

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**COSTO EFICACIA DEL FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO
RECOMBINANTE EN PACIENTES CON HEMOFILIA TIPO A**

JULIO CÉSAR AGUILAR ROSALES

Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

ABRIL 2017



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.207.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Julio César Aguilar Rosales

Carné Universitario No.: 200310242

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **COSTO EFICACIA DEL FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE EN PACIENTES CON HEMOFILIA TIPO A**


Que fue asesorado: Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc.

Y revisado por: Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para abril 2017

Guatemala, 21 de marzo de 2017


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

mdvs

Guatemala, 25 de Septiembre de 2015

Doctora

Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez, MSc
Coordinadora Docente de la Maestría de
Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Hospital General de Enfermedades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente.

Doctora Ortiz Ruiz de Juárez, MSc:

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado: **“USO DE FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE EN PACIENTES CON HEMOFILIA TIPO A.”**.
Pertenece a al Dr. Julio César Aguilar Rosales; el cual ha sido **REVISADO** y **APROBADO** para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.



Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana, MSc

Asesor de Tesis
Departamento de Pediatría
Hospital General de Enfermedades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dr. Oscar F. Castañeda Orellana MSc
MEDICO PEDIATRA
COLEGIADO No. 6,482

Guatemala, 25 de Septiembre de 2015

Doctora
Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez, MSc
Coordinadora Docente de la Maestría de
Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Hospital General de Enfermedades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente.

Doctora Ortiz Ruiz de Juárez, MSc:

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado: **“USO DE FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE EN PACIENTES CON HEMOFILIA TIPO A.”**.
Pertenece a al Dr. Julio César Aguilar Rosales; el cual ha sido **REVISADO** y **APROBADO** para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.


Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana, MSc
Revisor de Tesis
Departamento de Pediatría
Hospital General de Enfermedades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Oscar F. Castañeda Orellana MSc
MEDICO PEDIATRA
COLEGIADO No. 6,482

ÍNDICE

Índice de Tablas	i
Resumen	ii
I. Introducción	1
II. Antecedentes	3
2.1. Definiciones.....	4
2.1.1. Hemofilia	4
2.1.2. Deficiencia	4
2.1.3. Cromosoma	4
2.1.4. Factor VIII	5
2.1.5. Hemorragia.	5
2.1.6. Hemartrosis.	5
2.1.7. Hemofilias	5
2.1.8. Características de laboratorio	7
2.1.9. Clasificación según nivel de factor anti hemofílico	8
2.1.10. Fisiopatología	8
2.1.11. Tratamiento	9
2.1.12. Concentrados de origen recombinante	9
2.1.13. Factor VIII antihemofílico (recombinante)	10
2.1.14. Indicaciones y uso	10
2.1.15. Contraindicaciones y advertencias	11
2.1.16. Efectos adversos	11
III. Objetivos	13
3.1. General	13
3.2. Específicos	13
IV. Materiales y Métodos	14
4.1.1. Tipo de estudio	14
4.1.2. Población	14
4.1.3. Unidad de análisis	14
4.1.4. Unidad de información	14

4.1.5. Marco muestral	14
4.1.6. criterios de inclusión	15
4.1.7. Criterios de exclusión	15
4.2. Definición y operalización de las variables	16
4.3. Técnica, procedimiento, instrumento y análisis utilizados en la recolección de datos	19
4.3.1. Técnica	19
4.3.2. Procedimiento	19
4.3.3. Instrumento	19
4.3.4. Procesamiento y análisis de datos	19
4.3.5. Alcances y límites	19
4.3.6. Aspectos éticos de la investigación	19
V. Resultados	21
VI. Análisis y Discusión	26
6.1. Conclusiones	28
6.2. Recomendaciones	29
VII. Referencias bibliográficas	30
VIII. Anexos	33
8.1. Boleta de recolección de datos	33

INDICE DE TABLAS.

Tabla. No. 1.....	21
Tabla. No. 2.....	21
Tabla. No. 3.	22
Tabla. No. 4.....	22
Tabla. No. 5.....	23
Tabla. No. 6.	23
Tabla. No. 7.	24
Tabla. No. 8.	24
Tabla. No. 9.	25

RESUMEN.

Objetivo:

Establecer el uso e indicaciones de factor VIII recombinante en pacientes con hemofilia tipo A, determinar la principal indicación del uso factor VIII recombinante, así como determinar las principales complicaciones de los pacientes con hemofilia y sobre todo establecer el costo terapéutico directo promedio mensual por pacientes son los principales objetivos de dicho estudio.

Alcance de la investigación:

Estudio descriptivo de tipo transversal que se realizó en pacientes pediátricos con hemofilia tipo A, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante el periodo 01 de enero 2014 - junio 2015 en el cual se identificaron las principales indicaciones, complicaciones y costo terapéutico de los pacientes sujetos a estudio.

Métodos empleados:

Se realizó una boleta de recolección de datos con las variables a estudio, en las cual se recolectaros los datos según los objetivos del estudio los cuales fueren agrupados y analizados por medio de tablas de análisis para su posterior interpretación.

Resultados:

La profilaxis de hemorragias o sangrados es la principal indicación de uso de factor VIII recombinante y representa un 51% de las indicaciones, el total de inversión en el intervalo de 18 meses fue de Q.1444812.16 lo cual representa una inversión promedio de paciente de Q. 30740.68; de los paciente hospitalizados un 17.00% ha estado con una cantidad de reingresos mayor a 5; las complicaciones asociadas a hemofilia tratados con factor VIII recombinante han sido representadas por la hemartrosis en un 51%.

Conclusiones:

En el 50.00% de indicaciones de factor VIII recombinante está indicado como profilaxis de hemorragias, la mayor cantidad de viales de factor VIII dados a un solo paciente en de 17 viales por mes. El costo promedio mensual de paciente tratado con factor VIII recombinante es de Q.30470. 68. La indicación más frecuente de profilaxis es la hemartrosis.

I. INTRODUCCIÓN

El síntoma por excelencia de la hemofilia es la hemorragia; la cual se puede manifestar en forma de hematomas en músculos y articulaciones principalmente, la deficiencia o alteración de los factores de coagulación VIII, IX son la causa de la hemofilia tipo A y tipo B respectivamente, el tratamiento de esta patología se basa en el la administración del factor de la coagulación que se encuentre alterado o que este deficiente, en la actualidad existen factores tanto VIII como IX clásicos y recombinantes, el riesgo de transmisión de virus o microorganismos infecciosos nulos hacen que los factores recombinantes obtenidos a partir de ingeniería genética sean vistos como el futuro del tratamiento del paciente hemofílico, sumado a esto la obtención de a través de células de mamíferos hacen más atractivos este tipo de factores, en comparación con sus homólogos recombinantes ya que en este tipo de factores se han descrito infecciones con virus como hepatitis, VIH además de la gran cantidad de donantes para la obtención de factores clásicos, por ejemplo hacen falta, aproximadamente, 150 donantes para obtener 1000 unidades de factor VIII, lo que determina en sí mismo que la fuente de obtención sea muy heterogénea y poco controlada.

Una de las principales desventajas del factor recombinante es su costo, ya que estos representan un gasto casi de una tercera parte mayor en comparación con el factor clásico, además de que algunos pacientes presentan reacciones reflejadas en generación de anticuerpos lo cual puede llevar a complicaciones como reactivación de hemorragias y daños en tejidos como articulaciones provocando discapacidad en los pacientes.

Tomando en cuenta lo anterior se ha decidido estudiar el uso de factor recombinante en pacientes hemofílicos internados en el servicio de hematooncología del departamento de pediatría del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el periodo 01 de enero 2014 - junio 2015, tomando como principales puntos de investigación las indicaciones del uso de factor recombinante, el tiempo promedio de hospitalización, las complicaciones de estos pacientes, el número de reingresos y el costo de hospitalización promedio de estos pacientes, obteniendo de esta manera una correlación entre beneficios del uso de factor recombinantes en comparación con sus complicaciones y costo de hospitalización.

Dentro de los datos brindados por el Departamento de estadística del Hospital de Enfermedad del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, para el año 2012 se

contaba con una deficiencia hereditaria del factor VIII en 69 pacientes; la terapéutica utilizada en estos fue mayor en frecuencia utilizado el factor VIII recombinante en comparación con el factor clásico.

La importancia del estudio radica en tener un análisis preciso del costo de la terapéutica de la hemofilia tipo A con factor VIII recombinante; tiempo de hospitalización y número de reingresos de pacientes asociado a complicaciones propias de la enfermedad, este estudio fue realizado bajo las normas del método científico, lo cual hace pueda servir de referencia para proyectos futuros relacionados con el tema.

II. ANTECEDENTES.

La hemofilia es una enfermedad genética ligada al cromosoma X que se expresa por una disminución de Factor de coagulación VIII o IX, según corresponda a Hemofilia A o B respectivamente. ⁽¹⁾

Hasta un tercio de los casos son esporádicos, es decir no hay antecedentes en la familia de un enfermo hemofílico produciéndose una mutación de novo. ⁽¹⁾

La hemofilia A afecta a uno de cada 5.000-10.000 varones, mientras que la hemofilia B lo hace en uno de cada 30.000. Así la hemofilia A representa aproximadamente un 85% de los casos de hemofilia y la hemofilia B se sitúa en torno al 15%. ⁽¹⁾

El estudio 'Realidad actual de la hemofilia A y B en España', el primero de su magnitud ha estudiado a 2.527 personas padecen actualmente este trastorno de la coagulación de la sangre. en dicho estudio han participado 51 centros hospitalarios que están involucrados en el tratamiento de la Hemofilia. ⁽⁵⁾

El estudio ha recogido los datos epidemiológicos y de tratamiento de todos los pacientes que durante el año 2006 fueron controlados de su enfermedad en estos hospitales. Una persona que sufre Hemofilia carece o tiene una cantidad insuficiente de uno de los factores necesarios para la coagulación de la sangre. Las conclusiones de este estudio pionero, elaborado con la colaboración de la compañía Wyeth, muestran que, de los 2.534 enfermos de Hemofilia, la mayoría, el 87% -2.192 personas- padece Hemofilia A (déficit del factor VIII en la sangre); el 13% -335- padece Hemofilia B (déficit del factor IX). Además, según los datos epidemiológicos registrados, el 23% de los enfermos hemofílicos en España -579 enfermos- tiene menos de 14 años. ⁽⁵⁾

El 53% de la población estudiada tiene antecedentes familiares de hemofilia A. En cuanto a la severidad de la enfermedad en la población de estudio el 77% presentó actividad del Factor VIII < 1U/dL-1, mientras el 23% restante mostraron actividad del Factor VIII entre 1 a 5 U/dL-1, siendo categorizados como hemofilia A severa y moderada respectivamente. ⁽⁵⁾

En el estudio molecular de la inversión de los intrones 1 y 22 del Factor VIII de la coagulación en un grupo de pacientes pediátricos Colombianos con diagnóstico de Hemofilia A. realizado en Colombia durante el año 2012, Se analizó e informó por primera vez en

Colombia, la frecuencia de Inversión del Intrón 22 e Inversión del Intrón 1 en 30 niños colombianos con diagnóstico de Hemofilia A severa y moderada en Bogotá, Colombia estos son algunos de los resultados: el 100% de los pacientes estudiados se encuentran en protocolos de profilaxis secundaria, 87% de ellos reciben factor VIII de la coagulación de tres veces por semana, 10% dos veces por semana y el 3% restante, una vez por semana. En cuanto a la procedencia de FVIII administrado como tratamiento, 44% de los pacientes reciben FVIII recombinante mientras el 56% restante reciben FVIII derivado de plasma con contenido de factor de von Willebrand. Se detectaron anticuerpos inhibitorios en el 27% de los pacientes estudiados. ⁽⁶⁾

2.1 Definiciones.

2.1.1 Hemofilia.

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del factor VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B) de la coagulación, esto debido a un defecto en los genes que se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X. Clínicamente se manifiesta por la presencia de hemorragias principalmente en músculos y articulaciones de intensidad variable, de acuerdo al nivel circulante del factor deficiente. En la hemofilia A o B, la herencia se transmite ligada al cromosoma sexual X y los hombres son los principales afectados y las mujeres son quienes portan y transmiten la enfermedad, sin embargo, en casos raros se pueden presentar mujeres hemofílicas. ⁽⁷⁾

La Hemofilia es una enfermedad hemorrágica caracterizada por deficiencia funcional o cuantitativa del factor VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B) esto debido a un defecto en los genes que se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X.

2.1.2 Deficiencia.

Ausencia o escasez de algo. ^{(7) (27)}

2.1.3 Cromosoma.

Cromosoma sexual que en los seres humanos y en otras muchas especies está presente en ambos sexos, apareciendo individualmente en las células de los varones normales y por duplicado en las células de mujeres normales. El cromosoma es portado como determinante sexual por todos los gametos femeninos y por la mitad de los gametos masculinos. ⁽⁷⁾

2.1.4 Factor VIII.

Factor de la coagulación presente en el plasma normal, pero que es deficitario en la sangre de los hemofílicos tipo A. ⁽⁷⁾

2.1.5. Hemorragia.

Pérdida de una gran cantidad de sangre en un corto período de tiempo, externa o internamente. La hemorragia puede ser arterial, venosa o capilar. ⁽⁷⁾

2.1.6. Hemartrosis.

Extravasación de sangre en una articulación. ⁽⁸⁾

2.1.7. Hemofilias

Las hemofilias son enfermedades hereditarias causadas por concentraciones disminuidas de factores específicos de la coagulación. La hemofilia A se caracteriza por deficiencia del factor VIII; en la hemofilia B el factor deficiente es el FIX. Las hemofilias A y B son clínicamente indistinguibles, por lo que el diagnóstico debe ser confirmado por la cuantificación del factor específico en el plasma. De esta manera, la tendencia al sangrado se relaciona con la concentración del factor en el plasma y se clasifica en leve, moderada y grave. ⁽⁹⁾

La incidencia mundial de la hemofilia se ha estimado en 1: 10,000 habitantes hombres y en el caso de la hemofilia B 1: 40,000 habitantes hombres. De acuerdo con la federación mundial de la hemofilia existen registrados más de 100,000 (137,352) pacientes hemofílicos en 77 países, sin embargo, se estima que deben existir 400,000 hemofílicos en todo el mundo. En estados Unidos de América existen aproximadamente 15,000 hemofílicos registrados. ⁽¹⁰⁾

Esta patología no tiene ningún tipo de distinción entre razas o nivel socioeconómico pues se produce en cualquier tipo, dado que la hemofilia A y B están ligados al cromosoma recesivo, existe un 50% de probabilidad de que el hijo de una mujer portadora herede el trastorno, o la hija será portadora. ⁽³⁾

Los síntomas dependen en gran parte, del grado de deficiencia de factor de coagulación y por esto se clasifican en: severa <1%, moderada entre 1 y 5% y leve mayor de 5% de Factor Anti Hemofílico (FAH). ⁽¹⁾

La hemartrosis o hemorragias intrarticulares representan entre el 65-80% de todas las hemorragias en hemofílicos y determinan en gran parte el deterioro de la calidad de vida, especialmente en su presentación severa, ya que la evolución natural es hacia la llamada "Atropatía hemofílica" de curso crónico e invalidante. ⁽¹⁾

Los pacientes hemofílicos con niveles de Factor VIII y IX por encima del 1% raramente presentan artropatía grave. A partir de esta observación se inició el concepto de "Terapia Profiláctica", que busca mantener niveles de F VIII > 1% con una infusión intermitente del Factor deficitario. ⁽¹⁾

Hombres que tienen hemofilia no transmitirá esta condición a sus hijos, pero sus hijas serán portadoras. Las mujeres portadoras no suelen presentar síntomas hemofilia, pero pueden presentar niveles inferiores a los normales de los factores de coagulación VIII y IX. ⁽³⁾

Una identificación precoz de personas que tengan probabilidad de tener hijos que hereden la hemofilia permite una intervención preventiva. ⁽³⁾

El estado de portador puede determinarse a través de historia familiar, medición de niveles de factores de coagulación, o pruebas genéticas como reacción de cadena de polimerasa, reacción de cadenas de fragmentos de restricción de polimorfismo longitudinal. ⁽³⁾

El diagnóstico de la hemofilia puede llevarse a cabo desde el periodo prenatal, mediante biopsia de las vellosidades coriónicas de las 9 a las 11 semanas de gestación, o por medio de amniocentesis a las 12 a 15 semanas de gestación. ⁽³⁾

Para los recién nacidos, la indicación más frecuente para las pruebas de coagulación es una familia antecedente de problemas hemorrágicos. Las muestras del cordón umbilical pueden utilizarse para medir deficiencias en el factor VIII, Esto debido a que los niveles de factor IX son normalmente menores en los lactantes y los niños que en adultos, esta prueba debe retrasarse hasta que el bebé es de al menos 6 meses. ⁽³⁾

Los concentrados actuales de factores de la coagulación pueden ser categorizados como terapia intermedia, de alta pureza, de muy alta pureza, y derivados recombinantes. ⁽³⁾

La terapia recombinante ofrece una fuente ilimitada de factores VIII y IX y prácticamente ningún riesgo de transmisión de agentes infecciosos. ⁽³⁾

Uno de los principales argumentos para la utilización de factores plasmáticos en lugar de recombinantes para el tratamiento de la Hemofilia es la diferencia en el coste económico.

Esta es una diferencia cierta ya que el coste del tratamiento con productos recombinantes es aproximadamente un 27% superior al coste del tratamiento con productos plasmáticos. Sin embargo, no se deben olvidar otros gastos sanitarios derivados de la utilización de productos plasmáticos que no ofrecen una máxima seguridad. ⁽⁴⁾

Los síntomas dependen en gran parte, del grado de deficiencia del factor de coagulación y se clasifican en: **grave** <1%, **moderada** entre 1 y 5% y **leve** mayor de 5% de Factor Anti Hemofílico (FAH).

(11)

Se reconocen tres niveles de gravedad de la enfermedad que están dados por el porcentaje de presencia del factor deficiente y con los cuales existe generalmente correlación

(11)

2.1.8. Características de laboratorio

Los pacientes con hemofilia A tienen característicamente un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) prolongado. El tiempo de Protrombina, el tiempo de trombina y el tiempo de sangría son normales, aunque algunos autores describen un tiempo de sangría aumentado, las diferentes combinaciones de los reactivos del TIP e instrumentos muestran sensibilidad variable a los niveles del factor VIII. ^(2, 5, 7,9)

En la hemofilia leve el TIP puede estar ligeramente prolongado o en límite alto de lo normal especialmente si la actividad del factor VIII es o está por encima del 20% de lo normal. El TTPa se corrige cuando el plasma hemofílico se mezcla con un volumen igual de plasma normal y no se corrige cuando se mezcla con plasma de un paciente conocido con hemofilia A. ^(2, 5,7)

Un diagnóstico definitivo de hemofilia A debe basarse en un estudio específico de la actividad del factor VIII se mide por medio de estudio de coagulación de una etapa basando en un TTPa, los estudios cromogénicos para la actividad del factor VIII se mide por estudios inmunológicos lo que detecta las moléculas del factor VIII.

El antígeno del factor VIII se mide por estudios inmunológicos lo que detectara las moléculas del factor VIII normales y la mayoría de las alteradas. Si el nivel antigénico del factor VIII es normal pero la actividad coagulante esta reducida el paciente tendrá una

molécula de factor VIII disfuncional, estos tienen una hemofilia antigénica positiva también denominada material con reacción cruzada positiva. ^(17, 18,19, 20)

La actividad del factor VIII se expresa como porcentaje de lo normal o como unidades por mililitro de plasma por definición 1 unidad de factor VII es igual a la cantidad en 1 ml de 1 mezcla de plasma humano normal y 1 U de factor UI/ml es el 100% de lo normal.⁽²⁾

La enfermedad ha sido clasificada de forma generalizada de forma leve moderada y grave para cada categoría de gravedad se recoge un rango de concentración plasmática de concentración de factor VIII en porcentaje de lo normal y unidades por mililitros ocasionalmente algunos pacientes con muy baja actividad coagulante de factor VIII estarán levemente afectados clínicamente los pacientes gravemente afectados presentan hemorragias graves que pueden disecar a través de planos tisulares, conduciendo al compromiso de órganos vitales algunos pasan semanas o meses sin hemorragias. ^(2,10)

2.1.9. Clasificación según Nivel de Factor Anti Hemofílico.⁽¹¹⁾

Clasificación	Nivel de factor %	Manifestación Clínica
Grave	< 1	Hemorragia espontánea de articulaciones y Músculos
Moderada	1 a 5	Hemorragia espontánea ocasional. Sangrado severo con trauma o cirugía
Leve	6 a 40	Hemorragia severa con trauma o cirugía mayor.

2.1.10. Fisiopatología.

Los factores VIII y IX forman parte de un complejo necesario para la activación del factor X, junto con el fosfolípido y el calcio forman la tenasa o complejo activador del factor X, cuando

se produce una lesión el primer paso de la hemostasia es la formación del tapón de fibrina que junto con la producción del coagulo de fibrina que junto con la producción del coagulo de fibrina evitan la continuación de la hemorragia, en la hemofilias la formación del coagulo se retrasa y es débil la inadecuada generación de trombina impide que se forme un coagulo de fibrina firmemente entrecruzada que soporte el tapón plaquetario. En los pacientes con hemofilia se forma con lentitud un coagulo friable y blando, por lo que durante la lisis fisiológica de los coágulos o antes nuevos traumatismos mínimos puede producirse nuevas hemorragias. ⁽¹⁰⁾

2.1.11 Tratamiento.

El tratamiento oportuno en el paciente con hemofilia consiste en administrar el concentrado de factor VIII o IX, en forma inmediata, en la primera hora del inicio de la hemorragia, con el objeto de detenerla y evitar así el daño articular producido por la sangre dentro de la articulación. Es el objetivo del tratamiento oportuno prevenir la artropatía hemofílica y evitar de esta manera la discapacidad física del niño y del adulto con hemofilia. Este tipo de tratamiento debe de estar disponible para todos los pacientes con hemofilia grave y por consiguiente debe iniciarse en las etapas tempranas de la vida, es decir en la edad pediátrica, en la etapa preescolar, ya que es en esta etapa en la que se inician las primeras hemartrosis, especialmente de los tobillos y de las rodillas. ⁽¹²⁾

2.1.12. Concentrados de origen recombinante.

Son los producidos mediante cultivos de células animales, en las que se ha introducido el gen humano del factor VIII, y en la que el factor es posteriormente aislado, inactivado para virus y purificado. Los productos de primera generación que en un principio utilizaban proteínas animales y/o humanas en el medio del cultivo celular, o el añadido de albúmina como estabilizante proteico en el producto final, ya no se utilizan. Los de segunda generación no tienen albúmina como estabilizante ya que es reemplazada por sustancias no proteicas. Finalmente, los de tercera generación no contienen ningún tipo de proteína ni animal ni humana. Tales modificaciones aportan como avance significativo, la disminución del riesgo de transmisión de agentes infecciosos de origen humano o animal. ⁽¹³⁾

Para producir concentrados recombinantes de FVIII y FIX, el gen (o gen modificado) es introducido dentro de una línea celular de origen animal. Estas células son cultivadas y el

FVIII-FIX es secretado y purificado desde el medio de cultivo. El Factor debe ser estable durante el proceso de producción y en la formulación final previa a su liofilización. Los productos son estabilizados en su fase final con albumina humana. Si se utilizaron anticuerpos monoclonales de ratón en el proceso de purificación, pueden aparecer algunas trazas en el producto final. Existe la posibilidad de una infección viral de las líneas celulares usadas para la producción de los FVIII-FIX y cualquier anticuerpo monoclonal usado en el procedimiento, por lo cual, son procesados por un método adicional de remoción e inactivados para aumentar su seguridad. ⁽¹⁴⁾

2.1.13. Factor VIII antihemofílico (recombinante).

Factor VIII antihemofílico (recombinante) con adaptador para vial es un sistema sin aguja provisto de una jeringa precargada que contiene el diluyente para la reconstitución. La jeringa precargada con diluyente contiene agua estéril no pirogénica (que cumple con los requerimientos de la USP para agua estéril para inyección, excepto de pH; pH 5,0–7,7). es un concentrado seco, no pirogénico, purificado, estable y estéril que se ha fabricado por medio de una tecnología de ADN recombinante. Concebido para el tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A), es producido en una línea celular de riñón de hámster bebé (BHK) en la que se introdujo el factor VIII humano (FVIII). El medio de cultivo celular contiene una Solución de Proteínas Plasmáticas Humanas (HPPS) e insulina recombinante, pero no contiene proteínas provenientes de fuentes animales. FS es una glicoproteína altamente purificada que consiste en péptidos múltiples, incluidas una subunidad de 80 kD y diversas extensiones de la subunidad de 90 kD. Posee la misma actividad biológica que el Factor VIII derivado del plasma humano. En comparación con su producto predecesor Factor VIII antihemofílico (recombinante), incorpora un proceso revisado de purificación y formulación que elimina la necesidad de agregar albúmina (humana). ⁽¹⁵⁾ El proceso de purificación incluye un paso eficaz de inactivación viral por solvente/detergente además del uso de los métodos clásicos de purificación de cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de inmutofinidad por anticuerpos monoclonales, así como otros pasos cromatográficos concebidos para purificar el factor VIII recombinante y eliminar sustancias contaminantes.

2.1.14. Indicaciones y uso

Está indicado en el tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la cual hay una deficiencia demostrada de actividad del factor VIII de la coagulación. Proporciona un medio

para reemplazar temporalmente el factor de la coagulación faltante con el objeto de corregir o prevenir episodios hemorrágicos, o con el objeto de llevar a cabo una cirugía electiva o de emergencia en individuos hemofílicos.

En estudios clínicos llevados a cabo con el producto predecesor, algunos pacientes que desarrollaron inhibidores durante el estudio continuaron manifestando una respuesta clínica cuando los títulos de inhibidor se hallaban por debajo de 10 unidades Bethesda (UB) por mililitro. Cuando un inhibidor está presente, el requerimiento de dosis para el Factor VIII es variable. ⁽¹⁵⁾

2.1.15. Contraindicaciones y advertencias

Contraindicaciones: Intolerancia conocida o reacciones alérgicas a alguno de los constituyentes de la preparación. La hipersensibilidad conocida a las proteínas de ratón o hámster puede resultar una contraindicación para su uso. ⁽¹⁵⁾

Uso pediátrico: El uso es adecuado en pacientes pediátricos de todas las edades, incluyendo neonatos, lactantes, niños y adolescentes. Se han llevado a cabo estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos previamente no tratados y mínimamente tratados (n=62). ⁽¹⁵⁾

2.2.16. Efectos adversos

Reacciones adversas: Durante estudios clínicos conducidos en pacientes previamente tratados (PPT), 109 eventos adversos se reportaron en el transcurso de 4,160 infusiones (2,6%). Sólo 13 eventos fueron reportados por el investigador como al menos remotamente vinculados a la droga en estudio. Otros 7 eventos resultaron no determinados. Por lo tanto, 20 eventos (en 11 pacientes) fueron considerados no determinados o al menos remotamente vinculados a elFactor VIII antihemofílico (recombinante), con una incidencia de 0,5% relativa al número de infusiones administradas. Los eventos que resultaron al menos remotamente relacionados a la droga incluyeron: Reacciones locales en el sitio de la inyección (2), mareos (2), erupciones (2), sabor extraño en la boca (1), ligero incremento de la presión arterial (1), prurito (1), despersonalización (1), náuseas (1) y rinitis (1). No se desarrollaron inhibidores del Factor VIII en los 72 pacientes con hemofilia A severa previamente tratados que recibieron FS durante un promedio de 54 días. ⁽¹⁵⁾

En estudios clínicos con pacientes pediátricos previamente no tratados (PNT) y mínimamente tratados (PMT), 18 eventos adversos fueron descritos por los investigadores clínicos como al menos posiblemente relacionados a la droga en estudio, incluyendo la complicación esperada del desarrollo de inhibidores en 8 pacientes (incluidos en los 10

pacientes mencionados en la sección Farmacología clínica), un sangrado de antebrazo después de una venopunción, constipación, adenopatías, erupciones, anemia y palidez en un paciente inhibidor con gastroenteritis y otitis media serosa. ⁽¹⁵⁾

Experiencia pos comercialización: Los siguientes eventos provienen principalmente de experiencias pos comercialización y de publicaciones, y en general no es posible obtener estimaciones de incidencia apropiadas. ⁽¹⁵⁾

Entre los pacientes tratados con el producto predecesor FS Factor VIII antihemofílico (recombinante), se han reportado casos muy esporádicos de reacciones alérgicas severas y reacciones anafilácticas, especialmente en pacientes muy jóvenes o en pacientes que habían previamente presentado reacciones a otros concentrados de Factor VIII. Se ha reportado muy infrecuentemente casos individuales de hipotensión.

Se reportaron también casos infrecuentes de urticaria. Aunque no se han reportado tales reacciones severas con el uso de FS Factor VIII antihemofílico (recombinante), formulado con sacarosa, es probable que éstas puedan también ocurrir. Se han reportado casos infrecuentes de disnea. ⁽¹⁵⁾

III. OBJETIVOS

3.1. GENERAL:

3.1.1. Establecer el uso e indicaciones de factor VIII recombinante en pacientes con hemofilia tipo A.

3.2. ESPECÍFICOS:

3.2.1. Determinar la principal indicación del uso factor VIII recombinante en pacientes con hemofilia Tipo A.

3.2.2. Establecer el tiempo de hospitalización en promedio de días.

3.2.3. Identificar las principales complicaciones de los pacientes con hemofilia.

3.2.4. Determinar la cantidad de reingresos.

3.2.5. Establecer el costo terapéutico directo promedio mensual.

IV. MATERIALES Y METODOS.

4.1.1 Tipo de estudio:

Descriptivo retrospectivo de corte transversal. ⁽²⁸⁾

4.1.2. Población:

- Definición de paciente a estudio:

Pacientes de ambos sexos menores de 15 años con hemofilia tratado con factor VIII recombinante atendido de manera ambulatoria, en hospital de día e intrahospitalariamente por el servicio de hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el periodo 01 de enero 2014 - junio 2015.

4.1.3. Unidad de análisis.

Unidad primaria de muestra:

Pacientes menores de 15 años tratados con factor VIII recombinante atendidos de manera ambulatoria, en hospital de día e intrahospitalariamente por el servicio de hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el periodo 01 de enero 2014 - junio 2015.

4.1.4. Unidad de información.

Población:

Pacientes menores de 15 años con hemofilia atendidos durante el periodo 01 de enero 2014 - junio 2015 de manera ambulatoria, en hospital de día e intrahospitalariamente por el servicio de hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.1.5. Marco muestral:

- Datos proporcionados por el hospital día y encamamiento del servicio de hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el periodo 01 de enero 2014 - junio 2015.

Muestra:

No se tomó muestreo ya que se tomaran en cuenta todos los pacientes menores de 15 años de ambos sexos con hemofilia tratados con factor VIII recombinante durante el periodo 01 de enero 2014 - junio 2015 de manera ambulatoria, en hospital de día e intrahospitalariamente

por el servicio de hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.1.6 Criterios de inclusión.

- Pacientes de ambos sexos menores de 15 años con hemofilia tipo A tratados con factor VIII en el hospital de día.
- Pacientes de ambos sexos menores de 15 años con hemofilia tipo A tratados con factor VIII intrahospitalariamente.

4.1.7. Criterios de exclusión:

- Pacientes de ambos sexos con hemofilia tipo A; menores de 15 años no tratados con factor VIII recombinante.
- Pacientes de ambos sexos con hemofilia tipo A; menores de 15 años tratados con factor VIII clásico.

4.2. DEFINICIÓN Y OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento de medición
1. Edad	Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana.	Lactante. Preescolar. Escolar Adolescente	Cuantitativa	De razón.	Boleta de recolección de datos.
Hemofilia	La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del factor VIII (hemofilia A) o del factor	Hemofilia tipo A. Hemofilia tipo B.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.

3.Hospitalización	IX (hemofilia B) Acción y efecto de hospitalizar	Corta. menor o igual a 3 días Larga. Igual o mayor a 4 días.	Cuantitativa	De intervalo	Boleta de recolección de datos.
4. Factor VIII recombinante.	Factor VIII obtenido mediante cultivos de células animales.	Nominal	cualitativa Cualitativa Cuantitativa	Nominal nominal De intervalo	Boleta de recolección de datos.
5. Costo Directo.	Cantidad que se da o se paga por algo, Costo día. Costo mes. Costo año	Alto. Mayor a Q.1000.00 día Mediano. De Q.500 a Q. 999 día. Bajo. Menor a Q. 500 día,	Cuantitativa	De razón	Boleta de recolección de datos.
6, Complicación	Acción y efecto de complicar.	Aguda	Cualitativa	De razón	Boleta de recolección

		Crónica.			de datos.
6. Media de días estancia.	Valor obtenido al sumar todos los datos y dividir el resultado entre el número total de datos.	Corta Larga	Cuantitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.

4.3. TÉCNICA, PROCEDIMIENTO, INSTRUMENTO Y ANALISIS UTILIZADOS EN LA RECOLECCIÓN DE DATOS.

4.3.1. **Técnica.** Previo a autorización de Jefe de servicio de Hemato-oncología y Jefe de Departamento de Pediatría, se tuvo acceso a expedientes de los pacientes menores de 15 años con hemofilia tratados con factor VIII recombinante durante el periodo 01 de enero 2014 - junio 2015 de manera ambulatoria, en hospital de día e intrahospitalariamente por el servicio de hemato-oncología del departamento de pediatría del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.3.2. **Procedimiento.** Se revisaron detenidamente los expedientes de los pacientes menores de 15 años con hemofilia tratados con factor VIII recombinante durante el periodo 01 de enero 2014 - junio 2015 de manera ambulatoria, en hospital de día e intrahospitalariamente por el servicio de hematooncología del departamento de pediatría del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y así obtener el número de viales de factor VIII recombinante utilizados en cada paciente, en tiempo de hospitalización en caso haya estado hospitalizado el paciente el costo promedio de tratamiento de cada paciente, las principales complicaciones e indicaciones en el uso de factor VIII recombinante.

4.3.3. **Instrumento.** Boleta de recolección de datos elaborada, la cual contempla todas las variables incluidas en el estudio.

4.3.4. **Procesamiento y análisis de datos.** Los datos obtenidos mediante la boleta de recolección de datos fueron, la población estudiada fue de 47 pacientes cada dato fue tabulado mediante hojas de Excel, durante el trabajo de campo para análisis estadístico de la investigación.

4.3.5. **Alcances y Limites.** Tener una estadística propia de pacientes con hemofilia tipo A, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social tratados con factor VIII recombinante, complicaciones, efectos adversos y principales indicaciones de uso además del costo promedio de tratamiento de los mismos son los principales alcances. La poca accesibilidad a los expedientes clínicos de los pacientes a estudio pues en algunos casos los expedientes se encuentran amparados por orden judicial y no era posible acceder a ellos con facilidad fueron los límites de esta investigación.

4.2.6. **Ética de la investigación.** El nivel de riesgo para sujetos humanos de este estudio se encontró en la **Categoría I (sin riesgo)** ya que se trató de un estudio observacional que no manipuló muestras biológicas, no se realizó ningún tipo de experimento ni se abordó o

invadió a pacientes con procedimientos menores o mayores, así como tampoco se instauraron tratamientos experimentales o exposición a radiación u otro tipo de energía ionizante, por lo que no se realizó ningún tipo de consentimiento informado o de documento de autorización, si no que se solicitó únicamente de forma periódica la solicitud de expedientes a el archivo y los mismos fueron tomados para la extracción de la información la cual se utilizó únicamente con fines de estudio.

V. RESULTADOS.

Tabla No. 1.

Uso de factor VIII antihemofílico recombinante en pacientes con Hemofilia tipo A.

Edad en años	Frecuencia.	%
0 a 5	5	11.00
6 a 10	23	49.00
11 a 15	19	40.00
Total	47	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No. 2.

Uso de factor VIII antihemofílico recombinante en pacientes con Hemofilia tipo A.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	46	98.00
Femenino	1	2.00
Total	47	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No. 3.

Uso de factor VIII antihemofílico recombinante en pacientes con Hemofilia tipo A.

Manejo del Paciente	Frecuencia	%
Hospitalizado	19	40.00
Consulta Externa.	28	60.00
Total	47	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No. 4.

Uso de factor VIII antihemofílico recombinante en pacientes con Hemofilia tipo A.

Indicación de Uso de factor VIII Recombinante	Frecuencia	%
Profiláctico	24	51.00
Hemartrosis	15	32.00
Hematomas	5	11.00
Hematoma cerebral	2	4.00
Hemorragia Gingival	1	2.00
Total	47	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla Número 5.

Uso de factor VIII antihemofílico recombinante en pacientes con Hemofilia tipo A.

Días de Hospitalización		%
Número de Días	Frecuencia	
0 a 3	21	45.00
4 a 6	16	34.00
Mayor a 7	10	21.00
Total	40	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 6.

Uso de factor VIII antihemofílico recombinante en pacientes con Hemofilia tipo A.

Viales	Frecuencia pacientes	%
Viales	Frecuencia	
0	3	6.00
5	10	21.00
12	16	34.00
14	14	30.00
17	4	9.00
Total 506	47	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No 7.

Uso de factor VIII antihemofílico recombinante en pacientes con Hemofilia tipo A.

Costo promedio de pacientes con hemofilia tipo A	
Inversión total	Costo Promedio paciente
Q. 1,444,812.16	Q. 30,740.68

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No. 8.

Uso de factor VIII antihemofílico recombinante en pacientes con Hemofilia tipo A.

Complicación	Frecuencia	%
Ninguna	24	51.00
Hemartrosis	15	32.00
Hematomas	5	11.00
Hematoma Cerebral	2	4.00
Hemorragia Gingival	1	2.00
Total	47	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla Número 9.

Uso de factor VIII antihemofílico recombinante en pacientes con Hemofilia tipo A.

Reingreso	Frecuencia	%
0 a 1	15	32.00
2 a 3	16	34.00
4 a 5	8	17.00
Mayor a 5	8	17.00
Total	47	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.

VI. ANALISIS Y DISCUSIÓN.

Durante un periodo de 18 meses comprendidos del 01 de Enero 2014 - Junio 2015, fueron seleccionados un total de 47 casos de pacientes con hemofilia tipo A, los cuales fueron tratados con el factor VIII recombinante; cabe destacar que algunos de estos pacientes no han sido tratados exclusivamente con factor VIII recombinante ya que algunos han sido tratados previamente con factor VIII clásico o con FEIBA, pero fueron tomados en cuenta ya que estos criterios no fueron incluidos dentro de los criterios de exclusión de los pacientes a estudio, las edades de los sujetos estudiados va desde los 0 años hasta los 14 años de edad la totalidad de estos pacientes tratados con factor VIII recombinante fue de 47 sujetos; dentro de esto pacientes el grupo etario más frecuente se encuentra entre 6 a 10 años de edad, los cuales representan un 49.00% de total de casos estudiados contrastando con un 11.00% representado por los pacientes de 5 años o menores; un dato importante de resaltar es que la población estudiada no es exclusivamente masculina como se debiera de esperar según las características genéticas ya que esta patología está ligada al cromosoma X, de los pacientes hemofílicos ya que las madres son las portadoras de la aberración cromosómica, ya que existe una paciente del sexo femenino lo cual ocupa un 2% de la población estudiada, la población ha estudio en su mayoría es tratada en la consulta externa, el 60.00% de los pacientes es visto en la consulta externa, lo cual tiene una representación de 27 pacientes de un total de 47 sujetos estudiados, ya que la mayoría de ellos tiene como indicación de tratamiento de factor VIII, la profilaxis de hemorragias o sangrados provocados por la deficiencia de factor VIII, es la principal indicación de uso de factor VIII recombinante y representa un 51% del total de la población estudiada, lo cual representa un total de 24 de los 47 sujetos a estudio, cabe menciona que 2 pacientes de los tratados de manera hospitalaria, presentaron como indicación hemorragia cerebral, 1 de estos quedo con secuelas neurológicas propias del sangrado cerebral, pacientes que se han manejado de manera intrahospitalaria únicamente un 21% ha estado hospitalizado en más de 7 ocasiones, este porcentaje lo dan un total de 10 pacientes de los sujetos a estudio, según el grado de deficiencia de factor VIII, se clasifica al paciente hemofílico y posteriormente se valora el medicamento, la terapia de factor VIII recombinante se hace según el peso del paciente en kilogramos y es importante mencionar que los viales administrados en los pacientes en mayor número es igual a 17 viales, esto se dio en 4 pacientes a estudio lo cual representaría un total de 8% de la población estudiada, el total de inversión en el intervalo de 18 meses fue de Q.1444812.16 lo cual representa una inversión promedio de paciente de Q. 30740.68; de los paciente hospitalizados un 17.00% ha estado con

una cantidad de reingresos mayor a 5; las complicaciones asociadas a hemofilia tratados con factor VIII recombinante han sido representadas por la hemartrosis en un 51% de los pacientes, lo cual representa 15 de los 47% estudiados un total de 24 pacientes de los sujetos a estudio no ha tenido ningún tipo de complicación, lo cual indica una adecuada evolución terapéutica de estos pacientes.

6.1. CONCLUSIONES.

6.1.2. El grupo etario en tratamiento con factor VIII recombinante en un 49.00 % está dentro del rango de edad de 6 a 10 años.

6.1.2. El 60.00% de pacientes con hemofilia tratados con factor VIII recombinante son tratados en consulta externa.

6.1.3. En el 50.00% de indicaciones de factor VIII recombinante está indicado como profilaxis de hemorragias.

6.1.4. El 45.00% de la población estudiada ha tenido menos de 3 hospitalizaciones o nunca ha estado hospitalizada.

6.1.5. La mayor cantidad de viales de factor VIII dados a un solo paciente en de 17 viales por mes.

6.1.6. El costo promedio mensual de paciente con hemofilia tratado con factor VIII recombinante es de Q.30470. 68.

6.1.7. La indicación más frecuente de profilaxis es la hemartrosis.

6.2 RECOMENDACIONES.

6.2.1. Dar seguimiento a estudios relacionados sobre hemofilia para tener literatura basada en evidencia realizada en Guatemala.

6.2.2. Dar seguimiento a pacientes que hayan presentado inhibidores de factores recombinante para tener un dato de incidencia sobre esta patología.

6.2.3. Dar seguimiento a pacientes quienes hayan presentado infecciones relacionadas al uso de plasma o factor clásico para saber el riesgo de uso de esta terapéutica en transmisión de enfermedades como VIH y Hepatitis B.

6.2.4. Establecer una guía de manejo de pacientes con hemofilia tipo A, para uso en el servicio de hemato-oncología pediátrica del departamento de pediatría del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, ya que esta patología esta puede ser catastrófica por los altos costos que conlleva su tratamiento.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Ministerio de salud Santiago de Chile, Guía clínica hemofilia año agosto del 2007, accesado el 9 de febrero de 2013 en: http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/Hemofilia_2006.pdf.
2. Consejo de salubridad general. México Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia en adultos. IMSS accesado el 9 de febrero de 2013 hora 20:00 en: http://www.cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/IMSS_178_09_HEMOFILIA_ADULTOS/IMSS_178_09_GRR.pdf
3. Consejo de salubridad general de México Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de Hemofilia Pediátrica. Año 2012 Evidencias y recomendaciones. México. Accesado 10 de febrero de 2013 en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/141GRR.pdf>
4. Liras A Terapia recombinante. ¿Del escepticismo a la aplicación de elección? Rev Act Farmacol Departamento de Fisiología. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid 2005 [Accesado 10 de febrero de 2013]. Disponible en: http://www.hemofilia.com/archivos/045_factores-plasmaticos-y-recombinantes.pdf
5. Federación Española de Hemofilia. Año 2008 estudio Realidad actual de la hemofilia A y B Accesado 16 de febrero de 2013 Disponible en: <http://www.hemofilia.com/fedhemo/noticias/hemofilia-y-otras-coagulopatias-c-/2-570-personas-padecen-hemofilia-en-espana.html?paq=2>
6. Garcés.J, Gutiérrez M. et al Estudio molecular de la inversión de los intrones 1 y 22 del Factor VIII de la coagulación en un grupo de pacientes pediátricos colombianos con diagnóstico de Hemofilia A. Universidad Nacional de Colombia 2012. Tesis en línea. Accesado 10 de febrero de 2013 Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/7610/1/05598853.2012.pdf>
7. Diccionario Mosby de Medicina y Ciencias de la Salud. Editorial Mosby, Dogma Libros Madrid 5ta Ed, 2003. Pág. 649.
8. Rodríguez E. Las hemorragias articulares (hemartrosis) en la hemofilia. Segunda edición. Hospital Universitario La Paz Madrid, España Abril de 2008. [Accesado 10 de febrero de 2013].
9. Benítez H. et al Avances en el tratamiento de la Hemofilia, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. 19 de agosto de 2005. Revista en línea. Accesado 22 de febrero de de 2013 en:

http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=1332:avances-en-el-tratamiento-de-la-hemofilia&catid=471:medicina-transfusional&Itemid=650

10. Behrman, Kliegman, Jenson. Tratado de Pediatría Nelson: Hemofilias. 17^a ed. En español. Barcelona España: Elsevier S.L travessera de Gracia; 2009, Pág.2066-2069.
11. Ministerio de salud de Santiago de Chile. Guía Clínica de Hemofilia. Mayo 2010. Accesado 12 de marzo del 2013 en: <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/87fde7783125a82ae04001011f010f9c.pdf>
12. Benítez A H. Tratamiento oportuno en el paciente con hemofilia. Medigraphic. Revista en línea. Mexico 2003. Accesado 12 de marzo de 2013 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2004/gms043aq.pdf>
13. Ministerio de sanidad Hemofilia Guía terapéutica España. Noviembre, 2012. Accesado 20 de marzo de 2013 Disponible en: http://www.hemofilia.com/archivos/009_guia-terapeutica-y-aspectos-organizativos-en-hemofilia-ministerio-sanidad-servicios-sociales-e-igualdad.pdf
14. Fundacion Hemofilia. Guia de tratamiento de la hemofilia. 1ra Edicion. Buenos Aires, Julio de 2011. Accesado 20 de marzo de de 2013.
15. BAYER S.A. KOGENATE® FS. [Accesado 1 de abril de de 2013] Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portalbiblioteca2/biblio/plm/PLM/productos/52616.htm>
16. Behrman, Kliegman, Jenson. Tratado de Pediatría Nelson: Hemofilias. 18^a ed. En español. Barcelona España: Elsevier S.L travessera de Gracia; 2009, Pág.2066-2068
17. Beuthler E., Lichtman M.A, Collier B.S, et al, Hematología de William; Deficiencias Hereditarias de los Factores de la coagulación 11, V VII, XI, XIII, y deficiencia combinada de los factores V y VII y de los factores vitamina K dependientes, Madrid España: Marban Libros S.L; 2005. Capítulo 22 Tomo 2 Pág. 1617-1638.
18. Consejo de Salubridad General SEDENA, Evidencias y Recomendaciones del Diagnóstico y Tratamiento de la Hemofilia Pediátrica. México, CENETEC, 2012, Pág. 7-15, 30-35 accesado el: 2 de marzo de 2013 hora: 22pm en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
19. Murray R.K, Mayes. P, Granner D. K. Bioquímica ilustrada de Harper: Hemofilia A y B.168. ed. Traducción de la 268 ed. Del inglés. México; El Manual Moderno S.A d C.V; 2003, Pag. 671.

20. Hernán Vélez A. Fundamentos de Medicina. Hematología. 48 Ed. Colombia. Corporación para Investigaciones Biológicas; 1994 Pág. 284-286, 317-320.
21. Farreras V. Rozman C. Medicina Interna; Enfermedades de la Hemostasia Hemofilia A, 148 ed. España. Hancourt S.A; 2000 Pág. 1788-1790.
22. Beuthler E., Lichtman M.A, Coller B.S, et al, Hematología de William; Deficiencias Hereditaria de los Factores de la coagulación 11, V VII, XI, XIII, y deficiencia combinada de los factores V y VII y de los factores vitamina K dependientes, Madrid España: Marban Libros S.L; 2005. Capítulo 22 Tomo 2 Pág. 1617-1638.
23. Brunton L.L, Lazo J.S, Parker K.L, Goodman y Gilman Las Bases farmacológicas de la Terapéutica: Hemofilia A. 11va. Ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2007, Pág. 1274
24. Consejo de Salubridad General SEDENA, Guía de Referencia Rápida; Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica. México 2008; IMSS 141-08 (PDF Pág. 1-8) accesado el 24/05/13 h 22 en: www.hemofilia.org.ar/.../GuiaTratamientoHemofilia.pdf
25. Consejo de Salubridad General SEDENA, Evidencias y Recomendaciones del Diagnóstico y Tratamiento de la Hemofilia Pediátrica. México, CENETEC, 2012, Pág. 7-15, 30-35 accesado el: 26 de Marzo del2013 hora: 22pm en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
26. Costos de Vial de factor VIII recombinante. Departamento de Compras del Hospital General de Enfermedades.
27. Word Reference. Definición de procedencia [en línea]. wordReference; 2013. [accesado el 8 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.wordreference.com/definicion/procedencia>.
28. Hernandez Sampieri Roberto, Fernández Collado Carlos, Baptista Lucio Pilar. (2010). Metodología de la Investigación. Tercera Edición. México Edit. McGraw Hill.

VIII: ANEXOS

8.1. ANEXO No. 1.

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Universidad San Carlos de Guatemala.

Facultad de Ciencias Médicas.

Escuela de Especialidades.

Maestría de Pediatría IGSS/USAC

Boleta _____

Uso de factor VIII antihemofílico recombinante en pacientes con Hemofilia tipo A.

Investigador Dr. Julio Aguilar.

Nombre _____ Afiliación: _____

1. Edad de paciente _____ años. Sexo _____
2. Manejo de Paciente: Hospital de día _____ Hospitalizado. _____
Consulta Externa
3. Indicación de Uso de factor VIII Recombinante _____
4. Tiempo de Hospitalización en Días _____ -
5. Uso de factor recombinante total de viales _____ Promedio día
-Por Consulta _____ Por Mes _____ Por día
Número de Ingresos por año.
6. Costo Día _____ Costo semana _____ - Costo mes _____
7. Complicaciones _____
8. Reingresos _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **USO DE FACTOR ANTIHEMIFILICO RECOMBINANTE EN PACIENTES CON HEMOFILIA TIPO A**. Para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.