood Transfus. 2016 [citado 25/01/2022];14(3):255-61. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918557/

11.Arango Bernal YA. Significados de ser portadoras de

hemofilia. Rev Ciencia y Cuidado. 2018 [citado 25/01/2022];15(1):18-33. Disponible en: https://revistas.ufps.edu.co/index.php/cienciaycuidado/article/view/1223

12.Lemos F, Boggia B, Casuriaga A, Martínez F. Atención pediátrica: Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 9 ed. Montevideo: Oficina del Libro-FEFMUR; 2020.

13.Carcao M, Goudemand J. Los inhibidores en la hemofilia: información básica. 5 ed. Montreal: Federación Mundial de Hemofilia; 2018 [citado 25/01/2022]. Disponible en: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1123.pdf

14.Rivero Jiménez RA. Tratamiento de la infección en la hepatitis C y la hemofilia. Rev. cubana hematol. inmunol. hemoter. 2009 [citado 25/01/2022]; 25(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100006&lng=es

15.Castillo González D, Martínez Triana R, Lavaut Sánchez K, Verdura Trujillo A, Callejas Turiño Y, Reyes Caballero O. Hemofilia y enfermedad de Von Willebrand. Guías de actuación. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018.

16.Arbesú G. Controversias en hemofilia. Hematología. 2018 [citado 25/01/2022]; 22 (número extraordinario):93-7.

17.World Federation of Hemophilia, 2017. Report on the. Annual Global Survey 2017. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2018 [citado 25/01/2022]. Disponible en: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1714.pdf

18.Hernández González JL, Campo Díaz M, Valdés Sojo C, Borrego Cordero G, Cabrera Morales C. Comportamiento clínico y complicaciones de la hemofilia en la población pediátrica. Rev. cienc. méd. Pinar Río. 2018 [citado 25/01/2022]; 22(2):226-33. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000200004

19.Federación Mundial de Hemofilia. Informe del sondeo mundial anual 2019. Québec: FMH; 2020.

Micropipetas Axypet® mono y multicanal

- Amplia variedad de rangos de volumen.
- Diseño ergonómico y durable.
- Construidas con materiales de primera calidad.
- Completamente autoclavables y resistentes a radiación UV.

Se proveen con certificado de calibración.
3 años de garantía. Cumplen con normas CE.
Producidas bajo normas de calidad ISO 9001.

AXYGEN CORNING

etc internacional

Allende 3274 (C1417BMV) · Ciudad Autónoma de Buenos Aires · República Argentina
(+54 11) 4639-3488 (+54 9 11) 3134-8486 etcint.com.ar etcventa@etcint.com.ar