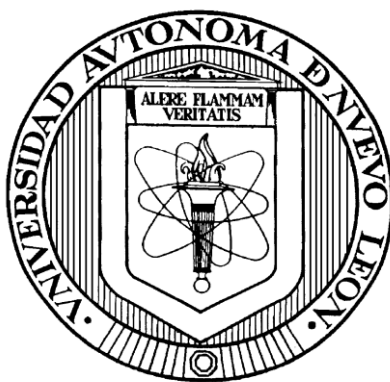


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Hospital Universitario**

**"Dr. José Eleuterio González"**



**Profilaxis personalizada en pacientes pediátricos mexicanos con hemofilia A severa mediante la determinación de farmacocinética del Factor VIII**

**Por:**

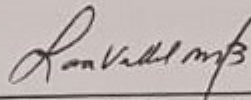
**Dra. Emma Lizeth Estrada Rivera**

**Como requisito para obtener el grado de HEMATÓLOGO PEDIATRA**

**Diciembre, 2019**

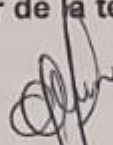
**"Profilaxis personalizada en pacientes pediátricos mexicanos con hemofilia A severa mediante la determinación de farmacocinética del Factor VIII."**

**Aprobación de la tesis:**



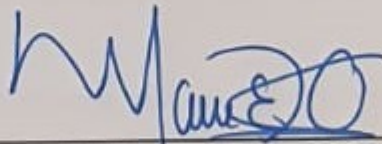
---

**Dra. Laura Villarreal Martinez**  
**Director de la tesis**



---

**Dr. med. Oscar González Llano**  
**Responsable de la Especialidad de Hematología Pediátrica**



---

**Dr. med. Manuel de la O Cavazos**  
**Jefe del Departamento de Pediatría**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales**  
**Dr. med. Subdirector de Estudios de Posgrado**

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios y a la vida por esta oportunidad, por darme la fuerza y el apoyo para poder vencer mis miedos y lograr culminar mis estudios.

A mis padres que serán siempre el pilar de mi esencia, de mi carácter, de mis virtudes y mi ejemplo. Gracias por acompañarme siempre en todos mis proyectos. Gracias papá por enseñarme a soñar, el valor del trabajo, a disfrutar las pequeñas cosas, a arriesgarme y a siempre poner una buena cara ante toda adversidad. Gracias mamá por enseñarme a aterrizar los sueños, por todos tus consejos, por no permitirme nunca darme por vencida y por siempre escuchar y alentarme a través de tus infinitas muestras de cariño.

A mis hermanos por creer en mí y echarme porras siempre, por protegerme y luchar muchas de mis batallas por mí, por soportar a veces el enojo, frustración y malas caras que vienen con esta carrera y con el carácter de su pequeña hermanita. Los admiro y los quiero por siempre.

A mis sobrinos por ser una luz en mi vida, por ser el mejor motivo para intentar ser una mejor persona.

A la doctora Laura Villarreal, el doctor Oscar González, y al resto de mis maestros por ser el ejemplo fundamental en mi formación académica, por su trato siempre amable, humano y tolerante. Gracias por su paciencia, por su comprensión y por su confianza. Los admiro y sus enseñanzas dentro y fuera de la hematología las llevaré conmigo siempre.

A mi familia de hematología que hicieron estos 3 años que el servicio se sintiera como estar en casa.

A mis compañeros de residencia, por ser mi equipo, mi apoyo, por las risas por el tiempo de estudio, de trabajo y por hacer estos 3 años más fáciles.

A mis amigos que perdonaron mis ausencias, escucharon las historias de cada paciente, y me alentaron todo el camino.

Por último a nuestros hermosos, valientes y sorprendentes pacientes, porque sus risas iluminan mi corazón, porque ustedes y sus familias son un ejemplo de lucha y de amor. A los angelitos que se nos adelantaron en el camino, se llevan un pedacito de mi corazón y siempre serán una razón para seguir tratando de ser mejor, a los que siguen aquí luchando gracias por todo su amor y su confianza, es un placer trabajar para ustedes.

## DEDICATORIA

A mi gordito.  
Todo por y para ti y mi mamá, siempre.



## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN .....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN .....	4
2.1 Hemofilia	
2.1.1.- Antecedentes	
2.1.2.- Fisiopatología	
2.1.3.- Prevalencia	
2.1.4.- Clasificación y Diagnóstico	
2.1.5.- Manifestaciones Clínicas	
2.1.5.-Tratamiento	
2.2.- Profilaxis	
2.3.- Farmacocinética	
2.4.- Métodos de evaluación terapéutica	
2.4.1.- Haemo-QoL	
2.4.2.- HJHS	

Capítulo III

3. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN .....	18
------------------------------------	----

Capítulo IV

4. OBJETIVOS .....	19
--------------------	----

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	20
-----------------------------	----

Capítulo VI

6. RESULTADOS .....	25
---------------------	----

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN .....	27
--------------------	----

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN ..... 31

Capítulo IX

9. ANEXOS ..... 32

9.1 Anexo 1. Cuestionarios..... 32

9.2 Anexo 2.- Carta de consentimiento informado..... 57

9.3 Anexo 3.- Cartas de asentimientos informados..... 64

9.4 Anexo 4.- Carta de autorización del comité de ética  
..... 70

9.5 Anexo 5.- Figuras ..... 71

9.6 Anexo 6.- Tablas ..... 72

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA ..... 74

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO ..... 78

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figuras</b>	<b>Página</b>
1. Figura I: Patrones de Herencia en Hemofilia.....	71

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Tabla I: Comparación de regímenes profilácticos de los pacientes .....	72
2. Tabla II: Comparación de variables de calidad de vida de acuerdo a ambos regímenes profilácticos.....	73
3. Tabla III: Costos aproximados de la terapia con profilaxis empírica y con profilaxis personalizada.....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS

**FVIII:** Factor VIII

**WAPPS-Hemo:** *Web- Accesible Population Pharmacokinetics Service for Hemophilia*

**Haemo-QoL:** *Quality of life assessment instrument for children and adolescents with haemophilia*

**HJHS:** *Hemophilia Joint Health Score*

**ISTH:** *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

**TAS:** Tasa Anual de Sangrado

# CAPÍTULO I

## Resumen

### Resumen

**Introducción:** La profilaxis, definida como la infusión regular de concentrados del factor deficiente es el estándar de oro para el manejo del paciente hemofílico severo logrando prevenir hemorragias, complicaciones y secuelas. Existen distintos modelos de profilaxis, el más utilizado en nuestro medio es el método sueco, que consiste en la administración empírica de 25-40 UI/kg tres veces por semana de factor VIII (FVIII). Sin embargo, los niveles mínimos reales requeridos pueden variar considerablemente. El nivel sérico de FVIII de 1 UI/dL es crítico para la prevención de episodios hemorrágicos. Estos parámetros dependen de la dosis administrada, el intervalo de dosificación y el perfil farmacocinético del paciente. Los cálculos farmacocinéticos por estimación bayesiana basados en parámetros farmacocinéticos poblacionales han demostrado ser útiles para diseñar una dosificación óptima para alcanzar los niveles mínimos requeridos de factor de forma individual.

**Objetivo:** Determinar la farmacocinética del FVIII en pacientes pediátricos con hemofilia A severa para establecer un profilaxis personalizada y comparar su costo e implicaciones clínicas contra el esquema profiláctico empírico.

**Material y métodos:** Se incluyeron a pacientes pediátricos con Hemofilia A severa, que tuvieran 1 año ó más en profilaxis y seguimiento mensual en la clínica del Hemofilia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Se

aplicaron 50 U/kg de FVIII a todos los pacientes y posteriormente se tomaron 4 determinaciones del factor a las 0, 4, 24 y 48 horas. Mediante la herramienta digital WAPPS-Hemo se obtuvo la farmacocinética del FVIII de cada paciente. Se compararon las dosis y costos de factor utilizadas durante el año previo, de acuerdo a los protocolos por kg de peso versus la dosis requerida con la profilaxis individualizada, así como el número de ausentismo escolar e internamientos durante ambas profilaxis contemplando a cada paciente como su propio control. Para valorar los cambios en la calidad de vida y estado articular se compararon los puntajes del Haemo-QoL (*Quality of life assessment instrument for children and adolescents with haemophilia*) y del HJHS (*Hemophilia Joint Health Score*) respectivamente. Para la comparación entre los dos grupos de esquemas de dosis se utilizó la prueba de Chi cuadrada. Las variables cuantitativas se sometieron a la prueba de Shapiro Wilk para evaluar su distribución. En las variables paramétricas, se realizó una prueba de T Student de muestras pareadas para su comparación. La comparación entre ambos grupos se realizó con la prueba de Wilcoxon.

**Resultados:** Se determinó la farmacocinética del FVIII en 9 pacientes con una mediana de edad de 9 años (2-13) y una media de IMC de 18.6 (15.1- 23.6). Se observó un tiempo estimado promedio en el que la concentración de FVIII llega a <1% de 70.6 hr y un inicio de semidesintegración del factor de 9.3 hr. Mediante la calculadora clínica de la aplicación, se obtuvo un esquema de profilaxis personalizado para cada paciente. En el 22.2% no se modificó la dosis de factor y en el 77.8% restante fue necesario incrementar la dosis semanal. La

media de incremento de dosis fue de 17.5 UI/kg. ( $p= 0.013$ ). Esta diferencia entre el número total de Unidades Internacionales utilizadas por semana en los esquemas profilácticos se encontró significativamente estadística ( $p=0.006$ ), al igual que el costo anual de la profilaxis ( $p=0.005$ ), y costo anual del total de tratamiento ( $p=0.005$ ), los cuales incrementaron en un 35.7% y 35.4% respectivamente. La media del puntaje en la encuesta de calidad de vida Haemo-QoL disminuyó 12.5 puntos, mostrando significancia limítrofe ( $p=0.080$ ).

**Conclusión:** En nuestra población, encontramos un tiempo de aclaramiento inferior a lo reportado en otros grupos poblacionales, pero muy similar a lo que se informó anteriormente en una población pediátrica del sur de México. A diferencia de lo reportado en la literatura, la mayoría de los pacientes requirieron un incremento significativo en la dosis de factor según su farmacocinética, incrementando así el costo de su tratamiento. La profilaxis personalizada parece mejorar la calidad de vida en el paciente pediátrico con hemofilia disminuyendo el número de sangrados e internamientos anuales y e incrementando su salud articular sin embargo, debido al tamaño de la muestra no fue posible confirmarlo con el presente estudio.



## **CAPITULO II**

### **Introducción**

#### **2.1 Hemofilia**

##### **2.1.1 Antecedentes**

La documentación más temprana de la hemofilia ocurrió en el Talmud del siglo IV y en los escritos rabínicos posteriores. La hemofilia se ha denominado enfermedad real porque la reina Victoria era portadora de la hemofilia B, y sus descendientes llevaron este trastorno a otras familias reales, incluidas las de España, Alemania y Rusia.<sup>1</sup>

##### **2.1.2 Fisiopatología**

La hemofilia A y B son trastornos hereditarios cromosómicos recesivos causados por deficiencia o ausencia de factores de coagulación VIII o IX respectivamente.<sup>1</sup> (Figura 1)

##### **2.1.3 Prevalencia**

La prevalencia de la hemofilia se informa comúnmente como uno en 5000 en la población masculina y uno en 10000 en general; Específicamente en hemofilia A, estudios recientes reportan una prevalencia de aproximadamente 11.2 casos por 100 000 hombres y niños en todos los grupos étnicos.<sup>1</sup>

#### **2.1.4 Clasificación y Diagnóstico**

Los trastornos se clasifican en tres categorías según la actividad del factor de la coagulación presente en la sangre: severa o grave (<1%), moderada (1-5%) o leve (> 5% a <40%). Aunque estas categorías definen manifestaciones hemorrágicas generales, el fenotipo clínico varía dentro de cada grupo. La hemofilia A es cuatro veces más común que la hemofilia B, con aproximadamente el 35% de los pacientes afectados con enfermedad grave, el 15% con enfermedad moderada y el 55% con enfermedad leve. La hemofilia leve puede pasar desapercibida, dependiendo de la actividad del factor de coagulación y los factores estresantes experimentados.<sup>1</sup>

#### **2.1.5 Manifestaciones clínicas**

La manifestación hemorrágica hemofílica distintiva es la hemartrosis, más frecuente en la enfermedad grave, más comúnmente afectando codos, rodillas y tobillos. La hemartrosis ocurre con una frecuencia de 20 a 30 veces al año en una enfermedad grave, conduciendo a la artropatía.<sup>1</sup>

#### **2.1.6 Tratamiento**

El mecanismo causal de la hemofilia fue reconocido en la década de 1950, pero los concentrados para el reemplazo del factor de coagulación no estuvieron disponibles en general hasta la década de 1960. Los primeros concentrados no se refinaron lo suficiente como para permitir un tratamiento autoadministrado eficiente en el hogar hasta la década de 1970; sin embargo, la terapia domiciliar con concentrados todavía no está disponible de manera uniforme

para todos los pacientes en todo el mundo. Los avances que permiten una mayor facilidad de administración y atención accesible también se tradujeron en la transmisión de enfermedades virales, incluida la hepatitis y, posteriormente, la infección por VIH, lo que resultó en una mayor carga de morbilidad, especialmente durante la década de 1980. Durante las últimas dos décadas, el desarrollo de productos, incluida la llegada de concentrados recombinantes, ha mejorado en gran medida la seguridad y la disponibilidad terapéutica y los objetivos del tratamiento se han desplazado hacia la profilaxis a largo plazo y hacia la prevención y el tratamiento del desarrollo de inhibidores.<sup>1</sup>

## 2.2 Profilaxis

La profilaxis, definida como la infusión regular de concentrado de factor para prevenir el sangrado, administrada a una edad temprana y antes del inicio del daño articular, previene o retrasa significativamente el desarrollo de la artropatía hemofílica.<sup>2</sup>

Se han realizado varios estudios de dosificación, de los cuales al menos los primeros fueron motivados en gran medida por la escasez de preparaciones de factor de coagulación para uso terapéutico. En estudios muy tempranos se administraron 100 ml de concentrado de factor antihemofílico (aproximadamente 300 U de FVIII) cada dos a cuatro semanas a pacientes con hemofilia severa y diversos grados de artropatía. Se observó una mejora general en su condición, con hemorragias menos frecuentes y menos días de hospitalización. En lo que parece ser el primer estudio sistemático de dosificación profiláctica, se probaron cuatro programas durante aproximadamente 2 meses cada uno en cinco pacientes con enfermedad clínicamente muy grave. Los horarios eran de 250 U diarios, 500 U diarios, 2000 U una vez por semana y 1500 U tres veces por semana. La dosis semanal de 2000 U protegió a los pacientes del sangrado durante solo 2 días a la semana, los horarios diarios tuvieron un rendimiento considerablemente mejor y el horario más intenso, 1500 U tres veces por semana, prácticamente abolió las hemorragias en los tres pacientes que recibieron esta dosis. Con las tres últimas dosis, el nivel plasmático mínimo promedio de FVIII podría mantenerse por encima de  $0.01 \text{ U mL}^{-1}$ , excepto al final del intervalo de dosificación de 72 h en el programa tres veces por semana. En un estudio cruzado aleatorizado

posterior, se compararon los programas de dosificación de 36 U/kg<sup>-1</sup> una vez por semana, 18 U/kg<sup>-1</sup> dos veces por semana y 12 U/kg<sup>-1</sup> tres veces por semana en seis pacientes. Con el primer programa, el número de hemorragias se redujo notablemente, de 35 a 21 en los seis pacientes durante 2 meses. Con el tercer horario no hubo hemorragias en absoluto durante el período de observación de 2 meses. Por lo tanto, estos dos estudios demostraron claramente la superioridad clínica de un programa de dosificación que mantiene niveles adecuados de FVIII para todo el período de tratamiento durante uno que proporciona niveles máximos ocasionales. Más trabajo y experiencia han confirmado, directa o indirectamente, estos hallazgos.<sup>5</sup>

El uso de la profilaxis en la hemofilia ahora se considera el tratamiento estándar en países desarrollados y los ensayos recientes han resaltado el beneficio de la profilaxis versus el tratamiento bajo demanda para prevenir el daño articular relacionado con la hemofilia.<sup>3</sup>

La profilaxis se puede clasificar en profilaxis primaria cuando el tratamiento es continuo, administrado de forma regular y se inició en ausencia de enfermedad articular osteocondral documentada, determinada por examen físico y / o estudios de imagen, y comenzó antes de la segunda hemorragia articular grande clínicamente evidente y 3 años de edad; en profilaxis secundaria cuando el tratamiento es regular, continuo y que comenzó después de 2 o más hemorragias en articulaciones grandes y antes del inicio de la enfermedad articular documentada por examen físico y estudios de imagen y profilaxis terciaria al tratamiento continuo, regular y que comenzó después del inicio de la

enfermedad articular documentada por examen físico y radiografías simples de las articulaciones afectadas.<sup>1</sup>

El alto costo y la disponibilidad limitada de concentrados de factor hacen que la dosificación de factor VIII o factor IX sea un tema crucial en el tratamiento profiláctico de la hemofilia.<sup>4</sup>

Existe una gran cantidad de ensayos clínicos donde se han estudiado las variables relacionadas con el tratamiento y el sangrado y comparado estas relaciones entre niños, adolescentes y adultos. Se sabe que los patrones de sangrado durante el tratamiento profiláctico varían en estos grupos. Las dosis profilácticas medias ajustadas al peso disminuyen con el aumento de la edad del paciente, mientras que la frecuencia de dosificación por lo general se mantiene constante. El porcentaje de hemorragias en las articulaciones aumenta con el aumento de la edad, con hemorragias en las articulaciones que representan el 21% de todas las hemorragias en niños pequeños, el 50% de todas las hemorragias en adolescentes y el 62% de todas las hemorragias en adultos.<sup>4,7</sup>

Actualmente se practican varios modelos de profilaxis, el régimen canadiense, en sus primeros pasos basados en el intervalo de infusión, es el más conveniente, mientras que la capacidad de prevenir el sangrado y la enfermedad musculo esquelética se logra mejor a través de los regímenes suecos de dosis altas (25-40 U/kg tres veces por semana) y farmacocinéticos a medida. En nuestro medio la dosificación sueca es la más comúnmente utilizada.<sup>1,5</sup>

Estos regímenes de profilaxis tenían como objetivo convertir la hemofilia grave en una forma más moderada, manteniendo los niveles de FVIII por encima del 1%. Este objetivo fue elegido para optimizar los presupuestos, la frecuencia de dosificación y el acceso venoso.<sup>8</sup> A pesar de su efectividad, un número relativamente significativo de pacientes aún sangra, probablemente debido a que se producen niveles de FVIII insuficientes entre las infusiones, como lo sugieren los primeros estudios que comparan las frecuencias de dosificación semanales.<sup>9,10</sup> Un aumento general de la dosis puede dar como resultado niveles de FVIII universalmente más altos, lo que se ha sugerido para proteger mejor a los pacientes al menos durante una mayor parte del día.<sup>6,11</sup> Desafortunadamente, este enfoque no es sostenible en la gran mayoría de los países debido a los altos costos asociados con los concentrados de factores. Un enfoque alternativo podría ser identificar regímenes de tratamiento óptimos individualizados.<sup>5,12</sup> Las metodologías que permitirían una determinación simple y precisa de los niveles y frecuencias de dosis profilácticas apropiadas para cada paciente individual podrían conducir a una mejora significativa para aquellos que actualmente no están obteniendo un beneficio óptimo de la terapia de reemplazo de FVIII.<sup>13</sup>

### **2.3 Farmacocinética**

En pacientes con hemofilia grave en profilaxis con factor VIII el riesgo de hemartrosis se asocia con el tiempo por semana en el que el nivel sérico permanece inferior de 1 UI/dL. Por tanto, se ha considerado el nivel de 1 UI/dL un valor crítico para la prevención de episodios hemorrágicos. Sin embargo, los niveles mínimos reales requeridos pueden variar considerablemente entre los pacientes, Estos parámetros dependen de la dosis administrada, del intervalo de dosificación y del perfil farmacocinético del Factor VIII en el paciente.<sup>5,6</sup>

Los cálculos farmacocinéticos son útiles para diseñar una dosificación óptima para alcanzar los niveles mínimos requeridos de factor . Además, la adaptación de la dosificación de factor VIII de acuerdo con su disposición en el paciente individual puede mejorar marcadamente la relación costo-efectividad del tratamiento profiláctico.<sup>5,13</sup>

La utilización del modelo de farmacocinética poblacional utiliza los datos del factor VIII o del factor IX de un gran grupo de pacientes para estimar los valores farmacocinéticos de un paciente individual utilizando datos obtenidos del muestreo limitado de fármacos. La aplicación de la farmacocinética poblacional en la hemofilia reduce la necesidad de tomas de numerosas muestras en tiempos específicos y aumenta en gran medida la viabilidad de la dosificación farmacocinética para los concentrados de factor de coagulación. <sup>4</sup>

La profilaxis poblacional guiada por farmacocinética se considera un paradigma de tratamiento. Se ha demostrado que el uso de solo unas pocas muestras de nivel de FVIII postinfusión es adecuado para la determinación del perfil de farmacocinética de un paciente, la adopción de este método está actualmente



limitada en algunos países en vías de desarrollo por la falta de acceso del profesional a los datos farmacocinéticos de la población, sin embargo actualmente existen métodos simples para calcular la dosificación basado en tales datos, ya que se han desarrollado "calculadoras farmacocinéticas" fáciles de usar y accesibles a través de medios electrónicos.<sup>4</sup>

## **2.4 Métodos de evaluación terapéutica**

### **2.4.1 Haemo-QoL**

El cuestionario Haemo-QoL fue desarrollado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (*HRQoL*) en niños y adolescentes con hemofilia. Están disponibles tres versiones diferentes de grupos de edad (4–7, 8–12, 13–16 años), así como tres versiones proxy correspondientes para sus padres.

El proyecto Haemo-QoL está coordinado por el centro de estudios de la Universidad de Hamburgo que coopera con investigadores de seis países europeos. Los niños y adolescentes con hemofilia así como sus padres, fueron incluidos en el estudio. También se reunieron datos clínicos desde la perspectiva de los padres y la documentación médica obtenida por los médicos.

Fase de desarrollo de ítems: utilizando literatura relevante y grupos de expertos, se identificaron dominios de calidad de vida en niños, se formularon ítems preliminares y se tradujeron a los idiomas del proyecto (inglés, francés, alemán, italiano, español y holandés)

Fase de prueba piloto: los elementos identificados se reunieron en cuestionarios para niños de entre 4 y 16 años y sus padres. En una prueba piloto, 58 familias de seis países europeos fueron reclutadas de los socios del proyecto, respondieron las preguntas y proporcionaron información sobre su evaluación de los ítems (informe cognitivo). Después de las pruebas psicométricas exploratorias, también utilizando la información del informe cognitivo, los cuestionarios fueron modificados e incluidos en el estudio de campo. Aquí se utilizaron tres versiones de grupos de edad: I = 4–7 años, II = 8–12 años; III = 13-16 / 18 años. Estudio de campo: un total de 339 niños y adolescentes de

seis países europeos participaron en el estudio de campo. Los niños y sus padres completaron un paquete de cuestionarios que incluía el cuestionario Haemo-QoL junto con otros cuestionarios, como mediciones genéricas de calidad de vida y preguntas sobre determinantes psicosociales durante su visita a uno de los 20 centros de tratamiento participantes. Además, los médicos recopilaron datos médicos. Análisis final e informe: el cuestionario para cada uno de los grupos de edad (versiones para niños y padres) se probó psicométricamente para determinar su fiabilidad y validez. Además, se examinó la distribución de las puntuaciones de calidad de vida y se inspeccionaron los determinantes sociodemográficos, psicosociales y médicos de la calidad de vida. El análisis estadístico para cada cuestionario de grupo de edad dio como resultado propiedades psicométricas aceptables de las versiones completas (niños I: 21 ítems,  $\alpha = .85$ ; niños II: 64 ítems,  $\alpha = .90$  y adolescentes III: 77 ítems,  $\alpha = .92$ ).

Puntuación basada en la escala: las puntuaciones de la escala Haemo-QoL y las puntuaciones totales están disponibles después de la puntuación. Usando puntajes estandarizados, el puntaje de la subescala de cada paciente se puede comparar entre subescalas y se puede identificar un puntaje total con los anclajes de la escala. Los puntajes que alcanzan 3 (para los niños del grupo de edad I) o 5 (para los grupos de edad II y III) sugieren un alto deterioro en la calidad de vida, mientras que los puntajes cercanos al 1 sugieren un bajo deterioro y, por lo tanto, una calificación de calidad de vida positiva. Usando escalas transformadas que van de 0 a 100, la similitud con los valores porcentuales es útil para la interpretación; nuevamente, las puntuaciones altas

(cercanas a 100) indican una baja calificación de calidad de vida. Los puntajes puros son más difíciles de interpretar, ya que se debe incluir el rango de la subescala, que difiere de la subescala según la cantidad de elementos.<sup>18-22</sup>

## **2.4.2 Hemophilia Joint Health Score (HJHS) 2.1**

El HJHS mide la salud de las articulaciones, en el dominio de la estructura y función del cuerpo, de las articulaciones más comúnmente afectadas por el sangrado en la hemofilia: las rodillas, los tobillos y los codos. Está diseñado principalmente para niños con hemofilia de 4 a 18 años con insuficiencia articular leve (por ejemplo, tratados con profilaxis). Se puede usar cuando se necesita una intervención ortopédica, o como una medida de resultado de las intervenciones de fisioterapia.

Utilidad general: El HJHS es una herramienta de evaluación del examen físico lo suficientemente sensible como para detectar los signos sutiles de daño articular. Es apropiado para controlar el cambio articular a lo largo del tiempo o evaluar la eficacia de los regímenes de tratamiento en niños que reciben terapia profiláctica y bajo demanda.

Equipo / espacio requerido:

- mesa exploratoria / cama
- habitación con una fuente de luz suficiente
- goniómetro (se recomiendan 10 gradaciones)
- piso con una superficie lisa y firme
- espacio para evaluar la marcha (caminar, correr)
- conjunto de escaleras (cerca)

Puntuación / escala / interpretación de resultados: El HJHS 2.1 proporciona una puntuación total (la puntuación más alta es peor; máx. = 124), puntuaciones específicas conjuntas y una puntuación global de la marcha.

Propiedades psicométricas: el HJHS 1.0 muestra una buena capacidad para discriminar entre grupos conocidos de pacientes, por ejemplo:

- hemofilia severa versus moderada versus leve
- tratamiento con profilaxis versus no tratamiento con profilaxis

Se correlaciona adecuadamente con las tasas de sangrado ( $r_s = 0,50$ ) y la evaluación global del médico de la salud de las articulaciones ( $r_s = 0,42$ ). Se correlaciona bien con los cambios radiográficos.

El HJHS 1.0 se compara favorablemente con el puntaje de examen físico de la Federación Mundial de Hemofilia al discriminar grupos conocidos (63% a 97% más eficiente).

La confiabilidad es excelente (Test-retest [ICC = 0.89] e interobservador [ICC = 0.83]), al igual que la confiabilidad interna (alfa de Cronbach = 0.86).

La capacidad de respuesta / sensibilidad no se ha probado longitudinalmente.<sup>23-</sup>

## **CAPITULO III**

### **Hipótesis y Justificación**

#### **HIPÓTESIS ALTERNA (H1)**

La profilaxis personalizada obtenida mediante la determinación de la farmacocinética del Factor VIII mejora la calidad de vida y el costo del tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos con Hemofilia A severa.

#### **HIPÓTESIS NULA (H0)**

La profilaxis personalizada obtenida mediante la determinación de la farmacocinética del Factor VIII no mejora la calidad de vida y el costo del tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos con Hemofilia A severa.

#### **JUSTIFICACIÓN:**

- Actualmente en nuestro país, la determinación de farmacocinética individual no forma parte del protocolo para establecer el manejo profiláctico en la práctica clínica
- Existen escasos datos acerca de la farmacocinética del Factor VIII en pacientes pediátricos con hemofilia A severa que nos permitan optimizar la eficacia clínica de estas terapias con el menor costo posible

## **CAPITULO IV**

### **Objetivos**

#### **Objetivo General:**

Demostrar que la profilaxis personalizada en el paciente pediátrico con hemofilia mejora su calidad de vida disminuyendo el número de sangrados/año, número de internamientos/año, así como el costo del esquema profiláctico.

#### **Objetivos Particulares**

- Comparar las dosis de factor VIII que se utilizan siguiendo protocolos internacionales (calculados por peso) contra la utilizada de acuerdo a la farmacocinética de cada paciente.
- Comparar los costos (cantidad de factor, costos de atención hospitalaria) entre la profilaxis de acuerdo al protocolo utilizado actualmente y la profilaxis personalizada.



## CAPITULO V

### Materiales y métodos

**Descripción del diseño:** Se realizó un estudio longitudinal, experimental, de un solo brazo y ambispectivo, considerando al un mismo grupo de pacientes pediátricos con diagnóstico de Hemofilia A severa de forma retrospectiva, como control histórico.

**Características de la población:** Se invitó a participar en el estudio a pacientes menores de 16 años con diagnóstico de Hemofilia A severa en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Universitario “José E. González”.

El protocolo de investigación fue sometido para su análisis y eventual aprobación al Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, siendo aprobado con la clave HE18-00011. Todos los procedimientos del estudio se realizaron después de que los participantes estuvieron de acuerdo en participar y firmaron un consentimiento informado en apego a las buenas prácticas clínicas y a la declaración de Helsinki.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes menores de 16 años
- Diagnóstico de Hemofilia A severa (<1%)
- 1 año ó más en profilaxis
- Seguimiento mensual en nuestro centro
- Autorización por padre/madre o tutores para participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.
- Autorización por el menor para participar en el estudio mediante la firma del asentimiento informado según el grupo etario.

### **Criterios de exclusión**

- Presencia de inhibidores
- Alteraciones renales o hepáticas documentadas previamente

### **Criterios de eliminación**

- Falta de apego al tratamiento (omisión de 2 o más dosis mensuales)
- Pérdida en el seguimiento
- Expedientes incompletos
- Determinaciones de nivel de factor incompletas

### **Lugar de referencia**

Servicio de Hematología, Hospital Universitario “José Eleuterio González”, Monterrey, N.L.

### **Procedimiento:**

Diseñado de acuerdo al comité científico y de estandarización del diseño y análisis de estudios farmacocinéticos de factores de coagulación de la ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) y el manual del usuario de la aplicación WAPPS-Hemo (*Web- Accesible Population Pharmacokinetics Service for Hemophilia*)

Se aplicaron 50 U/kg de factor VIII intravenoso como parte del procedimiento del estudio a todos los pacientes pediátricos diagnosticados previamente con Hemofilia A severa pertenecientes a la clínica del Hemofilia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Posteriormente se tomaron 4 muestras sanguíneas de 5 ml en un tubo celeste citratado para determinar los niveles séricos de factor VIII a las 0, 4, 24 y 48 horas a partir de la aplicación.

Se determino la farmacocinética del factor VIII de cada paciente mediante la aplicación WAPPS-Hemo, permitiendo conocer el aclaramiento, vida media y tiempo estimado en el que la concentración de Factor VIII se encuentra por debajo del 1% y así poder calcular la profilaxis personalizada para cada

paciente teniendo como objetivo mantener una concentración de Factor VIII mayor al 1%.

Secundariamente se compararon las dosis y costos de factor utilizadas durante el año previo, de acuerdo a los protocolos por kg de peso versus la dosis requerida con la profilaxis individualizada, así como el número de sangrados e internamientos durante ambas profilaxis y el número de faltas escolares debido a estos últimos contemplando a cada paciente como su propio control.

Además, se compararon los scores del Haemo-QoL (*Quality of life assessment instrument for children and adolescents with haemophilia*) y del HJHS (*Hemophilia Joint Health Score*) aplicados con su régimen de profilaxis previo versus el score del mismo cuestionario al año de iniciado el nuevo esquema de profilaxis.

#### **Tamaño de la muestra:**

A conveniencia, de acuerdo a los registros históricos los pacientes con hemofilia A severa representan alrededor del 40% de los pacientes de la clínica de Hemofilia de nuestro centro la cual cuenta aproximadamente 45 pacientes, por lo que se calcula una muestra de 18 pacientes.

## **Análisis estadístico**

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 24 para el análisis de datos. Las variables cualitativas se representaron en frecuencias y porcentajes. Para la comparación entre los dos grupos de esquemas de dosis se utilizó la prueba de Chi cuadrada. Las variables cuantitativas se sometieron a la prueba de Shapiro Wilk para evaluar su distribución. Las variables paramétricas, se representaron mediante media y desviación estándar y se realizó una prueba de T Student de muestras pareadas para su comparación. Las variables no paramétricas, se representaron mediante mediana y rango intercuartil. La comparación entre ambos grupos se realizó con la prueba de Wilcoxon.

## CAPITULO VI

### Resultados

Dentro de la clínica de hemofilia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” se encontró registro de 18 pacientes portadores de Hemofilia A severa, de los cuales 2 contaban con menos de 12 meses de haber iniciado profilaxis, 2 se encontraban sin cobertura para tratamiento con profilaxis y 4 presentaban inhibidores al FVIII, 3 de ellos en protocolo de manejo con Inmunotolerancia, por lo que un total de 8 pacientes se tuvo que eliminar inicialmente del estudio. Posteriormente 1 paciente mas desarrollo inhibidores al FVIII detectados durante el proceso de determinación de la farmacocinética del FVIII por lo que también se elimino del estudio. Se determinó la farmacocinética del FVIII en 9 pacientes con Hemofilia A severa las características demográficas de dichos pacientes son las siguientes: El total de los pacientes (9) fueron pacientes de género masculino con una mediana de edad de 9 años (2-13 años) y una media de IMC de 18.6 kg/m<sup>2</sup> (15.1- 23.6 kg/m<sup>2</sup>). Se clasifico al momento del inicio del estudio al 33% con un peso normal, 33% con sobrepeso y 33% con obesidad de acuerdo a los percentiles de talla y peso para edad de la OMS. Se observó un tiempo estimado promedio en el que la concentración de FVIII llega a <1% de 70.6 h y un tiempo de inicio de semidesintegración del factor de 9.3 h. Mediante la calculadora clínica de la aplicación, se obtuvo un esquema de profilaxis personalizado para cada paciente. En el 22.2% no se modificó la dosis de factor y en el 77.8% restante fue necesario incrementar la dosis semanal (Tabla 1). La media de incremento por dosis en fue de 17.5

UI/kg. ( $p= 0.013$ ). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas de los 2 grupos comparados. Se observó una tendencia en mejores tasas de eventos hemorrágicos/mes, TAS (tasa anual de sangrados), atención hospitalaria/año, ausentismo escolar/año y disminución en el puntaje HJHS en el grupo de pacientes posterior al año que fueron tratados con un esquema de profilaxis personalizada por farmacocinética del FVIII sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

La diferencia entre el número total de Unidades Internacionales utilizadas por semana en ambos esquemas profilácticos se encontró significativamente estadística ( $p=0.006$ ), al igual que la diferencia en el costo anual de la profilaxis ( $p=0.005$ ), y costo anual del total de tratamiento ( $p=0.005$ ), los cuales incrementaron en un 35.7% y 35.4% respectivamente, como se muestra en la tabla 3. La media del puntaje en la encuesta de calidad de vida Haemo-QoL disminuyó 12.5 puntos, mostrando significancia limítrofe ( $p=0.080$ ).

## CAPITULO VII

### Discusión

En la actualidad, es factible determinar un régimen de profilaxis individualizado para cada paciente portador de Hemofilia con las herramientas digitales disponibles, las cuales son gratuitas y relativamente de fácil acceso y uso, sin embargo en México la determinación de farmacocinética individual no forma parte del protocolo para establecer el manejo profiláctico en la práctica clínica, esto probablemente se debe a la logística que implica la toma de múltiples muestras y el costo de los niveles seriados de FVIII que no es accesible para todas las instituciones de salud nacionales donde se trata a estos pacientes.

De acuerdo a Collins y col. desde hace una década sabemos que los regímenes profilácticos basados en la dosis del lunes, miércoles y viernes son menos rentables para mantener un nivel mínimo deseado durante la semana y potencialmente deja a muchos pacientes vulnerables a hemorragias durante el fin de semana ya que estudios prospectivos utilizando este esquema de tratamiento informan que el 82.5% de las hemorragias ocurren entre 48 y 72 h después de la última infusión profiláctica. El aumento de la dosis el viernes para cubrir el fin de semana requiere dosis muy altas de FVIII en muchos pacientes, especialmente en niños pequeños donde más del 50% requeriría una dosis del viernes de más de  $100 \text{ UI/kg}^{-1}$  y algunos requerirían más de  $400 \text{ UI/kg}^{-1}$ .<sup>6</sup> Por lo que teóricamente el conocer las vidas medias de los pacientes de forma individual y la modificación de la frecuencia de las infusiones pueden permitir un



uso más rentable de FVIII y potencialmente ampliar el acceso a la profilaxis a un mayor número de pacientes, especialmente en las regiones donde los recursos sanitarios son escasos como es el caso de nuestro país.

Sin embargo en nuestro estudio, a diferencia de lo reportado en la literatura, la mayoría de los pacientes (77.8%) requirieron un incremento en la dosis semanal de factor desde 250 UI hasta 1500UI según su farmacocinética, con una media de incremento por dosis de 17.5 UI/kg. Cabe mencionar que la mayoría de estos pacientes no referían sangrados clínicamente significativos, pero es posible que estuvieran cursando con sangrados subclínicos durante el tiempo que mantenían un nivel valle de FVIII <1% con su esquema profiláctico previo.

Sabiendo que la respuesta farmacocinética de los pacientes al FVIII infundido es variable, en nuestro estudio observamos un tiempo de aclaramiento promedio de 9.3 horas. el cual se encuentra dentro del límite inferior a lo reportado en otros grupos poblacionales, como los estudiados por Tarantino y col. en adultos estadounidenses (2004) y Blanchette y col. en pacientes pediátricos de Canada (2008) en quienes la vida media del FVIII recombinante osciló entre 6 y 25 horas ó lo reportado por Bjorkman (2009) en un estudio de población en 34 pacientes suecos de 7 a 74 años quienes tuvieron una vida media de 7 a 21 horas.<sup>14,15</sup> Nuestros resultados, en cambio, son muy similares a lo que se informó anteriormente en una población pediátrica del sur de México.<sup>16</sup> Lo que podría inferir que en nuestra población la etnicidad y la carga genética tienen un rol muy importante en la variabilidad del aclaramiento del

fármaco, sin embargo, es necesario realizar más estudios farmacocinéticos poblacionales en nuestro medio para corroborarlo.

Uno de los objetivos principales de este estudio fue evaluar si la modificación del régimen profiláctico de acuerdo a la farmacocinética del FVIII mejoraba el costo del tratamiento en pacientes con hemofilia A severa. Nuestros resultados arrojan un incremento significativo tanto en el costo anual de la profilaxis así como en el costo anual del total de tratamiento en un 35.7% y 35.4% respectivamente, con igualmente un incremento significativo en la dosis semanal de factor por paciente, a diferencia del estudio similar realizado recientemente por Iannazzo y cols. (2016) quien desarrolló un modelo de microsimulación para evaluar la relación costo-efectividad de la profilaxis farmacocinética versus la profilaxis estándar en un horizonte temporal de 1 año para una población hipotética de 10 000 pacientes europeos con hemofilia A grave.<sup>13</sup> En su estudio la dosis de FVIII se redujo en el 27.8% de los pacientes con un nivel valle de más de 5 UI / dl en la profilaxis estándar, con un impacto insignificante en la TAS. Y al igual que en nuestra muestra de pacientes la dosis de FVIII aumentó en el 10,6% de los pacientes con niveles valle inferiores a 1 UI / dl con profilaxis estándar, con una reducción significativa de TAS, no obstante, a diferencia de los resultados de nuestro estudio, demostró que en promedio la profilaxis dirigida por farmacocinética disminuye la TAS con una ligera reducción de la dosis de infusión y un ahorro total significativo por paciente/año.

A pesar de que los resultados de nuestro estudio mostraron una mejora en

todas las variables de calidad de vida (tasa de eventos hemorrágicos/mes, tasa anual de sangrados, atención hospitalaria/año, ausentismo escolar/año y disminución en el puntaje Haemo-QoL y HJHS) 12 meses después de la modificación en su esquema de profilaxis sabemos que al tratarse de un estudio con un número limitado de pacientes incluidos es difícil llegar a conclusiones definitivas, sin embargo se observa una clara tendencia de que existe un beneficio clínico que justifica la determinación de una profilaxis personalizada.

## **CAPITULO VIII**

### **Conclusión**

- La implementación de la profilaxis por farmacocinética es posible en nuestra población y relativamente fácil de realizar con las aplicaciones digitales actuales.
- A diferencia de lo reportado en la literatura, la mayoría de los pacientes requirieron un incremento significativo en la dosis de factor según su farmacocinética, incrementando así, el costo de su tratamiento.
- La profilaxis personalizada parece mejorar la calidad de vida en el paciente pediátrico con hemofilia disminuyendo el número de sangrados e internamientos anuales así como el ausentismo escolar e incrementando su salud articular sin embargo, debido al tamaño de la muestra no fue posible confirmarlo con el presente estudio.

# Capitulo IX

## ANEXOS

### Anexo 1.- Cuestionarios

### HJHS - Puntaje de salud articular en hemofilia 2.1 (*Hemophilia Joint Health Score*)

Subject ID #: \_\_\_\_\_

Name of Physiotherapist: \_\_\_\_\_

Assessment # : \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Time: \_\_\_\_\_

yyyy / mm / dd

#### Hemophilia Joint Health Score 2.1 - Summary Score Sheet

	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Swelling	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Duration (swelling)	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Muscle Atrophy	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Crepitus on motion	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Flexion Loss	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Extension Loss	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Joint Pain	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Strength	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Joint Total						

Sum of Joint Totals

+

NE = Non-Evaluable

Global Gait Score

NE included in Gait items

HJHS Total Score

#### Swelling

- 0 = No swelling
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe

#### Crepitus on Motion

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

#### Strength (Using The Daniels & Worthingham's scale)

- Within available ROM
- 0 = Holds test position against gravity with maximum resistance ( gr.5 )
  - 1 = Holds test position against gravity with moderate resistance (but breaks with maximal resistance) ( gr.4 )
  - 2 = Holds test position with minimal resistance ( gr. 3+), or holds test position against gravity ( gr.3 )
  - 3 = Able to partially complete ROM against gravity ( gr.3-2+ ), or able to move through ROM gravity eliminated (gr.2), or through partial ROM gravity eliminated ( gr.2-)
  - 4 = Trace ( gr.1 ) or no muscle contraction ( gr.0 )
- NE = Non-evaluable

#### Duration

- 0 = No swelling or < 6 months
- 1 = ≥ 6 months

#### Flexion Loss

- 0 = < 5°
- 1 = 5° - 10°
- 2 = 11° - 20°
- 3 = > 20°

#### Muscle Atrophy

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

#### Extension loss (from hyperextension)

- 0 = < 5°
- 1 = 5° - 10°
- 2 = 11° - 20°
- 3 = > 20°

#### Global Gait (walking, stairs, running, hopping on 1 leg)

- 0 = All skills are within normal limits
  - 1 = One skill is not within normal limits
  - 2 = Two skills are not within normal limits
  - 3 = Three skills are not within normal limits
  - 4 = No skills are within normal limits
- NE = Non-evaluable

#### Joint Pain

- 0 = No pain through active range of motion
- 1 = No pain through active range; only pain on gentle overpressure or palpation
- 2 = Pain through active range

**NOTE: There is an accompanying instruction manual and worksheets that are required when administering the HJHS**

General Comments:

---



---



---



---

**Haemo-QoL - Instrumento de evaluación de la calidad de vida para niños y adolescentes con hemofilia** (*Quality of life assessment instrument for children and adolescents with haemophilia*) (Pacientes de 4 a 7 años)



Cuestionario para niños y adolescentes

Versión larga para niños

Edad: 4-7



Aquí nos gustaría saber algo sobre tus **HEMORRAGIAS** (HEMORRAGIAS DE LAS ARTICULACIONES)

1. ¿Cuántas veces has tenido hemorragias en el último mes?  
 ninguna     1     2     más de 2    → ¿Cuántas?

El niño tiene que contestar a las siguientes preguntas sólo si ha tenido hemorragias.

2. Si has tenido hemorragias en el último mes, ¿cuánto te han molestado?  
 nada     algo     mucho
3. Si has tenido hemorragias en el último mes, ¿cómo han sido?  
 (Si has tenido más de una hemorragia, por favor piensa en la más fuerte)  
 leves     medianas     muy fuertes
4. ¿Has tenido una sensación rara en tus articulaciones antes de tener una hemorragia?  
 nunca     a veces     siempre
5. ¿Has tenido que permanecer en reposo (por ejemplo, en la cama) al tener una hemorragia?  
 nunca     a veces     siempre
6. Cuando has tenido una hemorragia, ¿se lo has dicho inmediatamente a tus padres?  
 nunca     a veces     siempre



Ahora nos gustaría saber quién te ha puesto las **INYECCIONES**

En el último mes ...		nunca	a veces	muchas veces
1.	... me he puesto yo solo las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... mi madre me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... mi padre me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... una enfermera me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... un médico me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

[Spanish, Children I, long]

2

Aquí nos gustaría saber algo sobre la hemofilia y tu **SALUD**

En el último mes ...		nunca	a veces	muchas veces
1.	... me han dolido los hematomas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... me ha costado mover bien los brazos o las piernas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... he tenido miedo a las hemorragias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... he tenido miedo de hacerme daño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Y ahora algunas preguntas sobre cómo te has **SENTIDO** debido a tu hemofilia

En el último mes ...		nunca	a veces	muchas veces
1.	... he estado de mal humor debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... he estado triste debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... he estado enfadado debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

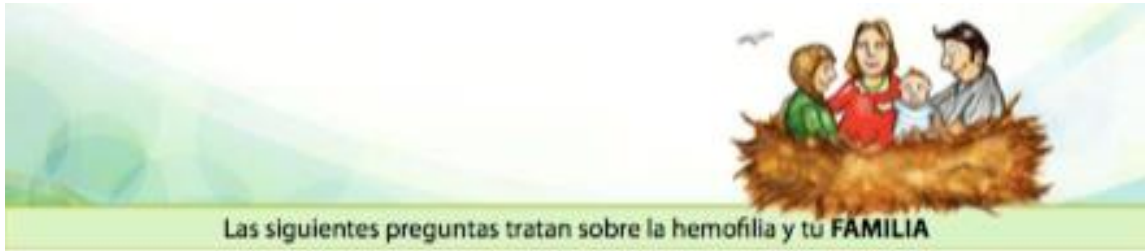
¿Cómo ha influido la hemofilia en la forma en que te **VES A TI MISMO**?

En el último mes ...		nunca	a veces	muchas veces
1.	... he sentido envidia de niños de mi edad que están sanos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... he sentido vergüenza de tener hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

[Spanish, Children 1, long]

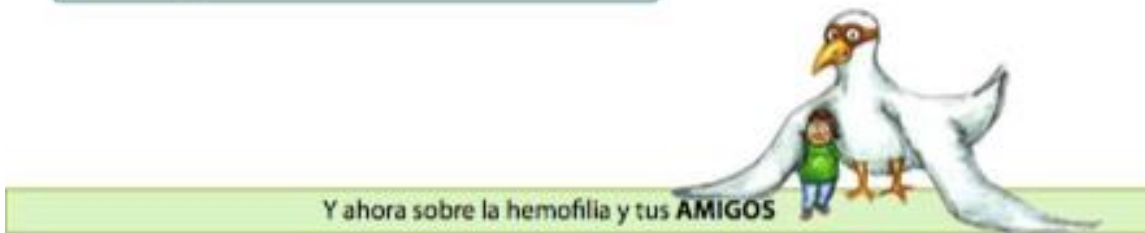
3





Las siguientes preguntas tratan sobre la hemofilia y tu **FAMILIA**

En el último mes ...		nunca	a veces	muchas veces
1.	... mi madre me ha protegido demasiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... mi padre me ha protegido demasiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... mis padres me han regañado cuando me he hecho daño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... mis padres me han prohibido hacer algunas cosas debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Y ahora sobre la hemofilia y tus **AMIGOS**

En el último mes ...		nunca	a veces	muchas veces
1.	... me ha sido imposible hacer todo lo que hubiera querido con mis amigos debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Estas preguntas tratan sobre tu hemofilia y **LOS DEMÁS**

En el último mes ...		nunca	a veces	muchas veces
1.	... me he sentido diferente a los demás debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... me he sentido excluido cuando los demás hacían algo juntos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Estas preguntas son sobre el **COLEGIO** o la **GUARDERÍA**

En el último mes ...

1. ... he tenido que dejar de jugar a lo que me gusta debido a mi hemofilia
2. ... he hecho tanto deporte como cualquier otro niño
3. ... he podido participar en los juegos del colegio o guardería a pesar de mi hemofilia

nunca

a veces

muchas veces



¿Y tu **TRATAMIENTO**?

En el último mes ...

1. ... me ha molestado ir al centro de hemofilia
2. ... me han molestado las inyecciones

nunca

a veces

muchas veces

¿Qué te parece tu **SALUD EN GENERAL**?

En general, ...

1. ... dirías que tu salud es ...

excelente

buena

malá

## Preguntas abiertas

1. ¿Cuánto te molesta tu hemofilia?

nada       algo       mucho

2. ¿Qué es lo que más te molesta de tu hemofilia? Dinos algunas cosas:

• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_

3. ¿Qué te ha parecido el cuestionario?



malo



regular



bueno

4. ¿Hemos olvidado algo que sea importante para ti en el cuestionario?

• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_

5. ¿Cuánto tiempo te ha llevado rellenar el cuestionario?

Aproximadamente \_\_\_\_\_ minutos

¡Lo has hecho estupendamente!

**¡MUCHAS GRACIAS POR TU COLABORACIÓN!**



[Spanish, Children L, long]

6

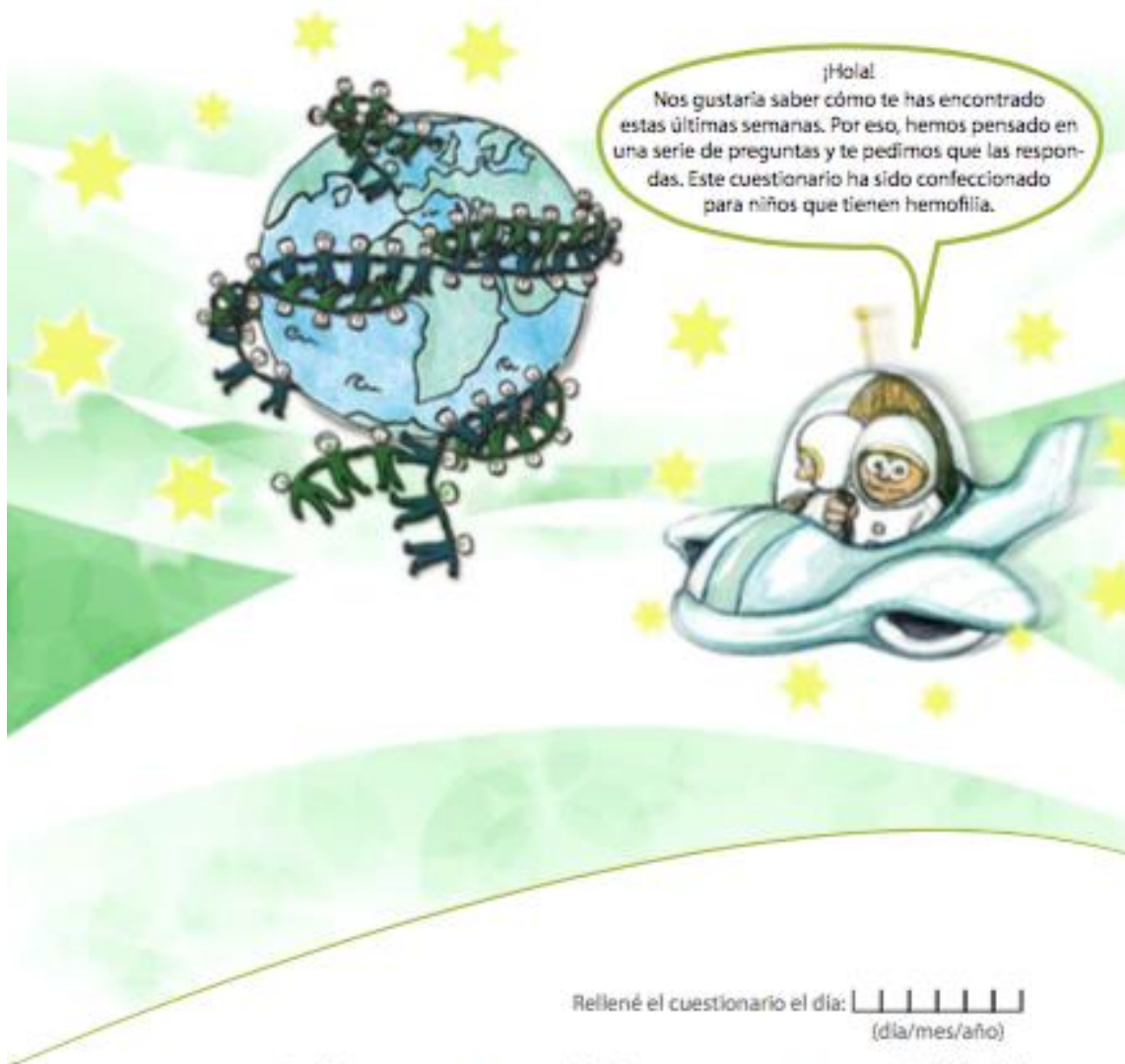
**Haemo-QoL - Instrumento de evaluación de la calidad de vida para niños y adolescentes con hemofilia** (*Quality of life assessment instrument for children and adolescents with haemophilia*) (Pacientes de 8 a 12 años)



Cuestionario para niños y adolescentes

Versión larga para niños

Edad: 8-12



Rellené el cuestionario el día:        
(día/mes/año)

País:   Código del centro:   Número de identificación:

Aquí nos gustaría saber algo sobre tus **HEMORRAGIAS** (HEMORRAGIAS DE LAS ARTICULACIONES)

1. ¿Cuántas veces has tenido hemorragias en el último mes?  
 ninguna     1     2     más de 2    → ¿Cuántas?

Contesta a las siguientes preguntas sólo si has tenido hemorragias.

2. Si has tenido hemorragias en el último mes, ¿cuánto te han molestado?  
 nada     algo     moderadamente     mucho

3. Si has tenido hemorragias en el último mes, ¿cómo han sido?  
 (Si has tenido más de una hemorragia, por favor piensa en la más fuerte)  
 leves     medianas     fuertes     muy fuertes

4. ¿Has tenido una sensación rara en tus articulaciones antes de tener una hemorragia?  
 nunca     pocas veces     a veces     a menudo     siempre

5. ¿Has tenido que permanecer en reposo (por ejemplo, en la cama) al tener una hemorragia?  
 nunca     pocas veces     a veces     a menudo     siempre

6. Cuando has tenido una hemorragia, ¿se lo has dicho inmediatamente a tus padres?  
 nunca     pocas veces     a veces     a menudo     siempre



Ahora nos gustaría saber quién te ha puesto las **INYECCIONES**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... me he puesto yo solo las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... mi madre me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... mi padre me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... una enfermera me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... un médico me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

[Spanish, Children II, long]

2



Aquí nos gustaría saber algo sobre la hemofilia y tu **SALUD FÍSICA**



En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... me han dolido los hematomas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... he sentido dolor en las articulaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... me ha resultado doloroso moverme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... he notado que mis articulaciones estaban rígidas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... me ha costado mover bien los brazos o las piernas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... me ha costado andar toda la distancia que quería	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... he tenido miedo de hacerme daño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Y ahora algunas preguntas sobre cómo te has **SENTIDO** debido a tu hemofilia

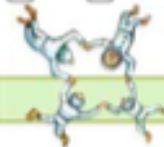
En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he estado de mal humor debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... he estado triste debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... la hemofilia ha sido una auténtica carga (problema) para mí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... he estado enfadado debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... he estado preocupado debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... me he sentido solo debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... he tenido miedo a las hemorragias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

[Spanish, Children II, long]

3

¿Cómo ha influido la hemofilia en la forma en que te **VES A TI MISMO**?

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he sentido envidia de niños de mi edad que están sanos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... me he sentido físicamente más débil que otros niños	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... me he sentido tan bien como otros niños de mi edad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... me he sentido bien con mi cuerpo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... la hemofilia me ha complicado la vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... he sentido vergüenza de tener hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... me ha costado hacer cosas con otros niños de mi edad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	... me ha sido imposible hacer todo lo que hubiera querido con mis amigos debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	... me he sentido sano a pesar de mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Las siguientes preguntas tratan sobre la hemofilia y tu **FAMILIA**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... mi madre me ha protegido demasiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... mi padre me ha protegido demasiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... ha habido problemas en casa debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... he tenido la sensación de crear problemas a mi familia debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... mis padres han tenido que limitar su trabajo o sus actividades de ocio porque tenían que ocuparse de mí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Y ahora sobre la hemofilia y tus **AMIGOS**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he sido capaz de hablar con mis amigos sobre mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... mi mejor amigo se ha preocupado por saber cómo me sentía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... me he sentido muy cercano a mi mejor amigo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... mis amigos se han ocupado de mí cuando me encontraba mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Estas preguntas tratan sobre la hemofilia y el **APOYO QUE HAS SENTIDO**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... la gente ha sido especialmente considerada conmigo debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... la gente se ha mostrado comprensiva debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... he podido hablar con los demás sobre los problemas que tengo debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... la gente me ha apoyado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Estas preguntas tratan sobre tu hemofilia y **LOS DEMÁS**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... me he sentido diferente a los demás debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... me ha molestado que los demás supieran que tenía hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... algunos/as niños/as se han reído de mí debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... la gente se ha comportado de forma distinta conmigo debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... me he sentido excluido cuando los demás hacían algo juntos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... algunas personas han hecho comentarios desagradables sobre mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Estas preguntas son sobre el **DEPORTE** y el **COLEGIO**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he tenido que dejar de hacer deportes que me gustan debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... he tenido que hacer actividades en lugares cerrados más que otros niños debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... he tenido que dejar de hacer deportes como patinar o jugar a fútbol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... he hecho tanto deporte como cualquier otro niño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... he ido a clase de gimnasia a pesar de mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... he podido ir a clase a pesar de mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... he tenido que dejar de hacer algunas actividades especiales del colegio (p. ej. excursiones) debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	... me ha resultado difícil prestar atención en clase debido a los dolores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Con las siguientes preguntas queremos saber cómo **LLEVAS TU HEMOFILIA**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he intentado reconocer muy pronto cuándo empezaba una hemorragia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... he tenido cuidado con mi cuerpo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... he sabido reconocer si sangraba o no	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... he controlado los síntomas provocados por la hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... he tenido la sensación de estar bien informado sobre la hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... la hemofilia ha sido una parte normal de mi vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... he aceptado mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



¿Y tu **TRATAMIENTO?**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he estado satisfecho con el centro de hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... el tratamiento que me han dado ha estado bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... he confiado en los médicos y en las enfermeras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... me ha molestado ir al centro de hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... me han molestado las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... me ha molestado el tiempo dedicado a las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... las inyecciones han interrumpido mis actividades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ¿Qué te parece tu SALUD EN GENERAL?

1. En general, ...  
... dirías que tu salud es ...

excelente   muy buena   buena   regular   mala

## Preguntas abiertas

1. ¿Cuánto te molesta tu hemofilia?  
 nada    algo    moderadamente    mucho    muchísimo

2. ¿Qué es lo que más te molesta de tu hemofilia? Dinos algunas cosas:

• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_

3. ¿Qué te ha parecido el cuestionario?  
(Por favor, contesta poniendo una raya en la línea entre 0 y 100 en el lugar que mejor refleje tu opinión)



4. ¿Hemos olvidado algo que sea importante para ti en el cuestionario?

• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_

5. ¿Cuánto tiempo te ha llevado rellenar el cuestionario?  
Aproximadamente \_\_\_\_\_ minutos

¡Lo has hecho estupendamente!

¡MUCHAS GRACIAS POR TU COLABORACIÓN!

**Instrumento de evaluación de la calidad de vida para niños y adolescentes con hemofilia** (Quality of life assessment instrument for children and adolescents with haemophilia) (Pacientes de 13 a 16 años)



Cuestionario para niños y adolescentes

Versión larga para niños

Edad: 13-16



Rellene el cuestionario el día:       
(día/mes/año)

País:   Código del centro:   Número de identificación:

Aquí nos gustaría saber algo sobre tus **HEMORRAGIAS** (HEMORRAGIAS DE LAS ARTICULACIONES)

1. ¿Cuántas veces has tenido hemorragias en el último mes?  
 ninguna     1     2     más de 2    → ¿Cuántas?

Contesta a las siguientes preguntas sólo si has tenido hemorragias.

2. Si has tenido hemorragias en el último mes, ¿cuánto te han molestado?  
 nada     algo     moderadamente     mucho
3. Si has tenido hemorragias en el último mes, ¿cómo han sido?  
 (Si has tenido más de una hemorragia, por favor piensa en la más fuerte)  
 leves     medianas     fuertes     muy fuertes
4. ¿Has tenido una sensación rara en tus articulaciones antes de tener una hemorragia?  
 nunca     pocas veces     a veces     a menudo     siempre
5. ¿Has tenido que permanecer en reposo (por ejemplo, en la cama) al tener una hemorragia?  
 nunca     pocas veces     a veces     a menudo     siempre
6. Cuando has tenido una hemorragia, ¿se lo has dicho inmediatamente a tus padres?  
 nunca     pocas veces     a veces     a menudo     siempre



Ahora nos gustaría saber quién te ha puesto las **INYECCIONES**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... me he puesto yo solo las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... mi madre me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... mi padre me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... una enfermera me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... un médico me ha puesto las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

[Spanish, Children III, long]

2



Aquí nos gustaría saber algo sobre la hemofilia y tu **SALUD FÍSICA**



En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... me han dolido los hematomas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... he sentido dolor en las articulaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... me ha resultado doloroso moverme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... he notado que mis articulaciones estaban rígidas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... me ha costado mover bien los brazos o las piernas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... me ha costado andar toda la distancia que quería	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... he tenido miedo de hacerme daño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Y ahora algunas preguntas sobre cómo te has **SENTIDO** debido a tu hemofilia

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he estado de mal humor debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... he estado triste debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... la hemofilia ha sido una auténtica carga (problema) para mí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... he estado enfadado debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... he estado preocupado debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... me he sentido solo debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... he tenido miedo a las hemorragias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	... me he sentido excluido por mis amigos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Cómo ha influido la hemofilia en la forma en que te **VES A TI MISMO?**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he sentido envidia de chicos de mi edad que están sanos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... me he sentido físicamente más débil que otros chicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... me he sentido tan bien como otros chicos de mi edad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... me he sentido bien con mi cuerpo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... la hemofilia me ha complicado la vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... me he sentido feliz a pesar de mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... he sentido vergüenza de tener hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	... me ha costado hacer cosas con otros chicos de mi edad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	... me ha sido imposible hacer todo lo que hubiera querido con mis amigos debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	... me he sentido sano a pesar de mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Las siguientes preguntas tratan sobre la hemofilia y tu **FAMILIA**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... mi familia me ha tratado de forma distinta debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... mi madre me ha protegido demasiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... mi padre me ha protegido demasiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... mis padres me han regañado cuando me he hecho daño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... mis padres me han prohibido hacer determinadas cosas debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... ha habido problemas en casa debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... he tenido la sensación de crear problemas a mi familia debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	... mis padres han tenido que limitar su trabajo o sus actividades de ocio porque tenían que ocuparse de mí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Y ahora sobre la hemofilia y tus **AMIGOS**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he sido capaz de hablar con mis amigos sobre mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... mi mejor amigo se ha preocupado por saber cómo me sentía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... me he sentido muy cercano a mi mejor amigo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... mis amigos se han ocupado de mí cuando me encontraba mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





Estas preguntas tratan sobre la hemofilia y el **APOYO QUE HAS SENTIDO**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... la gente ha sido especialmente considerada conmigo debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... la gente se ha mostrado comprensiva debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... he podido hablar con los demás sobre los problemas que tengo debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... la gente me ha apoyado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Estas preguntas tratan sobre tu hemofilia y **LOS DEMÁS**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... me he sentido diferente a los demás debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... me ha molestado que los demás supieran que tenía hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... algunos/as chicos/as se han reído de mí debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... la gente se ha comportado de forma distinta conmigo debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... me he sentido excluido cuando los demás hacían algo juntos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... algunas personas han hecho comentarios desagradables sobre mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Estas preguntas son sobre el **DEPORTE** y el **COLEGIO**

En el último mes ...		rara	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he tenido que dejar de hacer deportes que me gustan debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... he tenido que hacer actividades en lugares cerrados más que otros chicos debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... he tenido que dejar de hacer deportes como patinar o jugar a fútbol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... he hecho tanto deporte como cualquier otro chico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... mis profesores me han tratado de forma distinta debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... he ido a clase de gimnasia a pesar de mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... he podido ir a clase a pesar de mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	... he tenido que dejar de hacer algunas actividades especiales del colegio (p. ej. excursiones) debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	... me ha resultado difícil prestar atención en clase debido a los dolores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Con las siguientes preguntas queremos saber cómo **LLEVAS TU HEMOFILIA**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he intentado reconocer muy pronto cuándo empezaba una hemorragia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... he tenido cuidado con mi cuerpo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... he sabido reconocer si sangraba o no	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... he controlado los síntomas provocados por la hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... he tenido la sensación de estar bien informado sobre la hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... la hemofilia ha sido una parte normal de mi vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... he aceptado mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



¿Y tu **TRATAMIENTO?**

En el último mes ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... he estado satisfecho con el centro de hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... el tratamiento que me han dado ha estado bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... he confiado en los médicos y en las enfermeras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... me ha molestado ir al centro de hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	... me he sentido dependiente de los demás debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	... me han molestado las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	... me ha molestado el tiempo dedicado a las inyecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	... las inyecciones han interrumpido mis actividades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

[Spanish, Children III, long]

8

### ¿Qué piensas sobre el FUTURO?

Últimamente ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... pienso que me va a ser difícil llevar una vida normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... tengo la esperanza de que las cosas mejorarán al hacerme mayor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	... me preocupa mi salud	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	... estoy seguro de que podré formar una familia en el futuro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### ¿Qué piensas de tus RELACIONES?

Últimamente ...		nunca	pocas veces	a veces	a menudo	siempre
1.	... me resulta difícil salir con chicas debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	... me siento inseguro en mis relaciones con chicas debido a mi hemofilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### ¿Qué te parece tu SALUD EN GENERAL?

En general, ...		excelente	muy buena	buena	regular	mala
1.	... dirías que tu salud es ...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



[Spanish, Children III, korg]

9

## Preguntas abiertas

1. ¿Cuánto te molesta tu hemofilia?  
 nada     algo     moderadamente     mucho     muchísimo
2. ¿Qué es lo que más te molesta de tu hemofilia? Dinos algunas cosas:  
• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_
3. ¿Qué te ha parecido el cuestionario?  
(Por favor, contesta poniendo una raya en la línea entre 0 y 100 en el lugar que mejor refleje tu opinión)  

0 100

|-----|

muy mal muy bien
4. ¿Hemos olvidado algo que sea importante para ti en el cuestionario?  
• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_
5. ¿Cuánto tiempo te ha llevado rellenar el cuestionario?  
Aproximadamente \_\_\_\_\_ minutos

**¡Lo has hecho estupendamente!**

**¡MUCHAS GRACIAS POR TU COLABORACIÓN!**



**Anexo 2.- Copia del consentimiento informado que se utilizó en el desarrollo del estudio.**



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

<b>Título del Estudio</b>	Profilaxis personalizada en pacientes pediátricos mexicanos con hemofilia A severa mediante la determinación de farmacocinética del Factor VIII
<b>Nombre del Investigador Principal</b>	Dra. Laura Villarreal Martínez
<b>Servicio / Departamento</b>	Servicio de Hematología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León"
<b>Teléfono de Contacto</b>	0448180299122
<b>Persona de Contacto</b>	Dra. Laura Villarreal Martínez
<b>Versión de Documento</b>	Versión 3
<b>Fecha de Documento</b>	28 de Junio de 2018

Su hijo ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que se hará si usted decide que su hijo participe, y la forma en que vamos a utilizar toda la información de la enfermedad y tratamiento de su hijo. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicitenos a los médicos del estudio que le expliquemos cualquier palabra o información que no le quede clara.

**¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?**

Este estudio tiene como objetivo demostrar que la profilaxis (tratamiento preventivo de sangrado) personalizada en el paciente pediátrico con hemofilia mejora su calidad de vida disminuyendo el número de sangrados, el número de internamientos y las faltas escolares.

**¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?**

El estudio durará 1 año y se incluirán 13 pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa.

**¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?**

Los pacientes deben tener estas características:

- Pacientes de sexo masculino,
- Diagnóstico de hemofilia A severa,
- En tratamiento con profilaxis durante 1 año ó más con cobertura por Seguro Popular
- Que acudan a seguimiento mensual en nuestro centro
- Que acepten participar
- Firma de consentimientos informados



SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
 Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
 C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
 Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
 www.hematologia-uani.com

Formato de Consentimiento Informado  
 Versión 3.0 Junio 2018



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Los niños no deberán tener ninguna de las siguientes características:

- Presencia de inhibidores (sustancia que se crea en la sangre para atacar las proteínas de factor ajeno)
- Enfermedades del riñón o hígado diagnosticadas previamente

### ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si Usted acepta que su hijo participe en este estudio de investigación su tratamiento será de acuerdo con lo recomendado para pacientes con esta enfermedad. El estudio no requiere que se modifique el tipo de medicamento que regularmente se administra a este tipo de pacientes, solo la cantidad y frecuencia de acuerdo a un esquema de tratamiento personalizado, con el objetivo de mejorar su calidad de vida.

### ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE LE VAN A REALIZAR AL PACIENTE?

Si Usted decide que su hijo participe en el proyecto de investigación, nosotros obtendremos la siguiente información y las siguientes muestras de sangre:

- Información Demográfica - Se le solicitará la siguiente información: fecha de nacimiento, género, peso.
- Información sobre la enfermedad - Revisaremos su expediente clínico para obtener información sobre el desarrollo de su enfermedad, antecedentes de hospitalizaciones, ocasiones en las que requirió tratamiento que ocasionara faltar a la escuela, así como exámenes de laboratorio iniciales que se le hayan realizado.
- Muestras Biológicas – Durante el estudio se le tomarán 4 muestras de sangre, cada una de ellas con una cantidad de 5 ml (una cucharadita o una tercera parte de cucharada sopera): una primera muestra en el momento de aplicación de una dosis profiláctica de factor VIII, la segunda a las 24 horas de la aplicación, la tercer y cuarta muestras serán obtenidas a las 48 y 72 horas posteriores a recibir el tratamiento. Esto se realiza para poder determinar cuánto tiempo mantiene su hijo un nivel útil de factor VIII en la sangre, y posteriormente mediante un análisis de como actúa el factor de forma individual en cada paciente, personalizar su tratamiento.

En cada visita valoraremos y exploraremos a su hijo. El costo de las consultas será cubierto por el seguro popular y el departamento de hematología.

### ¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para que su hijo participe, se le pedirá que acuda a la toma de muestras sanguíneas en 4 días consecutivos y posteriormente a sus citas de control. Sus responsabilidades consistirán principalmente en acudir a los días de recolección de muestras y consultas de control.

### ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

El paciente puede sentir algunas inconveniencias durante la toma de muestras. La introducción de una aguja en la vena para la obtención de sangre puede producir dolor leve, mareo o desvanecimiento durante la toma de la muestra. Puede haber una lesión pequeña y existe una remota posibilidad de infección en el sitio de la punción. Si el paciente sufre una lesión como resultado del procedimiento de toma de muestra (moretón, sangrado o infección) se proporcionará el tratamiento médico necesario en nuestro servicio.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
 Av. Francisco J. Madero s/n Col. Mitras Centro  
 C.P. 64460 Monterrey, N.L., México  
 Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
 www.hematologia-uani.com

Formato de Consentimiento Informado  
Versión 3.0 Junio 2018





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?**

En cada muestra biológica que sea tomada se realizarán pruebas de laboratorio relacionadas con la mejora del tratamiento de hemofilia A severa. Los resultados de estas pruebas se agregarán al expediente clínico del paciente ya que son resultados valiosos en la valoración de la respuesta al tratamiento de la enfermedad.

**¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?**

Su hijo no tiene que participar en este estudio de investigación si usted no lo desea. Puede continuar con sus consultas de seguimiento en el departamento de hematología y aplicarse su esquema de profilaxis habitual.

**¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?**

La participación de su hijo en este estudio no tendrá ningún costo ya que el factor VIII será cubierto por el seguro popular y la aplicación por el servicio de hematología.

**¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?**

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

**¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

**¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?**

Los investigadores estamos solicitándole permiso para almacenar las muestras biológicas en el laboratorio de hematología durante menos de 30 días para realizar las determinaciones de factor VIII de todos los pacientes al mismo tiempo. Una vez realizada la determinación de factor se desechará el sobrante de la muestra. Estas muestras no serán utilizadas en futuros estudios de investigación científica, no serán comercializadas, ni se utilizarán para generar líneas celulares permanentes o inmortales. Sus muestras estarán marcadas con una etiqueta de identificación que permitirá reconocer que su hijo fue el donador de la muestra. Es posible que se utilice información clínica de las muestras, a la cual se le eliminará la identificación personal. Esto significa que los investigadores que utilicen la información clínica no tendrán acceso a datos personales como nombre, números de identificación relacionados con el hospital (número de expediente), dirección o números de teléfono. Los investigadores podrán recibir información clínica como la edad, niveles de factor VIII en sangre u otro tipo de información relevante a la muestra, pero no recibirán información sobre la identidad de la persona.

**¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si su hijo sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar el tratamiento médico necesario, de preferencia en este hospital, donde conocemos la enfermedad y el tratamiento que está llevando su hijo, o a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
3



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L., Mexico  
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uani.com

Formato de Consentimiento Informado  
Versión 3.0 Junio 2018





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión/ enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición previa de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

**¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**

Si decide que su hijo participe en este estudio, tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

**¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?**

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige que su hijo no participe o se retire del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que su hijo tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirar a su hijo de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio

Si la participación de su hijo en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

**¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?**

Si acepta que su hijo participe en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá el nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca del paciente, tal como sus iniciales, su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. El nombre de su hijo no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de los datos personales de su hijo de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uani.com

Formato de Consentimiento Informado  
Versión 3.0 Junio 2018



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen del expediente clínico de su hijo.

La información personal acerca de la salud de su hijo y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

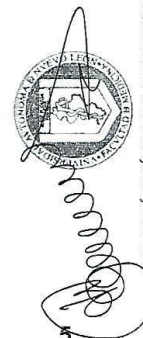
Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca del estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

**SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?**

En caso de tener alguna pregunta relacionada a los derechos de su hijo como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

**Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n  
Col. Mitrás Centro, Monterrey, Nuevo León México.  
CP 64460  
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874  
Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitrás Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
[www.hematologia-uani.com](http://www.hematologia-uani.com)

Formato de Consentimiento Informado  
Versión 3.0 Junio 2018



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**RESUMEN CONSENTIMIENTO**

**PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- La participación es completamente voluntaria.
- Confirмо que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirмо que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre la participación de mi hijo. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que los datos personales de mi hijo se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en el expediente clínico.
- Confirмо que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Sujeto de Investigación

\_\_\_\_\_  
Nombre del padre

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre de la madre

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Firma



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
 Av. Francisco I. Madero s/n Col. Miras Centro,  
 C.P. 64460 Monterrey, N.L., México  
 Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
 www.hematologia-uani.com

Formato de Consentimiento Informado  
Versión 3.0 Junio 2018





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**PRIMER TESTIGO**

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

**SEGUNDO TESTIGO**

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

**PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO**

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Minas Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L., México  
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uani.com

Formato de Consentimiento Informado  
Versión 3.0 Junio 2018

## Anexo 3.- Copia del asentimiento informado que se utilizó en el desarrollo del estudio. (Pacientes menores de 12 años)



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

### ESCRITO PARA EL ASENTIMIENTO PARA MENORES DE 12 AÑOS

#### **“Profilaxis personalizada en pacientes pediátricos mexicanos con hemofilia A severa mediante la determinación de farmacocinética del Factor VIII”**

Hola, mi nombre es Laura Villarreal Martínez y yo soy una doctora investigadora de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL, que está tratando de determinar cuanto tiempo dura el factor VIII en la sangre y como funciona en cada persona con hemofilia A para intentar mejorar el tratamiento de la enfermedad.

*El propósito de este estudio es determinar cuánto tiempo dura el factor VIII en la sangre y cómo funciona en cada persona con hemofilia A para mejorar su tratamiento e intentar disminuir el número de sangrados, el número de internamientos y las veces que requiere faltar a la escuela.*

*Se te pide participar en este estudio porque de esta forma se logrará identificar nuevas opciones de tratamiento para niños que como tú tienen esta enfermedad. Se busca también proporcionarles herramientas a los doctores que los atienden para que puedan establecer un tratamiento más efectivo de la hemofilia y con ello se les pueda brindar a los pacientes mas oportunidades de vivir con menos síntomas y complicaciones de la enfermedad.*

*Yo seré la responsable de este estudio que se llevará a cabo en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González y el cual se realizará durante 1 año.*

*¿En qué vas a participar? Para parte del tratamiento de tu enfermedad, se requiere que te tomen muestras de sangre. En este estudio solicitaremos que nos brinden una cucharadita de esas muestras durante 4 momentos: el día de aplicación de una dosis de factor VIII y en los 3 días siguientes.*

*Las muestras serán guardadas por un tiempo máximo de un mes sólo en lo que se recolectan las de todos los pacientes y así poder analizarlas al mismo tiempo. Una vez realizada la determinación de factor VIII se desechará el sobrante de la muestra. Estas muestras no serán utilizadas en futuros estudios de investigación ni se utilizarán para generar líneas celulares permanentes o inmortales.*

*A fin de mantener todo en privado, tu nombre no será utilizado en las hojas donde anotemos la información del estudio, tu nombre será reemplazado por un número de identificación.*

*Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aún cuando tu papá y mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.*

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Selbey firma del Comité



SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uanl.com

Asentimiento menores 12 años  
Versión 3.0 Junio 2018



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (✓) en el espacio de abajo que dice “Si quiero participar” y escribe tu nombre.

Si no quieres participar, pon una (✓), en el espacio de abajo que dice “No quiero estar en este estudio.

\_\_\_ No, no quiero estar en este estudio.

\_\_\_ Si, quiero estar en este estudio.

Fecha

Nombre del Niño

Edad

**Declaración de la persona que lleva a cabo la discusión del Asentimiento.**

1. He explicado todos los aspectos de la investigación al menor en la medida de su capacidad de entender.
2. He respondido a todas las preguntas del sujeto en relación con esta investigación.
3. El menor acepta participar en la investigación.
4. Creo que la participación del menor es voluntaria.
5. El Médico y el personal del estudio aceptan respetar el disentiendo físico o emocional del sujeto en cualquier momento de la investigación cuando dicho disentiendo sea relativo a algo que se hace únicamente con los fines de esta investigación.

Fecha

Firma de la persona que lleva  
Acabo el asentimiento.

Firma



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
 Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
 C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
 Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
 www.hematologia-uanel.com

Sello y firma del Comité de

Asentimiento menores 12 años  
Versión 3.0 Junio 2018



# Copia del asentimiento informado que se utilizó en el desarrollo del estudio. (Pacientes de 12 a 14 años)



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

## ESCRITO PARA EL ASENTIMIENTO PARA MENORES DE ENTRE 12 Y 14 AÑOS

### “Profilaxis personalizada en pacientes pediátricos mexicanos con hemofilia A severa mediante la determinación de farmacocinética del Factor VIII”

Hola, mi nombre es Laura Villarreal Martínez y yo soy una doctora investigadora de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL, que está tratando de determinar el tiempo útil del factor VIII en la sangre y analizar como actúa de forma individual en cada paciente con hemofilia A, para tratar de mejorar el tratamiento de la enfermedad.

*El propósito de este estudio es determinar cuánto tiempo dura el factor VIII en la sangre y cómo funciona en cada persona con hemofilia A para obtener un esquema de profilaxis individual mejorando su tratamiento y su calidad de vida disminuyendo el número de sangrados, el número de internamientos y las veces que requiere faltar a la escuela.*

*Se te pide participar en este estudio porque de esta forma se logrará identificar nuevas opciones terapéuticas para niños que como tú tienen esta enfermedad. Se busca también proporcionarles herramientas a los doctores que los atienden para que puedan establecer un tratamiento más efectivo de la hemofilia y con ello se les pueda brindar a los pacientes más oportunidades de vivir con menos síntomas y complicaciones de la enfermedad.*

*Yo seré la responsable de este estudio que se llevará a cabo en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González y el cual se realizará durante 1 año.*

*¿En qué vas a participar? Para el tratamiento de tu enfermedad, se requiere que te tomen muestras de sangre. En este estudio solicitaremos que nos brinden una cucharadita de esas muestras durante 4 momentos: el día de aplicación de una dosis de factor VIII y en los 3 días siguientes.*

*Las muestras serán guardadas por un tiempo máximo de un mes sólo en lo que se recolectan las de todos los pacientes y así poder analizarlas al mismo tiempo. Una vez realizada la determinación de factor VIII se desechará el sobrante de la muestra. Estas muestras no serán utilizadas en futuros estudios de investigación ni se utilizarán para generar líneas celulares permanentes o inmortales.*

*A fin de mantener todo en privado, tu nombre no será utilizado en las hojas donde anotemos la información del estudio, tu nombre será reemplazado por un número de identificación.*

*Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aunque tu papá y tu mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres*



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Toda la información que nos proporciones, Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados de tu estudio, sólo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (✓) en el espacio de abajo que dice "Si quiero participar" y escribe tu nombre.

Si no quieres participar, pon una (✓), en el espacio de abajo que dice "No quiero estar en este estudio."

\_\_\_ No, no quiero estar en este estudio.

\_\_\_ Si, quiero estar en este estudio.

Fecha

Nombre del Niño

Edad

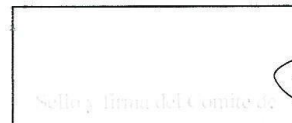
Declaración de la persona que lleva a cabo la discusión del Asentimiento.

1. He explicado todos los aspectos de la investigación al menor en la medida de su capacidad de entender.
2. He respondido a todas las preguntas del sujeto en relación con esta investigación.
3. El menor acepta participar en la investigación.
4. Creo que la participación del menor es voluntaria.
5. El Médico y el personal del estudio aceptan respetar el disentiimiento físico o emocional del sujeto en cualquier momento de la investigación cuando dicho disentiimiento sea relativo a algo que se hace únicamente con los fines de esta investigación.

Fecha

Firma de la persona que lleva  
Acabo el asentimiento.

Firma



SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
www.hematologia-uanel.com

Asentimiento menores 12 a 14 años  
Versión 3.0 Junio 2018



# Copia del consentimiento informado que se utilizó en el desarrollo del estudio. (Pacientes de 14 a 16 años)



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

## ESCRITO PARA EL ASENTIMIENTO PARA MENORES ENTRE 14-16 AÑOS

### “Profilaxis personalizada en pacientes pediátricos mexicanos con hemofilia A severa mediante la determinación de farmacocinética del Factor VIII”

*Se te pide participar en un estudio de investigación. Antes de tu permiso para ser voluntario, es importante que leas la siguiente información y hacer tantas preguntas como sea necesario para asegurarse de que entiendes lo que se te pide que hagas.*

Los investigadores de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL están haciendo un estudio de investigación donde estamos tratando determinar el tiempo útil del factor VIII en la sangre y analizar como actúa de forma individual en cada paciente con hemofilia A, con el propósito de personalizar y mejorar su esquema de tratamiento, y así, mejorar su calidad de vida disminuyendo el número de sangrados, el número de internamientos y su ausentismo escolar.

### PROCEDIMIENTOS

Los investigadores obtendremos la siguiente información y las siguientes muestras de sangre:

- Información Demográfica - Se te solicitará la siguiente información: fecha de nacimiento, género y peso.
- Información sobre la enfermedad - Revisaremos tu expediente clínico para obtener información sobre el desarrollo de tu enfermedad, antecedentes de hospitalizaciones, ocasiones en las que necesitaste tratamiento que ocasionara que faltaras a la escuela, así como exámenes de laboratorio que se te hayan realizado.
- Muestras Biológicas – Durante el estudio se te tomarán 4 muestras de sangre, cada una de ellas con una cantidad de 5 ml (una cucharadita o una tercera parte de cucharada sopera): una primera muestra en el momento de aplicación de una dosis profiláctica de factor VIII, la segunda a las 24 horas de la aplicación, la tercer y cuarta muestras serán obtenidas a las 48 y 72 horas posteriores a recibir el tratamiento.

### POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Puedes sentir algunas inconveniencias durante la toma de muestras si decides participar en este estudio. La introducción de una aguja en la vena para la obtención de sangre puede producir dolor leve, mareo o desvanecimiento durante la toma de la muestra. Puede haber una lesión pequeña y existe una remota posibilidad de infección en el sitio de la punción. Si llegaras a sufrir una lesión como resultado del procedimiento de toma de muestra (moretón, sangrado, infección) se te proporcionará el tratamiento médico necesario en nuestro servicio.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Sello y firma del Comité de Aprobación.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

### LOS BENEFICIOS POTENCIALES DE LA INVESTIGACIÓN

En cada muestra biológica que te sea tomada se realizarán pruebas de laboratorio relacionadas con la mejora del tratamiento de hemofilia A severa. Los resultados de estas pruebas se agregarán a tu expediente clínico ya que son resultados valiosos en la valoración de la respuesta al tratamiento de la enfermedad.

### ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS Y DATOS

Las muestras se almacenarán en el laboratorio de hematología durante menos de 30 días para realizar las determinaciones de factor VIII de todos los pacientes al mismo tiempo. Una vez realizada la determinación de factor se desechará el sobrante de la muestra. Estas muestras no serán utilizadas en futuros estudios de investigación científica, no serán comercializadas, ni se utilizarán para generar líneas celulares permanentes o inmortales.

Tu nombre no será utilizado en los formularios que obtengamos de ti. Estos serán reemplazados por los números de identificación compuesto por un número del estudio que se te realice. En ningún momento tu nombre se asociará con los resultados de la investigación.

*Tu (s) padre (s) han dicho que está bien para ti participar en este estudio de investigación. Tu no tiene que estar en este estudio si no quieres. Puedes cambiar de opinión en cualquier momento antes de decirle a tu mamá, papá o a el Ayudante de Investigador o Investigador.*

\_\_\_ No, no quiero estar en este estudio.

\_\_\_ Sí, quiero estar en este estudio.

_____	_____	_____
<i>Fecha</i>	<i>Nombre del Menor</i>	<i>Edad</i>

Declaración de la persona que lleva a cabo la discusión del Asentimiento.

1. He explicado todos los aspectos de la investigación al menor en la medida de su capacidad de entender.
2. He respondido a todas las preguntas del sujeto en relación con esta investigación.
3. El menor acepta participar en la investigación.
4. Creo que la participación del menor es voluntaria.
5. El Médico y el personal del estudio aceptan respetar el disentiimiento físico o emocional del sujeto en cualquier momento de la investigación cuando dicho disentiimiento sea relativo a algo que se hace únicamente con los fines de esta investigación.

_____	_____	_____
<i>Fecha</i>	<i>Firma de la persona que lleva acabo el asentimiento</i>	<i>Firma</i>



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Sello y firma del Comité de Aprobación



SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
 Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,  
 C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
 Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717  
 www.hematologia-uanel.com

Asentimiento menores 14 a 16 años  
Versión 3.0 Junio 2018

## Anexo 4.- Carta de autorización del comité de ética



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DRA. LAURA VILLARREAL MARTINEZ**

Investigador principal  
Servicio de Hematología  
Presente.-

Estimada Dra. Villarreal:

Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio Gonzalez", ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "**Profilaxis personalizada en pacientes pediátricos mexicanos con hemofilia A severa mediante la determinación farmacocinética del Factor VIII**" el cual quedó registrado con la clave **HE18-00011**, participando además la Dra. Emma Lizeth Estrada Rivera y la Dra. Marbely Quiroga Treviño como Co-Investigadores. De igual forma el siguiente documento:

- Protocolo en extenso, versión 2.0 de fecha 04 de junio del 2018.
- Formato de Consentimiento Informado, versión 3.0 de fecha 28 de junio del 2018.
- Asentimiento menores 12 años, versión 3.0 de fecha 28 de junio del 2018.
- Asentimiento menores 12-14 años, versión 3.0 de fecha 28 de junio del 2018.
- Asentimiento menores 14-16 años, versión 3.0 de fecha 28 de junio del 2018.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Ética en Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior esté debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente,  
"Alere Flammam Veritatis"  
Monterrey N L., 26 de Julio de 2018

**DR. med. JOSE GERARDO GARZA LEAL**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

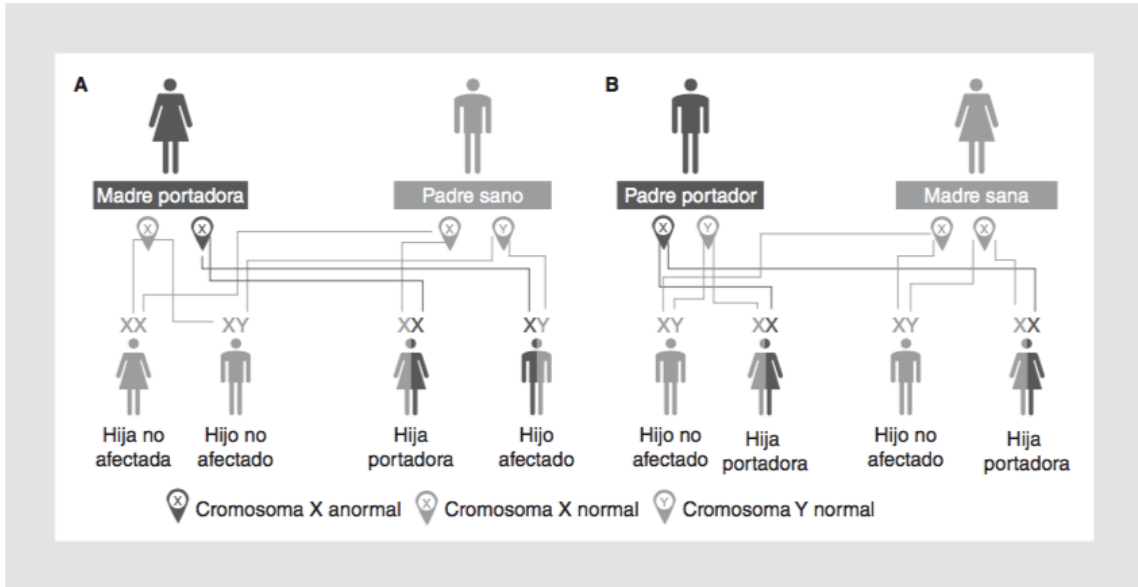
### Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



## Anexo 5: Figuras

### Figura I: Patrones de Herencia en Hemofilia



García-Chávez J, Majluf -Cruz A Hemofilia Gac Med Mex 2013; 149 (3)



## Anexo 5: Tablas

**Tabla I Comparación de regímenes profilácticos de los pacientes.**

Paciente	Profilaxis empirica			Profilaxis con farmacocinetica		
	Regimen de dosis previo	Dosis (UI/kg)	Total (semana)	Regimen de dosis posterior	Dosis (UI/kg)	Total (semana)
01	750 UI martes 1000 UI viernes	45.1	1750 UI	1000 UI martes 1000 UI viernes	51.5	2000 UI
02	250 UI martes 250 UI viernes	35.4	500 UI	500 UI martes 500 UI viernes	70.9	1000 UI
03	750 UI lunes 750 UI miércoles 500 UI viernes	70.9	2000 UI	1000 UI lunes 1000 UI miércoles 1000 UI viernes	106.3	3000 UI
04	500 UI martes 500 UI sábado	53.7	1000 UI	500 UI lunes 500 UI miércoles 500 UI viernes	80.6	1500 UI
05	500 UI lunes 250 UI jueves	30.3	750 UI	500 UI lunes 500 UI miércoles 500 UI viernes	60.7	1500 UI
06	1250 UI lunes 1250 UI miércoles 1250 UI viernes	75.6	3750 UI	1750 UI lunes 1750 UI miércoles 1750 UI viernes	105.8	5250 UI
07	1000 UI lunes 1000 UI miércoles 1000 UI viernes	61.7	3000 UI	1000 UI lunes 1000 UI miércoles 1000 UI viernes	61.7	3000 UI
08	500 UI lunes 500 UI miércoles 500 UI viernes	44.5	1500 UI	1000 UI lunes 1000 UI miércoles 1000 UI viernes	89	3000 UI
09	1000 UI lunes 1000 UI miércoles 1000 UI viernes	75.5	3000 UI	1000 UI lunes 1000 UI miércoles 1000 UI viernes	75.5	3000 UI

?

?

?

**Tabla II: Comparación de variables de calidad de vida de acuerdo a ambos regímenes profilácticos**

	Profilaxis empírica	Profilaxis con farmacocinética	Valor P
Dosis semanal	1916.66 ( $\pm$ 1125)	2611.11 ( $\pm$ 1250.69)	0.006
Dosis (UI/Kg)	54.744 ( $\pm$ 17.12)	72.288 ( $\pm$ 18.79)	0.013
Eventos hemorrágicos / mes	0.77 ( $\pm$ 1.09)	0.33 ( $\pm$ 0.70)	0.194
Tasa anual de sangrados	9.33 ( $\pm$ 13.11)	4 ( $\pm$ 8.48)	0.193
Atención hospitalaria/Año	0.222 ( $\pm$ 0.667)	0.11 ( $\pm$ 0.33)	0.655
Ausentismo escolar/Año	1.55 ( $\pm$ 3.28)	0.44 ( $\pm$ 1.33)	0.414
Puntaje HRQOL	33.38 ( $\pm$ 14.09)	20.88 ( $\pm$ 11.89)	0.080
Puntaje HJHS	1.67 ( $\pm$ 2.73)	0.66 ( $\pm$ 0.81)	0.179

**Tabla III: Costos aproximados de la terapia con profilaxis empírica y con profilaxis personalizada**

	Profilaxis empírica	Profilaxis con farmacocinética	Valor P
Costo anual por atención hospitalaria (M.N.)	1,700 ( $\pm$ 5100)	850 ( $\pm$ 2550)	0.681
Costo anual de profilaxis (M.N.)	582,777.77 ( $\pm$ 300413.37)	790,833.33 ( $\pm$ 321930.50)	0.005
Costo anual total (M.N.)	584,477.77 ( $\pm$ 300388.04)	791,683.33 ( $\pm$ 322140.04)	0.005

## CAPITULO X

### Bibliografía

1. Berntorp E, Shapiro A. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012; 379: 1447–56
2. Biss, T.T y col. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 canadian national haemophilia prophylaxis survey. *Haemophilia* 2008, 14, 923–930
3. Barnes C. Importance of Pharmacokinetics in the Management of Hemophilia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:S27–S29
4. Berntorp E, Spotts G, Patrone L, Ewenstein BM. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biologics*. 2014;8:115-27
5. Björkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia* 2003, 9, (Suppl. 1), 101–110
6. Collins P.W y col. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost* 2010, 8: 269–275.
7. Fischer K, Collins P, Björkman S. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia*. 2011;17(3):433–438.
8. Skinner MV. WFH: closing the gap: achieving optimal care. *Haemophilia*

2012; 18:1–12.<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

9. Kasper CK, Dietrich SL, Rapaport SI. Hemophilia prophylaxis with factor VIII concentrate. Arch Intern Med 1970; 125:1004–1009.
10. Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. Hemophilia A prophylaxis with factor VIII concentrate in a home-treatment program: a controlled study. Scand J Haematol Suppl 1977; 30:79–80.<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>
11. Den Uijl IE y col. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia 2011; 17:849–853.
12. Hermans C y col. European Haemophilia Therapy Standardization Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia 2011; 17:383 – 392.
13. Iannazzo y col. Cost-effectiveness analysis of pharmacokinetic-driven prophylaxis vs. standard prophylaxis in patients with severe haemophilia A.<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub> Blood Coagul Fibrinolysis. 2017 Sep; 28(6):425-430
14. Tarantino MD y col. rAHF-PFM Clinical Study Group. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. Haemophilia 2004; 10: 428–37.
15. Blanchette VS y col. rAHF-PFM Clinical Study Group. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. J Thromb Haemost 2008;



6: 1319–26.

16. Björkman S, Folkesson A, Jonsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range of 3-74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 989–98.
17. Aquino E. Personalized Prophylaxis in Hemophilia a: A Pediatric Center Experience in Mexico. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 5021.
18. Bullinger, M., y cols. Pilot testing of the Haemo-QoL quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European Countries. *Haemophilia*, 2002;8(2):47-54.
19. Bullinger, M., v. Mackensen, S. and the Haemo-QoL Group: Quality of life in Children and Families with bleeding disorders. *Journal of Pediatric Haematology and Oncology*, 2003;25(1):64-67
20. Mackensen V, Bullinger S, and the Haemo-QoL Group: Development and Testing of an Instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia (Haemo-QoL), *Haemophilia*, 2004;10(1):17-25 .
21. A. Gringeri, S. von Mackensen, G. Auerswald, M. Bullinger, R. Perez Garrido, E. Kellermann, K. Khair, H. Lenk, M. Vicariot, A. Villar and C. Wermes For The Haemo-Qol study Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries. *Haemophilia*, 2004;10(1):26–33.
22. Bullinger, M., v. Mackensen, S. Quality of life assessment in haemophilia. *Haemophilia*, 2004;10(1):9–16
23. Feldman BM, Funk S, Bergstrom B-M, Zourikian N, Hilliard P, van der Net

- J, Engelbert RHH, Petrini P, van den Berg M , Manco-Johnson M, Rivard GE, Abad A, and Blanchette VS. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: Validity of the Hemophilia Joint Health Score (HJHS). *Arthritis Care & Research* 2011;63(2):223-30.
24. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, Bradley CS, McLimont M, Manco-Johnson M, Petrini P, Van Den Berg M, Feldman BM. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia* 2006;12(5):518-525.
25. Feldman BM, Funk S, Hilliard P, Van Der Net J, Zourikian N, Berstrom B-M, Engelbert RHH, Abad A, Petrini P, Manco-Johnson M, and On behalf of the International Prophylaxis Study Group. The Haemophilia Joint Health Score (HJHS) International Validation Study. XXVIIIth International Congress of the World Federation of Hemophilia, Istanbul, Turkey. *Haemophilia* 2008;14(2):83.
26. Hilliard P, Blanchette VS, Doria A, Blanchette C, Hang M, Feldman BM. The Hemophilia Joint Health Score (HJHS) correlates highly with radiographic damage. XXVIIIth International Congress of the World Federation of Hemophilia, Istanbul, Turkey. *Haemophilia* 2008;14(2):80

**CAPITULO X**  
**RESUMEN AUTOBIOGRAFICO**

Nombre: Emma Lizeth Estrada Rivera

Candidato para el Grado de Especialidad en Hematología Pediátrica

Tesis: PROFILAXIS PERSONALIZADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON HEMOFILIA A SEVERA MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE FARMACOCINÉTICA DEL FACTOR VIII

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacida en Ciudad Juárez, Chihuahua el 20 de Junio de 1987; hija de Víctor Manuel Estrada García y Emma Rivera Méndez.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2010.

Especialización en Pediatría por la Universidad de Monterrey en 2015

Actualmente residente de Hematología del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde el año 2017.