



**UNIVERSIDAD DEL AZUAY**

Facultad de Medicina

Escuela de Medicina

**ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN  
EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR: CALIDAD DE VIDA**

Proyecto de Investigación Previo a la Obtención Del Título de Médico

**Autores:** Sr. Juan Esteban Vintimilla Andrade

Dr. Jaime M. Moreno Aguilar

Econ. Rodrigo Cueva Malo

**Director:** Dr. Jaime M. Moreno Aguilar

**Asesor:** Dr. Jaime M. Moreno Aguilar

Cuenca – Ecuador

Octubre 2013



## ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR: CALIDAD DE VIDA

### Resumen

#### Antecedentes

La enfermedad de von Willebrand (vWD) es la coagulopatía más frecuente. La prevalencia en mujeres con historia de sangrado puede ascender hasta un 15%. En el cantón Cuenca no existen registros de pacientes con vWD.

#### Objetivos:

Establecer la posibilidad de existencia clínica de la enfermedad en el cantón Cuenca y en las pacientes con alta sospecha, cuantificar su calidad de vida y compararla con los resultados de la encuesta de calidad de vida SF-12.

#### Diseño:

Observacional con encuestas administradas personalmente por una ocasión, incluyendo estudios iniciales de laboratorio, componentes descriptivos y exploratorios.

#### Contexto:

Todas las mujeres del cantón Cuenca con historia de hemorragias constituyen la población blanco.

#### Pacientes:

Ingresaron al estudio las primeras 81 mujeres entre 18-50 años, que fueron referidas por profesionales y que cumplieron con los criterios de inclusión.

#### Mediciones:

Es una muestra no probabilística, con abordaje intencional. Para la comparación de los resultados del SF-12 en el “Physical health composite score (PCS)” y “Mental health composite score (MCS)”, se utilizó el “Difference score”, (resultado diferencial). Se utilizó el test no-paramétrico de Kruskal-Wallis, para estudiar las diferencias en los resultados del PCS y MCS entre los diferentes rangos de edad. Se aplicó el rango intercuartil para observar la distribución de los resultados.

#### Resultados:

Según los resultados de la encuesta de sangrado (BS), podemos decir que el 60.49% (49 pacientes de nuestro estudio), tienen al menos una probabilidad post-test de 43% de padecer vWD. La media global del PCS de las mujeres estudiadas es de 51.20 encontrándose dentro del rango de la población general. El resultado de la MCS global es de 43.06, siendo inferior al de la población general.

#### Limitaciones:

Contar con un presupuesto limitado y la falta de exámenes confirmatorios específicos para vWD.

#### Conclusiones:

Nuestro estudio sugiere la existencia de vWD en el cantón Cuenca, en un contexto clínico y epidemiológico. Hallazgo que requiere de una confirmación por un laboratorio especializado. La calidad de vida de las pacientes con características clínica de vWD es inferior al de la población general.

**Palabras clave:** enfermedad de von Willebrand vWD, cantón Cuenca, encuesta de sangrado, Bleeding Score BS, calidad de vida, encuesta de calidad de vida SF-12, Physical health composite score PCS, Mental health composite score MCS.

## ABSTRACT

### VON WILLEBRAND AND HEMOPHILIA DISEASES STUDY, DONE AT THE CANTON OF CUENCA, ECUADOR: QUALITY OF LIFE

**Background:**

Von Willebrand disease (vWD) is the most common coagulopathy. The prevalence in women with bleeding history may rise to 15%. There are no records of patients with vWD at the Canton of Cuenca

**Objectives:**

To establish the possibility of clinical existence of the disease at the Canton of Cuenca, and in high suspicion patients; to quantify their quality of life, and to compare it with the results of the SF-12 Health survey

**Design:**

Observation surveys personally administered on one occasion, which includes initial laboratory studies, and descriptive and exploratory components.

**Context:**

The target population is constituted by all the women with bleeding history at the Canton of Cuenca.

**Patients:**

The study was applied to the first 81 women aged 18-50 years, who were referred by professionals, and who met the inclusion criteria.

**Measurements:**

This is a non-probability sample, with intentional approach. For the comparison of the SF-12 results in "Physical health composite score (PCS)" and "Mental Health composite score (MCS)", we used the "Difference score", (differential outcome). The non-parametric Kruskal-Wallis test was used to examine differences in the results of PCS and MCS among different age ranges. In order to observe the distribution of results, the Interquartile range was applied.

**Results:**

According to the bleeding survey results (BS), we can say that 60.49% (49 patients in our study), have at least one post-test probability of 43% of having vWD. The overall PCS average number of women under study was 51.20; which is within the general population range. The MCS global result is 43.06, which is lower than the one of the general population.

**Limitations:**

Having a limited budget and lack of specific confirmatory tests for vWD

**Conclusions:**

Our study suggests the existence of vWD in a clinical and epidemiological context on the Canton of Cuenca. Finding that requires a specialized laboratory confirmation. The quality of life of patients with vWD clinical characteristics is lower than one of the general population.

**Key Words:** von Willebrand Disease vWD, Canton of Cuenca, Bleeding survey, Bleeding Score BS, Quality of life, SF-12 Health survey, Physical health composite score PCS, Mental health composite score MCS.



  
Translated by,  
Lic. Lourdes Crespo

## Introducción

La enfermedad de von Willebrand (vWD) es la coagulopatía más frecuente, [1] puede afectar alrededor de 1 de cada 100 niños [2]. La prevalencia aproximada de vWD según datos de laboratorio es de 1% [1,3] y el rango de prevalencia en mujeres con menorragia puede ascender hasta un 15% [4]. La prevalencia de pacientes sintomáticos es menor. Encontrándose entre el 0,01% y el 0.1% de la población.[1,3] La vWD se caracteriza por mutaciones que provocan alteraciones en la síntesis o en la acción del factor de von Willebrand (vWF). El vWF desempeña un papel fundamental en la hemostasia primaria. Forma un puente adhesivo entre plaquetas, componentes endoteliales y subendoteliales, en los sitios de lesión endotelial. También contribuye a la formación del coagulo de fibrina, al actuar como proteína transportadora del factor VIII (Factor antihemofílico A); prolongando la vida media de dicho factor. [1]

La vWD se clasifica en tres tipos:

1. **Tipo 1**; enfermedad autosómica dominante, es la más común, representa aproximadamente el 75% de los casos. Se caracteriza por un deficiencia cuantitativa parcial del vWF; la misma esta provocada por mutaciones que inhiben el correcto ensamblaje intracelular de multímeros, siendo estos retenidos dentro de las células. [1]
2. **Tipo 2**; representa del 25% al 30% de los casos. Se caracteriza por varias anomalías cualitativas del vWF. Se divide en 4 subtipos: [1]
  - **Tipo 2A**: rasgo autosómico dominante, representa del 10% a 15% de los casos. A su vez se divide en grupo 1 (ensamblaje y secreción anormales de multímeros de vWF) y grupo 2 (susceptibilidad incrementada en la proteólisis por la metaloproteínasa ADAMTS13).
  - **Tipo 2B**: rasgo autosómico dominante, representa el 5% de los casos. Alteración en el dominio A1 de unión a la glicoproteína GP Ib plaquetaria; que genera una mayor facilidad de unión del vWF a las plaquetas. Esta unión incrementada disminuye la cantidad del vWF en la circulación y en algunos pacientes provoca trombocitopenia por incremento de la agregación plaquetaria.
  - **Tipo 2M**: rasgo autosómico dominante, poco común. Alteración que produce una unión ineficiente a la glicoproteína GP Ib plaquetaria, resultando en una pobre adhesión plaquetaria.

- **Tipo 2N:** rasgo autosómico recesivo. Alteración en el dominio D del vWF, modificando la capacidad de unión al Factor VIII. [5]
3. **Tipo 3:** rasgo autosómico recesivo. Caracterizada por una reducción marcada o ausencia del vWF. [5]

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: aparición de moretones con facilidad (sangrado cutáneo), sangrado prolongado en mucosas (encías, orofaringe, mucosa gastrointestinal, mucosa uterina), epistaxis prolongada (mayor a 10 minutos), menorragia, sangrado post extracción dentaria y sangrado post parto. El sangrado en tejidos blandos únicamente se presenta en los tipos 2N y 3; siendo la hemofilia uno de los diagnósticos diferenciales a descartar. [6]

Para el diagnóstico es importante obtener una historia clínica completa (historia personal y familiar de sangrado), medicación utilizada (sobre todo AINES) y además obtener la puntuación de sangrado (BS). [7] Dentro de los exámenes de laboratorio las pruebas recomendadas son: antígeno plasmático de vWF (vWF:Ag); actividad plasmática de vWF (actividad del cofactor ristocetina, vWF:RCo y unión al colágeno de vWF, vWF:CB); actividad del factor VIII (FVIII); distribución de multímeros de vWF utilizando electroforesis en gel y agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA). [1]

El tratamiento debe iniciarse una vez confirmado el diagnóstico y el subtipo de vWD. Dentro de las terapias actuales se encuentran: desmopresina; terapia de reemplazo con concentrado de vWF; fármacos antifibrinolíticos; terapia tópica con trombina o sellantes de fibrina y terapia a base de estrógenos. [1]

Con una población de 14,790,608 habitantes, Ecuador ha reportado 45 pacientes con enfermedad de von Willebrand (vWD) y 13 pacientes con hemorragias, incluyendo deficiencias de factores raros y desórdenes de plaquetas. [8] Según datos de la Fundación Hemofílica Ecuatoriana, FUNDHEC [9], en Cuenca no existen registros de pacientes con vWD. El Censo de Población y Vivienda de 2010 indica que el cantón Cuenca tiene 505,585 habitantes, [10] y de acuerdo a la prevalencia de vWD antes presentada, en Cuenca podrían existir aproximadamente 10.000 (diez mil) personas con vWD entre hombres y mujeres.

Una explicación plausible de este desfase, es que las sospechas diagnósticas de vWD no se han comprobado, por no existir un laboratorio de coagulación especial que permita confirmar el diagnóstico. Imposibilitando así iniciar un tratamiento óptimo en

los pacientes con alteraciones en la coagulación; comprometiendo su estado de salud, calidad de vida y manteniendo un estado de incertidumbre tanto en el paciente como en el médico.

Es complicado definir de manera precisa “calidad de vida”, se deben tomar en cuenta varios parámetros del diario vivir (satisfacción global de vida, estado de salud, vivienda, situación económica, etc.). [11] La OMS define calidad de vida como *“la percepción de un individuo de su situación de vida, puesto en un contexto de su cultura y sistemas de valores, en relación a sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones”*.

Por razones médicas se han desarrollado instrumentos validados que permiten obtener una razonable medición del estado general de salud de los pacientes. Sin embargo cada proceso patológico posee características propias, razón por la cual se han creado instrumentos específicos para cada enfermedad. Siendo la vWD un trastorno relativamente común; no existen estudios y/o instrumentos que cuantifiquen la calidad de vida de los pacientes con vWD.

En Ecuador no se han realizado estudios sobre coagulopatías o al menos no se los ha divulgado. Este es el primer estudio clínico, demográfico y socio económico en pacientes femeninas de la región con posible vWD, de acuerdo a encuestas validadas con estudios de tamizaje en coagulación y calidad de vida a mujeres con historia de sangrado.

Nuestro trabajo pretende establecer la posibilidad de existencia clínica de la enfermedad en el cantón Cuenca y en los pacientes con alta sospecha intentaremos cuantificar su calidad de vida y compararla con los resultados de la encuesta de calidad de vida SF-12.

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité en pleno de Revisión Institucional de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ), considerando que el estudio conlleva un riesgo mínimo para los sujetos de investigación, tomando en cuenta aspectos éticos, científicos y legales en Ecuador.

Antes de iniciar el reclutamiento de pacientes se ha registrado el estudio en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Identifier: NCT01589848, con fecha 30 de abril de 2012.

## **Materiales y Métodos**

### **Diseño**

El presente estudio es observacional con encuestas administradas personalmente por una ocasión, incluyendo estudios iniciales de laboratorio, componentes descriptivos y exploratorios.

### **Tiempo**

El proyecto fue aprobado en Marzo de 2012. La fase de reclutamiento de pacientes se realizó desde Marzo de 2013 hasta Junio de 2013. La tabulación de datos, análisis de los mismos y elaboración del reporte final, se realizó desde Julio de 2013 hasta Octubre de 2013.

### **Participantes**

Género elegible para el estudio: Femenino

Edades elegibles para el estudio: 18-50 años

Acepta voluntarios sanos: No

### **Criterios de inclusión**

1. Mujeres domiciliadas en las parroquias urbanas y rurales del cantón Cuenca.
2. Pacientes referidas, desde servicios de salud públicos o privados, por los profesionales que realicen la encuesta inicial para personas con historia de hemorragias. (Anexo 2)
3. Pacientes referidas que firmen el consentimiento informado. (Anexo 3)
4. Pacientes que respondan la encuesta de sangrado, BS. (Anexo 4)
5. Pacientes que respondan la encuesta de calidad de vida SF-12. (Anexo 5)
6. Pacientes que respondan la encuesta socio económica. (Anexo 6)
7. Pacientes que acepten proporcionar una muestra de sangre para los estudios de laboratorio. (Anexo 7)

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con causas orgánicas de sangrado.
2. Pacientes que tomen medicamentos que afecten el mecanismo de coagulación o el número y función plaquetaria.
3. Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

### **Diseño de Muestreo**

Todas las mujeres del cantón Cuenca con historia de hemorragias constituyeron la población blanco. Aquellas mujeres que fueron referidas por los profesionales con la encuesta inicial de sangrado, que cumplieron los criterios de inclusión y que firmaron el consentimiento informado, fueron la población accesible. La muestra la constituyeron las primeras pacientes que ingresaron al estudio, hasta completar el tamaño de la muestra proyectada (81 pacientes). Se decidió usar esta muestra no probabilística, con abordaje intencional (purposive sampling), ya que se ha reportado que este muestreo puede ser representativo de la población blanco. [12]

### **Variables**

#### **Independientes**

Característica de pacientes con historia de hemorragia según las encuestas administradas

#### **Confusoras**

Otras causas de hemorragia que no sean por coagulopatía.

#### **Dependientes**

Resultado global de la encuesta de sangrado (BS)

Resultados del cuestionario de calidad de vida (SF-12)

Dada la extensión de las variables utilizadas en este estudio, las describimos detalladamente en la sección de anexos. (Anexo 11)

Debido a que una adecuada historia de sangrado es fundamental, utilizamos los datos de la versión condensada y validada de la encuesta de sangrado (BS), en la que la sensibilidad es de 100%, la especificidad de 87%, el valor predictivo positivo 0.2 y el valor predictivo negativo 1.0. La correlación entre las versiones completa y condensada de MCMDM-1 VWD es excelente (Spearman de 0.97,  $P < 0.001$ , regresión lineal  $r^2 = 96.4$ ). La precisión inter-observador para la versión condensada es razonable (Spearman 0.72,  $P < 0.001$  y el coeficiente de correlación intra-clase 0.805,  $P < 0.001$ ). Hubo una diferencia significativa en la BS entre los subtipos de VWD, con el tipo 3 >> tipo 2 >> tipo 1 VWD (Anova  $P < 0.001$ ). [7]

Aprovecharemos los datos existentes en la literatura para un análisis Bayesiano de los datos, usando la probabilidad pre-test de 5%, que se uso para el cálculo de la muestra, según la tabla adjunta abajo. [16, 17]

**Tabla 1. Diagnóstico de vWD usando la puntuación de sangrado (BS)**

Diagnóstico de Enfermedad de von Willebrand (vWD) Usando la Puntuación de Sangrado (Bleeding Score, BS)		
Bleeding Score (BS)	Likelihood Ratio*	Probabilidad Post-test (%)
-3	0.00	0.0
-2	0.04	0.2
-1	0.10	0.5
0	0.13	0.7
1	1.60	8.0
2	2.20	10.0
3	3.00	13.0
4	16.0	43.0

Table 4. Diagnosis of vonWillebrand's Disease Using the Bleeding Score

**NOTE:** This table is based on a 5 percent pretest probability. \*—Likelihood ratio with a 95% confidence interval.

Adapted with permission from Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of Bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results for a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):771.

La encuesta de calidad de vida SF-12 (Anexo 5), es uno de los instrumentos más utilizados en evaluaciones clínicas. Permite obtener puntuaciones de las ocho dimensiones disponibles en el SF-36 (Función Física, Función Social, Rol Físico, Rol Emocional, Salud Mental, Vitalidad, Dolor Corporal y Salud General). La puntuación es resumida en “Physical health composite score (PCS)” y “Mental health composite score (MCS)”. Además es estandarizada con los valores de las normas poblacionales, es decir 50 es la media ideal de la población general, cualquier puntaje superior o inferior se pueden interpretar como mejor o peor respectivamente.

Para una mejor relación del estado de salud de las pacientes con coagulopatías, cambiamos la pregunta número 6 del cuestionario de calidad de vida SF-12. La encuesta original obtiene información sobre la limitación provocada por el dolor; nuestra encuesta obtiene información sobre la limitación provocada por el sangrado. Para obtener el puntaje correspondiente al PCS y al MCS utilizamos la versión digital gratuita de la encuesta SF-12v2. [14]

Los investigadores se guiaron con el “vWD Manual del Entrevistador” (Anexo 10), para la realización de las encuestas de manera uniforme, reduciendo al mínimo los sesgos durante la recolección de datos.

### Tamaño de la muestra

De acuerdo al Censo de 2.010 [10], en Cuenca hay 131.163 mujeres entre las edades de 18 a 50 años. Si calculamos el tamaño de la muestra con una prevalencia o probabilidad pre-test de 5%, (basándonos en el rango reportado de 5 a 15% de vWD en mujeres con menorragia), esto implica una N de 6558.15. Con el cálculo aproximado de  $1/\sqrt{N}$  se obtiene  $1 / 80.91$ . Es decir el tamaño de la muestra es de 81, con un margen de error de alrededor de 0.100.

**Tabla 2. Tamaño de la muestra según el Creative Research Systems**

Sample Size (N)	Margin of Error (Fraction)	Margin of Error (Percentage)
10	0.316	31.6
20	0.224	22.4
50	0.141	14.1
100	0.100	10.0
200	0.071	7.1
500	0.045	4.5
1000	0.032	3.2
2000	0.022	2.2
5000	0.014	1.4
10000	0.010	1.0

La tabla indica el estimado del margen de error para rangos de tamaños de la muestra desde 10 a 10,000. Aunque hay fórmulas estadísticas más exactas, para la mayor parte de casos, el abordaje  $1/\sqrt{N}$  es suficiente. [15]

### Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó con “Excel for Mac 2011 Versión 14.3.7” y el software “Stata Versión 12.1”. Según se trató de datos nominales, ordinales, discretos o continuos se usaron las tablas ó gráficos estadísticos correspondientes.

Para la comparación de los resultados en el “Physical health composite score (PCS)” y “Mental health composite score (MCS)” con los del estudio “*Health Status in Utah: The Medical Outcomes Study SF-12 (2001 Utah Health Status Survey Report)*” [13]; se utilizó el “Difference score”, (resultado diferencial), que es la diferencia entre el PCS ó MCS obtenidos y una media de estos pre-establecida por rangos de edad. En base a los puntajes obtenidos, se considera que una desviación estándar de 6.97 en PCS y de 6.24 en el MCS hacia abajo o hacia arriban son consistentes con una peor o mejor calidad de vida.

Se utilizó el test no-paramétrico de Kruskal-Wallis, extensión del Wilcoxon rank-sum test (Mann – Whitney), para estudiar las diferencias en los resultados del “Physical

health composite score (PCS)” y “Mental health composite score (MCS)” entre los diferentes rangos de edad. Además relacionamos estos resultados con los obtenidos en el estudio “*Health Status in Utah: The Medical Outcomes Study SF-12 (2001 Utah Health Status Survey Report)*”. [13] Se aplicó el rango intercuartil para observar la distribución de los resultados.

## Resultados

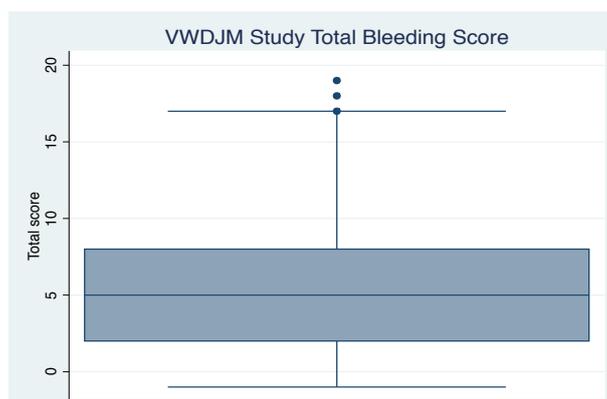
Según los resultados de la encuesta de sangrado (BS), podemos decir que el 60.49% (49 pacientes de nuestro estudio), tienen al menos una probabilidad post-test de 43% de padecer vWD. (Tabla 3) La media en nuestro estudio de la encuesta de sangrado es de cinco. (Gráfico 1)

**Tabla 3. Resultado de la encuesta de sangrado BS y diagnóstico de vWD**

Resultado de la encuesta de sangrado BS y diagnóstico de vWD			
Bleeding Score (BS)	Probabilidad post-test (%)	Número de pacientes (%)	Porcentaje acumulado (%)
-1	0.5	3 (3.70%)	
0	0.7	4 (4.94%)	
1	8.0	11 (13.58%)	39.51%
2	10.0	5 (6.17%)	
3	13.0	9 (11.11%)	
4 y más	43.0	49 (60.49%)	60.49%

Fuente: ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR

**Gráfico 1. Box plot puntaje BS**



Fuente: ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR

La mayor parte de la población de nuestro estudio es joven. En la tabla 4 se observa que el 60.49% de pacientes es menor a 35 años. (Tabla 4)

**Tabla 4. Rangos de edades**

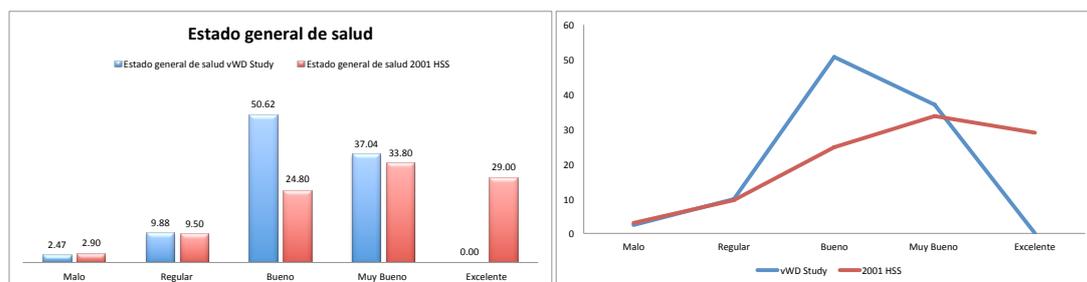
Rangos de edades			
Rangos	Frecuencia	Porcentaje	P. acumulado
18 - 24	31	38.27	38.27
25 - 34	18	22.22	60.49
35 - 44	23	28.40	88.89
45 - 50	9	11.11	100.00
Total	81	100.00	

Fuente: ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR

A continuación detallaremos los resultados más significativos de la encuesta de calidad de vida SF-12; los demás resultados se encuentran disponibles en la sección Anexos. (Anexo 12)

El estado general de salud de la mujeres estudiadas es inferior al de la población general. En el Gráfico 2 se observa esta tendencia; es llamativo que ninguna paciente considera que posee un “Excelente” estado de salud vs. el 29% de la población general.

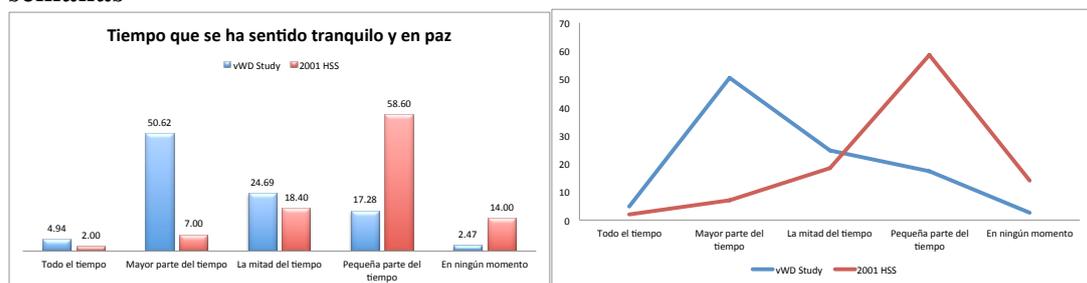
**Gráfico 2. Estado general de salud**



Fuente: ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR

Paradójicamente el porcentaje de mujeres que reportan sentirse tranquilas y en paz “La mayor parte del tiempo” y “Todo el tiempo”, es mayor que el reportado en la población general; 55.56% (45 pacientes) vs. el 9 por ciento. (Gráfico 3)

**Gráfico 3. Tiempo que se ha sentido tranquilo y en paz, durante las últimas 4 semanas**



Fuente: ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR

La media global del PCS de las mujeres estudiadas es de 51.20 encontrándose dentro del rango de la población general. En la tabla 5 y el gráfico 4, se observa que el “Difference Score”, (resultado diferencial), nunca sobrepasa el punto de corte establecido.

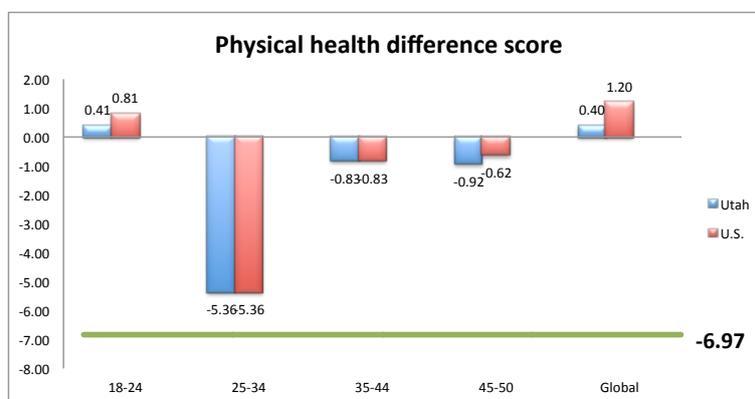
**Tabla 5. Physical health composite scale**

Rango de edad	Physical health composite scale				
	vWD study	Utah		U.S.	
	Score	Score	Dif.	Score	Dif.
18-24	53.81	53.40	+0.41	53.00	+0.81
25-34	47.94	53.30	-5.36	53.30	-5.36
35-44	51.17	52.00	-0.83	52.00	-0.83
45-50	48.78	49.70	-0.92	49.40	-0.62
Global	51.20	50.80	+0.40	50.00	+1.2

Punto de corte +/- 6.97

Fuente: ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR

**Gráfico 4. Physical health difference score**



Fuente: ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR

Por otro lado la media global del MCS es de 43.06, encontrándose por debajo del punto de corte del “Difference Score”, (resultado diferencial). El análisis por rangos de edades, revela una tendencia similar. (Tabla 6 y Gráfico 5)

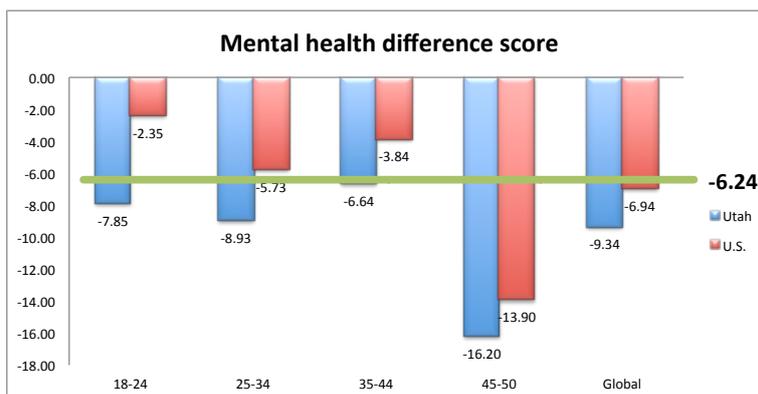
**Tabla 6. Mental health composite scale**

Rango de edad	Mental health composite scale				
	vWD study	Utah		U.S.	
	Score	Score	Dif.	Score	Dif.
18-24	43.65	51.50	<b>-7.85</b>	46.00	-2.35
25-34	43.17	52.10	<b>-8.93</b>	48.90	-5.73
35-44	44.96	51.60	<b>-6.64</b>	48.80	-3.84
45-50	36.00	52.20	<b>-16.20</b>	49.90	<b>-13.90</b>
Global	43.06	52.40	<b>-9.34</b>	50.00	<b>-6.94</b>

Punto de corte +/- 6.24

Fuente: ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR

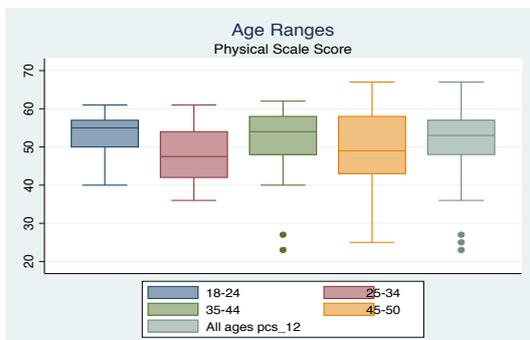
**Gráfico 5. Mental health difference score**



Fuente: ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR

En la Tabla 7 y Tabla 8 se observan los resultados de la comparación del PCS y MCS por rangos de edades mediante el test no paramétrico Kruskal-Wallis, extensión del Wilcoxon rank-sum test (Mann – Whitney).

**Gráfico 6. Box plot y Kruskal – Wallis de los PCS por rangos de edad**



**Kruskal - Wallis del PCS por rangos de edad**

Rango de edad	Número de pacientes	Rank sum
18 - 24	31	1464.50
25 - 34	18	527.00
35 - 44	23	992.00
45 - 50	9	337.50

chi - squared = 7.039 with 3 d.f.

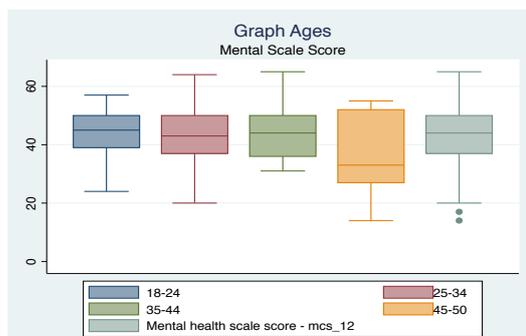
probability = 0.0707

chi - squared with ties = 7.071 with 3 d.f.

Probabilidad = 0.0697

Fuente: ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR

**Gráfico 7. Box plot y Kruskal – Wallis del MCS por rangos de edad**



**Kruskal - Wallis del MCS por rangos de edad**

Rango de edad	Número de pacientes	Rank sum
18 - 24	31	1315.50
25 - 34	18	731.00
35 - 44	23	988.00
45 - 50	9	286.50

chi - squared = 1.646 with 3 d.f.

probability = 0.6491

chi - squared with ties = 1.649 with 3 d.f.

Probabilidad = 0.6483

Fuente: ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y HEMOFILIA EN EL CANTÓN CUENCA, ECUADOR

## Discusión

La media obtenida en la encuesta de sangrado BS es de 5, al obtener un puntaje superior a 4 la probabilidad de padecer vWD es de 43%. En nuestro estudio el 60.49% de las pacientes se encuentra por encima de este punto de corte. Sin embargo es imposible confirmar el diagnóstico por la ausencia de exámenes de laboratorio específicos en la región.

El resultado de la MCS global es de 43.06 siendo inferior al de la población general. Al analizar el “Difference Score”, (resultado diferencial) por rangos de edades, se mantiene un puntaje consistente con una salud mental inferior en relación a la población general. Este hallazgo es consistente con el estado general de salud en el que ninguna paciente en el estudio reporta tener un “Excelente” estado de salud vs. el 29% de la población general. Esto se debe probablemente a la incertidumbre en la que se encuentran las pacientes al no tener un diagnóstico y por ende un tratamiento adecuado.

Algo llamativo en nuestro estudio es que una mayor proporción de mujeres reportan sentirse tranquilas y en paz con relación a la población general, 55.56 por ciento vs. el 9 por ciento. Este dato comparativo probablemente guarda relación con la diferencia en el estilo de vida de las poblaciones comparadas.

Al no obtener una  $p < 0,05$  en el análisis del test no-paramétrico de Kruskal-Wallis de los PCS y MCS por rangos de edad, no podemos asegurar que la media de estas escalas debe variar a lo largo de la vida, como lo asevera el estudio “*Health Status in Utah: The Medical Outcomes Study SF-12 (2001 Utah Health Status Survey Report)*”. Este hallazgo se debe probablemente al tamaño de la muestra.

Nuestro estudio tuvo limitantes, entre las que se deben mencionar; 1) el contar con un presupuesto limitado, 2) la falta de un laboratorio de coagulación especial, 3) el no hacer una aleatorización probabilística, 4) la falta de colaboración de los pacientes con hemofilia (se desconoce la razón), 5) la carencia de un estudio de calidad de vida en la región, imposibilitando comparar nuestros resultados con una población similar. Destacamos por tanto la importancia de realizar exámenes confirmatorios en las pacientes con alta sospecha de vWD, pudiendo así ofrecer un diagnóstico de certitud y un tratamiento adecuado; lo que implícitamente mejoraría su calidad de vida.

El estudio fue financiado por la Universidad del Azuay. Ninguno de los investigadores posee conflicto de intereses.

### Referencias Bibliográficas:

1. Rick ME, Leung LL, Tirnauer JS. Treatment of von Willebrand disease. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Consulta en Agosto 6, 2013
2. The Hemophilias – From Royal Genes to Gene Therapy. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1773-1779.
3. Von Willebrand's disease. En *Harrison's Practice.* March 2012.
4. Von Willebrand Disease in Women ACOG Committee Opinion No, 451, december 2009
5. Rick ME, Leung LL, Tirnauer JS. Classification and pathophysiology of von Willebrand disease. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Consulta en Agosto 6, 2013
6. Rick ME, Leung LL, Tirnauer JS. Clinical presentation and diagnosis of von Willebrand disease. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Consulta en Agosto 6, 2013
7. With Permission. Bowman M, Mundell G, Grabel J, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand Disease. *J Thromb Haemost.* 2008;6:2062-6
8. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2009, Population data source: World Factbook, march 2011
9. FUNDHEC, Fundación Hemofílica Ecuatoriana Núcleo del Austro, 2011
10. Estadísticas de población y vivienda del cantón Cuenca, Ecuador. Censo 2010
11. Peterman A, Rothrock N, Cella David. Evaluation of health – related quality of life. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Consulta en Agosto 10, 2013
12. Purposive sampling. Ch 8 p 155. En Portney LG, Watkins MP, *Foundations of Clinical Research.* Pearson Prentice Hall. 3rd Ed. 2009.
13. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Evidence-based diagnosis of Type 1 von Willebrand Disease: a Bayes theorem approach. *Blood.* 2008;111:3998-4003.
14. Ballas M, Kraut EH. Bleeding and Bruising: A Diagnostic Work-up. *American Family Physician.* 2008;77:1117-1124.
15. SF-12v2TM Health Survey Standard Version. Disponible en: [www.qualitymetric.com](http://www.qualitymetric.com) Consulta en Septiembre 3, 2013
16. With Permission. Sample Size: How Many Survey Participants Do I Need? Creative Research Systems 411 B Street Suite 2 Petaluma CA 94952 **Tel:** (707)

- 765-1001 Skype: "surveysystem", 2012.
17. Sanderson M, Partain K, Neerings K. Health Status in Utah: The Medical Outcomes Study SF-12 (2001 Utah Health Status Survey Report). Disponible en: <http://health.utah.gov> Consulta en Septiembre 2, 2013
  18. J. Donnelly. Guía para las campañas de identificación de hemofilia y otros trastornos de coagulación WFH 2008.
  19. J.S. Stonebraker, et al. A study of variations in the reported hemophilia. Prevalence around the world. *Hemophilia*. 2010;16 20-32.
  20. Tosseto A, Rodeghiero F, Castaman G, et.al. A quantitative analysis of Bleeding symptoms in Type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost* 2006; 4:766-73

## **Anexos**



## Anexo 1

### Carta de invitación a profesionales.

Cuenca, de 2012

Estimado Doctor:

Mucho agradeceremos a usted colaborar en el estudio de la enfermedad de von Willebrand (vWD) y hemofilia en el cantón Cuenca, Ecuador.

#### **¿Qué hacemos los médicos y odontólogos en Cuenca cuando atendemos a pacientes con sangrado anormal o excesivo, pero sin una explicación adecuada?**

El propósito del estudio es tratar de responder esta pregunta, estableciendo primero si hay mujeres con enfermedad de von Willebrand en nuestro cantón, luego si hay una asociación entre la presentación clínica es decir las características de las mujeres estudiadas y los exámenes iniciales de laboratorio y finalmente instruirnos acerca de la realidad clínica y socio económica de mujeres con vWD y de pacientes con hemofilia.

La incidencia de hemofilia A es de 1 en 10,000 niños varones nacidos vivos y la hemofilia B es de 1 en 30,000. La enfermedad de von Willebrand que es la coagulopatía más frecuente, puede afectar a 1 en 1,000 niños de ambos géneros. La prevalencia de vWD se ha reportado en 1 a 2% y el rango de prevalencia en mujeres con menorragia puede ser de 5 a 15%. Es de utilidad subrayar que la enfermedad de von Willebrand ocurre en 1 por cada 100 a 500 individuos; que estimados de datos de laboratorio sugieren una prevalencia de aproximadamente 1% y que datos basados en individuos sintomáticos, es de alrededor de 0.1% de la población global.

En el año 2013 la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) cumplirá 50 años, pero aunque la atención de los pacientes con hemofilia y vWD ha mejorado, el 75% de las víctimas que aun viven en el mundo, no tienen ningún tratamiento.

Su aporte es indispensable. Apelamos a su profesionalismo y sensibilidad social para pedirle nos refiera pacientes de género femenino que vivan en parroquias urbanas o rurales del cantón Cuenca; si su domicilio esta fuera de esta área, ellas no pueden participar en el estudio.

Su participación consiste en revisar las fichas médicas para definir historia de hemorragias de causa no explicada adecuadamente. Algunas de sus pacientes de 18 a 50 años de edad, de servicios de salud públicos y privados podrían beneficiarse. Luego usted deberá realizar la **encuesta inicial de hemorragias adjunta**, que dura aproximadamente 10 a 15 minutos, con el objetivo de que si en su buen criterio encuentra en este cuestionario, al menos una respuesta positiva para sangrado, nos refiera a la paciente para participar en el estudio. Finalmente le rogamos nos contacte a las direcciones incluidas para retirar sus encuestas iniciales debidamente llenadas y firmadas.

A continuación nosotros solicitaremos a su paciente que firme el consentimiento informado. Antes de iniciar el reclutamiento de pacientes, se ha esperado que el Comité en Pleno de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito (CBE-USFQ) apruebe este protocolo (18 de Junio, 2012), específicamente en lo que se refiere al protocolo y el formulario de consentimiento informado, considerando que este estudio conlleva un riesgo mínimo para los sujetos y tomando en cuenta aspectos éticos, científicos y legales en Ecuador e internacionalmente.

Ante uno de los miembros del equipo de investigación de la UDA, cada paciente debe firmar este consentimiento informado. Posteriormente y sin costo alguno, cada paciente responderá las encuestas posteriores y luego se someterá a los exámenes de laboratorio.

Las encuestas llenadas por usted y las referencias de sus pacientes contribuirán significativamente al entendimiento de estas coagulopatías en nuestro medio, que probablemente afectan a sus pacientes y familiares.

Si le interesaría un resumen de nuestros hallazgos, por favor déjenoslo saber incluyendo una nota al final de la encuesta de su paciente.

Muchas gracias por su colaboración y su importante aporte a este estudio.

Atentamente,

Dr. Jaime Moreno Aguilar  
Investigador Principal  
Profesor, Universidad del Azuay  
Hematología-Laboratorio  
Agustín Cueva 2-10 e Inés Salcedo  
Cuenca, Ecuador  
Celular: 097257585  
Teléfono: 2843136.  
Email: [jaime.moreno@yahoo.com](mailto:jaime.moreno@yahoo.com), [jmorenoa@uazuay.edu.ec](mailto:jmorenoa@uazuay.edu.ec)

Nota: Antes de iniciar el reclutamiento de pacientes se ha registrado el estudio en ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT01589848, con fecha 30 de abril de 2012.

Investigador principal: Dr. Jaime M. Moreno A.  
Co-investigadores: Econ. Rodrigo Cueva M., Sr. Juan E. Vintimilla A.

## Anexo 2

### Encuesta inicial de hemorragias realizada por los profesionales

<b>Universidad Del Azuay</b> <b>Decanato de Investigaciones</b> <b>Proyecto de Investigación: "Identificación de pacientes con coagulopatías y su contexto socioeconómico en la ciudad de Cuenca"</b>		
<b>Cuestionario #:</b> <input style="width: 80px;" type="text"/>		
<b>Datos de Filiación:</b> <b>Fecha:</b> _____ <b>C.I.:</b> _____ <b>Nombre:</b> _____ <b>Dirección:</b> _____ <b>Teléfono:</b> _____ <b>E-mail:</b> _____ <b>Género:</b> _____ <b>Estado Civil:</b> _____ <b>ABO/Rh:</b> _____ <b>Edad:</b> _____ <b>Lugar de Nacimiento:</b> _____ <b>Fecha de Nacimiento:</b> _____ <b>Grupo étnico:</b> _____ <b>Años de Estudio:</b> _____ <b>Trabajo:</b> _____ <b>Familiar de referencia:</b> _____ <b>Teléfono:</b> _____ <b>Referido por:</b> _____ <b>Teléfono:</b> _____ <b>E-mail:</b> _____		
<b>Confiabilidad del Informante:</b> 1 Alta <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Baja <input type="checkbox"/>		
<b>Tiene períodos (la regla) con sangrado abundante?</b> Si es así, podría tener un trastorno hemorrágico, también conocido como trastorno de sangrado. Un trastorno hemorrágico es una condición que impide la coagulación adecuada de la sangre después de una cortada o una herida. Esto significa que una persona podría seguir sangrando intensamente por un largo período de tiempo. Las mujeres tienen más probabilidades de notar los síntomas de un trastorno hemorrágico debido a sangrado abundante o anormal durante los		
<b>1) Los signos y síntomas de un trastorno hemorrágico son los siguientes:</b> Tengo períodos menstruales con sangrado abundante, si por ejemplo:		
1.1) Tengo sangrado por más de 7 días desde el momento en que comienza el sangrado hasta que se detiene por completo. 1 Siempre <input type="checkbox"/> 2 A veces <input type="checkbox"/> 3 Nunca <input type="checkbox"/>		
1.2) Tengo sangrado excesivo o abundante que limita las actividades diarias, como las tareas domésticas, el ejercicio o las actividades sociales. 1 Siempre <input type="checkbox"/> 2 A veces <input type="checkbox"/> 3 Nunca <input type="checkbox"/>		
1.3) Tengo coágulos de sangre que tienen un tamaño mayor al de una moneda de 25 centavos. 1 Siempre <input type="checkbox"/> 2 A veces <input type="checkbox"/> 3 Nunca <input type="checkbox"/>		
1.4) Debo cambiarme el tampón o la toalla higiénica, (posiblemente ambos), cada hora o más a menudo es los días de sangrado abundante. 1 Siempre <input type="checkbox"/> 2 A veces <input type="checkbox"/> 3 Nunca <input type="checkbox"/>		
1.5) Me han dicho que tengo un nivel "bajo de hierro" o he recibido tratamiento para anemia. 1 Siempre <input type="checkbox"/> 2 A veces <input type="checkbox"/> 3 Nunca <input type="checkbox"/>		

**2) He tenido episodios de hemorragia prolongados como podría ocurrir después de lo siguiente:**

2.1) Cirugía dental

1 Siempre       2 A veces       3 Nunca

2.2) Parto

1 Siempre       2 A veces       3 Nunca

2.3) Otra Cirugía

1 Siempre       2 A veces       3 Nunca

2.4) Hemorragias nasales frecuentes (de más de 10 minutos)

1 Siempre       2 A veces       3 Nunca

2.5) Hemorragias por cortadas o heridas (de más de 5 minutos)

1 Siempre       2 A veces       3 Nunca

2.6) Aparición de moretones/morados con facilidad (semanalmente, con hinchazón, y de un tamaño mayor al de una moneda de 25 centavos).

1 Siempre       2 A veces       3 Nunca

2.7) Tengo uno o más de los síntomas hemorrágicos mencionados anteriormente

1 Si       2 No

2.8) Alguien de mi familia tiene un trastorno hemorrágico, como enfermedad de von Willebrand o una deficiencia de un factor de coagulación, como hemofilia.

1 Si       2 No

Especifique cualquier planta medicinal y/o medicinas tomada en los últimos 30 días:

Nombre	Dosis	Vía	Frecuencia	Duración

Comunique a su paciente:

**Los trastornos hemorrágicos pueden tratarse. Pero primero tiene que saber si tiene uno**

**Motivos de Transferencia:**

- 1) \_\_\_\_\_
- 2) \_\_\_\_\_
- 3) \_\_\_\_\_
- 4) \_\_\_\_\_
- 5) \_\_\_\_\_

## Anexo 3

### Formulario Consentimiento Informado Universidad San Francisco de Quito Comité de Bioética Código 2012-26

#### Título de la investigación:

**“Estudio de enfermedad de von Willebrand y hemofilia en el cantón Cuenca, Ecuador”**

Versión y Fecha: Versión final Formulario USFQ, 18 de junio de 2012

Organización del investigador: Universidad del Azuay (UDA)

Nombre del investigador principal: Dr. Jaime M. Moreno A.

Co-investigadores: Econ. Rodrigo Cueva M., Sr. Juan E. Vintimilla A., Ing. Jacinto Guillén G.

Número telefónico y correo electrónico del investigador principal:

097257585 jaime.moreno@yahoo.com

#### 1. Introducción

Usted está invitado a participar en un estudio de investigación sobre enfermedad de von Willebrand y hemofilia porque nos interesa responder la pregunta: **¿Qué hacen los médicos y odontólogos en Cuenca cuando atienden a pacientes con sangrado anormal o excesivo, pero sin una explicación adecuada?**

La enfermedad de von Willebrand (vWD), que es la enfermedad con sangrado más frecuente en el mundo, puede afectar a 1 en 1,000 niños de ambos géneros. El número de pacientes de vWD en un momento determinado (prevalencia) se ha reportado en 1 a 2% y este número en mujeres con menstruaciones abundantes (menorragia) puede ser de 5 a 15%. En otras palabras, la enfermedad de von Willebrand podría ocurrir hasta en 1 por cada 100 a 500 individuos.

En el año 2011 Ecuador, con una población de 14,790,608 habitantes, ha reportado 238 pacientes con hemofilia, 45 pacientes con enfermedad de von Willebrand (vWD) y 13 pacientes con hemorragias, incluyendo deficiencias de factores raros y desórdenes de plaquetas. (Las plaquetas son células de la sangre que evitan que una persona tenga hemorragias).

El Censo de Población y Vivienda de 2010 indica que el cantón Cuenca tiene 505,585 habitantes, y de acuerdo a la prevalencia de von Willebrand presentada antes, en Cuenca pueden hallarse aproximadamente 10.000 (diez mil) personas con vWD entre hombres y mujeres por igual, y no como la hemofilia que predominantemente afecta a varones.

Su participación es una elección; tome el tiempo necesario para tomar la decisión y analícela con su familia y sus amigos. Este formulario incluye un resumen de la información que los investigadores analizarán con usted. Si usted decide participar en el estudio, usted recibirá una copia de este formulario. Por favor, haga todas las preguntas o inquietudes que tenga sobre el estudio.

## **2. ¿Por qué se está realizando este estudio de investigación?**

El propósito de este estudio es intentar responder esta pregunta de médicos y odontólogos estableciendo:

- 1.- Si hay mujeres con enfermedad de von Willebrand en el cantón Cuenca,
- 2.- Si hay una asociación entre los sujetos estudiados y los exámenes iniciales de laboratorio.
- 3.- Si hay diferencias de las características o datos de subgrupos de pacientes enroladas en relación con el score de sangrado, y
- 4.- Finalmente instruirnos acerca de la realidad clínica y socio-económica de mujeres con vWD y de pacientes con hemofilia.

Este consentimiento informado ha sido aprobado por el Comité en pleno de Revisión Institucional de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ), considerando que este estudio conlleva un riesgo mínimo para los sujetos de investigación, tomando en cuenta aspectos éticos, científicos y legales de Ecuador.

## **3. ¿Hay algún beneficio por participar en el estudio?**

Este estudio servirá para que se inicie un proceso en que los médicos y odontólogos piensen aún más en estas enfermedades y se perfeccionen las técnicas respectivas de laboratorio de coagulación especial en nuestra región para comprobar estos diagnósticos, beneficiando a otros pacientes, a mí mismo y a mis familiares, que podrían sufrir estas enfermedades.

## **4. ¿Cuántas personas participarán en el estudio?**

81 mujeres entre 18 y 50 años de edad serán estudiadas según cálculos estadísticos, para dar el poder necesario para responder la pregunta de si hay pacientes con vWD en el cantón Cuenca. El estudio se realizará aproximadamente entre julio y diciembre de 2012.

## **5. ¿En qué consiste el estudio?**

Después que mi doctor me ha hecho preguntas con la encuesta inicial de hemorragias, con el objetivo de determinar si puedo tener alguna enfermedad con riesgo de sangrado, al firmar este consentimiento informado acepto contestar a uno de los investigadores una encuesta de sangrado estandarizada internacionalmente (BS), una encuesta de calidad de vida (SF-12), una encuesta socio-económica y luego someterme a un examen de sangre en Hematología-Laboratorio.

## **6. ¿Cuánto tiempo durará mi participación en el estudio?**

Por una sola ocasión las encuestas tomarán alrededor de quince minutos cada una y la toma de muestra para exámenes de sangre diez minutos.

## **7. ¿Cuáles son los riesgos de participar en este estudio?**

En este estudio no se administrará ningún tratamiento. Usted sentirá dolor leve similar al de cualquier examen rutinario de sangre. Muy baja probabilidad de experimentar dolor serio según respuestas individuales de cada paciente. En este estudio tendré una leve incomodidad, igual que en un examen rutinario, cuando los investigadores pinchando una vena de mi brazo, por una técnica apropiada para evitar infecciones o

complicaciones, obtendrán una muestra de sangre en tres tubos de 5mL (una cucharadita) cada uno, para estudios de hematología, grupo sanguíneo, estudios de tamizaje de coagulación y de hierro, con un total de 15 ml (una cucharada sopera).

### **8. ¿La información o muestras que doy son confidenciales?**

Los datos se recolectarán con absoluta confidencialidad de pacientes referidas de centros públicos y privados del cantón Cuenca y serán almacenados en una base de datos en la Universidad del Azuay para su análisis y eventuales publicaciones.

Como paciente con hemofilia acepto contestar los mismos cuestionarios y someterme a iguales exámenes, en igualdad de condiciones, que las pacientes con posible enfermedad de von Willebrand.

Se respetará la confidencialidad de cada una de los sujetos que participan en el estudio, no se incluirán nombres ni datos que puedan identificar a los pacientes en ninguna de las eventuales publicaciones y exclusivamente los investigadores tendrán acceso a los mismos.

Su privacidad es importante para nosotros. Haremos todo lo posible para mantener en forma confidencial toda la información personal sobre usted. Para proteger su privacidad la información o muestra tendrá un código.

Solo los investigadores directamente relacionadas a la investigación sabrán su nombre. Su nombre no será mencionado en las publicaciones o reportes de la investigación. Si usted lo desea se le informará los resultados de investigación. El Comité de Bioética podrá tener acceso a los expedientes en caso de necesidad por problemas de seguridad o ética en el estudio..

El investigador me ha explicado verbalmente todos los aspectos de este estudio, y por mi parte he leído y he entendido este consentimiento informado. Sé que puedo suspender mi participación en cualquier etapa de la investigación y que no tendré ningún problema en absoluto si así lo decido. La decisión de no participar no afectará su tratamiento en caso de recibirlo.

### **9. ¿Qué otras opciones tengo?**

Usted puede decidir no participar. No hay ninguna obligación de que usted participe en el estudio. Esta es una decisión libre y voluntaria de su parte.

### **10. ¿Cuáles son los costos del estudio de investigación?**

El estudio es totalmente gratuito. Comprendo que la presente investigación prácticamente no tiene complicaciones para mi persona, que los resultados se mantendrán en reserva respetándose mi identidad, que puedo abandonar el estudio libremente y que los resultados finales serán socializados y publicados. Se subraya que se respetara mi privacidad y confidencialidad.

### **11. ¿Me pagarán por participar en el estudio?**

Usted no recibirá ningún pago por participar en este estudio.

## 12. ¿Cuáles son mis derechos como participante de este estudio?

Su participación en este estudio es voluntaria; es decir, usted puede decidir no participar. Además, si usted decide participar, puede retirarse del estudio en cualquier momento; para hacerlo debe ponerse en contacto con los investigadores mencionados en este formulario de consentimiento informado. No habrá sanciones ni pérdida de beneficios si usted decide no participar o decide retirarse del estudio antes de su conclusión.

## 13. ¿A quién debo llamar si tengo preguntas o problemas?

Si usted tiene alguna pregunta acerca del estudio, llame o envíe un mensaje de correo electrónico a:

Dr. Jaime M. Moreno A, Investigador Principal, Celular: 097257585, Email: jaime.moreno@yahoo.com o jmorenoa@uazuay.edu.ec

Si usted tiene preguntas sobre este formulario también puede contactar a Dr. William F. Waters, Presidente del Comité de Bioética de la USFQ, al teléfono 02-297-1775 o por correo electrónico a: comitebioetica@usfq.edu.ec

## 14. El consentimiento informado

Comprendo mi participación y los riesgos y beneficios de participar en este estudio de investigación. He tenido el tiempo suficiente para revisarlo y el lenguaje del consentimiento fue claro y comprensible. Todas mis preguntas como participante fueron contestadas. Acepto voluntariamente el participar en este estudio de investigación. Después de haber entendido a cabalidad toda la información oral y estar conforme con las respuestas a las preguntas que pueda tener; luego de leer cuidadosamente este documento y entenderlo en su totalidad; declaro con mi firma que lo hago libre, voluntariamente y sin ningún tipo de presión.

Firmo este consentimiento por triplicado en el lugar indicado abajo y lo devuelvo al investigador que me entregó este instrumento, recibiendo una copia del mismo.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante o representante legal

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador que obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo (si es que aplica)

\_\_\_\_\_  
Fecha

## Anexo 4

## Encuesta de sangrado (BS)

Universidad Del Azuay Decanato de Investigaciones		
BS Cuestionario de Sangrado MCMD-1		
Cuestionario #: <input type="text"/>		
Confiabilidad del Informante:		
1 Alta <input type="checkbox"/>	2 Moderada <input type="checkbox"/>	3 Baja <input type="checkbox"/>
¿Presenta sangrado o moretones hoy?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Historia personal de sangrado o moretones	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Alguna vez Dx. con trastorno de coagulación? Diagnóstico: _____	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Historia familiar de sangrado (al menos un miembro)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Si la respuesta es Si, ¿Cuál fué el diagnóstico? _____		
Pedigree:		

Toma actualmente anticonceptivos orales? Si  No

Si la respuesta es Si, nombre comercial: \_\_\_\_\_

¿Está usted embarazada? \_\_\_\_\_ Semanas de gestación \_\_\_\_\_

Especifique cualquier planta medicinal y/o medicinas tomada en los últimos 30 días (Nombre, dosis, vía, frecuencia y duración)

- 1)
- 2)
- 3)

**Sangrados nasales**

Si  No

Número de episodios/año

< 1  6 - 12   
1 - 5  > 12

Promedio de duración por episodio

< 1 minutos   
1 - 10 minutos   
> 10 minutos

Atención médica

Si  No

Consulta hoy   
Cauterización/tapón   
Antifibrinolíticos   
DDAVP   
Transfusión/Reemplazo

**Moretones**

Si  No

Localización

Sitios expuestos   
Sitios no expuestos

Tamaño promedio

< 1 cm   
1 - 5 cm   
> 5 cm

Sin trauma o trauma mínimo

Si  No

Atención médica

Si  No

Si la respuesta es Si, por favor especifique

---



---

**Sangrado por heridas menores**

Si

No

Número por año

< 1

1 – 5

6 o más

Promedio de duración por episodio

< 5 minutos

> 5 minutos

Atención médica

Si

No

Consulta solamente

Hemostasia quirúrgica

Transfusión sanguínea/DDAVP/Reemplazo

**Sangrado de la cavidad oral**

Si

No

Erupción de un diente

Encías, espontáneo

Encías, luego del cepillado

Mordidas al labio o lengua

Atención médica

Si

No

Consulta solamente

Hemostasia quirúrgica/Antifibrinolíticos

Transfusión sanguínea/DDAVP/Reemplazo

**Post-extracción dental**

Si

No

Sin sangrado en al menos 2 extracciones

No realizadas, o sin sangrado en 1 extracción

Atención médica

Si

No

Consulta solamente

Re-sutura o taponamiento

Transfusión sanguínea/DDAVP/Reemplazo

<b><u>Sangrado Gastrointestinal</u></b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Úlcera, hipertensión portal, hemorroides		<input type="checkbox"/>
Espontáneo		<input type="checkbox"/>
Cirugía/Transfusión sanguínea/DDAVP/Antifibrinolítico		<input type="checkbox"/>
<b><u>Cirugía</u></b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sin sangrado en al menos 2 cirugías	<input type="checkbox"/>	
No realizadas, o sin sangrado en 1 cirugía	<input type="checkbox"/>	
Atención médica Post-operatoria	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Consulta solamente		<input type="checkbox"/>
Hemostasia quirúrgica/Antifibrinolíticos		<input type="checkbox"/>
Transfusión sanguínea/DDAVP/Reemplazo		<input type="checkbox"/>
<b><u>Menorragia</u></b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Duración promedio de la menstruación _____ días		
Duración de menstruación abundante _____ días		
Con que frecuencia se cambia las toallas o tampones		
En días más abundantes cada _____ horas		
En días regulares cada _____ horas		
¿Qué tipo de productos femeninos utiliza? (Toallas higiénicas, tampones, productos súper absorbentes)		
<hr/>		
Atención médica	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Consulta solamente		<input type="checkbox"/>
Uso de ACO /Antifibrinolíticos		<input type="checkbox"/>
Dilatación & legrado		<input type="checkbox"/>
Terapia con hierro		<input type="checkbox"/>
Transfusión sanguínea/DDAVP/Reemplazo		<input type="checkbox"/>
Histerectomía		<input type="checkbox"/>
<b><u>Hemorragia Post-parto</u></b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sin sangrado en al menos 2 partos	<input type="checkbox"/>	
Nulípara, o sin sangrado en 1 parto	<input type="checkbox"/>	

Atención médica	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Consulta solamente		<input type="checkbox"/>
D&L/Terapia con hierro/Antifibrinolítico		<input type="checkbox"/>
Transfusión sanguínea/DDAVP/Reemplazo		<input type="checkbox"/>
Histerectomía		<input type="checkbox"/>
<b><u>Hematomas Musculares</u></b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Post-trauma, sin terapia		<input type="checkbox"/>
Espontáneos, sin terapia		<input type="checkbox"/>
Espontáneos o traumáticos que requieran DDAVP o reemplazo		<input type="checkbox"/>
Espontáneos o traumáticos que requieran intervención quirúrgica o transfusión		<input type="checkbox"/>
<b><u>Hemartrosis</u></b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Post-trauma, sin terapia		<input type="checkbox"/>
Espontáneos, sin terapia		<input type="checkbox"/>
Espontáneos o traumáticos que requieran DDAVP o reemplazo		<input type="checkbox"/>
Espontáneos o traumáticos que requieran intervención quirúrgica o transfusión		<input type="checkbox"/>
<b><u>Sangrado del Sistema Nervioso Central</u></b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Subdural, alguna intervención		<input type="checkbox"/>
Intracerebral, alguna intervención		<input type="checkbox"/>
<b><u>Otros</u></b>	<hr/>	
Atención médica	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Consulta solamente		<input type="checkbox"/>
Hemostasia quirúrgica / Antifibrinolíticos		<input type="checkbox"/>
Transfusión sanguínea/DDAVP/Reemplazo		<input type="checkbox"/>

## Anexo 5

## Encuesta de calidad de vida (SF-12)

<b>Universidad Del Azuay</b> <b>Decanato de Investigaciones</b> <b>Cuestionario de Salud SF-12</b>		
<b>Cuestionario #:</b> <input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/>		
<b>Confiabilidad del Informante:</b> 1 Alta <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2 Moderada <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> 3 Baja <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/>		
1) En general, diría usted que su estado de salud es: <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Excelente</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Bueno</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Malo</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Muy Bueno</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Regular</div> </div>		
2) ¿Se encuentra actualmente limitado/a en actividades moderadas como: empujar una mesa, cambiar de lugar una silla, tender la cama, barrer o caminar en un terreno plano? Diría usted <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Mucho</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Un Poco</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nada en absoluto</div> </div>		
3) Para subir 20 gradas, diría usted que su estado de salud actual lo limita: <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Mucho</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Un Poco</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nada en absoluto</div> </div>		
4) ¿Durante las últimas 4 semanas, ha tenido usted dificultades para realizar sus actividades <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Todo el tiempo</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> La mitad del tiempo</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> En ningún momento</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Mayor parte del tiempo</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Pequeña parte del tiempo</div> </div>		
5) ¿Durante las últimas 4 semanas, ha tenido dificultades para realizar otras actividades? <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Todo el tiempo</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> La mitad del tiempo</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> En ningún momento</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Mayor parte del tiempo</div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Pequeña parte del tiempo</div> </div>		

6) Durante las últimas 4 semanas, ¿El sangrado ha dificultado sus actividades diarias o de trabajo? Diría usted que:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Extremadamente | <input type="checkbox"/> Moderadamente | <input type="checkbox"/> Nada en absoluto |
| <input type="checkbox"/> Bastante       | <input type="checkbox"/> Un Poco       |   |

7) Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo se ha sentido con mucha energía?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Todo el tiempo         | <input type="checkbox"/> La mitad del tiempo      | <input type="checkbox"/> En ningún momento |
| <input type="checkbox"/> Mayor parte del tiempo | <input type="checkbox"/> Pequeña parte del tiempo |  |

8) Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo ha tenido usted problemas para realizar actividades diarias o de trabajo, como resultado de algún problema emocional, como sentirse deprimido o ansioso?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Todo el tiempo         | <input type="checkbox"/> La mitad del tiempo      | <input type="checkbox"/> En ningún momento |
| <input type="checkbox"/> Mayor parte del tiempo | <input type="checkbox"/> Pequeña parte del tiempo |  |

9) Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo ha tenido problemas para realizar su trabajo u otras actividades con el mismo cuidado que de costumbre?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Todo el tiempo         | <input type="checkbox"/> La mitad del tiempo      | <input type="checkbox"/> En ningún momento |
| <input type="checkbox"/> Mayor parte del tiempo | <input type="checkbox"/> Pequeña parte del tiempo |  |

10) Durante las últimas 4 semanas ¿Cuánto tiempo se ha sentido tranquilo y en paz?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Todo el tiempo         | <input type="checkbox"/> La mitad del tiempo      | <input type="checkbox"/> En ningún momento |
| <input type="checkbox"/> Mayor parte del tiempo | <input type="checkbox"/> Pequeña parte del tiempo |  |

11) Durante las últimas 4 semanas ¿Cuánto tiempo se ha sentido desanimado y triste?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Todo el tiempo         | <input type="checkbox"/> La mitad del tiempo      | <input type="checkbox"/> En ningún momento |
| <input type="checkbox"/> Mayor parte del tiempo | <input type="checkbox"/> Pequeña parte del tiempo |  |

12) ¿Durante las últimas 4 semanas su estado de salud física o emocional han interferido con sus actividades sociales, como visitar amigos, parientes, etc.? ¿Cuánto tiempo?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Todo el tiempo         | <input type="checkbox"/> La mitad del tiempo      | <input type="checkbox"/> En ningún momento |
| <input type="checkbox"/> Mayor parte del tiempo | <input type="checkbox"/> Pequeña parte del tiempo |  |

## Anexo 6

## Encuesta socio-económica

<b>Universidad del Azuay</b> <b>Decanato de Investigaciones</b> <b>Proyecto de Investigación: "Identificación de pacientes con coagulopatías y su contexto socioeconómico en la Ciudad de Cuenca"</b>												
<b>Cuestionario #:</b>												
<b>Encuesta para hogar del paciente</b>												
<b>I. Identificación general del hogar</b>												
1 Lugar de residencia familiar	1 Parroquia <input style="width: 100px;" type="text"/>											
2 Número de miembros del hogar	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>											
3 Número de hombres en el hogar	<input style="width: 20px;" type="text"/>	4 Número de mujeres en el hogar <input style="width: 20px;" type="text"/>										
<b>II. Información socio económica del paciente</b>												
5 Edad del paciente	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>											
6 Estado civil del paciente	1 Soltera <input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	2 Casada <input style="width: 20px;" type="checkbox"/> 3 Divorciada <input style="width: 20px;" type="checkbox"/>										
	4 Viuda <input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	5 Separada <input style="width: 20px;" type="checkbox"/> 6 Unión libre <input style="width: 20px;" type="checkbox"/>										
7 Condición del paciente dentro del hogar	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1 Jefe del hogar</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>2 Conyuge</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>3 Hija</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>4 Otro</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> </table>		1 Jefe del hogar	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	2 Conyuge	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	3 Hija	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	4 Otro	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>		
1 Jefe del hogar	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
2 Conyuge	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
3 Hija	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
4 Otro	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
8 Identificación étnica del paciente	1 Blanco <input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	2 Negro <input style="width: 20px;" type="checkbox"/>										
	3 Mestizo <input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	4 Indígena <input style="width: 20px;" type="checkbox"/> 5 Otro <input style="width: 20px;" type="checkbox"/>										
9 Nivel de instrucción del paciente	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1 Ninguno</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>2 Primaria</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>3 Secundaria</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>4 Superior</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> </table>		1 Ninguno	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	2 Primaria	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	3 Secundaria	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	4 Superior	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>		
1 Ninguno	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
2 Primaria	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
3 Secundaria	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
4 Superior	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
10 Principal actividad económica del paciente	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1 Ninguna</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>2 Trabajador familiar</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>3 Trabajador autónomo</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>4 Empleado</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> </table>		1 Ninguna	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	2 Trabajador familiar	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	3 Trabajador autónomo	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	4 Empleado	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>		
1 Ninguna	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
2 Trabajador familiar	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
3 Trabajador autónomo	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
4 Empleado	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
11 Nivel de ingreso mensual del paciente	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1 Menos de 564 dólares</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>2 De 564 a 1.128 dólares</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>3 De 1.129 a 2.256 dólares</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>4 Más de 2.256 dólares</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>5 Trabaja pero no tiene sueldo</td><td><input style="width: 20px;" type="checkbox"/></td></tr> </table>		1 Menos de 564 dólares	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	2 De 564 a 1.128 dólares	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	3 De 1.129 a 2.256 dólares	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	4 Más de 2.256 dólares	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>	5 Trabaja pero no tiene sueldo	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>
1 Menos de 564 dólares	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
2 De 564 a 1.128 dólares	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
3 De 1.129 a 2.256 dólares	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
4 Más de 2.256 dólares	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											
5 Trabaja pero no tiene sueldo	<input style="width: 20px;" type="checkbox"/>											



22	Edad						
23	Nivel de instrucción 1 Ninguno 2 Primaria 3 Secundaria 4 Superior 9 No corresponde -9 Se niega a responder						
24	Asiste a clases 1 Si 2 No 9 No corresponde -9 Se niega a responder						
25	El establecimiento en el que estudia es 1. Fiscal 2. Privado 9. No corresponde -9 Se niega a responder						
26	Trabaja usted 1 Si 2 No 9 No corresponde -9 Se niega a responder						
27	Tipo de actividad laboral 1 Dueña de la empresa 2 Trabajadora autónomo 3 Empleada 9 No corresponde -9 Se niega a responder						
28	Nivel de ingreso mensual 1 Menos de 564 dólares 2 De 564 a 1.128 dólares 3 De 1.129 a 2.256 dólares 4 Más de 2.256 dólares 9 No corresponde -9 Se niega a responder						
<b>Observaciones</b>							
_____							
_____							
_____							
_____							
Nombre del Encuestador				Fecha			

## Anexo 7

### Decanato de Investigaciones

#### Estudios de laboratorio

Los estudios de laboratorio se ejecutan gratuitamente a los sujetos de estudio, en Hematología-Laboratorio, de lunes a viernes, entre las 7:30 y las 10:30 A.M. Una flebotomista capacitada obtendrá sangre por venopunción, mediante técnica estándar usando aguja estéril calibre 20. Las muestras de sangre se obtendrá luego que los pacientes hayan ayunado 12 horas y reposado 30 minutos en el laboratorio. Estas muestras se analizarán el mismo día.

Antes de este examen, los pacientes tienen que haber firmado el consentimiento informado y respondido las encuestas respectivas.

En cada paciente se realizan los siguientes exámenes:

- A) Recuento, hemoglobina, hematocrito, MCV, MCHC, RDW, plaquetas, reticulocitos, frotis de sangre periférica (Hemograma de Schilling).
- B) Grupo sanguíneo: ABO y Rh
- C) PT, aPTT, fibrinógeno, TT, tiempo de sangría (TBT), retracción del coágulo.
- D) Aquellas pacientes con aTPT o TT prolongados se someterán a estudios de mezcla 50:50, mediante técnica estándar.
- E) Hierro, TIBC, IST, ferritina.

Los estudios hematológicos se realizarán usando un tubo lila con EDTA, en el contador electrónico Abacus Junior, Casa Diatron, de 18 parámetros, WBC, con fórmula diferencial de 3 partes (LYM, MID, GRA), RBC, HCT, MCV, RDW, HGB, MCH, MCHC, PLT, PCT, MPV, PDW.

Los grupos ABO y Rh se realizarán usando métodos slide estándar.

Los estudios de coagulación se realizarán en muestras de sangre obtenidas en un tubo celeste, con citrato de sodio 3.8% (1:10), en el equipo ST Art Diagnostica Stago.

Se obtiene además un tubo de tapa roja, sin anticoagulante, para estudios de hierro y retracción del coágulo.

El plasma estándar local, se lo obtuvo en la mañana de 20 de junio de 2012, de 43 personas aparentemente sanas, de ambos géneros, que no estén tomando medicinas, entre 16 y 55 años. Este pool es almacenado a -70 grados Celsius en el equipo del laboratorio de Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

## **Anexo 8**

### **Decanato de Investigaciones**

#### **Declaración financiera (Financial disclosure)**

Por recomendación del Comité de Ética de Investigación (IRB) de la Universidad de Miami, FL, USA, se indica expresamente que el investigador principal tiene acciones en Hematología-Laboratorio. Todos los integrantes del equipo de investigación saben este particular y están al corriente que Hematología-Laboratorio tiene diez años de atención al público, que ha firmado un convenio de cooperación con la Universidad del Azuay antes del inicio de este estudio y que ha iniciado el control de calidad externo a través del American College of Physicians de Estados Unidos de Norte América.

## Anexo 9

### Decanato de Investigaciones

#### Aprobación del Protocolo Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito

Quito, Ecuador  
Junio 18, 2012

Dr. Jaime M. Moreno A.  
Universidad del Azuay  
Presente  
De mis consideraciones

Estimado Dr. Moreno:

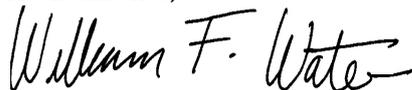
Por medio de la presente, el Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito le complace informarle que su estudio "Estudio de enfermedad de von Willebrand y hemofilia en el cantón Cuenca, Ecuador," ha sido aprobado con fecha de Junio 18, 2012, específicamente en lo que se refiere al protocolo y el formulario de consentimiento informado. El periodo de aprobación es un año.

En toda correspondencia con el Comité de Bioética, favor referirse al siguiente código de aprobación: 2012-26.

El Comité estará dispuesto a lo largo de la implementación del estudio a responder tanto a los participantes como a los investigadores en cualquier inquietud que pudiera surgir. Asimismo, es importante recordar que cualquier novedad debe ser comunicado con el Comité; específicamente cualquier evento adverso debe ser comunicado dentro de 24 horas.

El Comité de Bioética ha otorgado la presente aprobación en base a la información entregada por los solicitantes, quienes al presentarla asumen la veracidad, corrección y autoría de los documentos entregados. De igual forma, los solicitantes de la aprobación son los responsables de aplicarlos de manera correcta en la ejecución de la investigación, respetando los documentos y condiciones aprobadas por el Comité, así como la legislación vigente aplicable y los estándares nacionales e internacionales en la materia.

Atentamente,



William F. Waters, Ph.D.  
Presidente del Comité de Bioética  
Universidad San Francisco de Quito

## Anexo 10

### vWD Manual del Entrevistador

**MUY IMPORTANTE!**

*Es de vital importancia que los cuestionarios se presenten en igual forma a cada participante.*

#### **Encuestadores**

Tomemos en cuenta nuestra responsabilidad y obligaciones como encuestadores. Informémonos íntegramente de estos aspectos y firmemos individualmente un compromiso de buenas prácticas de investigación y confidencialidad al final de este documento

#### **Qué debe hacer un buen entrevistador?**

1. Hacer las preguntas con fluidez, para lo que debe conocer acerca de hemostasia, enfermedad de von Willebrand y hemofilia.
2. Disfrutar genuinamente del trato con gente diferente.
3. Saber escuchar con cuidado lo que cada participante realmente dice.
4. Un buen encuestador esta consciente que debe obtener datos de la mayor calidad.

#### **Ética profesional**

Hay que salvaguardar los derechos, seguridad y confidencialidad de los sujetos humanos que participan en este estudio. En consecuencia, por favor evite hablar con otros acerca de las respuestas.

La lectura/presentación, explicación y firma del consentimiento informado, **por triplicado**, es condición previa indispensable con cada participante.

Los encuestadores no pueden dirigir ni modificar en ninguna forma las respuestas.

Recuerde este es un trabajo al que se le ha contratado porque usted es confiable.

#### **Conducta del encuestador**

Si por cualquier motivo el sujeto participante no desea continuar en el estudio, se enfada o usa lenguaje inapropiado; usted no pierda los estribos, agradezca la participación del sujeto de investigación y no presente su opinión acerca de la situación. Agradezca y termine educadamente la entrevista.

#### **Algunas reglas:**

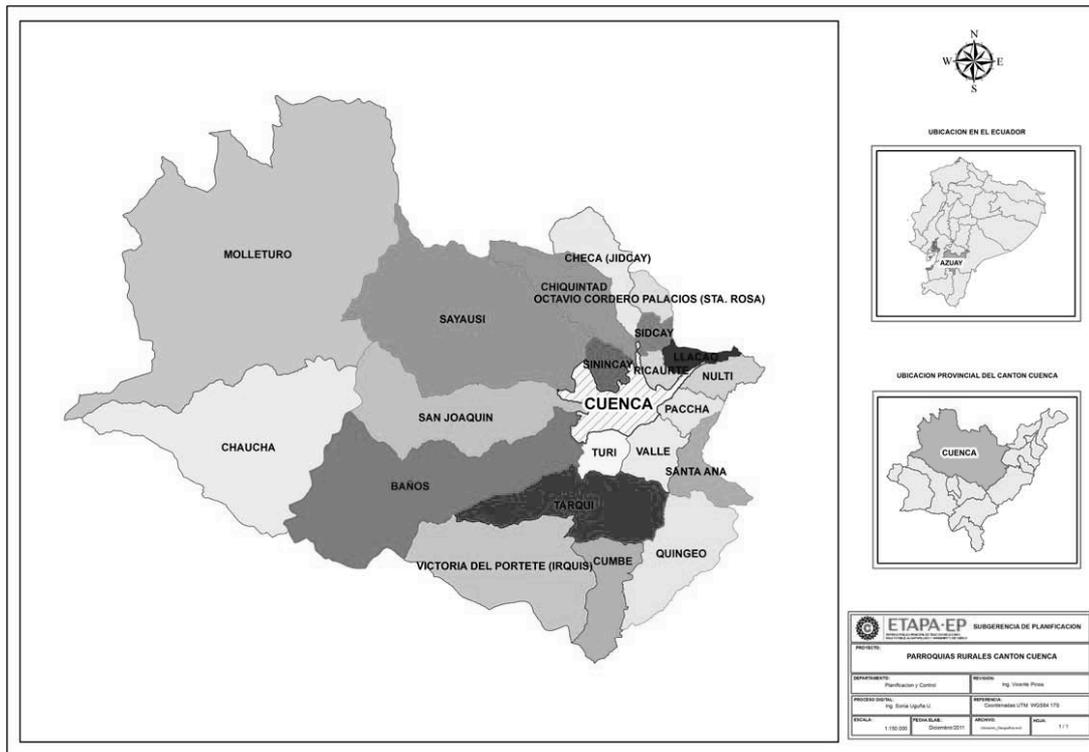
**Sea puntual.** Durante la entrevista, brinde su atención completa al sujeto de investigación. El lugar de la encuesta debes ser tranquilo y cómodo. Es importante que brinde al participante el tiempo suficiente para responder las preguntas. No fume ni masque chicle. Apague su teléfono celular e invite al participante a hacer lo mismo.

Esta encuesta con entrevista personal debería ejecutarse en una sesión, incluyendo la formalidad del Consentimiento Informado, BS, SF-12, y Socio Económica.

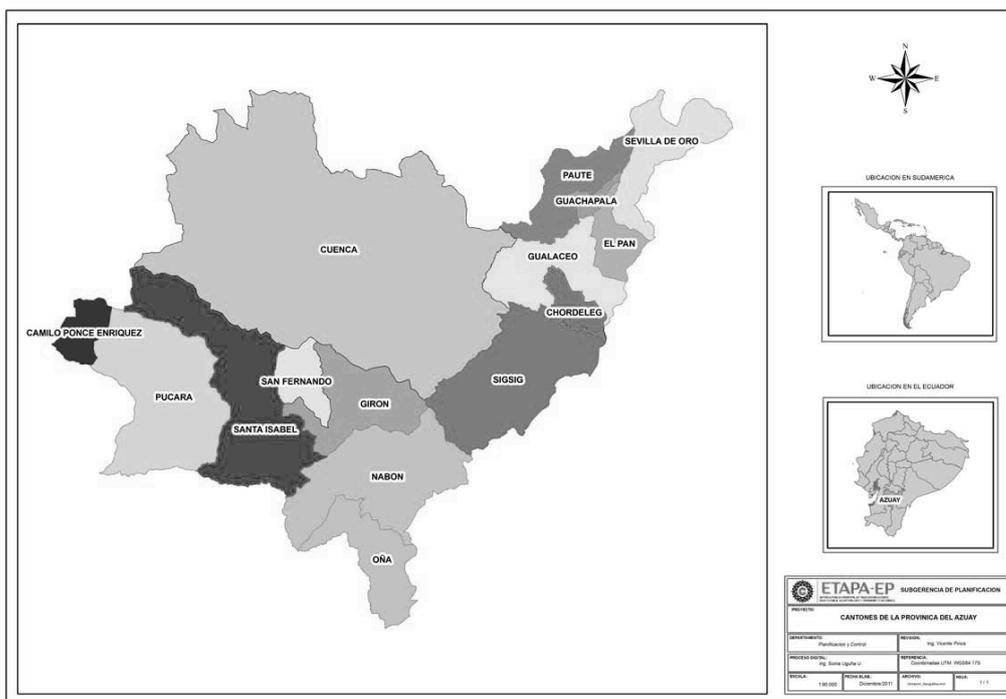
Es su responsabilidad coordinar con **Hematología-Laboratorio** para el examen de sangre, y servir de facilitador al participante a que se someta al examen.

(modificado de EU\_Interviewer Manual)  
vWD Manual del Entrevistador

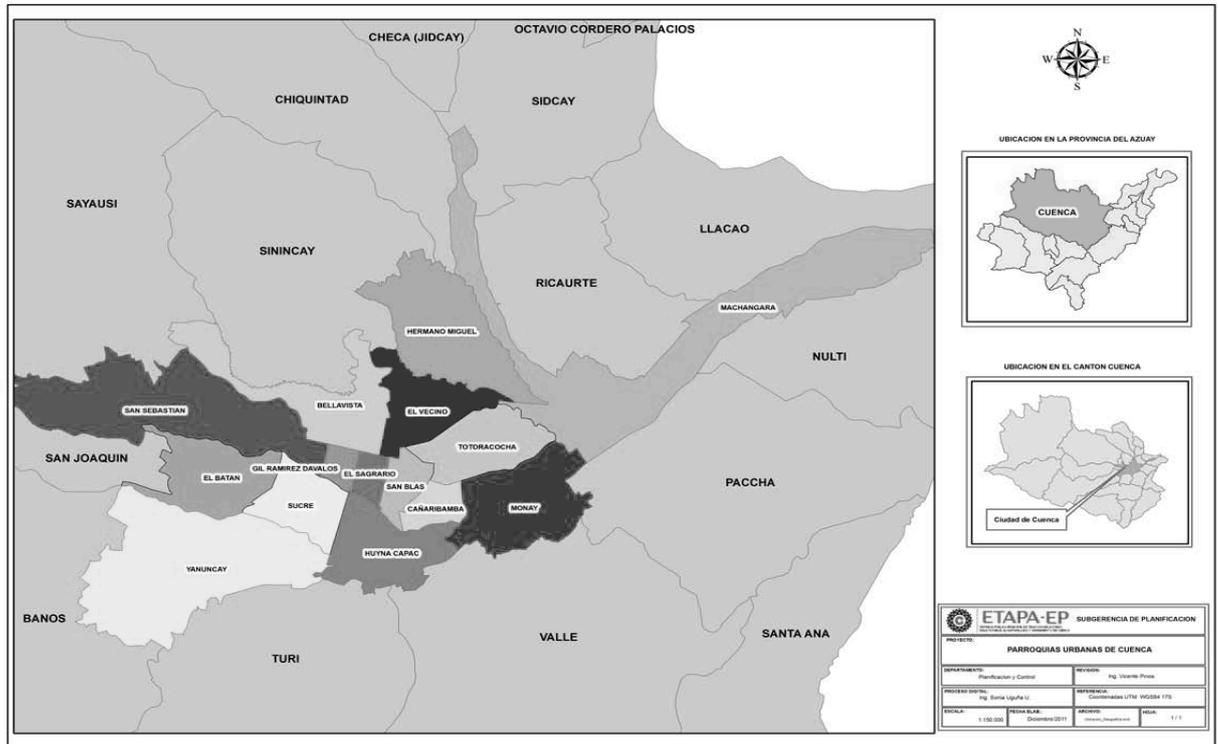
### Parroquias Rurales del Cantón Cuenca



### Cantón Cuenca / Provincia del Azuay



## Parroquias Urbanas del Cantón Cuenca



(CPV Cantón Cuenca ETAPA 2010)

### Guías para hacer la Historia Clínica de puntuación de sangrado. (BS)

La historia de sangrado es un componente esencial en el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand (vWD). Para que sea válida, la historia no debería ser un simple listado de síntomas descrito espontáneamente por el paciente o sus familiares. La historia de sangrado debería ser el resultado de un interview conducido cuidadosamente por un examinador con experticia en hemostasia, enfermedad de von Willebrand y hemofilia, que plantee preguntas críticas a los pacientes.

La ocurrencia, frecuencia, severidad y otras características inherentes de cada episodio de sangrado debería ser investigado exhaustivamente. Sin embargo, la **ausencia** de sangrado en circunstancias en las que debería presentarse, es tan importante como su presencia para establecer que el paciente estudiado pueda tener una **diátesis hemorrágica**. Es esencial que cada síntoma o su ausencia sea meticulosamente descrita y en lo posible diagnosticada positivamente. Así, el cuestionario propuesto representa una simple guía, con la meta de estandarizar el arte de la confección de la historia clínica. Sin embargo, el cuestionario no tiene la intención de exonerar al investigador de ejercitar su propio juicio de valor en interpretar la descripción del paciente, al simplemente llenar ágilmente el cuestionario basándose en la respuestas “crudas” del paciente.

*En realidad se espera más del entrevistador, quien además debería apreciar y valorar la percepción de los síntomas por parte del paciente.* Claramente es imposible reportar

vWD Manual del Entrevistador

en detalle cada síntoma, p.ej., cada episodio de epistaxis o menorragia. De modo que,

necesariamente, el encuestador debería tratar de ofrecer el cuadro clínico más preciso y significativo, describiendo el episodio promedio y su frecuencia.

Un abordaje similar se requiere al obtener la historia de sujetos control para incluirlos en algunas investigaciones en esta área. Es de crucial importancia distinguir entre **síntomas reales** en un sentido clínico, y episodios **triviales**, reportados simplemente por pacientes hiper-colaboradores. En este sentido, y con la meta de asegurar una **estandarización** adecuada, ofrecemos a continuación un punto de corte (cut-off) descriptivo, esperando aclarar cuando un episodio de sangrado en particular, podría no llegar a tener la categoría de “síntoma” con su puntuación respectiva, sino más bien un episodio “trivial”:

**Epistaxis** (sangrado nasal): Cualquier sangrado nasal, especialmente si no ocurrió solamente durante la edad pre-puberal, que no pudo ser tratada por el paciente mismo o que duren más de 5 minutos, o que necesité de atención médica. Frecuentemente sangrados que afectan la vida de los pacientes (al menos un sangrado cada semana) podrían incluirse con puntuación inclusive si no llenan los requisitos indicados antes.

**Moretón / Hematoma**: Cualquier moretón o hematoma espontáneo que mida más de 3 centímetros o considerado como desproporcionado al trauma por el investigador.

**Petequias**: Ningún otro requisito.

**Herida cutánea menor**: cualquier sangrado prolongado, que dure más de 5 minutos, producido por cortes superficiales de piel (p.ej., afeitadora, cuchillo, aguja o tijeras).

**Sangrado de encías**: Cualquier sangrado espontáneo que dure un minuto o más, y que produzca un esputo francamente sanguinolento, o cualquier sangrado profuso después de cepillado dental.

**Erupción dental**: Cualquier sangrado que requiera asistencia o supervisión por un médico o dentista.

**Mordeduras de labios, mejilla y lengua**: Cualquier sangrado que dure más de 5 minutos o que se asocie con hinchazón de la lengua o de la boca.

**Hematemesis** (vómito con sangre), **melena** (deposición fétida, negra, con sangre digerida) y **hematoquezia** (presencia de sangre roja, rutilante, en las heces): Ningún otro requisito.

**Extracción dental**: Cualquier sangrado que ocurra después de salir del consultorio del dentista, o sangrado prolongado en el consultorio dental que produzca demora en el procedimiento.

**Sangrado quirúrgico**: Cualquier sangrado en la cirugía, estimado como prolongado o fuera de lo normal por el cirujano, o que produzca una demora en el alta del paciente, o que requiera de algún tratamiento de soporte.

**Menorragia** (sangrado menstrual con flujo excesivo): Vea el cuestionario

**Hemorragia pos-parto**: Como en cirugía

**Antifibrinolíticos**: que haya necesitado medicamentos tipo Amicar (Acido aminocaproico), o Acido tranexámico.

**Transfusión**: de glóbulos rojos, plaquetas, plasma fresco congelado, crioprecipitado.

**Reemplazo**: concentrados de factor VIII (reemplazo de factor von Willebrand: vWF), DDAVP (Desmopresina)

vWD Manual del Entrevistador

***Para cada síntoma trate de llenar el cuestionario, resumiéndolo, y basándose en la presentación promedio, la más frecuente. Por favor tome nota que el cuestionario presente pertenece y se administra a sujetos investigados, antes que se haya hecho un diagnóstico definitivo de enfermedad de von Willebrand (vWD). Hay otro cuestionario para pacientes con diagnóstico establecido de vWD.***

**Medicinas que pueden asociarse con sangrado:**

- Aspirina, ácido acetil salicílico.
- Antiinflamatorios (AINES): ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, naproxeno, piroxicam, ketorolaco, tramadol, ácido mefenámico, metamizol (novalgina).
- Warfarina, coumadin.
- Heparina, heparinas de bajo peso molecular
- Antiplaquetarios: clopidogrel, dipyridamol, antagonistas GP IIa/IIIb: abciximab
- SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor): antidepresivos tales como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, venlafaxina,
- Antibióticos por vía oral.
- Alcohol
- Productos naturales/hierbas: vitamina E, aceite de pescado o suplementos con concentrados de ácidos grasos omega 3, ginkgo biloba, ajo, bilberry, ginger, dong quai, feverfew, ginseng asiático, ginseng americano, ginseng siberiano, tumeric, meadowsweet, sauce, hierbas que contengan coumarin, motherwort, manzanilla, horse chestnut, red clover, fenugreek.

(PIER y Harrison's Practice)

**Guías para aplicar el Cuestionario de Sangrado (BS Scoring Tips)  
(Score/Scoring = Puntuación)**

- cuando se está aplicando el cuestionario, la expresión verbal para cada síntoma debería ser “¿Alguna vez ha tenido un problema con sangrado nasal(epistaxis) / moretones / sangrado por heridas menores...?”
- un score para “consulta” se reporta si el paciente ALGUNA VEZ ha hablado a un profesional médico (doctor, enfermera, dentista) acerca del síntoma específico.
- preste atención a “o” e “y” cuando scoring sangrado nasal (epistaxis), sangrado cutáneo (de piel) y de heridas menores.
- la máxima puntuación (score) para cualquier síntoma dado es 4 (con excepción de 3 para sangrado GI (gastro intestinal), y 2 para moretones). La puntuación/score para cada síntoma NO se acumula si hay varios eventos, p.ej.,

## vWD Manual del Entrevistador

- tres sangrados nasales cada uno de los cuales necesitó de cauterización, tendrá un score de 3 para esa categoría, no una puntuación de 9 (3x3).
- ponga la peor puntuación (worst case) para cada síntoma – p.ej., si la mayor parte de epistaxis duran sólo 5 minutos, pero un sangrado nasal necesitó de cauterización, ese score será de 3 para esa categoría.
- si hubiese una explicación para un síntoma (p.ej., fibromas como causa de menorragia (sangrado vaginal abundante)), entonces no ponga puntuación (do not score)
- algunos casos requerirán de juicio subjetivo.

**Scoring Key: Unos pocos pequeños cambios en la descripción verbal del BS original (MCMDM-1) se indican abajo. Para tooth extraction (extracción dental) y cirugía un score de 1 era antes para “Referido en <25% de los casos” y un score de 2 era antes para “Referido en >25% de los casos”. Para la categoría de menorragia nosotros añadimos terapia de ablación (que no se incluía en el original) al mismo nivel que curetaje (D&C) y terapia con hierro.**

## vWD Manual del Entrevistador

**Scoring Key**

Symptom	Score					
	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	--	No or trivial (less than 5)	> 5 or more than 10'	Consultation only	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Cutaneous	--	No or trivial (< 1cm)	> 1 cm and no trauma	Consultation only	--	--
Bleeding from minor wounds	--	No or trivial (less than 5)	> 5 or more than 5'	Consultation only	Surgical hemostasis	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Oral cavity	--	No	Referred at least one	Consultation only	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Gastrointestinal bleeding	--	No	Associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia	Spontaneous	Surgical hemostasis, blood transfusion, replacement therapy, desmopressin, antifibrinolytic	--
Tooth extraction	No bleeding in at least 2 extractions	None done or no bleeding in 1 extraction	Reported, no consultation	Consultation only	Resuturing or packing	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Surgery	No bleeding in at least 2 surgeries	None done or no bleeding in 1 surgery	Reported, no consultation	Consultation only	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	--	No	Consultation only	Antifibrinolytics, pill use	Dilation & curettage, iron therapy, ablation	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin or hysterectomy
Postpartum hemorrhage	No bleeding in at least 2 deliveries	None done or no bleeding in 1 surgery	Consultation only	Dilation & curettage, iron therapy, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin	Hysterectomy
Muscle hematomas	--	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	--	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Central nervous system bleeding	--	Never	--	--	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention

### Cuestionario de Salud SF-12

#### Concepto medido

Este instrumento proporciona un perfil del estado de salud y es una de las escalas genéricas más utilizadas en la evaluación de los resultados clínicos, siendo aplicable tanto para la población general como para pacientes con una edad mínima de 14 años y tanto en estudios descriptivos como de evaluación.

#### Administración

Se trata de un cuestionario auto-administrado, aunque también se ha utilizado administrado mediante un entrevistador en entrevista personal, telefónica o mediante soporte informático. El tiempo de cumplimentación es de < 2 minutos.

El SF-12 ha demostrado ser una alternativa útil cuando el tamaño de muestra es elevado (**500 individuos o más**) debido a la pérdida de precisión con respecto al SF-36.

#### Dimensiones e ítems

Consta de 12 ítems provenientes de las 8 dimensiones del SF-36 Función Física (2), Función Social (1), Rol físico (2), Rol Emocional (2), Salud mental (2), Vitalidad (1), Dolor corporal (1), Salud General (1). Las opciones de respuesta forman escalas de tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia. El número de opciones de respuesta oscila entre tres y seis, dependiendo del ítem.

- 6. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
Se sintió calmado y tranquilo? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Tuvo mucha energía? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Se sintió desanimado y deprimido? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

(Versión española del Cuestionario de Salud SF-12 adaptada por J. Alonso y cols.)

vWD Manual del Entrevistador

### **Cuestionario Socioeconómico**

El cuestionario socioeconómico es un instrumento que permite conocer cuál es la situación socioeconómica del paciente y el de su entorno familiar (hogar). Está estructurado por tres segmentos:

El **primero** tiene que ver con la *identificación general del hogar*, referido a la parroquia de residencia de la familia del paciente, el número de miembros de la familia y su respectivo desglose estratificado por sexo.

El **segundo** segmento contiene la *información socioeconómica del paciente sujeto de investigación*, referido a la edad, estado civil, condición dentro del hogar, identificación étnica, nivel de instrucción, principal actividad económica, y su nivel de ingreso mensual; cada uno de los ítems de este segmento presenta varias alternativas, debiendo ser registrada por el encuestador solamente una de ellas.

El **tercer** segmento contiene la *información socioeconómica del hogar del paciente*, expresada en *siete ítems* diferentes, que tienen que ver con:

La condición de propiedad de la vivienda, aquí el encuestador deberá registrar una de las cuatro alternativas presentadas.

Principal material de construcción, aquí el encuestador deberá registrar solo la alternativa que haga referencia al material más utilizado en la estructura de la vivienda. Principal material de la cubierta de la vivienda, de la misma manera se deberá registrar la alternativa que indica el material más utilizado en su construcción.

Principal material del piso de la vivienda, se registrará la alternativa que hace referencia al tipo de material más utilizado.

La disponibilidad de agua, aquí se deberá registrar la alternativa que especifique la forma de cómo la vivienda se provee de agua para su consumo interno; evacuación de aguas servidas, se deberá registrar una de las tres alternativas presentadas. Aprovechamiento de energía eléctrica, se deberá registrar una de las alternativas presentadas. Disponibilidad de telefonía en la vivienda, aquí se puede registrar más de una alternativa dependiendo de la disponibilidad telefónica. Recolección de basura, se debe escoger la alternativa que corresponda.

Relación de parentesco del paciente con el jefe del hogar, se debe registrar la relación de parentesco del paciente con el jefe del hogar en la columna correspondiente; las preguntas de la 22 a la 28 se refiere a la situación del jefe del hogar en lo referente a la edad, nivel de instrucción, asistencia a clase, tipo de establecimiento en el que estudia en caso de hacerlo, condición de ocupación, tipo de actividad laboral, y nivel de ingreso mensual; en cada una de estas preguntas se debe registrar la alternativa correspondiente.

## Anexo 11

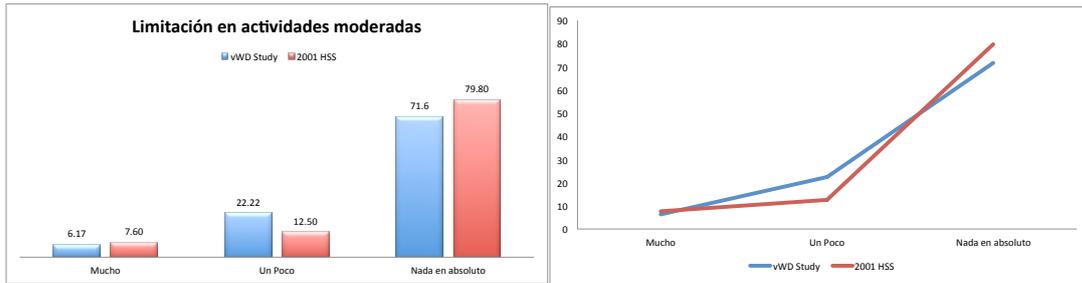
### Operacionalización de variables – SF12

Variable Name	Variable Label	Tipo de variable	Escala	Code	Value Label
id	Identification number	Numérica	Cuantitativa	1-90	Record in order
health	Health status	Catagórica	Ordinal	1 2 3 4 5	Excellent Very good Good Fair Bad
limited	Moderate activities limitation	Catagórica	Ordinal	1 2 3	A lot Little Not at all
stairs	To climb 20 stairs, does your health status limits you	Catagórica	Ordinal	1 2 3	A lot Little Not at all
reg_act	4 weeks limitation on your regular activities?	Catagórica	Ordinal	1 2 3 4 5	All the time Most of the time Half of the time Small part of the time None
oth_act	4 weeks limitation on other activities?	Catagórica	Ordinal	1 2 3 4 5	All the time Most of the time Half of the time Small part of the time None
bleed	4 weeks bleeding has limited daily activities?	Catagórica	Ordinal	1 2 3 4 5	Extremely A lot Moderately A little Not at all
energy	4 weeks how long have you had a lot of energy?	Catagórica	Ordinal	1 2 3 4 5	All the time Most of the time Half of the time Small part of the time None
emotion	4 weeks how long have you had difficulty to perform daily activities due to emotional problems?	Catagórica	Ordinal	1 2 3 4 5	All the time Most of the time Half of the time Small part of the time None
careful	4 weeks how long have you had difficulty to perform daily activities as carefully as usually?	Catagórica	Ordinal	1 2 3 4 5	All the time Most of the time Half of the time Small part of the time None
peace	4 weeks how long have you felt tranquil and in peace?	Catagórica	Ordinal	1 2 3 4 5	All the time Most of the time Half of the time Small part of the time None

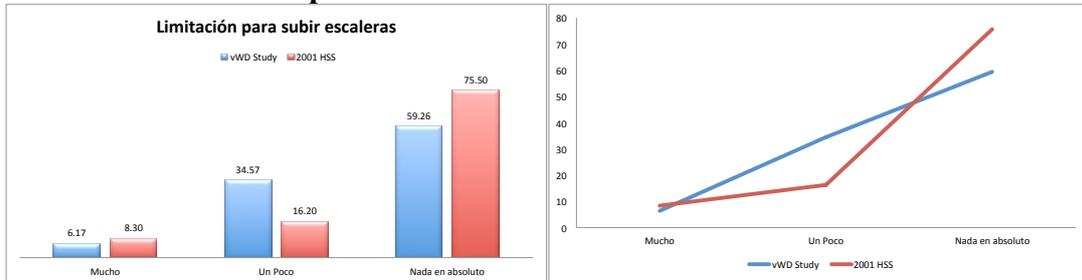
sad	4 weeks how long have you felt discouraged and sad?	Categórica	Ordinal	1 2 3 4 5	All the time Most of the time Half of the time Small part of the time None
social	4 weeks your physical or emotional health has interfered with your social activities? How long?	Categórica	Ordinal	1 2 3 4 5	All the time Most of the time Half of the time Small part of the time None
age_cont	Ages continuos variables	Numérica	Discreta	Number	18-50
age_rang	SF-12 age ranges	Categórica	Ordinal	1 2 3 4	18-24 25-34 35-44 45-50
pcs_12	Physical health composite scale score	Numérica	Continuas	Number	0-70
mcs_12	Mental health composite scale score	Numérica	Continua	Number	0-70

## Anexo 12

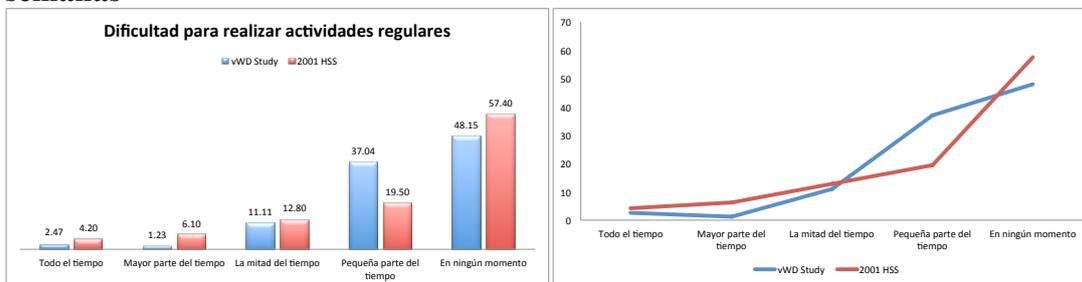
### Gráfico 8. Limitación en actividades moderadas



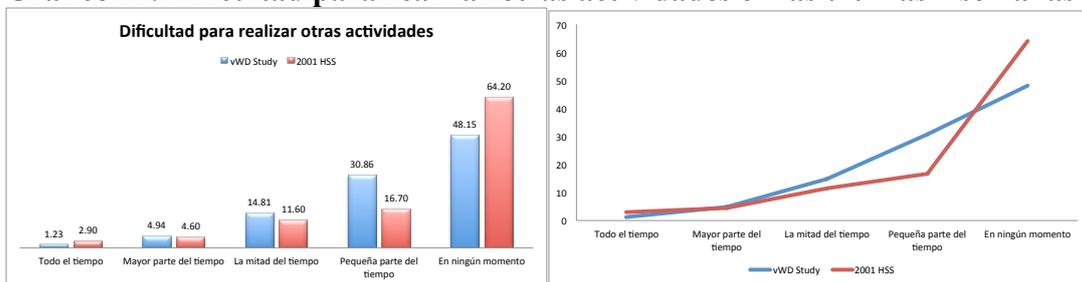
### Gráfico 9. Limitación para subir escaleras



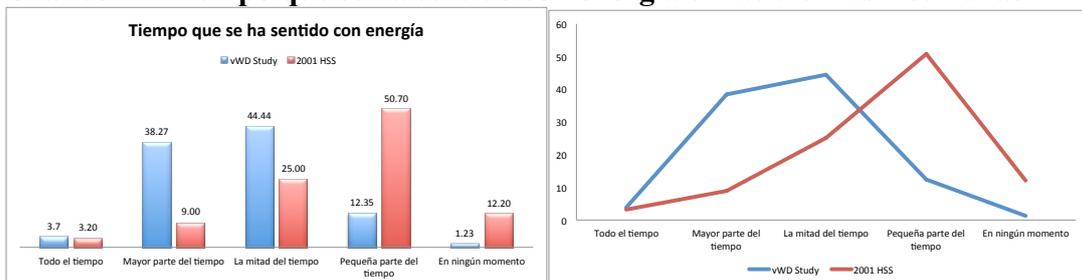
### Gráfico 10. Dificultad para realizar actividades regulares en las últimas 4 semanas



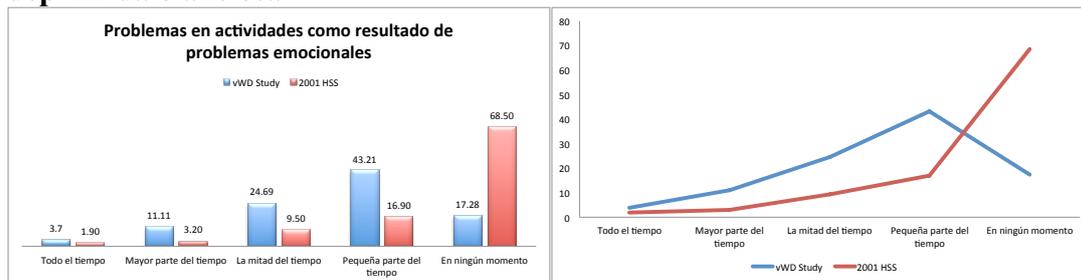
### Gráfico 11. Dificultad para realizar otras actividades en las últimas 4 semanas



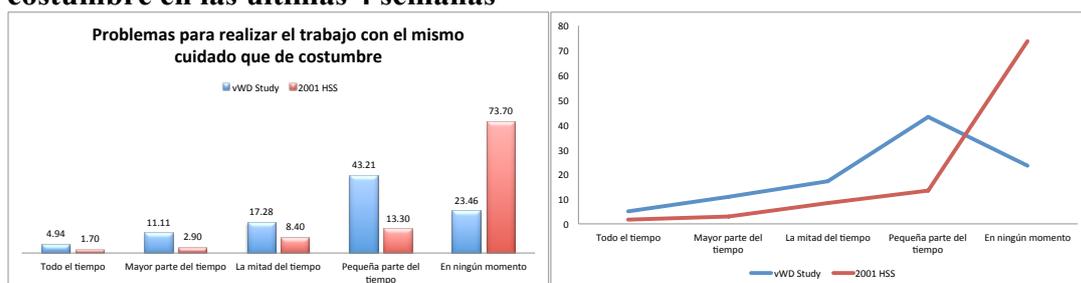
### Gráfico 12. Tiempo que se ha sentido con energía en las últimas 4 semanas



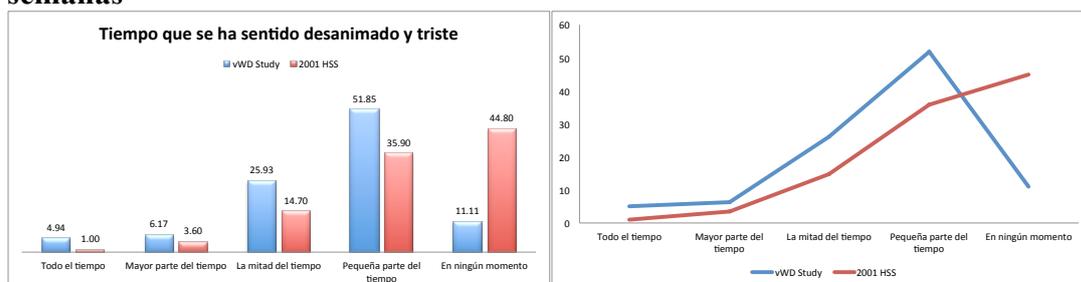
**Gráfico 13. Problemas para realizar actividades diarias o de trabajo durante las últimas 4 semanas, como resultado de algún problema emocional, como sentirse deprimida o ansiosa**



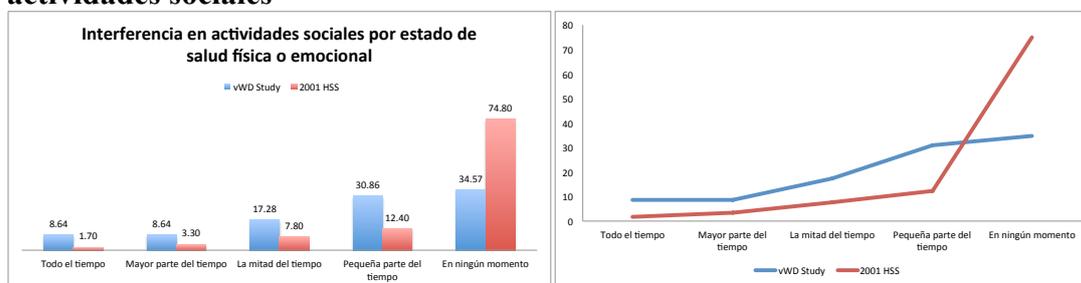
**Gráfico 14. Problemas para realizar el trabajo con el mismo cuidado que de costumbre en las últimas 4 semanas**



**Gráfico 15. Tiempo que se ha sentido desanimado y triste en las últimas 4 semanas**



**Gráfico 16. Tiempo en que la salud física o emocional ha interferido con las actividades sociales**





**Anexo 14****Abreviaturas**

**ADAMTS13** – A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13

**AINES** – Anti-Inflamatorio No Esteroide

**BS** – Bleeding Score, encuesta de sangrado

**Factor VIII** – Factor antihemofílico A

**FUNDHEC** – Fundación Hemofílica Ecuatoriana,

**FVIII** – actividad del factor VIII

**MCS** – Mental health composite score

**OMS** – Organización Mundial de la Salud

**PCS** – Physical health composite score

**RIPA** – Ristocetin-induced platelet aggregation, agregación plaquetaria inducida por ristocetina

**SF-12** – Short Form Health Survey, encuesta de calidad de vida

**USFQ** – Universidad San Francisco de Quito

**vWD** – von Willebrand Disease, enfermedad de von Willebrand

**vWF** – von Willebrand Factor, factor de von Willebrand

**vWF:Ag** – Plasma vWF Antigen, antígeno plasmático de vWF

**vWF:CB** – vWF Collagen Binding, unión al colágeno de vWF,

**vWF:RCo** – Ristocetin Cofactor activity, actividad del cofactor ristocetina