

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

"CINETICA DE INHIBIDORES DE LOS FACTORES VIII Y IX: RELACION CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y CON MARCADORES GENETICOS DE PREDISPOSICION EN PACIENTES MEXICANOS CON HEMOFILIA A Y B"

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dra. en C. ANA REBECA JALOMA CRUZ

**Trabajo de Doctorado en Genética Humana
M. en Química Clínica HILDA LUNA ZÁIZAR**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN GENETICA HUMANA
Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de
Guadalajara**

COLABORADORES del GRUPO:

Dra. en C. CLAUDIA PATRICIA BELTRÁN MIRANDA, Asistente de proyecto como post-doctorante, CIBO, IMSS.

M. en C. JOHANNA MILENA MANTILLA CAPACHO, Programa de Doctorado en Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara.

Q.F.B. JOSÉ DE JESÚS LÓPEZ JIMÉNEZ, Programa de Doctorado en Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara.

Q.F.B. IVETTE TORRES CORREA, Programa de Maestría en Química Clínica del Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara.

Dra. Amparo Esparza Flores, Asesor Médico. Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría, Centro Médico de Occidente, IMSS.

Dra. Lilia Beatriz Aguilar López. Asesor Médico. Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades, Centro Médico de Occidente, IMSS.

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZA EL PROYECTO:

**División de Genética
Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS.
Sierra Mojada 800, Col. Independencia C.P. 44340
Tel. (33) 3668-3000 ext. 31929 Fax. (33) 3618-1756**

Resumen del proyecto

“Cinética de inhibidores de los factores VIII y IX: Relación con la respuesta al tratamiento y con marcadores genéticos de predisposición en pacientes mexicanos con hemofilia A y B”

Introducción. Entre 3% – 30% de los pacientes con hemofilia, predominantemente en la hemofilia clásica o tipo A, con severidad grave, se observa el desarrollo de aloanticuerpos inhibidores de la actividad coagulante del factor VIII en hemofilia A (HA) y en mucho menor grado también puede observarse respuesta contra el factor IX en hemofilia B (HB). Estos inhibidores se generan en respuesta a la terapia de reemplazo haciendo ineficiente su administración y ocasionando serias complicaciones clínicas, como la persistencia del sangrado en caso de HA o incluso serias reacciones anafilácticas en caso de HB.

Contamos con la experiencia de un estudio piloto realizado a fines del 2004 en la División de Genética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS, enfocado en pacientes con hemofilia A grave y antecedentes de inhibidores anti FVIII:C atendidos en hospitales del IMSS de la zona metropolitana de Guadalajara, el cual integró: la verificación de la actividad coagulante de factor VIII, cuantificación del inhibidor de FVIII por el ensayo de Bethesda modificado por Nijmegen y posteriormente el estudio de la cinética de los inhibidores mediante diluciones seriadas del plasma con inhibidor y su análisis con un algoritmo con el que obtuvimos la caracterización del comportamiento de inhibidores como tipo I, II y III, encontrando que en un **83%, dicho comportamiento puede predecir si responderán o no a infusiones elevadas de factor VIII**, al contrastar con un cuestionario que evaluó la evolución de los pacientes por los hematólogos como sus médicos tratantes.

A partir de un resultado tan significativo, esta propuesta espera aumentar el poder pronóstico del análisis integrando el estudio del tipo de mutación de los factores VIII ó IX, así como la caracterización de los haplotipos definidos por distintos marcadores intragénicos de ambos genes. El **tipo de mutación** se considera el **principal factor genético de predisposición** para el **desarrollo de inhibidores**. Otro aspecto que se incorporará al estudio es la optimización del cuestionario clínico que se aplicó inicialmente para valorar la respuesta al tratamiento, el cual **será enriquecido por las observaciones de al menos treinta hematólogos de nuestro país** que participarán en la colección de datos de los pacientes del estudio y **serán reconocidos como colaboradores del trabajo** en las publicaciones derivadas del mismo. Además el cuestionario será comparado con un parámetro cuantitativo de la respuesta al tratamiento, **mediante la cinética de la generación de trombina *in vitro*** de los plasmas de los pacientes al adicionar concentraciones crecientes del factor deficiente. Dicho ensayo es considerado actualmente el parámetro más representativo de la condición fisiológica de la generación de trombina, que ha dado gran información en distintos trastornos de la coagulación.

En nuestro país es prácticamente nulo el control sobre el desarrollo de inhibidores en hemofilia, que presenta una frecuencia considerable (**15%**) en los pacientes con el padecimiento en forma grave, siendo que corresponden al grupo mayoritario, que en México y otras poblaciones significa entre el 50 y 60% del total de pacientes. En México, el único censo oficial de la hemofilia ha sido realizado por la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A.C., indicando en 2005 una prevalencia de 3,300 pacientes, con ambos tipos de hemofilias, en una proporción alrededor de 5:1 de casos de HA:HB, como se observa a nivel mundial. Por lo tanto, podemos considerar que de alrededor 2000 casos severos (60% del total), aproximadamente un 15% (**300**) podrían desarrollar esta

complicación, lo cual **pone en riesgo la vida del paciente y agota el recurso terapéutico**. Más del 70% del total de los pacientes con hemofilia en nuestro país son derechohabientes del IMSS, quienes cuentan con un recurso terapéutico que es sumamente costoso, sobre todo considerando que estas entidades genéticas son padecimientos crónicos. El desarrollo de un programa de atención oportuna de la hemofilia y de esta complicación en particular, es de enorme interés para nuestra institución, con el objeto de **identificar los pacientes en riesgo a desarrollar inhibidores**, así como contar con **criterios pronósticos** que permitan la **prevención** y la **planeación de recursos terapéuticos más apropiados**.

El presente proyecto propone un **abordaje integral** sobre el desarrollo de inhibidores en una muestra que pretende abarcar a los pacientes con hemofilia de nuestro país que tienen el mayor riesgo a desarrollarlos y que han mostrado títulos positivos previamente. A partir del presente estudio, obtendremos una **actualización de los pacientes positivos** para establecer un mejor control e integrar las **bases del pronóstico** de su aparición y **comportamiento** en nuestro país.

Objetivo general. Identificar inhibidores de los factores VIII y IX en pacientes con hemofilia A y B respectivamente de distintas regiones del país. Conocer su comportamiento cinético *in vitro* y analizar su relación con la respuesta al tratamiento y con factores genéticos de predisposición.

Material y métodos. Se estudiarán 300 pacientes con hemofilia grave con antecedentes de inhibidor o con clínica sugestiva (250 pacientes con HA y 50 con HB), de acuerdo al número de pacientes con hemofilia severa en población mexicana (alrededor de 2,000) y la frecuencia esperada (15%) de pacientes positivos a inhibidores. Se colectará una muestra de sangre periférica para la obtención de plasma y DNA para la realización de distintos ensayos bioquímicos y moleculares. A partir de las muestras de plasma: se medirá la actividad plasmática de FVIII:C y FIX:C, se investigará la presencia de inhibidores y el título de los anticuerpos por el método de Nijmegen-Bethesda. Para la definición de la cinética de los inhibidores, se empleará el método de la concentración variable de anticuerpo mediante diluciones en plasma y se calculará el título de anticuerpos a partir de la dilución que muestre el 50% de inhibición (Log EC50) utilizando un modelo de regresión no lineal. En el caso de los títulos de inhibidor menores a 3 N-B/ml, con los que no es posible definir su cinética, se purificarán los anticuerpos para lograr una concentración adecuada por medio de su purificación por cromatografía de afinidad por medio de Proteína A-Sepharosa (Pharmacia Biotech). Su tipificación y purificación se realizarán por ELISA y electroforesis desnaturizante (PAGE-SDS). La respuesta al tratamiento se determinará por evaluación clínica mediante un cuestionario elaborado con criterios consensuados por médicos hematólogos y se contrastará con un ensayo de la generación de trombina *in vitro*, como parámetro cuantitativo. A partir de las muestras de DNA: se identificará la mutación en los pacientes para correlacionar con la cinética y tipo de inhibidor.

Recursos e infraestructura. En el CIBO, IMSS contamos con todo el equipo necesario para el desarrollo del proyecto en los aspectos del procesamiento de nuestras contando con centrifugas refrigeradas, microcentrifugas, baño María, termocicladores y equipos de electroforesis vertical y horizontal. Para el análisis de mutaciones contamos con el secuenciador automático ABI-PRISM 310 como parte del Centro de Instrumentos de Occidente, ubicado en el mismo centro de investigación y recientemente hemos recibido un fluorómetro para el desarrollo de los ensayos de generación de trombina, adquiridos con un apoyo vigente de **CONACYT-Fondos Sectoriales**.

En cuanto a la fase central del estudio sobre la caracterización de inhibidores, hemos recibido el **apoyo en el gasto corriente** por parte de **BAXTER México**, con lo cual cubriremos el **costo de los reactivos y renta del equipo**, la compra de los **materiales** para la **toma de muestra** y datos clínicos de los pacientes, así como los **gastos de trabajo de campo** para acudir a las **distintas entidades del país**, para realizar la captación y procesamiento de las muestras bajo unas mismas condiciones y garantizar su transporte en congelación de manera adecuada. El **gasto corriente** de los **análisis de mutaciones y de generación de trombina** podrá ser resuelto con el apoyo vigente por **CONACYT** que contempla las técnicas de análisis molecular en pacientes con hemofilia a nivel nacional, en el que están considerados los pacientes con hemofilia con características de mayor relevancia clínica, como lo corresponde el desarrollo de inhibidores, por lo que el proyecto es totalmente viable a partir de los recursos existentes y los recursos comprometidos de la industria farmacéutica.

Experiencia del Grupo. La línea de investigación sobre el análisis genético de las hemofilias A y B en población mexicana comenzó hace 14 años. Inicialmente el proyecto se enfocó al diagnóstico de portadoras realizando el análisis de diferentes marcadores intragénicos de los factores VIII y IX. Contamos con bases de datos clínicos, banco de DNA y datos de marcadores genéticos de unos **570 pacientes** y sus familiares (**2,037 individuos**) pertenecientes a **412 familias (362 de hemofilia A y 50 de hemofilia B) de 21 estados del país.**

Se ha brindado un apoyo asistencial en el diagnóstico de portadoras y asesoramiento genético a las familias a través de la **Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A. C.** y sus **asociaciones estatales**, por lo que nuestro grupo constituye la referencia nacional en el análisis molecular de estas entidades. Posteriormente se comenzó con la identificación de mutaciones por secuenciación. A partir de los hallazgos de mutaciones propias de nuestra población, se buscó la **interacción con dos grupos europeos** con los que tenemos actualmente una **colaboración vigente** sobre dos aspectos del comportamiento de la hemofilia: a nivel básico mediante el **análisis funcional de mutaciones** en hemofilia en **modelos celulares** y la **modulación del fenotipo hemorrágico** por efecto de **factores protrombóticos.**

Contamos con dos experiencias de investigación previas en pacientes con inhibidores en los que se caracterizó el título de inhibidor en la población de pacientes de Jalisco y se estudió la correlación con los aspectos de severidad clínica. El segundo estudio es el antecedente directo de este trabajo en el que se realizó el estudio de la cinética de inhibidores para determinar su asociación con la respuesta al tratamiento, ambos estudios constituyeron tesis de maestría en ciencias de la **Dra. Lilia Aguilar** y la **Maestra en Química Clínica Hilda Luna** y están en proceso de publicación en revistas internacionales.

Este estudio, integra la experiencia del grupo en el análisis genético, bioquímico y clínico de pacientes con hemofilia por el cual esperamos integrar un criterio pronóstico del desarrollo de inhibidores en pacientes mexicanos.

AVANCES DEL PROYECTO HASTA SEPTIEMBRE DEL 2006.

El 26 de abril del 2006 recibimos oficialmente la autorización para la realización del estudio por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, con el número: **2006-785-018**.

Hasta el momento se han captado **203 pacientes, 176 con hemofilia A (HA) y 27 con hemofilia B (HB) de 14 entidades del país**. De ellos, han resultado **positivos a inhibidor 41 pacientes, 40 pacientes con HA y uno con HB**. Se cuenta con los datos de TTPa, actividad del factor coagulante y estado de inhibidor (positivo o negativo) casi en el 90% de los pacientes captados (**Cuadro 1**).

Estos resultados serán enviados a los médicos hematólogos responsables de cada institución próximamente.

De estos pacientes, **72% (30) contaban con títulos positivos determinados** en estudios previos. En el caso de Guadalajara, seis pacientes tenían títulos positivos a inhibidor de FVIII y uno fue positivo con un título negativo previo.

En cuanto a los pacientes de la ciudad de México, de 19 pacientes del CMN de la Raza estudiados, 17 mostraron título previo positivo y se encontraron 15 positivos actualmente; un paciente del Hospital Gabriel Mancera resultó positivo sin contar con estudio previo de inhibidores. De seis pacientes del Banco Central de Sangre del CMN Siglo XXI con títulos positivos previos, cuatro fueron positivos y dos negativos, en tanto que de cuatro pacientes con títulos positivos previos estudiados del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, fueron sólo dos positivos.

El **28% de los pacientes positivos estudiados (11 casos)** procedentes de los estados de Aguascalientes, Sonora, Veracruz, Tabasco y Yucatán, **no habían sido previamente estudiados** y sólo en algunos casos los médicos hematólogos los tenían considerados con clínica de sospecha.

Es de resaltar que aunque se había previsto una captación de 300 pacientes positivos a inhibidor de acuerdo al censo vigente de pacientes a nivel nacional donde se esperaba una frecuencia de un 15% de pacientes positivos a inhibidor del FVIII de acuerdo a algunos estudios locales como en Guadalajara, Jalisco o el D.F., al momento, **el número de pacientes positivos a inhibidor ha sido mucho menor al esperado**, aún cuando se partió de una muestra seleccionada por sintomatología clínica o estudios previos.

Sin embargo, **observamos la falta de control sobre el desarrollo de inhibidores** que se tiene **en la mayoría del país** y la importancia de establecer un seguimiento efectivo para dar un tratamiento adecuado a los pacientes que son positivos a inhibidor y sin ningún control, dado que en algunos casos se trató de pacientes con hemorragias que llevan meses de duración sin resolverse, lo cual es muy delicado y pone en riesgo su vida.

El estudio también ha permitido la **identificación de pacientes** no diagnosticados previamente como lo son familiares de algunos pacientes o la **corrección del grado de severidad** respecto al nivel de factor coagulante previamente referido.

Durante el estudio se identificó también un caso con **Enfermedad von Willebrand positivo a inhibidor** que requiere de una atención y tratamiento adecuado.

Cabe resaltar que aún quedan por estudiar a un grupo de 30 pacientes de los estados de Baja California, Puebla y Nuevo León, que fueron captados durante agosto y septiembre con los cuales se completarán los datos preliminares. En los meses de **octubre y noviembre** se realizará el estudio del **título y cinética de los inhibidores** y se espera completar en diciembre el ensayo de generación de trombina en todos los pacientes que resulten con títulos de inhibidor positivos.

LOGROS COLATERALES

El estudio tiene relevancia también en función de la **valiosa participación de 29 médicos hematólogos adscritos a 20 instituciones**, 18 del Instituto Mexicano del Seguro Social y dos fuera del IMSS, así como el **personal respectivo de enfermería y laboratorio** que nos ha apoyado en la toma de muestras y facilitando las instalaciones para la separación de los plasmas.

El papel de los médicos hematólogos es esencial en el estudio al proporcionar los datos clínicos que permitirán evaluar la respuesta que los pacientes presentan al tratamiento actual, con lo cual se valorará la respuesta correlacionando con el estudio de la cinética de inhibidores y el ensayo de generación de trombina que se realizará en los meses siguientes.

El estudio contempla el análisis de **factores genéticos** involucrados en la complicación de inhibidores como el **tipo de mutación** y la evaluación de otros marcadores genéticos que determinan el **comportamiento hemorrágico**, por lo cual se está obteniendo también el material genético de los pacientes participantes. También se ha ofrecido el **diagnóstico de portadoras** a las familias participantes, como una línea que realizamos de manera permanente. Para tal propósito, durante el estudio se llevan captados 160 individuos, familiares de los pacientes que en conjunto con los pacientes integran **363 individuos de 138 familias con HA y 19 con HB** a las que se dará este apoyo diagnóstico en la medida que se cuente con las muestras necesarias de los familiares (**Cuadro 2**).

Cuadro 1. Datos globales del estudio. Avances preliminares, médicos responsables e instituciones participantes por estado.

Cd., ENTIDAD	Fecha de toma	Institución participante	Médicos responsables	# Pacientes captados (Anteced. Inhib. Posit.)- <u>Inhib. Posit. ESTUDIO</u>
Gdl., Jalisco	Abril a la fecha	H Ped, CMO, IMSS HGZ 46, IMSS HGZ 110, IMSS H Esp, CMO, IMSS	Dra. Amparo Esparza Dr. Roberto Garibaldi Dra. Janet Soto Dr. Cuauhtémoc López Dr. César Guadarrama Dra. Lilia Aguilar López	32 HA (6) – <u>7 HA</u> 3 HB (0) – <u>0 HB</u> En estudio
Durango, Dgo.	7-8 abril	Asoc. Hemof. Dgo. Laboratorio NOVA S.A de C.V.	Dr. Ulises Reyes Lugo	15 HA (0) – <u>0</u> 5 HB(0) – <u>0</u>
D. F.	27-28 abr	CMN, La Raza, IMSS	Dra. Adolfina Bergés <i>Dra. Bárbara Novelo</i>	19 HA (17) – <u>15 HA</u> 1 HB (1) – <u>1 HB</u>
	29 ago	HG, Gabriel Mancera, IMSS	Dra. Ma. Antonieta Vélez	1 HA (0) – <u>1 HA</u>
	30 ago	BCS, CMN, S XXI, IMSS	Dra. María Paula Hdz. y Dra. Teresa Hdz., <i>Dra. Malva Mejía</i>	6 HA (6) – <u>4 HA</u>
		H Ped, CMN, S XXI, IMSS	Dr. Bernaldez y Dra. Carmen Rodríguez	4 HA (4) – <u>2 HA</u>
Veracruz, Ver.	22 junio 24 ago	UMAЕ Adolfo Ruiz Cortínez, IMSS Asoc. Veracruzana Hemofilia	Dr. Mario Alberto Martínez Dr. Hermenegildo Villegas Dra. Concepción Martínez	11 HA (0) – <u>3 HA</u> 1 HB (0) – <u>0</u>
Ags., Ags.	23 junio	HGZ 1, IMSS Asoc. Hemos. Ags.	Dra. Norma Flores	9 HA (4*)- <u>3 HA</u> 1 HB - 0 * sospecha clínica
Oaxaca, Oax.	26 junio	HGZ 1, IMSS Oaxaqueña de Hemofilia	Dr. Salvador Varela C. Dra. Olvera	9 HB (0) – <u>0</u>
Tijuana, B.C.N.	29 junio 5 sep	HGZ 20, IMSS	Dr. Víctor M. Zaragoza Sandoval	8 HA, 1HB (0)– <u>0</u> 8 HA (0) – En estudio
Cd. Madero, Tamaulipas	13 julio	HGR 6, IMSS	Dra. Beatriz Rangel Guzmán	9 HA (0) – <u>0</u>
San Luis Potosí, SLP	24 julio	HGZ 1, IMSS	Dr. Rafael Miranda Castillo	6 HA (0) – <u>0</u>
Villa Hermosa, Tabasco	28 julio	HGZ 46, IMSS	Dr. Efraín Zurita Zarracino	6 HA (0) – <u>1 HA</u>
Hermosillo, Sonora	31 julio	Hospital Infantil del Estado de Sonora	Dra. María del Carmen González P.	12 HA, 4 HB (0) – <u>2 HA</u> 1 EvW – <u>1 EvW</u> <i>1 coagulopatía sin dx – descartado FVIII y FIX</i>
Puebla, Pue.	25 ago	UMAЕ, IMSS Asoc. Hemofilia Puebla	Dr. Alejandro Limón Flores	11 HA (1) – En estudio 1 HB (0) – En estudio
Mérida, Yucatán	29 ago	Centro Médico, IMSS	Dr. Jorge Pérez Osorio	3 HA (0) – <u>2 HA</u>
Monterrey, Nuevo León	8 sep	UMAЕ 25, IMSS Asoc. Hemof. NL	Dra. María Teresa Pompa	7HA (4*) – En estudio 1 HB (0) – En estudio * sospecha clínica
TOTAL	20 tomas	20 Instituciones Participantes IMSS	29 Médicos participantes	No pacientes: 203 176HA, 27 HB Inhib +: 40 HA, 1HB=41

Cuadro 2. Pacientes y familiares participantes en el estudio de inhibidores y diagnóstico de portadoras por estado de quienes se ha obtenido su muestra de DNA.

ENTIDAD	# Familias HA	# Familias HB	# Individuos HA	# Individuos HB
Jalisco	20	3	38	14
Durango	11	4	33	22
D. F.	27	1	48	1
Veracruz	12	1	26	4
Ags.	7	2	11	3
Oaxaca	3	2	7	28
B.C.N.	11	1	24	2
Tamaulipas	7	0	10	0
San Luis Potosí	6	0	8	0
Tabasco	6	0	7	0
Sonora	9	3	13	4
Puebla	9	1	40	3
Yucatán	3	0	4	0
Nuevo León	7	1	12	1
TOTAL	138	19	281	82

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los **Médicos** por su **VALIOSA PARTICIPACIÓN** al proporcionar los datos clínicos de sus pacientes y coordinar la toma de muestras en sus instituciones. Seguiremos en contacto por vía electrónica para darles a conocer los avances de los estudios y se dará un reconocimiento durante la presentación de los resultados del estudio en publicaciones así como en foros médicos y científicos.

Asimismo, damos nuestro agradecimiento al personal de **Enfermería y Laboratorio** por su **VALIOSA COLABORACION** en la toma de muestra de los pacientes.

Agradecemos la participación de los **Pacientes y sus Familiares** de los distintos estados del país esperando que el estudio les sea de utilidad y mejore su calidad de atención y tratamiento.

Agradecemos muy especialmente la participación de las **asociaciones de hemofilia** de los estados de **Durango, Aguascalientes, Veracruz, Oaxaca, Puebla y Nuevo León** por su valiosa coordinación en la captación de Pacientes y Familiares de sus estados. Asimismo, agradecemos a la **Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A.C.** por su valioso apoyo en la difusión e información sobre el proyecto a las distintas asociaciones del país.

Agradecemos el apoyo brindado por el laboratorio **Distribuidor Científico Pallach, S.A. de C.V. (DICIPA)**, por las facilidades en la utilización del **equipo de coagulación** y apoyo técnico para el desarrollo de este trabajo.

MUY ESPECIALMENTE AGRADECEMOS EL VALIOSO Y PROFESIONAL APOYO DEL LABORATORIO BAXTER MEXICO, S.C. DE C.V. DE R.L., porque ha hecho factible este trabajo, de impacto nacional y de colaboración multicéntrica en el estudio y control de la hemofilia en nuestro país.

MUCHAS GRACIAS a todos los **REPRESENTANTES de BAXTER** que han colaborado amable y eficientemente con nuestro grupo de trabajo del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, quienes realizamos este estudio contando con todo su apoyo e interés en la captación de los pacientes del estudio.

A TODOS LOS PACIENTES PARTICIPANTES les ofrecemos la siguiente dirección electrónica arjaloma@gmail.com, para que consulten por sus resultados a partir de noviembre del presente año.

Asimismo les recordamos que cuentan con los teléfonos de contacto de los responsables del proyecto para cualquier consulta o aclaración.

Les recordamos que el proyecto completo tiene una vigencia de 3 años aunque los resultados sobre el título y cinética de inhibidores se concluirán en el año 2006.

Todos los resultados serán enviados vía electrónica o por correo postal a los médicos responsables de la toma en cada entidad, quienes se han comprometido a dar un manejo confidencial de la información a sus pacientes.

Los resultados que se proporcionarán al laboratorio **Baxter México** son sólo los datos sobre el número de pacientes positivos, título de inhibidor y comportamiento cinético de

respuesta por entidad y de forma anónima, previo consentimiento de los pacientes participantes.

Los datos serán manejados con completa confidencialidad por lo que la información obtenida sólo se dará a los propios pacientes y familiares que lo consulten a la dirección electrónica referida.

¡GRACIAS A TODOS POR SU COLABORACION E INTERÉS POR EL ESTUDIO!

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ana Rebeca Jaloma Cruz', with a large, stylized flourish at the end.

*Dra. Ana Rebeca Jaloma Cruz
Centro de investigación Biomédica de Occidente, IMSS
Responsable del Proyecto*