


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

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a woman, likely the Virgin Mary, seated on a throne and holding a child. The figure is surrounded by various heraldic symbols, including a crown, a castle, and a lion. The Latin motto "OBBI CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEM" is inscribed around the perimeter of the seal.

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLOGICA Y
TERAPÉUTICA DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON HEMOFILIA TIPO B, ENFERMEDAD DE VON
WILLEBRAND Y TRASTORNOS RAROS
DE LA COAGULACIÓN**

MARÍA JOSÉ MIRANDA BAUTISTA

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
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Marzo 2022



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

ME.01.99.2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): María José Miranda Bautista

Registro Académico No.: 201110267

No. de CUI : 2127601140101

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 **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA EPIDEMIOLÓGICA Y TERAPÉUTICA DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA TIPO B, ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y TRASTORNOS RAROS DE LA COAGULACIÓN**

Que fue asesorado por: Dra. Silvana Carolina Oliva Lara, MSc.

Y revisado por: Dra. Sonia Marlene Pérez Barrientos, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Marzo 2022**

Guatemala, 06 de octubre de 2021.


Dr. Rigoberto Velásquez Paz MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



/dlsr

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: maestriasyespecialidades@medicina.usac.edu.gt

Ciudad de Guatemala, 14 de Octubre de 2020

Doctor

FABIO ARTURO RECINOS LÓPEZ, MSc

Docente Responsable IGSS-EPP

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Respetable Dr. Recinos:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **MARÍA JOSÉ MIRANDA BAUTISTA** carné 201110267 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula "**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y TERAPEÚTICA DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA TIPO B, ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y TRASTORNOS RAROS DE LA COAGULACION**".

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Miranda Bautista, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión por la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Silvana Carolina Oliva Lara
Hematología Pediátrica
Col. 14,308

DRA. SILVANA CAROLINA OLIVA LARA, MSc

Asesora de Tesis

Ciudad de Guatemala, 14 de octubre de 2020

Doctor

FABIO ARTURO RECINOS LÓPEZ, MSc

Docente Responsable IGSS-EPP

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Respetable Dr. Recinos:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **MARÍA JOSÉ MIRANDA BAUTISTA carné 201110267** de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y TERAPEÚTICA DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA TIPO B, ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y TRASTORNOS RAROS DE LA COAGULACION"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Miranda Bautista, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión por la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dra. Sonia Marlene Pérez B.
MAESTRIA EN PEDIATRIA
COL. 15,532

DRA. SONIA MARLENE PÉREZ BARRIENTOS, MSc

Revisora de Tesis



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UIT.EEP.352-2020
26 de octubre de 2020

Doctor

Fabio Arturo Recinos López, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Doctor Recinos López:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

María José Miranda Bautista

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, registro académico 201110267. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“Caracterización clínica epidemiológica y terapéutica de los pacientes pediátricos con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros de la coagulación”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	4
	2.1 Hemostasia.....	4
	2.2 Trastornos de la coagulación:.....	6
	2.2.1 Enfermedad de Von Willebrand:.....	7
	2.2.2 Hemofilia B.....	11
	2.2.3 Otros trastornos raros de la coagulación.....	14
	2.2.3.4 Defectos del fibrinógeno:.....	15
	2.2.3.5 Deficiencia de protrombina:.....	15
	2.2.3.6 Deficiencia de factor V	16
	2.2.3.8 Deficiencia de factor X	17
	2.2.3.9 Deficiencia de factor XI	18
	2.2.3.10 Deficiencia de factor XII	18
	2.2.3.11 Deficiencia de factor XIII	18
III.	OBJETIVOS	20
IV.	METODOLOGÍA.....	21
	4.1 Tipo y diseño de la investigación:	21
	4.2 Unidad de análisis.....	21
	4.3 Población y muestra	21
	4.4 Selección de sujetos a estudio.....	22
	4.5 Operacionalización de variables	22
	4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos: 25	
	4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos.....	26
	4.8 Alcances y límites de la investigación.....	26
	4.9 Aspectos éticos de la investigación	27
V.	RESULTADOS.....	28
VI.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	34
	6.1 CONCLUSIONES	39
	6.2 RECOMENDACIONES	40
	6.3 PLAN DE ACCION Y/O APORTES	41
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
VIII.	ANEXOS	46
	8.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS	46

8.2. Carta Solicitud Dirección Médica costo de medicamento: Factor II, Factor VII, Factor VII recombinante, Factor VIII, Factor IX, Factor X.....	50
8.3 Carta respuesta costo de medicamento: Factor II, Factor VII, Factor VII recombinante, Factor VIII, Factor IX, Factor X	51
8.4 Listado costos de medicamentos: Factor II, Factor VII, Factor VII recombinante, Factor VIII, Factor IX, Factor X	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Sexo y edad de los pacientes con hemofilia tipo B, Enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación	28
Tabla 2: Antecedentes de familiares con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación	28
Tabla 3: Procedencia de los pacientes con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación	29
Tabla 4: Tipo de deficiencia de factor de la coagulación.....	29
Tabla 5: Método y edad de diagnóstico de los pacientes con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación	30
Tabla 6: Diagnóstico y clasificación de enfermedad de Von Willebrand	30
Tabla 7: Clasificación del paciente con hemofilia tipo B, según su grado de severidad.....	31
Tabla 8: Sitio de sangrado más frecuente en los pacientes con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación	31
Tabla 9: Tipo de tratamiento en el paciente con hemofilia tipo B y enfermedad de Von Willebrand.....	31
Tabla 10: Frecuencia de sangrado anual de los pacientes con hemofilia tipo B y enfermedad de Von Willebrand que reciben tratamiento profiláctico	32
Tabla 11: Inhibidores positivos en pacientes con hemofilia tipo B	32
Tabla 12: Costos directos de uso del tratamiento profilactico en pacientes con hemofilia tipo B y enfermedad de Von Willebrand.....	33
Tabla 13. Costos directos de uso del tratamiento a demanda en pacientes con hemofilia tipo B y enfermedad de Von Willebrand.....	33
8.5. Tabla 14: Procedencia de los pacientes con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación	53

RESUMEN

Introducción: las enfermedades relacionadas con trastornos hereditarios de la coagulación abarcan la hemofilia B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros de la coagulación, caracterizadas por la deficiencia de factores de la coagulación. Se clasifican según el nivel de factor que se encuentra deficiente. Son enfermedades poco estudiadas en nuestro medio y de baja incidencia a nivel mundial, debido a esto no se cuenta con los datos exactos de países latinoamericanos en vías de desarrollo como el nuestro. **Objetivo:** caracterizar a los pacientes con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros de la coagulación. **Método:** estudio descriptivo transversal, realizado en Hospital General de Enfermedades IGSS, en pacientes con seguimiento en Hematología Pediátrica de enero de 2009 a diciembre de 2019, mediante la revisión del expediente clínico de los pacientes. **Resultados:** Los trastornos hereditarios de la coagulación son prevalentes en la región metropolitana y suroccidente, Hemofilia B es la más frecuente 45.4%, con relación a todos los trastornos raros. El 74.2% fue diagnosticado entre 0-5 años de edad, el género masculino predomina con 73%. El 53.4% de los pacientes con hemofilia B presentan hemofilia leve. El 21.2% del total de pacientes se encuentran bajo profilaxis, generando un gasto anual estimado de Q.13,579,200.00 en total. **Conclusiones:** La hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros de la coagulación, se manifiestan más frecuentemente en el sexo masculino. La mayor prevalencia es en el área metropolitana. Un tercio de los pacientes reciben actualmente profilaxis.

Palabras clave: *Hemofilia B, trastornos raros de la coagulación, enfermedad de Von Willebrand, profilaxis, coagulación*

I. INTRODUCCIÓN

Dentro del grupo de enfermedades relacionadas con trastornos hereditarios de la coagulación se encuentran la hemofilia B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros de la coagulación. La hemofilia B es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, dentro del cual se encuentran los genes que codifican los factores de la coagulación IX. (1) La enfermedad de Von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por un defecto cuantitativo o cualitativo del factor de Von Willebrand. Con base en los datos epidemiológicos a nivel mundial se considera el trastorno hemorrágico hereditario descrito con más frecuencia (2)

La incidencia mundial de la enfermedad se ha estimado para pacientes con hemofilia tipo B en 1:50,000 habitantes hombres, y los trastornos raros de la coagulación por deficiencia de otros factores se estima que son trastornos con incidencias de entre 1:100,000 a 1:1,000,000 de habitantes. (3) De acuerdo a la Federación Mundial de Hemofilia se estima que deben existir 400,000 personas con hemofilia en el mundo. En América, en Estados Unidos según reportes existen 15,000 pacientes con hemofilia; en el caso de México existen 4,217 pacientes con hemofilia, sin embargo, según las estimaciones el número de pacientes con hemofilia sería mayor. (4)

En Guatemala para el año 2015 se reportaron un total de 221 casos de pacientes con hemofilia, 21 con enfermedad de Von Willebrand y 4 con trastornos raros de la coagulación, sin embargo, se cree que existen subregistros ya que actualmente las estimaciones de pacientes con trastornos de la coagulación son mayores. (5) A pesar de que no se cuenta con un registro nacional sobre pacientes con coagulopatías hemorrágicas congénitas, se cuenta con un estudio realizado por Oliva y Ortiz en el año 2017 en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el cual la prevalencia de paciente con trastornos raros de la coagulación fue del 13.8% y dentro de este grupo las patologías más frecuentes fueron deficiencia de factor VII y XI (6), este estudio es el primero que se presenta en nuestro país en el cual se registra a pacientes con estas patologías, por lo que es un estudio

que nos apoya como pivote para continuar con el registro de pacientes y generar un registro de salud con características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes que presenten este grupo de enfermedades.

Estas patologías aunque son de incidencia baja su tratamiento conlleva un costo económico alto. El Estudio Costo Directo de la atención médica en niños con hemofilia realizado por médicos del Hospital de Pediatría perteneciente al Instituto Mexicano de Seguro Social por González Y Canales publicado en el año 2010, quienes indicaron que los costos directos en la atención al paciente pediátrico hemofílico a través de la revisión de 52 expedientes clínicos de pacientes menores de 16 años con hemofilia A o B de diferente grado de severidad quienes recibieron atención médica durante un año informa: 92.3% presenta hemofilia tipo A, el promedio de ingresos hospitalarios es de 1.9 con un promedio de 7.4 días de estancia hospitalaria, la distribución de costos anuales para cada uno de los rubros indica que el mayor consumo por paciente es para la prescripción del factor Anti hemofílico en total 3,798,738.⁰⁰ de pesos invertidos en promedio por paciente 73,052.⁰⁰ pesos de manera clara se evidencia que el 64% del costo total de los diferentes componentes corresponde al consumo de factor anti hemofílico. (7)

Debido al desconocimiento del patrón epidemiológico de la hemofilia y enfermedad de Von Willebrand a nivel latinoamericano y en nuestro país, se hace necesario estudiar su comportamiento y características. Clasificadas como enfermedades raras o huérfanas el conocimiento sobre las características clínicas es reducido, por lo que es de relevancia crear una base de datos que recopile las manifestaciones más frecuentes de este grupo de patologías. La patología incorrectamente diagnosticada y tratada se asocia con incapacidad grave y consecuentemente muerte. Por lo anteriormente expuesto se realizó el presente estudio descriptivo ambispectivo de corte transversal, en el Hospital General de Enfermedades IGSS de los pacientes con seguimiento en el servicio de hematología pediátrica del periodo de enero de 2009 a Diciembre de 2019, por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes el objetivo fue caracterizar a los pacientes con trastornos raros de la coagulación, hemofilia tipo

b y enfermedad de Von Willebrand, así como estimar el costo directo para la institución de los recursos económicos que se invierten en el seguimiento y tratamiento profiláctico.

A pesar que a nivel mundial se describe que la coagulopatía más frecuente es la enfermedad de Von Willebrand (1) en nuestro medio la coagulopatía que se identificó con mayor frecuencia dentro de los trastornos raros de la coagulación fue la hemofilia tipo B con el 45.4% y el sexo más afectado el masculino con el 73%. Estas patologías tienen edad de diagnóstico dentro del periodo de la infancia abarcando desde los 0 hasta los 5 años de edad. La severidad de las patologías en su mayoría es leve y por ende es un porcentaje menor el que actualmente se encuentra con tratamiento profiláctico (21.2%), generando un gasto anual de Q. 13, 579, 200.00 por el tratamiento profiláctico.

II. ANTECEDENTES

2.1 Hemostasia

La hemostasia es un proceso con el cual por medio de la interacción entre componentes sanguíneos y de la pared vascular se mantiene la integridad del sistema circulatorio, estos se encargan de impedir la fuga de sangre del compartimiento vascular ante la lesión de un vaso sanguíneo.

El sistema hemostático permite al organismo: tapar una lesión de un vaso, mantener la sangre en su estado fluido y remover el coágulo y restaurar el vaso dañado. Este proceso se divide en tres fases: hemostasia primaria, hemostasia secundaria y fibrinólisis. (8)

- Hemostasia primaria: se inicia inmediatamente después de producirse la lesión, el proceso se inicia al interaccionar las plaquetas y la pared vascular para detener la salida de sangre del sistema vascular. Como respuesta nuestro organismo genera vasoconstricción derivando la sangre fuera de la lesión, las plaquetas que circulan en forma inactiva se adhieren a la pared del vaso dañado, secretando el contenido de sus gránulos e interaccionando con otras plaquetas con la finalidad de la formación del tapón plaquetario inicial. Al exponerse la matriz subendotelial a la circulación, el factor de Von Willebrand que va unido en la circulación al factor VIII de la coagulación y el producido por las células contiguas endoteliales se unen a la glicoproteína Ib (GP1b) de las plaquetas activadas y actúa como un pegamento, haciendo que las plaquetas formen como una empalizada de células que tapizan toda la parte dañada. Las plaquetas participan en la activación del sistema de la coagulación proporcionando la superficie sobre la cual se van a ensamblar los complejos enzimáticos que intervienen en esta fase.(8,9)
- Hemostasia secundaria: se presenta la interacción entre sí de los factores que se activan en una serie compleja de reacciones con el objetivo de la formación del coágulo de fibrina. Se produce un reforzamiento del tapón plaquetario inicial para finalmente generar el coágulo definitivo. En este proceso intervienen varias proteínas: factores de coagulación,

antitrombina, proteína C y proteína S, las cuales se encargan de mantener en equilibrio el proceso de coagulación con el objetivo de evitar una coagulación excesiva o generalizada. (8)

Este proceso se divide en 3 fases:

- **Iniciación:** para que se inicie la fase secundaria debe existir lesión endotelial, la cual permitirá a la sangre y el plasma entrar en contacto con el factor tisular que se encuentran expresado en la membrana celular.(10)

El factor tisular se une estrechamente al factor VII activando rápidamente a proteasas procoagulantes y anticoagulantes. El complejo FT/VIIa puede activar al factor X y IX. El factor X activa al factor V y a otras proteasas no coagulantes, sin embargo puede ser inhibido rápidamente por la vía del inhibidor del factor tisular o por la antitrombina III, si abandona el ambiente protector de la superficie celular.(10)

- **Amplificación:** se menciona que trata de un estado protrombótico ascendente. resulta en la activación de las plaquetas con exposición de los fosfolípidos de membrana y la creación de una membrana procoagulante con liberación del contenido de sus gránulos. Debido a la activación plaquetaria, estas segregan factor V parcialmente activado, el cual es encendido completamente por la trombina y el FXa. La trombina también activa al factor XI. Por otro lado, la trombina escinde al factor de Von Willebrand del factor VIII para activarlo posteriormente. (10) Las plaquetas reclutadas durante esta fase proporcionan los fosfolípidos necesarios para la fase de propagación.
- **Propagación:** el factor XIa convierte el factor IX en activado, al unirse este al factor VIIIa (IXa+VIIIa+Ca) cataliza la conversión del factor X en Xa, formando el complejo Xa/Va+Ca, que cataliza la conversión de trombina suficiente para la formación de fibrina. La trombina activa al factor XIII o factor estabilizado de fibrina, responsable de la

formación de enlaces covalentes entre las cadenas de fibrina para la formación del coagulo y del inhibidor fibrinolítico, que tiene un efecto positivo en la estabilidad del coagulo y una resistencia a la plasmina que limita la lisis del coagulo. (11)

- En patologías en las que se presenta ausencia del factor VIII y del factor IX, la fase de iniciación de la coagulación no presenta ninguna alteración; sin embargo, la fase de propagación se encuentra alterada, lo que lleva a una deficiente formación del coágulo produciendo finalmente una hemostasia adecuada.(11)
- Fibrinólisis: Finalmente la hemostasia debe mantener un equilibrio y evitar una coagulación excesiva o generalizada, por lo cual se presenta esta fase como la final. El estado fisiológico normal corresponde a una tendencia en donde los mecanismos inhibitorios permitirán un equilibrio y evitaran esta coagulación generalizada. Dentro de los mecanismos inhibitorios se encuentran: el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), que bloquea la unión entre el factor VIIa y el factor tisular, otro mecanismo es la activación de la antitrombina ya que actúan inhibiendo a todos los factores de la coagulación con acción de serinproteasas. La inhibición de la agregación plaquetaria también puede estar presente y esta es favorecida por acción del óxido nítrico, la prostaciclina y la ecto-APDasa. (11)

2.2 Trastornos de la coagulación:

Actualmente se conocen trastornos de la coagulación que se pueden diferenciar según en la fase en que se encuentre la alteración, presentándose clínicamente diferente. Cuando existen trastornos de la hemostasia primaria se caracterizan por enfermedades purpúricas, mientras que los trastornos de la hemostasia secundaria se caracterizan por déficit de factores de la coagulación (1). Ya que el presente estudio abarca los trastornos de los factores de la coagulación, nos enfocaremos únicamente en los trastornos de la hemostasia secundaria y enfermedad de Von Willebrand.

Los trastornos de la hemostasia secundaria abarcan las deficiencias congénitas o adquiridas de los factores de la coagulación. Entre los trastornos congénitos, la hemofilia A y la hemofilia B son los más comunes, que resultan de las deficiencias del factor VIII y el factor IX, respectivamente (12). Las deficiencias heredadas de otros factores de la coagulación que pueden manifestarse con hemorragias ocurren con mucha menor frecuencia y por lo tanto se hace referencia a las mismas colectivamente como trastornos de la coagulación "raros". Estos consisten en deficiencias heredadas cuantitativas o funcionales de los factores I (es decir, fibrinógeno), II, V, VII, X, XI y XIII y deficiencias combinadas de factores (12).

2.2.1 Enfermedad de Von Willebrand:

2.2.1.1 Epidemiología:

La enfermedad de Von Willebrand es la patología hemorrágica hereditaria autosómica más frecuente. Según las bases de datos de población estudiada, la prevalencia de esta enfermedad es 0.6-1.3%, esto significa que de 1 en 10000 presentara esta enfermedad. Afecta a ambos sexos por igual sin embargo se diagnostica más frecuente en mujeres ya que produce mayor sintomatología en el género femenino. (13,14)

2.2.1.2 Clasificación

La enfermedad de von Willebrand consiste en la disminución del factor de von Willebrand, ya sea en su función o en su concentración, lo que define varios subtipos de la enfermedad. (15) Se divide en 3 tipos, en las que se caracterizan de la siguiente manera:

-Tipo 1 caracterizada por una deficiencia cuantitativa del factor de Von Willebrand.

-Tipo 2 caracterizada por una disfunción del factor de Von Willebrand, produciendo una concentración normal o reducida del antígeno del

factor, pero en una marcada reducción en la función del factor. Y este tiene 4 subtipos 2A, 2B, 2M Y 2N.

-Tipo 3 es la forma más severa de las presentaciones de le enfermedad, y se caracteriza por la ausencia absoluta en la circulación del factor de Von Willebrand. (14,16)

Tabla No. 1 Clasificación enfermedad de Von Willebrand			
Tipo/Subtipo	Definición	Frecuencia	Herencia
Tipo 1	Deficiencia parcial cuantitativa del FvW	70-80%	Autosómico Dominante
Tipo 2	Deficiencia cualitativa del FvW		
2^a	Disminución de la función del FvW, plaquetario dependiente, asociada a ausencia de los multímeros de mayor tamaño del FvW	10-15%	Dominante
2B	Aumento de la afinidad del FvW por la GPIb plaquetaria	< 5%	Dominante
2M	Disminución de la función del FvW, plaquetaria dependiente, sin ausencia de multímeros de mayor tamaño del FvW	Raro	Dominante
2N	Disminución de la afinidad del FvW por el factor VIII	Raro	Recesiva
Tipo 3	Deficiencia virtualmente completa del FvW	1-5/ 106 habitantes	Recesiva

Tabla 1. (14)

2.2.1.3 Manifestaciones clínicas

La sintomatología puede variar con cada paciente, depende en relación a los niveles de la actividad del factor, el subtipo de la enfermedad, la edad y sexo del paciente.

Presentan sangrado muco-cutáneo (epistaxis, gingivorragias, hematomas fáciles, equimosis, sangrado post exodoncia, sangrado prolongado ante trauma mínimo, sangrado excesivo postoperatorio)

En el paciente pediátrico la forma más frecuente de presentación puede ser con hematomas y epistaxis. Así mismo se considera que aproximadamente entre el 60-80% debutan con hemorragia postoperatoria o después de una extracción dental. La expresión clínica puede ser severa, moderada o leve, según el defecto en el FvW o los niveles del factor VIII y puede diagnosticarse en la primera infancia, la adolescencia o la edad adulta (13).

El sangrado generalmente es leve a moderado en la enfermedad Tipo 1, suele ser más severo en el tipo 2. Sin embargo, actualmente se dispone de puntajes de sangrado, los cuales son utilizados para evaluar de manera objetiva el sangrado en estos pacientes. Actualmente estos scores no son aplicables en población pediátrica ya que esta ha presentado menos desafíos hemostáticos, por lo tanto, adquiere mayor relevancia la historia familiar (15).

2.2.1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand se basa en un conjunto de factores: historia clínica de hemorragia previa o historia familiar de hemorragias, o ambas en combinación con datos de laboratorio que indiquen anormalidades en relación al FvW o el Factor VIII o ambos. El diagnóstico se basa en la medición de antígeno del FvW, el nivel de FvW dependiente de la adhesión plaquetaria y la actividad coagulante del factor VIII. (17)

Se puede seguir un protocolo según el nivel de atención en el que nos encontremos para realizar el diagnóstico:

- Primer nivel
 - Factor VIII (FVIII:C)
 - FvW:RCo (Cofactor de ristocetina) o pruebas que exploran interacción FvW-GPIb
 - FvW:Ag (Antígeno de VW)
 - Aglutinación inducida por ristocetina (RIPA)
- Segundo nivel
 - Prueba de respuesta a la desmopresina
 - Estudio de multímeros en geles de alta y baja resolución
 - FvWpp (propéptido)
 - FvW:FVIII B (unión al factor VIII)
 - FvW:CB (unión al colágeno)
 - Biología molecular (17).

2.2.1.5 Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la corrección de las alteraciones de la hemostasia primaria y de la coagulación, normalizando los valores de FvW y de factor VIII. Las dos medidas terapéuticas esenciales en tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand son desmopresina (DDAVP) y el tratamiento sustitutivo.

- La desmopresina es un derivado sintético de la vasopresina que libera el FvW. De los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales. La dosis habitual es de 0,3µg/Kg EV en infusión continúa por 30 minutos. Puede ser también administrado por vía subcutánea a la misma dosis o por inhalación nasal a dosis de 150µg (menores de 50Kg)-300µg (mayores de 50Kg). Está indicado en los pacientes con tipo 1 y 2 N. Está contraindicado en los pacientes con tipo 2B. (17)
- Tratamiento sustitutivo. El tratamiento sustitutivo se realiza en aquellos casos que no responden o que no son candidatos a uso del DDAVP, los productos más utilizados son:

- Crioprecipitado uso limitado por el peligro potencial de transmisión viral
- Concentrado de FVIII-FVW. Tipo 2A, 2B, 2M y Tipo
- Otros agentes terapéuticos. –
 - Antifibrinolíticos.
 - Ácido Épsilon Amino Caproico: 0,1g/Kg/6-8 horas.
 - Ácido Tranexámico: 25 mg/Kg/8-12 horas VO o 10mg/Kg/8-12 horas EV
 - Anticonceptivos orales (17).

2.2.2 Hemofilia B

2.2.2.1 Definición:

La hemofilia es una enfermedad autosómica recesiva ligada al cromosoma X, está causada por la deficiencia o ausencia del factor VIII y IX de la coagulación. La hemofilia B, también llamada como enfermedad de Christmas, está relacionada por la ausencia o deficiencia del factor IX (1).

2.2.2.2 Epidemiología

La hemofilia B es cinco veces menos frecuente que la A, afecta de 1/30.000-50.000 recién nacidos varones. Todos los grupos étnicos y razas pueden estar afectados. Se producen por mutaciones del gen del factor IX en posición Xq27. Un tercio de las mutaciones aparecen de novo, dando lugar a una mujer portadora o un varón enfermo, en los que no habrá antecedentes familiares (1).

2.2.2.3 Manifestaciones clínicas

La hemofilia se caracteriza clínicamente por una tendencia a la hemorragia, y esta es proporcional al grado de deficiencia del factor

hemostático. La hemorragia se puede presentar como hemartrosis, hematomas musculares profundos y hemorragias cerebrales, las cuales constituyen 95% de las hemorragias de los pacientes con hemofilia, sin embargo las manifestaciones clínicas son indistinguibles de la hemofilia A. (18)

La hemorragia de la hemofilia suele ser tardía, quiere decir, que no se presenta inmediatamente posterior a la lesión, sino que inicia unos minutos después del trauma; esto nos indica que el paciente presenta integridad de la hemostasia primaria, mas no de la secundaria.

La hemofilia se clasifica según la intensidad de la hemorragia y el nivel activo del factor de coagulación (19).

Tabla No. 2 Clasificación severidad de Hemofilia B		
Gravedad	Nivel de factor	Episodios hemorrágicos
Severa	<1% de la actividad	Hemorragias espontaneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable
Moderada	1-5% de la actividad	Hemorragias espontáneas ocasionales: hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores
Leve	5-<40%	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes, las hemorragias espontaneas son poco frecuentes

Tabla 2. (19)

2.2.2.4 Diagnóstico

Los aspectos clave para el diagnóstico son la historia clínica, con énfasis en los antecedentes heredofamiliares y el patrón de herencia, la

semiología de la hemorragia la exploración física y los exámenes de laboratorio. Se debe sospechar cuando hay prolongación del TPT. (20) Sin embargo, el diagnóstico definitivo se hace con la medición del factor IX, el cual producirá una prolongación del tiempo de tromboplastina con un tiempo de protrombina normal. Se confirma cuando el valor es inferior al normal en dos determinaciones analíticas (<50% o 50UI/dl) tanto por déficit de proteína como por alteración de su función. (21)

2.2.2.5 Tratamiento

El mejor tratamiento para las personas con hemofilia es el que puede ofrecer un centro de atención integral. Las prioridades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes incluyen: la prevención de hemorragias, detener una hemorragia activa y evitar daño articular, la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias y el manejo de las complicaciones. Esto se logra reemplazando el factor de coagulación IX que falta, que normaliza el proceso de coagulación, lo que permite que se forme un coágulo eficaz. El factor de coagulación IX purificado está disponible en un polvo llamado "concentrado". Cuando se necesita el factor, el polvo se disuelve en una solución estéril y se administra vía IV. La dosis de administración para FIX es peso (Kg) * nivel deseado. (20) Cada unidad de FIX por kilogramo de peso corporal administrado IV eleva el nivel plasmático de FIX en 1% aproximadamente. Se debe tomar en consideración que la semivida es de alrededor de 18-24 horas. (22)

Las hemorragias deben ser tratadas lo más precozmente posible. El tratamiento consiste en la administración por vía IV del concentrado que contiene el factor plasmático deficiente (FIX). La demora en la administración del concentrado determina mayor dificultad en la resolución del cuadro y mayores secuelas. Comprimir en forma sostenida durante 5 minutos luego de toda venopunción.

Se enfoca en el empleo de concentrado plasmático inactivado o recombinante de forma precoz en las hemorragias (21).

2.2.2.6 Inhibidores

Los inhibidores son anticuerpos que neutralizan la actividad de un factor de coagulación. Estos pueden surgir como aloanticuerpos en pacientes con hemofilia tipo B que han recibido transfusiones de factores IX exógenos.

Los inhibidores surgen con mucha más frecuencia según la severidad de la presentación de hemofilia, es decir es más frecuente la presencia de inhibidores si el paciente presenta hemofilia B severa. (23)

2.2.3 Otros trastornos raros de la coagulación

2.2.3.1 Definición

Los trastornos raros de la coagulación son un grupo heterogéneo de deficiencias de factores, con diversos síntomas clínicos. Dentro de estos se encuentran las deficiencias de: fibrinógeno, protrombina, factores V, VII, X, XI o XIII. Todos los trastornos son heredados de manera autosómica, por lo general no manifiestan sintomatología clínica importante. (3, 17)

2.2.3.2 Epidemiología

La frecuencia de estos trastornos en la población general es baja, varía de 1/500,000 para la deficiencia del factor VII, a 1/2,000,000 para la deficiencia de protrombina (3).

2.2.3.3 Diagnóstico

En neonatos, es importante estudiar de manera urgente a todos los pacientes que han presentado hemorragias inesperadas; y así mismo que se reciba un tratamiento vigoroso y agresivo con el fin de elevar el nivel del factor de coagulación deficiente.

Debemos recordar que en este grupo de pacientes muchos factores de la coagulación están bajo el efecto de la inmadurez hepática y

deficiencia de vitamina K, de modo que, para evitar resultados falsos-positivos deben realizarse controles a los 6 meses. El diagnóstico se basa en la medición de los niveles de los diferentes factores de la coagulación (3.)

2.2.3.4 Defectos del fibrinógeno:

El fibrinógeno desempeña una función importante en la agregación plaquetaria normal; sin embargo, se han identificado anomalías en este que pueden ser: ausencia de fibrinógeno (afibrinogenemia), concentraciones reducidas de fibrinógeno (hipofibrinogenemia) y fibrinógeno estructuralmente anormal (disfibrinogenemia)

-Manifestación clínica: la presentación clínica es variada, desde pacientes asintomáticos, hasta la presencia de hemorragia y trombosis.

-Diagnóstico: se debe realizar medición de los tiempos de coagulación; de estos se considera que el tiempo de trombina es la prueba más sensible para la disfibrinogenemia.

-Tratamiento: Consiste en la administración de fibrinógeno. La semivida del fibrinógeno infundido es de 3-5 días. El crioprecipitado es una buena fuente de fibrinógeno y se considera la terapia de reemplazo (3).

2.2.3.5 Deficiencia de protrombina:

El factor II es una carboxilasa dependiente de la vitamina K, sintetizada en el hígado. El factor X la activa en la superficie de las plaquetas liberando un péptido activador al momento de la escisión. La deficiencia del factor II se divide en: hipoprotrombinemia o disprotrombinemia.

-Diagnóstico: se debe realizar medición de los tiempos de coagulación, donde se evidenciará el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina activado prolongado. Sin embargo, pueden hacerse

ensayos y mediciones del factor II con diferentes métodos los cuales deben ser considerados.

-Tratamiento: ya que no se cuenta con productos aprobados por la FDA actualmente, se utiliza plasma fresco congelado inactivado viralmente que constituye una fuente potencial de factor II (17).

2.2.3.6 Deficiencia de factor V

El factor V esta codificado en el cromosoma 1 y se produce en los hepatocitos y megacariocitos. Las plaquetas contienen cerca del 20% del factor V circulante. Se pueden presentar defectos tanto cuantitativos como cualitativos. La deficiencia de factor V es poco común y ocurre en 1 persona de 1 millón entre la población general.

-Manifestación clínica: se caracteriza por la tendencia a la hemorragia, generalmente grave, que se manifiesta como propensión a hematomas y hemorragias en membranas mucosas, particularmente epistaxis, hemorragias articulares y musculares.

-Diagnostico: medición de tiempo de coagulación evidenciando tiempo de protrombina y tromboplastina activado prolongados, el diagnostico se confirma con la medición de los niveles del factor V. Los individuos con deficiencias graves tienen niveles de factor V <1 a 10 UI/dl (rango normal 71-125 UI/dl) (18).

-Tratamiento: transfusión de plasma fresco congelado, inactivado viralmente (18).

2.2.3.7 Deficiencia de factor VII

Es el más frecuente de los trastornos raros de la coagulación y se caracteriza por la falta de correlación entre el nivel del factor y las manifestaciones clínicas.

-Manifestaciones clínicas: Pueden presentarse hemorragias de membranas mucosas, epistaxis y menorragia. Si la presentación es grave, puede presentarse hemorragia intracraneal, durante el periodo

neonatal, o hemorragias articulares. Ocasionalmente pueden presentarse trombosis paradójica (3).

-Diagnostico: en la medición de tiempos de coagulación se puede evidenciar el tiempo de protrombina prolongado; el factor VII se somete a una prueba a base de protrombina, y se hacen medición de este.

-Tratamiento: administración de concentrados de factor VII derivados de plasma. Se han utilizado concentrados de factor VII activado recombinante y de complejo de protrombina que contienen factor VII. El tratamiento estándar es con factor VIIa recombinante. La dosis requerida es de 15-30 mcg/kg y se puede incrementar hasta 270 mcg/kg (3).

2.2.3.8 Deficiencia de factor X

El factor X desempeña un papel primordial en el sistema de la coagulación, siendo la primera enzima del sistema común y el más importante activador de la protrombina. Se calcula que la frecuencia general de deficiencia grave es de 1/1,000,000 entre la población general (24).

-Manifestación clínica: la mayoría se presentan asintomáticos, aunque algunos tienen una tendencia hemorrágica importante. La deficiencia grave se acompaña de un trastorno de coagulación de la misma magnitud, y conlleva un riesgo aumentado de hemorragia intracraneal durante el periodo neonatal. La deficiencia leve se define con valores de 6-10 UI/dl; dicho hallazgo puede ser incidental y es probable que no se presenten historial hemorrágico.

-Diagnóstico: los tiempos de coagulación suelen encontrarse prolongados; el diagnostico se confirma con la medición del factor X.

-Tratamiento: no se cuenta con concentrados de factor X, sin embargo, los concentrados de complejo de protrombina contienen factor X y son eficaces (24).

2.2.3.9 Deficiencia de factor XI

El factor XI es una proteasa cuya función en la coagulación es reclutar la vía intrínseca del factor luego de que la vía del factor tisular ha generado la trombina. Es común en judíos asquenazi (24).

-Manifestaciones clínicas: puede presentarse menorragia y hemorragia posparto. Las personas con deficiencia grave presentan una leve tendencia hemorrágica posterior a cirugías. Las hemorragias espontáneas y las hemartrosis no son características y raras veces se presenta durante el periodo neonatal.

-Diagnóstico: el diagnóstico se sospecha con tiempo de tromboplastina activado prolongado. Debe realizarse medición de los niveles del factor XI y se interpretan con límite inferior del rango normal alrededor de 60-70 UI/dl.

-Tratamiento: consiste en la administración de concentrados de factor XI. Como alternativas se puede administrar plasma fresco congelado y factor VIIa recombinante. En Europa existen concentrados de FXI recombinante y derivados de plasma que se pueden utilizar, sin embargo, en nuestro medio no están disponibles (24).

2.2.3.10 Deficiencia de factor XII

La deficiencia del factor XII no genera trastornos de la coagulación. Es común entre la población caucásica en general y se considera que es la causa más común de un tiempo de tromboplastina activado prolongado inesperado como hallazgo en pruebas prequirúrgicas (24).

2.2.3.11 Deficiencia de factor XIII

La deficiencia del factor XIII es poco común y se calcula en 1/1,000,000 de la población en general. El trastorno presenta considerable

heterogeneidad molecular, por lo consiguiente presenta gravedad clínica variable.

-Manifestaciones clínicas: pueden presentarse hemorragias excesivas del cordón umbilical y mayor riesgo de hemorragia intracraneal durante el periodo neonatal. Son frecuentes los hematomas extensos, hemorragias cutáneas y en ocasiones, hemorragias musculares y articulares.

-Diagnostico: medición de tiempos de coagulación dentro de rangos normales. El diagnostico se hace con la medición del factor XIII.

-Tratamiento: administración de concentrados de factor XIII, que debe ser administrado una vez cada 4-6 semanas, los cuales no están disponibles en nuestro medio sin embargo es útil también el plasma fresco congelado (24).

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

3.1.1 Caracterizar a los pacientes con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros de la coagulación.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Clasificar al paciente según edad, sexo, procedencia y antecedentes familiares.

3.2.2 Determinar las características clínicas de los pacientes con trastornos de la coagulación según edad de diagnóstico, severidad de la enfermedad, causas, sitio y frecuencia del sangrado.

3.2.3 Describir el método diagnóstico utilizado, la actividad basal del factor y la presencia de inhibidores positivos.

3.2.4 Determinar el porcentaje de pacientes con uso de tratamiento profiláctico y a demanda.

3.2.5 Determinar la tasa de sangrado anual de los pacientes en seguimiento.

3.2.6 Estimar los costos directos mensuales y anuales del tratamiento profiláctico.

3.2.7. Estimar los costos anuales del tratamiento a demanda.

IV. METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño de la investigación:

- Estudio descriptivo transversal

4.2 Unidad de análisis

- **Unidad Primaria de Muestreo:** Pacientes pediátricos que asistieron a la Consulta externa de hematología del Hospital General de Enfermedades, IGSS zona 9. Enero 2009- Diciembre 2019
- **Unidad de Análisis:** Datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos registrados en el expediente clínico de los pacientes.
- **Unidad de Información:** Registros clínicos de los pacientes que asistieron a la consulta externa de hematología del Hospital General de Enfermedades IGSS, zona 9.

4.3 Población y muestra

- **Población o universo:** Pacientes menores de 15 años de edad con diagnóstico de hemofilia B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros de la coagulación y en seguimiento en consulta externa de la unidad de hematología pediátrica, de enero 2009 a diciembre 2019. Población total 66 pacientes.
- **Marco muestral:** Registro de pacientes según libro de servicio y registro en sistema de MEDIGSS, de paciente con seguimiento en hematología pediátrica por trastornos hereditarios de la coagulación
- **Muestra:** Se trabajó con la totalidad de pacientes con diagnóstico de hemofilia tipo B, Enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros de la coagulación que asistieron a consulta externa de hematología del Hospital General de Enfermedades Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, total de 66 pacientes.

4.4 Selección de sujetos a estudio

- **Criterios de inclusión:** Todos los pacientes pediátricos, menores de 15 años, con expediente clínico con diagnóstico clínica de hemofilia tipo B, Enfermedad de Von Willebrand y/o trastornos raros de la coagulación con seguimiento en consulta externa de hematología pediátrica en el hospital general de enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de enero 2009-Diciembre 2019.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes con expedientes con datos incomprensibles, datos poco legibles, o sin diagnóstico definitivo necesario para la investigación.

4.5 Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Años de vida	Numérica Discreta	Razón	Años
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Sexo del paciente	Categórica Dicotómica	Nominal	Femenino Masculino
Procedencia	Lugar donde nace o procede una persona	Departamento, descrita en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Departamento
Factor de coagulación deficiente	Proteína que participa para controlar el sangrado, la cual es deficiente	Factor deficiente clasificado con números romanos	Numérica	Numérica	IX, II, V, VII, X, XI o XIII
Familiares Con trastornos de Coagulación	Grupo de personas relacionadas entre sí por	Antecedente familiar descrito en el expediente clínico	Categórica	Nominal	SI NO Desconocido

	lazos sanguíneos				
Edad del diagnóstico de trastorno de coagulación	Edad durante la cual se realiza diagnóstico de determinada enfermedad	Edad encontrada en expediente clínico	Categórica	Ordinal	0-1 Año 2-5 años 6-10 años 11-15 años
Actividad basal de factor	Nivel de Actividad de factor circulante	Clasificación de hemofilia tipo B. Enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros encontrada en expediente clínico	Categórica	Nominal	Hemofilia B: leve moderada Severa Enfermedad Von Willebrand: Tipo 1 Tipo 2 ^a Tipo 2b Tipo 3 FACTOR II, V, VII, X, XI o XIII
Método Diagnostico	Técnica para el reconocimiento de una enfermedad o u trastorno	Metodología empleada para el reconocimiento de una enfermedad	Categórica	Nominal	*Síntomas clínicos *Pruebas de detección de factor *Pruebas de factor específicas *Sangrado muco-cutáneo de origen desconocido *Se desconoce *Otros
Tasa de Sangrado anual	Medida para indicar episodios de sangrado anuales	Relación entre tiempo y número de episodios de sangrado en un año	Numérica discreta	Razón	
Sitio de sangrado	Sitio anatómico donde se localiza una hemorragia.	Lugares más frecuentes de hemorragias en pacientes con hemofilia B, enfermedad Von Willebrand y trastornos raros.	Categórica	Nominal	Articulación Músculos Tracto gastrointestinal Mucosa Oral Epistaxis Genitourinario Intracraneano pulmonar

Actividad actual de factor	Nivel de Actividad de factor circulante *Se midió con perfil de farmacocinética, ya que no se dispone de recursos para diagnóstico, únicamente para deficiencia factor IX y Von Willebrand	Clasificación actual de hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand encontrada en expediente clínico	Categórica	Nominal	Hemofilia B: leve moderada Severa Enfermedad de Von Willebrand: Tipo 1 Tipo 2 ^a Tipo 2b Tipo 3
Tratamiento	Forma o medios que se utilizan para llegar a la esencia de algo	Procedimiento utilizado cuya finalidad es curación o alivio	Categórica Dicotómica	Nominal	Profiláctico A demanda
Producto	Todo aquello que puede ser utilizado con un fin específico	Plasma fresco congelado Crioprecipitado Concentrado de factor de coagulación FVIII r	Categórica	Nominal	Plasma fresco congelado Crioprecipitado o Concentrado de factor de coagulación FVIIIr Complejo Protrombínico activado Complejo protrombínico no activado
Inhibidores positivos	Anticuerpo que neutraliza la actividad de un factor de coagulación	Dato indicado en el expediente clínico	Categórica Dicotómica	Nominal	SI NO
Causas de Sangrado	Evento que propicia hemorragia en un área del cuerpo	Causa que predispone a sangrado en pacientes con Hemofilia B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros	Categórica	Nominal	Espontáneo Traumático Post Quirúrgico Otros

Costos profilaxis	Cantidad de dinero que cuesta determinado objeto	Cantidad de dinero en quetzales que equivale a la profilaxis de pacientes con hemofilia B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros	Numérico	Numérico	Costo total en quetzales: Semanal Mensual semestral Anual
Costo tratamiento a demanda	Cantidad de dinero que cuesta determinado objeto	Cantidad de dinero en quetzales que equivale el tratamiento de pacientes con hemofilia B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros	Numérico	Numérico	Costo total en quetzales: Semanal Mensual semestral Anual

4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:

4.6.1 Técnicas: Revisión de expedientes médicos y entrevista a pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

4.6.2 Procedimientos: Se solicitó al hospital donde se desarrolló el estudio, su respectiva aprobación. Ya autorizado, se realizó la recolección de datos, en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por medio de estadística, listado de pacientes que asistieron a consulta Externa de Hematología Pediátrica para seguimiento por hemofilia tipo B y trastornos raros de la coagulación y la revisión correspondiente de los expedientes de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

4.6.3 Instrumento de medición: Se diseñó un instrumento de elaboración propia para registrar los datos de los expedientes clínicos revisados y los datos proporcionados por los pacientes. El Instrumento se realizó en base a las variables del estudio, indicadas previamente, el cual fue evaluado por el asesor y revisor para dar la validez y calidad de dicho instrumento.

El cual se encuentra formado por 3 secciones para la recolección de la información: sección de datos generales que proporciona datos epidemiológicos, sección clínica donde se incluyen datos relacionados al método diagnóstico y manifestaciones clínicas de las patologías en estudio y la sección terapéutica en la que se incluyen datos relacionados al tratamiento que ha recibido, estancia hospitalaria y las complicaciones relacionadas a la patología. Ver anexo 1.

4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos

4.7.1 Plan de procesamiento: Se realizó una revisión para valorar que los datos y las fichas estaban correctamente llenadas. Posteriormente se verificó el número y orden de numeración de las boletas de recolección de datos. Se realizó una base de datos en una hoja de cálculo electrónica (Excel de Microsoft Office 2013), en el cual se registraron los datos recolectados en el instrumento de evaluación. Par la realización de la base de datos se utilizaron las variables bajo estudio, de manera que permitan ingresar los datos recopilados en el instrumento de recolección de datos. Previo a ingresar los datos a la matriz, se asignaron una numeración a cada una de las variables para facilitar la digitación.

4.7.2 Plan de análisis: Se utilizó el programa de Excel de Microsoft Office 2013 para contabilizar la frecuencia absoluta y relativa de las variables. Se utilizaron fórmulas para calcular las proporciones e intervalos de confianza para variables categóricas y medidas de tendencia central para las variables cuantitativas. Así mismo para la presentación de los datos y resultados obtenidos se realizaron por medio de gráficos y tablas, para facilitar la comprensión de las mismas.

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1 Alcances: La información que se obtuvo es verídica con lo que se pretende mejorar el manejo actual de los Pacientes con Hemofilia tipo b, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros de la coagulación en el Instituto

Guatemalteco de seguridad Social, y así poder plantear mejoras en diagnóstico, tratamiento y plantear estrategias de seguimiento a los pacientes con el fin de brindar una mejor calidad de vida y atención a los pacientes con estas patologías.

4.8.2 Límites

- Tiempo limitado para lectura de expedientes
- Difícil legibilidad de expedientes solicitados
- Disponibilidad de tiempo del personal del hospital para la obtención de los expedientes de los pacientes solicitados.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

4.9.1 Principios éticos generales: Para la realización del estudio se tomó en cuenta tres principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia. Se considera que el estudio es de Categoría I: ya que no se realizó ninguna intervención o modificación con las variables solicitadas de las personas que participan de dicho estudio, sin invadir la intimidad de la persona.

4.9.2 Categoría de riesgo

Categoría I.

V. RESULTADOS

Tabla 1: Sexo y edad de los pacientes con hemofilia tipo B, Enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación

EDAD	Femenino		Masculino		Total	
	f	%	f	%	F	%
0-2 Años	3	4.5	3	4.5	6	9
3-5 años	5	7.5	13	20	18	27.5
6-10 años	5	7.5	20	30.3	25	37.8
11-15 años	5	7.5	12	18.2	17	25.7
Total	18	27	48	73	66	100

Tabla 2: Antecedentes de familiares con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación

FAMILIARES	f	%
Sin antecedentes	53	80.3
Papá	1	1.5
Hermanos	8	12.2
Tío	1	1.5
Abuelo	1	1.5
Desconocido	2	3
TOTAL	66	100

Tabla 3: Procedencia de los pacientes con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación

PROCEDENCIA	TOTAL	
	Frecuencia	Porcentaje
Región metropolitana	39	59.1
Región Norte	1	1.5
Región Nororiente	5	6.6
Región Suroriente	2	3.0
Región Central	3	4.5
Región Suroccidente	16	24.3
Región Noroccidente	0	0
Región Petén	0	0
TOTAL	66	100

Nota: ver anexo 8.5

Tabla 4: Tipo de deficiencia de factor de la coagulación

FACTOR DEFICIENTE	TOTAL	
	F	%
VII	7	10.6
IX	30	45.4
FvW	17	25.8
Otros	12	18.2
TOTAL	66	100

Tabla 5: Método y edad de diagnóstico de los pacientes con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación

Edad de diagnóstico	f	%
0-1 año	21	31.8
2-5 años	28	42.4
6-10 años	17	25.8
Total	66	100
Método diagnóstico	f	%
Síntomas clínicos	1	1.5
Pruebas de factor específicas para factor VII, FvW, IX	64	97
Sangrado mucocutáneo de origen desconocido	1	1.5
Total	66	100
Actividad Basal de factor	18.2%	

NOTA: IC: 95% DE: +- 17.30

Tabla 6: Diagnóstico y clasificación de enfermedad de Von Willebrand

Método Diagnóstico			Clasificación		
Método	F	%	Tipo	f	%
Niveles de factor	14	82.3			
Antígeno y cofactor de ristocetina	3	17.7	Tipo 1	15	88.2
Multímeros	0	0	Tipo 2 ^a	2	11.8
Agregometría	0	0	Tipo 2b	0	0
Secuenciación genética	0	0	Tipo 3	0	0
TOTAL	17	100	TOTAL	17	100

Tabla 7: Clasificación del paciente con hemofilia tipo B, según su grado de severidad

Hemofilia B Severidad	f	%
Leve	16	53.4
Moderado	10	33.3
Severo	4	13.3

Tabla 8: Sitio de sangrado más frecuente en los pacientes con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación

SITIO DE SANGRADO	f	%
Articulaciones	6	9.1
Muscular	5	7.6
Intracraneal	3	4.5
Otros	20	30.8
Ningún episodio de hemorragia	32	48.5
TOTAL	66	100

Tabla 9: Tipo de tratamiento en el paciente con hemofilia tipo B y enfermedad de Von Willebrand

Concentrado utilizado	Tipo tratamiento				TOTAL
	Profiláctico	%	A demanda	%	
Concentrado de factor de coagulación	14	29.8	33	70.2	47
TOTAL	14	29.8	33	70.2	47

Nota: ningún paciente utilizó plasma, crioprecipitado, complejo protrombínico activado. Complejo protrombínico no activado, FVIIr.

Tabla 10: Frecuencia de sangrado anual de los pacientes con hemofilia tipo B y enfermedad de Von Willebrand que reciben tratamiento profiláctico

Trastorno de la coagulación	Episodios anuales	f	%
Hemofilia tipo B	0	8	57.14
	1	1	7.15
	2-5	0	0
	> 6	0	0
Enfermedad de Von Willebrand	0	3	21.41
	2	1	7.15
	> 6	1	7.15
TOTAL		14	100

Nota: se toma en cuenta únicamente el total de pacientes con tratamiento profiláctico, que se indica en la tabla No. 9

Tabla 11: Inhibidores positivos en pacientes con hemofilia tipo B

Inhibidores	F	%
Hemofilia tipo B sin inhibidores	30	100
Hemofilia tipo B + inhibidores	0	0
TOTAL	30	100

Tabla 12: Costos directos de uso del tratamiento profilactico en pacientes con hemofilia tipo B y enfermedad de Von Willebrand

Concentrado utilizado	Frecuencia de uso			Dosis	Costo unidad (500UI)	Costo mensual	Costo anual
	1/s	2/s	3/s				
Concentrado de factor IX humano		3	6	1000 UI	Q 3,500.00	Q 672,000.00	Q8,064,000.00
Concentrado de factor antihemofílico	-	-	5	1000 UI	Q 3,830.00	Q 459,600.00	Q.5,515,200.00
TOTAL	14					Q.1,131,600.00	Q.13,579,200.00

Nota: Se calcula el costo mensual y anual en base a la cantidad de viales y frecuencia utilizada semanal por el total de pacientes con tratamiento profilactico.

Tabla 13. Costos directos de uso del tratamiento a demanda en pacientes con hemofilia tipo B y enfermedad de Von Willebrand

Concentrado utilizado	Dosis			Costo unidad (500UI)	Costo anual
	1 vial	2 viales	3 viales		
Concentrado de factor IX humano	3	15	3	Q 3,500.00	Q 147,000.00
Concentrado de factor antihemofílico	1	5	6	Q 3,830.00	Q 45,960.00
TOTAL	33				Q.192,960.00

Nota: Se calcula el costo anual en base a la cantidad de viales utilizados por el total de pacientes con tratamiento a demanda.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Las coagulopatías, son entidades clínicas en las cuales hay alteración en los factores de la coagulación que pueden ser de origen hereditario o resultado de algún otro trastorno. Las coagulopatías más frecuentes son la enfermedad de Von Willebrand, la hemofilia A y la hemofilia B (12). En el presente estudio se abarcaron hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros de la coagulación con el objetivo de caracterizar a los pacientes que presentan estas patologías, ya que los datos con los que actualmente contamos son limitados en relación a nuestra población. Del grupo pacientes estudiados la mayoría pertenecen al del sexo masculino (73%), el 37.8% comprendidos entre 6-10 años de edad. Se ha descrito que la mayoría de estas enfermedades hereditarias tienen rasgo autosómico recesivo, se ha identificado que la hemofilia B se encuentra ligada al cromosoma X por lo que se manifiesta únicamente en el sexo masculino mientras el sexo femenino únicamente es portador, siendo importante aclarar que esta característica distintiva del paciente con hemofilia B, ya que los otros trastornos hereditarios se pueden manifestar en ambos sexos. Se identificó que el 80.3% de los pacientes que actualmente se encuentran en seguimiento no tienen antecedentes familiares. Al ser patologías hereditarias se debe investigar sobre antecedentes familiares, ya que se transmiten de generación en generación, aunque a nivel mundial se han observado mutaciones de novo en un 30% de los pacientes (25,26).

Las hemofilias no tienen una distribución geográfica específica, en nuestro país las áreas de mayor prevalencia se observan en la región metropolitana y en la región suroccidente, siendo la región metropolitana la que abarca la mitad de los pacientes con seguimiento actual y la región de noroccidente en conjunto con el departamento Petén son áreas que actualmente no tienen casos en seguimiento. No se puede determinar en este momento si existe algún patron geografico, ya que las areas que tienen mayor porcentaje de pacientes, son las areas donde se puede acceder con mayor facilidad a un centro asistencial. La enfermedad de

Von Willebrand es la coagulopatía hereditaria más frecuente a nivel mundial, según la base de datos de la organización mundial de la hemofilia, con una prevalencia de 0.6-1.3% (13, 14), sin embargo, en la población del presente estudio, la hemofilia tipo B es la patología más frecuente con un 45.4%, con relación a todos los trastornos raros de coagulación que tienen seguimiento en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, colocando en segundo lugar a la enfermedad de Von Willebrand con 25.8%. Esta diferencia en relación a la presentación a nivel mundial, es posible que se deba a que se ha reportado a nivel mundial que en un 70% de la población con la enfermedad de Von Willebrand es del tipo I, la cual refieren que puede ser asintomática o diagnosticarse en la adolescencia, especialmente en mujeres debido a periodos menstruales abundantes(12), por lo cual realizar el diagnóstico en nuestro medio es más difícil, ya que posiblemente sin manifestaciones clínicas, los pacientes no solicitarían atención médica. Recalcando que en la institución donde se realizó el estudio, los pacientes tienen cobertura hasta los 7 años, si previamente no han sido diagnosticados con alguna enfermedad congénita.

El 74.2% de la población fue diagnosticada en las edades comprendidas entre 0-5 años de edad lo cual es consistente con lo reportado según el registro mundial de desórdenes hemorrágicos del 2019 el cual indica que el 62% de los pacientes fueron diagnosticados en las edades comprendidas entre 0-4 años (27). El diagnóstico de estas patologías requiere de 3 criterios: 1. Disminución de la actividad del factor 2. Clínica hemorrágica 3. Historia familiar. El 97% se diagnosticó por medio de pruebas específicas de factor. Se observó que el promedio de la actividad basal de factor al momento del diagnóstico se encontraba disminuida 18.2% (IC 95% DE +-17). La determinación de los niveles de actividad de factores nos permite realizar una clasificación según la gravedad de las coagulopatías. Del total de pacientes con seguimiento por enfermedad de Von Willebrand, 88.2% presentan la enfermedad tipo 1, la cual se caracteriza por una deficiencia cuantitativa del factor de Von Willebrand, y el 11.8% restante es tipo 2.

Las coagulopatías hereditarias específicamente hemofilia, como se mencionaba anteriormente, se clasifican en grado de severidad según la actividad basal del factor, siendo leve, moderada y severa. De los pacientes con seguimiento actualmente en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por hemofilia B, el 53.4% presentan hemofilia leve, 33.3% moderado y 13.3% severo, lo cual correlaciona con los eventos hemorrágicos que han presentado los pacientes (12). El 51.5% de la población ha presentado episodios hemorrágicos desde su diagnóstico, siendo el sitio de sangrado más afectado el que se encuentra clasificado en otras áreas, 30, sin embargo, dentro de este grupo se pueden encontrar los eventos de hemorragia por epistaxis, sangrado mucocutáneo, en segundo lugar se encuentran las hemorragias articulares con 9.1% y musculares 7.6%. A nivel mundial el área anatómica que se ha reportado con mayor frecuencia de sangrado es en las articulaciones siendo un 74% de los sangrados según el registro mundial de desórdenes hemorrágicos del 2019 (27), las localizaciones de los eventos hemorrágicos se correlacionan con el tipo de hemostasia afectada así como la severidad de la deficiencia del factor, considerándose hemostasia primaria afectada, es decir enfermedad de Von Willebrand, cuando se presentan sangrados mucocutáneos, y hemostasia secundaria cuando hay afectación musculo esquelética. En los casos leves y moderados, la hemorragia ocurre generalmente posterior a un traumatismo. Las formas leves suelen transcurrir clínicamente silenciosas hasta que un evento traumático lo pone de manifiesto. Esto correlaciona con los datos obtenidos ya que la mayoría de casos con seguimiento son paciente con enfermedad leve o moderada, lo cual explicaría el sangrado en articulaciones en un porcentaje bajo.

Los tratamientos actuales, recomiendan que los pacientes con estos trastornos sean tratados con concentrados de factores de coagulación y existen modalidades terapéuticas que abarcan la profilaxis y el tratamiento a demanda. Con la profilaxis se administra de manera regular y programada el factor

deficiente, 29.8% del total de pacientes con hemofilia B y enfermedad de Von Willebrand se encuentran bajo profilaxis, y 70.2% se encuentra bajo tratamiento a demanda.

Se obtuvo la tasa de sangrado anual de los pacientes que se encuentran bajo profilaxis, la cual es de 0.67 episodios/ paciente/ año (media) y una mediana de 0. Esta se obtiene mediante la relación entre total de episodios hemorrágicos al año y de los pacientes bajo tratamiento profiláctico. El 78.5% de los pacientes con profilaxis no presentó episodios hemorrágicos en el último año. Previamente se realizó un estudio similar el cual reporta que la tasa de sangrado anual es de 5 episodios/ paciente/ año, la disminución en este dato puede variar, ya que en el estudio que se menciona se abarcaron todas las coagulopatías congénitas incluyendo hemofilia tipo A (6). Esta disminución en las tasas de sangrado anual puede corresponder a que se realice un diagnóstico precoz y adecuado de esta patología, cabe hacer mención que el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social es el único instituto que provee de tratamiento profiláctico a los pacientes hemofílicos severos.

Los inhibidores son anticuerpos que neutralizan la actividad de un factor de coagulación, pueden surgir como aloanticuerpos en pacientes con hemofilia A o B que han recibido transfusiones de factores VIII o IX exógenos, generando una respuesta ineficaz para el tratamiento o la prevención de hemorragias, siendo menos frecuente en pacientes con hemofilia B, que en hemofilia A. (28) Se ha descrito que en menos del 5% de los pacientes con hemofilia B se desarrollan inhibidores contra el factor IX (29), esto explica porque el 100% de los pacientes pediátricos con hemofilia B que se encuentra en seguimiento en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, no presenta inhibidores.

A pesar de que estas enfermedades hereditarias, tiene una prevalencia baja, se ha observado que son de las que más impacto económico presentan por su alto costo (30,31). En este estudio se calcularon los costos directos de la institución

sobre las profilaxis de estos pacientes. El 29.8% de los pacientes reciben profilaxis, la cual varía en frecuencia la administración de factores, el 21.4% del total de los pacientes con profilaxis, requieren la administración del factor 2 veces por semana, y el 78.6% amerita administración 3 veces por semana generando un gasto anual estimado de Q.13, 579, 200.00. Así mismo se calcula el costo directo anual del tratamiento a demanda de los pacientes con hemofilia tipo B y enfermedad de Von Willebrand, observando un gasto anual de 192,960.00. Es de importancia hacer mención que el Instituto Guatemalteco de Seguridad social, es actualmente la única institución a nivel nacional que proporciona tratamiento a demanda. El costo del tratamiento a demanda es mucho menor que el tratamiento profiláctico, esto se debe a que la mayoría de pacientes que se encuentran bajo este régimen de tratamiento son pacientes que tienen una enfermedad leve o moderada y no han presentado episodios hemorrágicos con recurrencia, por lo que no ameritan administración periódica del factor deficiente. Es decir que se requiere administración de factor con menor frecuencia, únicamente cuando presentan un episodio hemorrágico.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Los pacientes que se encuentran actualmente en seguimiento por trastornos raros de la coagulación son de edades comprendidas entre 6-10 años, siendo este un 37.8% del total de pacientes. El sexo que predomina es el masculino. La región metropolitana es el área donde se distribuye la mayor cantidad de pacientes con el 59.1%. El 16.7% presentan antecedente familiar, el cual es un factor de riesgo para presentar la enfermedad, sin embargo, el que no exista antecedente familiar, no descarta la probabilidad de presentarla.
- 6.1.2 La coagulopatía congénita más frecuente diagnosticada en este grupo de pacientes fue hemofilia tipo B 45%. Este grupo de enfermedades se diagnosticaron en 74.2% antes de los 5 años. El área de sangrado más frecuente con un 30.8% fue sangrados de la mucosa y epistaxis. El 53.4% de los pacientes con hemofilia B presentan enfermedad leve y la forma severa se observa en el 3.1%.
- 6.1.3 El diagnóstico se realizó en el 97% con la medición de los niveles de factor específicas, se obtuvo una media de actividad basal de factor de 18.2%. Actualmente el 100% de los pacientes con hemofilia B con seguimiento en la institución no presentan inhibidores positivos
- 6.1.4 Del total de pacientes que reciben tratamiento el 29.8% está en manejo profiláctico y el 70.2% restante se encuentra con tratamiento a demanda.
- 6.1.5 La tasa de sangrado anual es de 0.67 episodios/ paciente/ año. El 78.5% de los pacientes con profilaxis no presentó episodios hemorrágicos en el último año.
- 6.1.6 El costo directo mensual total para los pacientes con tratamiento profiláctico es de Q.1,131,600.00 y el costo anual es de Q.13,579,200.00.
- 6.1.7 El costo directo anual total de los pacientes con tratamiento a demanda es de Q. 192,960.00.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Se debe implementar medidas de tamizaje, acompañadas de campañas para diagnóstico precoz de pacientes en el interior del país, ya que la mayoría que tiene seguimiento reside de la región metropolitana, con la finalidad de tamizar aquellos pacientes que no se han diagnosticado por falta de conocimiento.

- 6.2.2 Realizar campañas para concientizar a la población sobre los signos y síntomas de la enfermedad con el objetivo de lograr una detección precoz de los pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios, siendo igualmente importante informar a los padres de familia sobre la importancia del adecuado apego al tratamiento, así como las medidas de prevención que deben de tener los pacientes para evitar aumentar las tasas de sangrado anual.

6.3 PLAN DE ACCION Y/O APORTES

- 6.3.1 Creación de un registro permanente y actualizado con la información de todos los pacientes en seguimiento y el tratamiento que recibe. El presente estudio aporta una base de datos inicial para el registro de pacientes.
- 6.3.2 Ampliar el conocimiento de estas patologías, a nivel institucional y nacional, incluyendo el resto de trastornos de la coagulación, para poder estimar la incidencia de este grupo de patología.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. Gac Med Mex. [en línea] 2013. [citado 15 Feb 2018]; 149 (14): 308–321. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2013/gm133j.pdf>
2. Carlos Martínez Murillo. Enfermedad de Von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento. Rev Hematol Mex [en línea]. 2018 [citado 20 Feb 2018]; 19 (2): 61-72. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re182b.pdf>.
3. de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. Haemophilia. NCBI [en línea]. 2016 [citado 20 Feb 2018]; 5 (4): 61-65. doi: 10.1111/hae.12965. PMID: 27405678.
4. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo Clínico Para Tratamiento Con Profilaxis De Personas Con Hemofilia a Severa Sin Inhibidores. Colombia: MSPS;2015.
5. World Federation of Hemophilia, Annual Global Survey 2016 [en línea]. Quebec: WFH; 2017 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1690.pdf>
6. Oliva-Lara SC, Vallejo-McCarthy NA, Ortiz-Ruiz AM. Congenital bleeding disorders: Report from one tertiary centre in Guatemala. Haemophilia. NCBI [en línea]. 2018 [citado 26 Feb 2018]; 24 (2): 66-68. doi: 10.1111/hae.13416. PMID: 29381245.
7. González FM, Canales MJ, Aguayo AG, Zamora VG. Costo Directo de la Atención Médica en Niños con Hemofilia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [en línea]. 2010 [citado 25 Feb 2019]; 48 (2): 199-204. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2010/im102n.pdf>
8. Grimaldo-Gómez FA. Fisiología de la hemostasia. Rev Mex Anesthesiol [en línea]. 2017 [citado 26 Feb 2019]; 40 (3): 398–400. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas172b.pdf>
9. Martinuzzo M. Sistema de coagulación. SAH [en línea]. 2017 [citado 28 Mar 2019]; 21 (12): 31–42. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/08-Vol%2021-extra.pdf>
10. Espitia-Huerter O P. Actualidades en coagulación. Rev Mex Anesthesiol [en línea]. 2015 [citado 28 Mar 2019]; 38 (4): 143–6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas151ad.pdf>

11. Flores-Rivera OI, Meza-Márquez JM, Nava-López JA, Ramírez-Morales K. Fisiología de la coagulación. Rev Mex Anestesiol [en línea]. 2014 [citado 28 Mar 2019]; 37 (5): 382–6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas142c.pdf>
12. Cervera Bravo A, Román MTÁ. Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes. Pediatría Integral [en línea]. 2016 [citado 28 Mar 2019]; 20 (5): 318–330. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx05/04/n5-318-330_AureaCervera.pdf
13. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med [en línea]. 2016 [citado 28 Abr 2019]; 375 (21): 2067–2080. doi: 10.1056/NEJMra1601561
14. Woods AI, Blanco AN, Kempfer AC, et al. Factor Von Willebrand y Enfermedad de Von Willebrand: nuevos enfoques diagnóstico. Acta Bioquím Clín Latinoam [en línea]. 2016 [citado 28 Abr 2019]; 50 (2): 273–289. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v50n2/v50n2a12.pdf>
15. Martínez-Murillo C. Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento [en línea]. 2018 [citado 28 Abr 2019]; 19 (2): 61-72. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re182b.pdf>
16. Lillicrap D. Von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [en línea]. 2013 [citado 28 Abr 2019]; 122 (23): 3735-3740. doi:10.1182/blood-2013-06-498303.
17. M. Luz Juan Marco. Ana I. Rosell Mas F. Hemostasia y trastornos hemorrágicos. [en línea]. Valencia: Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia ; 2010 [citado 29 abril 2019]. Disponible en: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/purpura.pdf>
18. M. Teresa Toll. Trastornos hemorrágicos de coagulación [en línea]. Barcelona: Elsevier; 2007 [citado 29 Abr 2019]. Disponible en <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S1696281807741331&r=5>
19. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia [en línea]. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2013 [citado 29 Abr 2019]. Disponible en: <http://etha.eu/wp-content/uploads/2018/03/pdf-1472.pdf>
20. Sivrastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key N, Ludlam C, et al. Guía para el manejo de la hemofilia congénita. [en línea]. Argentina: World

Federation of Hemophilia; 2015 [citado 29 abril 2019]. Disponible en: http://www.hemofilia.org.ar/sites/default/files/archivos_pagina_basica/GUIA%202015.PDF

21. Sivrastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key N, Ludlam C, et al. Guías para el tratamiento de la hemofilia. [en línea]. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2012 [citado 10 Ene 2020]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1513.pdf>
22. Schulman S. Protocolos para el tratamiento de la hemofilia y de la enfermedad de Von Willebrand. [en línea]. Georgia: World Federation of Hemophilia; 2008. [citado 10 Ene 2020]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1138.pdf>
23. Carol K. Kasper. Diagnóstico y tratamiento de inhibidores de los factores VIII y IX. [en línea]. California: World Federation of Hemophilia; 2004 [citado 10 abril 2020]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1179.pdf>
24. HB Paula. Trastornos de la coagulación poco comunes. [en línea]. Manchester: World Federation of Hemophilia; 2006 [citado 10 abril 2020]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1189.pdf>
25. Rossetti LC. Alteraciones genéticas en hemofilia A implicancias en el desarrollo de inhibidores. SAH [en línea]. 2016 [citado 10 abril 2020]; 20 (10): 164-173. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/23-vol-20-congre-2016.pdf>
26. Adolfina Berges Garcias, Ana Itamar Gonzalez Ávila. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia pediátrica [en línea]. México: Secretaria de salud; 2009 [citado 8 Jun 2019]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/141_GPC_HEMOFILIA_PEDIATRICA/Imss_ER.pdf
27. Coffin D, Naccache M, Tootoonchian E, Youttanankom T, Ayoub E. World Bleeding Disorders registry, 2019 data report [en línea] [s.l.]: World Federation of hemophilia; 2020 [citado 8 Jun 2020]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1786.pdf>
28. Goudemand J. Los inhibidores en la hemofilia: información básica. [en línea]. Ontario: World Federation of Hemophilia; 2018 [citado 10 agosto 2020]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1123.pdf>
29. Mingot-Castellano ME. Recomendaciones para el tratamiento de la Hemofilia B. [en línea] España: FedHemo; 2020 [citado 10 agosto 2020]. Disponible en: <http://fedhemo.com/recomendaciones-para-el-tratamiento-de-la-hemofilia-b/>

30. Bautista LA, Florian IE, Urrego JR. Costos Médicos Directos del Tratamiento de Pacientes Adultos con Hemofilia en Colombia. Univ Ciencias Apl y Ambient [tesis Químico Farmacéutico en línea]. Colombia:Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Facultad de Ciencias; 2015 [citado 13 Sept 2020]. Disponible en: <http://repository.udca.edu.co:8080/jspui/bitstream/11158/333/1/TESIS-HEMOFILIA.pdf>
31. Hernández-González JL, Campo-Díaz M, Valdés-Sojo C. Comportamiento clínico y complicaciones de la hemofilia en la población pediátrica. Scielo [en línea]. 2018 [citado 18 septiembre 2020]; 22 (2): 226-233. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000200004

VIII. ANEXOS

8.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de ciencias médicas, Escuela de estudios de
postgrado



Maestría en ciencias en la especialidad de Pediatría
Hospital General de enfermedades IGSS
Investigador: María José Miranda Bautista

BOLETA: _____

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

“Caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica del paciente
pediátrico con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos
raros de la coagulación”

DATOS GENERALES:

1. Edad: _____
2. Sexo: Masculino Femenina
3. Procedencia:
Departamento: _____
4. Tipo de deficiencia de factor: _____
5. Familiares con algún trastorno de la coagulación
 - Sí
 - No
 - Se desconoce
 - Si su respuesta anterior es “Si” responda:
 - a. Parentesco: _____
6. Si la respuesta anterior es afirmativa responda lo siguiente: Tipo de deficiencia de factor:
 - VII
 - FvW
 - IX
 - Otra

- Describa: _____

DIAGNÓSTICO Y DATOS CLÍNICOS:

7. Edad de diagnóstico: _____

8. Método Diagnóstico:

- Únicamente síntomas clínicos
- Únicamente pruebas de detección de factor (p. ej.; TP o TPPA)
- Pruebas de factor específicas para factor VII, FvW, IX
- Sangrado mucocutáneo de origen desconocido
- Se desconoce
- Otro

9. Actividad basal de factor en el momento del diagnóstico:

Factor: _____ Porcentaje: _____

Si es Enfermedad Von Willebrand, responder lo siguiente:

10. Como se realizó el diagnóstico:

- Antígeno y cofactor de ristocetina
- Multímeros
- Agregometria
- Secuenciación genética

11. Clasificación de la enfermedad:

- TIPO 1
- TIPO 2^a
- TIPO 2b
- TIPO 3

12. Ha presentado hemorragias en los últimos 12 meses

Si No

Si la respuesta anterior es afirmativa, responda en que sitios

- Hemorragias articulares
- Hemorragia muscular

- Hemorragia intracraneal
- Otra hemorragia

13. Numero de episodios en los últimos 12 meses:

- a. 0-1
- b. 2-5
- c. 6-10
- d. >10

TRATAMIENTO

14. Tratamiento utilizado:

- Profiláctico
- A demanda

15. Producto utilizado:

- Plasma fresco congelado
- Crioprecipitado
- Concentrado de factor de coagulación
- FVIIr
- Complejo protrombínico activado
- Complejo protrombínico no activado

16. Inhibidores:

- Inhibidores positivos actualmente: SI NO
 - Si es positivo: Título de UB: _____
- b. Terapia ITI para inhibidores SI NO

RESPUESTA TERAPEÚTICA

17. Tratamiento actual: _____ Frecuencia: _____

18. Dosis: _____

19. Complicaciones del tratamiento:

- a. Infección serotransmisibles
- b. Reacción anafiláctica

c. Inhibidores positivos (hemofilia B)

20. Actividad Actual del Factor: _____

21. Presento hemartrosis u otras hemorragias desde inicio de tratamiento

a. Si No

22. Causa de inicio del sangrado:

a. Traumatismo

b. Procedimiento quirúrgico

c. Presencia de inhibidores positivos

d. Niveles bajos de factor

e. Espontáneos

f. Falta de apego terapéutico

23. Sitio de sangrado más frecuente

• Hemorragias articulares


• Hemorragia muscular

• Hemorragia intracraneal

• Otra hemorragia

24. Ultima de hospitalización: _____ Tiempo: _____

8.2. Carta Solicitud Dirección Médica costo de medicamento: Factor II, Factor VII, Factor VII recombinante, Factor VIII, Factor IX, Factor X



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

10-06-2019 Pase alientamiento al Licenciada SULMA ALICIA GAMARRO ALVARADO, ENCARGADA DEL DESPACHO DE LA DIRECCIÓN ADMINISTRATIVA FINANCIERA, para su conocimiento y se sirva remitir a este despacho a más tardar el 13 de junio 2019, para las 14:30 horas, información en cuanto al costo de los medicamentos descritos en el presente oficio.

Guatemala 6 de junio de 2019

Dra.
Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez
Directora Médica Hospitalaria
Hospital General de Enfermedades Zona 9
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

HGE.IGSS/DIREC.MEDICA
6 JUN 19 10:29

Respetable Licenciada Ramirez:

Por este medio me dirijo a usted deseándole éxitos en sus actividades diarias, y a la vez informarle que como parte de mi trabajo de tesis del postgrado de pediatría titulado: "Caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica del paciente pediátrico con Hemofilia B, enfermedad de Von Willebrand y trastornos raros de coagulación" que se realizara en esta unidad hospitalaria, debo presentar los costos del tratamiento por los siguientes medicamentos:

- Factor II ✓
- Factor VII ✓
- Factor VII recombinante ✓
- Factor VIII ✓
- Factor IX ✓
- Factor X ✓

Para lo cual solicito su autorización y brindar la información requerida.

De antemano agradeciendo la atención brindada a la presente.

Dr. Douglas Sulma Leandra Soto Díaz
ENCARGADO DEL DESPACHO DE LA DIRECCIÓN MEDICA

Maria José Miranda Baujista
Médica y Cirujana
10797

Maria José Miranda Baujista
Residente II Pediatría
Colegiado 20,797

Leslie Maynez
generar informe con costo por mes

12/06/2019 Pase alientamiento LICDA. ELISA VILLATORO, para conocimiento y proceja según corresponda LICENCIADA SULMA ALICIA GAMARRO ALVARADO, ENCARGADA DEL DESPACHO DE LA DIRECCIÓN ADMINISTRATIVA FINANCIERA

Encargada del Despacho de la Dirección Administrativa Financiera

11 JUN 2019
DIRECCIÓN ADMINISTRATIVA FINANCIERA
A las 06:31 pm
Cama 4/00/2019

9ª, calle 7-55, Zona 9, Guatemala C.A.
Teléfonos 25061300 Ext. 2562, 25061362
www.igssgt.org

Dr. Douglas Sulma Leandra Soto Díaz
ENCARGADO DEL DESPACHO DE LA DIRECCIÓN MEDICA

8.3 Carta respuesta costo de medicamento: Factor II, Factor VII, Factor VII recombinante, Factor VIII, Factor IX, Factor X



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Hospital General de Enfermedades
Dirección Médica

HGE/1909

Guatemala, 04 de julio de 2019

Doctora
MARÍA JOSÉ MIRANDA BAUTISTA
Médico Residente II, Pediatría
Hospital General de Enfermedades

Doctora Miranda Bautista:

En atención a Oficio sin número del 06 de junio del presente año, suscrito por persona, con el cual solicita información en cuanto a los costos del tratamiento de los medicamentos: Factor II, Factor VII, Factor VII recombinante, Factor VIII, Factor IX, Factor X, misma que será utilizada para desarrollar su trabajo de tesis de postgrado de pediatría titulado "CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y TERAPÉUTICA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON HEMOFILIA B, ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y TRASTORNOS RAROS DE COAGULACIÓN".

Al respecto, me permito remitir oficio UDC-367/2019 del 13 de junio de 2019, suscrito por la señora Alejandra Estrada, Técnico de Compras del Renglón 266, de la Unidad de Compras de esta Unidad Hospitalaria, el cual contiene la información requerida.

Atentamente.


Dr. Douglas Stuardo Leonardo Soto
ENCARGADO DEL DESPACHO DE DIRECCIÓN MÉDICA

Anexo: 02 hojas.

Sandra A.

Hospital General de Enfermedades
9ª. Calle 7-55, Zona 09

PBX: 2506-1334

8.4 Listado costos de medicamentos: Factor II, Factor VII, Factor VII recombinante, Factor VIII, Factor IX, Factor X



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dirección Administrativa Financiera

Hospital General de Enfermedades

Oficina UDC-367/2019
Guatemala, 13 de junio del 2019

25 JUN '19 14:29

Doctor
Douglas Suardo Leonardo Salo
Encargado del despacho de la Dirección Médica
Hospital General de Enfermedades

Estimado Doctor Leonardo:

Después de saludarle cordialmente, en respuesta al oficio sin número de fecha 06 de junio del presente año suscrito por la Doctora María José Miranda Bautista, Residente II Pediatría, donde solicita los costos del tratamiento de los medicamentos varios factores.

Me permito adjuntar la siguiente información:

Nombre del medicamento	Costo Unitario del medicamento con IVA
Factor antihemofílico (Factor VIII) Solución inyectable o Polvo para uso parenteral 500 UI/5 ml Vial o ampolla 5 ml	Q. 3.830.00
Factor Antihemofílico Recombinante Polvo para uso parenteral 250 UI vial.	Q. 2.090.00
Complejo coagulante antifibrinolítico del factor VIII 500 u+ 20ml; polvo liofilizado+ solución parenteral	Q. 5670
Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante. Polvo liofilizado para uso parenteral 75 mcg	Q. 5.178.57
Factor II, Factor IX, factor VII, factor X polvo para uso parenteral 500 UI vial	Q. 2.433.84

Sin otro particular, nos suscribimos,
Atentamente,

Alejandra J. Estrada R.
Técnica de Compras
DAF/UDC
IGSS

Alejandra Estrada R.
Técnica de compras
Renglón 266
Hospital General de Enfermedades



E. V. Acuña

Va. Bn. Licenciada Elsa Maribel Vilalero Maldonado
CPA. Supervisor
Coordinadora Unidad de Compras
Hospital General de Enfermedades

[Signature]
Va. Bn. Licenciada Silvia Alicia Gamero Alvarado
Encargada del Despacho de la Dirección Administrativa Financiera
Hospital General de Enfermedades



1909
Narfina
INTASAM

Anexo: 01 hojas

Avenida Reforma 8-00, Zona 9 Local 118, Edificio Galerías Reforma PBX: 23619962 o Ext. 2529

www.igssgt.org

8.5. Tabla 14: Procedencia de los pacientes con hemofilia tipo B, enfermedad de Von Willebrand o trastornos raros de la coagulación

PROCEDENCIA		TOTAL	
		Frecuencia	Porcentaje
Región metropolitana	Guatemala	39	59.1
Región Norte	Alta Verapaz	1	1.5
	Baja Verapaz	0	0
Región Nororiente	Chiquimula	1	1.5
	El Progreso	0	0
	Izabal	0	0
	Zacapa	4	6.1
Región Suroriente	Jalapa	1	1.5
	Jutiapa	0	0
	Santa Rosa	1	1.5
Región Central	Chimaltenango	1	1.5
	Sacatepéquez	1	1.5
	Escuintla	1	1.5
Región Suroccidente	Quetzaltenango	0	0
	Sololá	0	0
	Suchitepéquez	10	15.2
	Totonicapán	1	1.5
	Retalhuleu	5	7.6
	San Marcos	0	0
Región Noroccidente	Huehuetenango	0	0
	Quiché	0	0
Región Petén	Petén	0	0
TOTAL		66	100

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis “CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLOGICA Y TERAPÉUTICA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON HEMOFILIA TIPO B, ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y TRASTORNOS RAROS DE LA COAGULACION” 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.