

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA TERAPIA
FARMACOLÓGICA BASADA EN HEMODERIVADOS
Y FÁRMACOS RECOMBINANTES PARA EL
TRATAMIENTO DE HEMOFILIA”**

ADRIANA MARÍA BERMÚDEZ SOLANO

TUTOR: EDGAR HERNÁNDEZ MORA

SAN JOSÉ, COSTA RICA

DICIEMBRE, 2019

Tabla de Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	10
Planteamiento del problema	10
Objetivos.....	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos.....	12
Justificación.....	12
Proyecciones.....	14
Antecedentes.....	14
Antecedentes Históricos:	14
Antecedentes Internacionales:	15
Antecedentes Nacionales:.....	18
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	20
Hematopoyesis	20
Función de la sangre	25
Composición de la sangre.....	28
Glóbulos rojos	30
Glóbulos blancos	33
Plaquetas.....	35
Plasma sanguíneo	37
Grupos sanguíneos.....	39
Fisiología de la sangre	52
Cascada de Coagulación.....	54
Circulación de la sangre	56
Enfermedades en la sangre	58

Anemia	58
Cánceres sanguíneos.....	61
Desórdenes eosinofílicos	65
La Biología de eosinófilos y eosinofilia reactiva	66
Problemas plaquetarios.....	70
Problemas de coagulación	75
Signos y síntomas	76
Causas de problemas de coagulación	77
Diagnóstico de problemas de coagulación	78
Manejo de los problemas de coagulación.....	80
Hemofilia.....	81
Tratamientos para hemofilia.....	88
Tratamientos Recombinantes	88
Tratamientos Hemoderivados.....	93
Protocolos para el tratamiento de la hemofilia y la enfermedad de von Willebrand.	100
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	101
Tipo de investigación	101
Enfoque.....	101
Diseño Metodológico	102
Categoría de Análisis.....	103
Instrumentos para utilizar	104
Criterios de inclusión.....	105
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	111
Categoría N°1: Establecer el nivel de eficacia de los fármacos recombinantes y los hemoderivados en la terapia de los pacientes con hemofilia.	111
Categoría N°2: Determinar los riesgos y costos asociados de hemoderivados como terapia coadyuvante en el tratamiento de hemofilia.....	130

Categoría N° 3: Evaluar los protocolos establecidos en la CCSS para el tratamiento de la hemofilia con referencia a los protocolos internacionales	143
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	154
Conclusiones.....	154
Recomendaciones	155
Referencias	157
Anexos.....	165
Anexo 1. Entrevista	165
Anexo 2. Respuestas de la entrevista	167
Anexo 3. Protocolo para el tratamiento de la hemofilia y de la enfermedad de von Willebrand.....	174

Índice de Tablas

Tabla 1. Descripción de los principales factores de transcripción	24
Tabla 2. Índices Hematológicos de acuerdo con la edad	31
Tabla 3. Clasificación de las anemias de acuerdo con índices eritrocitarios	32
Tabla 4. Variaciones en la distribución de leucocitos de acuerdo con la edad (x10 ³ /mm ³) ...	33
Tabla 5. Alteraciones cuantitativas de los neutrófilos.....	34
Tabla 6. Antígenos y anticuerpos del sistema sanguíneo ABO.	39
Tabla 7. Azúcares específicos del sistema ABO.....	41
Tabla 8. Distribución de porcentaje de los fenotipos ABO de acuerdo con la raza o grupo ...	43
Tabla 9. Reacciones de los eritrocitos de los subgrupos A1 y A2 con los diferentes antisueros	44
Tabla 10. Expresión de los antígenos ABO por eritrocito	44
Tabla 11. Fenotipos y genotipos de los loci H y Se	46
Tabla 12. Errores técnicos que producen discrepancias ABO	48
Tabla 13. Discrepancias en la clasificación sanguínea ABO	48
Tabla 14. Fenotipos del sistema sanguíneo ABO asociados con enfermedad	52
Tabla 15. Factores de la coagulación sanguínea	54
Tabla 16. Tipos de anemia	57
Tabla 17. Diferencias clínicas entre las enfermedades purpúricas y trastornos de la coagulación	76
Tabla 18. Resultados de las pruebas básicas de la coagulación y orientación diagnóstica.....	79
Tabla 19. Protocolos de dosis para hemofilia.	84
Tabla 20. Medicamentos biológicos.....	85
Tabla 21. Posología para el tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos.....	89
Tabla 22. Posología para el manejo perioperatorio de hemorragias	90
Tabla 23. Guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía.....	94
Tabla 24. Cantidad de factor por vial	98
Tabla 25. Operacionalización de variables	103
Tabla 26. Comparación de estudios de acuerdo con eficacia en el tratamiento utilizado con factor recombinante y hemoderivados.	112
Tabla 27. Dosis recomendadas de concentrados de factor IX para tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B.....	115

Tabla 28. Comparación de estudios de acuerdo con profilaxis utilizada con el factor recombinante y hemoderivados.....	118
Tabla 29. Vía de administración y dosificación de factor VIII post-desmopresina.....	125
Tabla 30. Tipos de profilaxis para pacientes con hemofilia A o B	126
Tabla 31. Productos seleccionados de factor VIII que están disponibles para hemofilia A ..	127
Tabla 32. Productos seleccionados de factor IX disponibles para pacientes hemofilia B	128
Tabla 33. Opinión de las profesionales acerca de las complicaciones observadas en función del tratamiento utilizado.....	133
Tabla 34. Opción de tratamiento para la hemofilia.....	135
Tabla 35. Opinión de los profesionales sobre la efectividad de los tratamientos alternativos contra la hemofilia.....	136
Tabla 36. Opinión de los profesionales del conocimiento de tratamientos recombinantes para la hemofilia.....	137
Tabla 37. Consejos de profesionales en Salud para mejorar la calidad de vida de pacientes con hemofilia.....	138
Tabla 38. Opinión de tratamiento contra la hemofilia a nivel privado y los costos que representan.	141
Tabla 39. Se evalúan los protocolos nacionales e internacionales para el tratamiento de la hemofilia.....	143

Índice de Figuras

Figura 1. Sangre con anticoagulantes y sin anticoagulantes	30
Figura 2. Desarrollo de los antígenos del sistema ABO.....	41
Figura 3. Estructura de los antígenos del sistema ABO	42
Figura 4. Método para recordar el orden de la cascada de coagulación.....	56
Figura 5. Triángulo Profiláctico	120
Figura 6. Tipos de fármacos utilizados para tratamiento de la hemofilia	131
Figura 7. Tipos de hemofilia tratada en los centros de trabajo con más frecuencia...	132

Dedicada en primer lugar a Dios, quien fue la luz en este camino que no fue nada fácil y me permitió llegar hasta donde estoy en este momento. A mi madre por ser un gran motor todo este tiempo, a mi papá que yo sé que desde el cielo me acompaña, a mi novio que ha estado apoyando siempre para lo que necesito, a mi familia y a cada una de las personas que me motivaron cuando el camino se puso difícil y pensaba que no lo podía lograr.

Agradezco a Dios por darme la sabiduría que me permitió terminar esta etapa de la mejor manera, un ciclo se finaliza pero viene otro lleno de nuevas oportunidades. Gracia mami por confiar en mí y siempre apoyarme. Gracias.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Según González (2016), en una entrevista realizada para la Federación Mundial de la Hemofilia en Costa Rica, se trata de evidenciar un poco sobre la realidad que vive el país, donde 212 personas ya manifiestan la enfermedad, de los cuales 20 poseen inhibidores de factor VIII. Todos estos pacientes se atienden en la Asociación Costarricense de Hemofilia, que se encuentra en el Hospital México, donde les mantienen un control de la afección, y así tener un poco más de acceso a esta. (p.3)

Con respecto a González (2016), en su artículo “Hemofílicos piden atención integral”, explica que es una enfermedad que, pese a los avances científicos y tecnológicos, sigue siendo muy difícil de tratar. Los costarricenses que la padecen piden una mejora, donde los niños que la manifiestan puedan ser atendidos en un centro especializado, y así mejorar el trato brindado en el Hospital México. Se explica, también, que estos pacientes deben tener muchos cuidados de golpes, cortadas; deben estar muy pendientes del medicamento, ya que no les puede faltar. En Costa Rica se encuentran 42 pacientes menores de 12 años, quienes son los que presentan esta condición. Esta patología es muy rara en mujeres, ya que no hay casos evidenciados -en estas son casos muy excepcionales-. (p.5)

En su publicación “Menores on hemofilia ya cuentan con atención a su medida en el Hospital Nacional de Niños”, Rodríguez (2018) menciona que ya para este momento ha crecido la cantidad de pacientes, donde se evidencia que en Costa Rica se encuentran, en el 2019, 212 personas con hemofilia, donde 42 son menores de 12 años; estos pacientes presentan un daño en el cromosoma X:13 de ellos son los que están involucrados, donde es vital la coagulación; además, se unen a esto otros enfermos que desarrollan inhibidores a estas sustancias coaguladoras; es decir desarrollan anticuerpos que bloqueen la acción de estos factores.

De acuerdo con Ángela Rodríguez (2018), se presenta una situación de preocupación, donde la Caja Costarricense de Seguro Social observa que algunos pacientes dejan de asistir a la parte de la salud pública y se dirigen a un hospital privado, para probar un nuevo medicamento. La institución invierte en la compra de un factor de coagulación anti-inhibidor, cuyo nombre es Feiba, uno de los fármacos más costosos adquiridos anualmente, pues por cada

frasco se invierten 497.5 dólares, y los pacientes consumen varios en un mes; al ser 6 de estas personas que los dejan de utilizar, ya eso genera pérdidas de dinero para la institución.

La señora Angélica Vargas Camacho, jefa del Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica de la CCSS, explica que estos pacientes le generan a la institución un alto impacto financiero porque los productos que consumen son de alto costo, debido a que, al utilizar estos inhibidores, presentan más sangrados y, además, complicaciones ya como parte de su enfermedad.

Este factor llamado Feiba se incluye en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) desde el 2018, con una idea de distribuir recursos y disminuir el uso de factor VIII que ya tiene la institución. Al presentarse esta problemática, en que los pacientes se van a probar otro fármaco en una entidad privada, de la cual no mencionan su nombre, se da una disminución del uso de Feiba en un 75% y de factor VII recombinante en un 90% entre el 2017 y el 2018. De acuerdo con sus datos en actas, se pasó de consumir 538 a 150 frascos por mes.

El manejo de hemoderivados viene teniendo un uso importante en la parte de Pediatría, como lo explican los autores Viejo, Ercoreca & Canales (2009), donde se dice que la transfusión sanguínea en esta área requiere tener un conocimiento de factores particulares, donde debe saberse el desarrollo del niño en lo que se refiere a la parte neonatal; antes de utilizar la terapia de transfusión en niños se debe informar a los padres, mientras esta no sea una situación de emergencia. Se puede utilizar en anemia fetal, donde el proceso es por la vena umbilical; estas transfusiones se deben realizar, no para tener en valores adecuados las cifras de hemoglobina, sino para las indicaciones específicas que se tengan.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (Gülmezoglu, Mathai & Souza, 2014), en el concepto de Hemorragia Postparto es posible utilizar el factor VII a, pero debe limitarse el uso en mujeres que tengan indicaciones hematológicas específicas, ya que en esta condición se puede salvar su vida de una manera muy efectiva, pero se pueden causar efectos secundarios mortales, y esto tiene un costo bastante elevado.

Se ha demostrado la importancia de hemoderivados en la salud en Brasil (Proietti & Cioffi, 2009), donde se realizan inversiones en producción de productos plasmáticos a través de la industria de hemoderivados, pero desarrollando la terapia recombinante, con inversiones en investigaciones en centros avanzados del país, y se busca incorporar esta línea de medicamentos a pacientes que lo necesiten.

Se ha tenido una necesidad grande de problemas para adquirir los hemoderivados; esto ha perjudicado a pacientes que los necesitan y se ha disminuido el número de donantes a nivel mundial, debido a la clasificación clínica y serológica, al tener mejora en los pacientes hemofílicos en países en vías de desarrollo y tener una demanda mayor en el producto, por lo cual los costos se elevan, y esto dificulta las compras a nivel nacional en este país. El factor VIII de la coagulación es el más crítico para las cantidades producidas si se compara con la cantidad que se utiliza, y se ha realizado una inversión considerable para obtener factor VIII recombinante para el poder público y se produzca a gran escala.

¿Es importante investigar de este tema ya que se va poder realizar una comparación del uso de fármacos recombinantes y de hemoderivados en la patología de hemofilia, como una opción para reconocer los efectos secundarios y también el beneficio de su uso?

Objetivos

Objetivo general

Analizar las características de la terapia farmacológica basada en hemoderivados para el tratamiento de Hemofilia apoyando el uso en fármacos recombinantes, con el fin de exponer una terapia más adecuada para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos específicos

Establecer el nivel de eficacia de los fármacos recombinantes y los hemoderivados en la terapia de los pacientes con hemofilia.

Determinar los riesgos y costos asociados de hemoderivados como terapia coadyuvante en el tratamiento de hemofilia.

Evaluar los protocolos establecidos en la CCSS para el tratamiento de la hemofilia con referencia a los protocolos internacionales.

Justificación

Los autores Castaño, Restrepo & Durán (2016) efectúan un estudio con un grupo de personas con el padecimiento de hemofilia, donde manifiestan que siempre deberán mantener una terapia farmacológica adecuada, pero adicionales a esto se presentan otras patologías, por

las cuales se debe comparar la calidad de vida que lleva este sujeto y la salud. Además, esto sirve para evaluar hasta qué punto estos individuos van a tener que hacer modificaciones como realizar ejercicios, alimentación más sana para evitar problemas cardiovasculares y osteoporosis. (Pp.19-20-21)

Por lo tanto, Grass & Espinosa (2015) explican que la hemofilia es una enfermedad que se transmite genéticamente y tiene una baja en la concentración de factores de coagulación específico; las mujeres son solo portadoras y en los hombres es donde mayor se manifiesta. Se consideró una enfermedad incurable; hoy en día ha llegado a superar las expectativas, ya que pasó de 12 años a 70 años de mejorar la calidad de vida en una persona, con los tratamientos biotecnológicos y con la terapia profiláctica disponible. Además de esto, deben tratar de afrontar las condiciones negativas que afectan el área psicológica, social y física con una enfermedad crónica ligada al sexo.

Esta enfermedad, por ser crónica y hereditaria, va a generar hemorragias y hemartrosis que implican restricciones preventivas, como a la hora de tener hijos y la administración de medicamentos de forma indefinida ha generado estos efectos secundarios; se presenta en todos los grupos raciales, en Colombia en 3000 personas aproximadamente. De acuerdo con Grass & Espinosa (2015), no existe cura para esta enfermedad, pero al existir medicamentos más innovadores, se genera una funcionalidad aceptable y se reduce la mortalidad de la enfermedad; como el caso de Factor VIII, la dosis, la frecuencia y la intensidad dependerán de la localización del sangrado y, así, tratarlo correctamente, pero si se aplica de manera inadecuada puede generar algunas complicaciones.

La hemofilia es una enfermedad de baja incidencia a nivel mundial. Sin embargo se encuentran más de medio millón de casos en todo el mundo, y deben recibir atención médica y desarrollar un estilo de vida para sobrevivir; por eso es importante tratar este padecimiento con mayores alternativas farmacológicas, para ayudar a estos pacientes y crear una conciencia de adherencia a los tratamientos, para que los pacientes no abandonen la terapia, y no permitir que la afección no genere complicaciones a largo plazo. Además, según Grass & Espinosa (2015), en las futuras investigaciones se debe orientar a profundizar los aspectos negativos de la enfermedad, para poder desarrollar programas de intervención y lograr más beneficios en las personas que presentan esta condición.

Con esto, se puede demostrar la importancia de la inclusión de fármacos recombinantes en la salud pública de Costa Rica, para reconocer los mejores usos que se le pueden dar y poder

realizar una comparación entre cuáles pueden producir mayores efectos secundarios; en el país se encuentran medicamentos biotecnológicos, pero se deben buscar los más actualizados e innovadores para generar adherencia a los tratamientos, y que no aumenten las manifestaciones que presenta la enfermedad.

Proyecciones

- Evidenciar los beneficios y desventajas de estos fármacos de acuerdo con la patología en estudio.
- Reconocer la importancia de inclusión de estos fármacos en la salud pública y privada como una herramienta de ayuda en el abordaje de la hemofilia.
- Brindar opciones para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, aunque se presenten otras patologías asociadas.

Antecedentes

Antecedentes Históricos:

Con respecto a Dunia (2012), en el artículo “Hemofilia Aspectos históricos y genéticos”, se explica lo siguiente: las descripciones de esta enfermedad son antiguas, como la población humana desde los egipcios, en el libro antiguo de judíos, el Talmud en el siglo II antes de Cristo, donde se explica que algunos varones, luego de realizar la circuncisión, presentaban sangrados que los llevaban a la muerte. Los rabinos no sabían la consecuencia de este mal. Pero sí lograron entender que solo ocurría en ciertas familias; por esta razón *Rabbi Judah* estableció que los terceros varones que pertenecían a una familia, en la que dos hijos anteriores hubiesen muerto, no se debía proceder con esta práctica; por otra parte, el rabino *Simón Ben Gamaliel* impedía que un niño fuera circunciso, porque los hijos de las 3 hermanas de la madre se habían desangrado antes de morir.

En el siglo XI, el médico árabe *Albucasis* describe una familia, de cuyos miembros mueren los varones luego de una lesión trivial. Ya años más tarde, para 1803, aparece en Norteamérica la primera descripción científica: “Recuento de una disposición hemorrágica existente en ciertas familias”, en el que se describen 2 aspectos básicos de la enfermedad: la tendencia hereditaria a las hemorragias en varones y el rastreo de la genealogía de la familia hasta 1720. En Europa, en la realeza, se encontró el padecimiento en las hijas de la Reina *Victoria, Alice y Beatriz*; al descubrir sus tumbas en el 2007 y poder hacer estudios de ADN, se encuentra el defecto genético causante de la enfermedad, y se evidencia que los varones hemofílicos de la familia de la Reina *Victoria* y sus descendientes padecen la enfermedad HB

severa; esta mutación ha sido descrita en otras familias que no son de la realeza, y también es serio.

De acuerdo con Dunia (2012), el fenotipo de esta enfermedad es hemorrágica, donde se afecta exclusivamente a varones, y las mujeres son portadoras. Se pueden encontrar algunas excepciones, donde la afectación es en cromosoma X, o isodisomia o la aparición de un Síndrome de Turner; las hemorragias en músculo y articulaciones constituyen el sello distintivo de esta entidad. Otras son las que se presentan en el sistema nervioso central, que pueden ser intraparenquimatosas, subaracnoideas o intramedulares, que producen alta mortalidad si no se tratan de manera oportuna.

Según los aspectos genéticos, la hemofilia severa es cuando hay deleciones, mutaciones en el sitio de empalme y presencia de codones de terminación temprana, mutaciones con sentido erróneo y sin sentido, y la que es moderada y leve es de las que son mutaciones con sentido erróneo. Para individualizar el tratamiento de pacientes con hemofilia se trata de identificar, con diversos criterios, los que son intensamente y los no intensamente hemorrágicos, según la hemartrosis que presentan por año, la cantidad de tratamiento sustitutivo para los eventos hemorrágicos, la respuesta al tratamiento y el inicio de este acontecimiento. Se encuentran también los aloanticuerpos inhibidores tipo inmunoglobulinas fundamentales de clase 4: son anticuerpos neutralizantes que interfieran en función de factores VIII y FIX con implicaciones clínico-terapéuticas, como la de dificultad de reemplazo de forma terapéutica de factores de coagulación.

Antecedentes Internacionales:

Según el autor Peña (2017), se descubre la circulación sanguínea en 1628, por William Harvey, y en 1666 Richard Lower realiza la primera transfusión entre animales, y la primera en humanos la realizó Jean-Baptiste Denys el 15 de junio de 1667, iniciando, así, una nueva era en la medicina. El autor en este artículo explica las cuatro razones por las que es fundamental conocer que el dolor, la infección, hemorragia y muerte que se presentan en el ser humano al tratar de resolver estos cuatro problemas, es la razón por la que los médicos, especialistas y cirujanos tienen el propósito, en este artículo, en describir la evolución de la terapia transfusional en los paradigmas de tratamiento desde hace unos 20 a 30 años, donde, al presentarse una pérdida de sangre en exceso, puede provocar anemia, choque hemorrágico y la muerte. (p.233)

En este mismo, el autor Peña (2017) explica que se dio la primera administración de medicamentos intravenosa en 1656, con Christopher Wren. En el siglo XVII hubo transfusiones con sangre de cordero, y tuvieron efectos muy negativos, por los cuales se realizaron demandas a Jean-Baptiste Denys. Para el siglo XV se empezó con auge, y así se dio inicio al proceso con más éxito; lo que se hizo fue extraer sangre a 3 niños de 10 años para una transfusión para el Papa Inocencio XVIII, pero esta se administró por boca; por esta razón murieron los 3 pacientes; los resultados fueron negativos, pero con esto se logró la concientización de donar sangre para otras personas, y así preservar la vida.

El primero en transfundir con éxito es el cirujano inglés Richard Lower; primero lo hace con perros, a los cuales se les cauteriza la arteria carótida y vena yugular; lo que se realiza es exanguinotransfusión. Luego de 100 años se da la primera transfusión en humanos, en 1800, de humano a humano, siempre con algunos decesos; hasta 1818 se da la primera transfusión en gineco-obstetricia, donde se le aplica a la madre sangre que pierde en el parto. Después de esto se siguen realizando transfusiones, pero no son exitosas, y para 1914 se realiza la primera transfusión de sangre; con éxito se empiezan a obtener crioprecipitados y Servicios de Hemoterapia y Medicina Transfusional. (Peña, 2017). (p.234)

Además, en este mismo artículo, Peña (2017) informa que en 1960 se lleva a cabo el primer procedimiento de aféresis, donde se puede manifestar el descubrimiento de la inmunoglobulina anti Rh; se pueden almacenar plaquetas a temperatura ambiente y almacenamiento con anticoagulante, y se prepara un test para VIH. El paradigma de las transfusiones sanguíneas es utilizar menos sangre y utilizar el hemocomponente de acuerdo con la patología de ese paciente. Se logra concluir que los componentes sanguíneos son medicamentos de uso regular en la práctica médica diaria; se espera que para uso futuro los sustitutos de sangre demuestren su utilidad, y creen menos efectos secundarios que los hemoderivados; lo que se espera es que estos puedan ser indicados y aplicados de forma funcional y más beneficiosa para el paciente. (p.235)

De acuerdo con (Lara , 2011), la producción de proteínas recombinantes surgió hace más de 30 años, y lo que hace es responder a una necesidad de proveer una proteína de uso terapéutico. La primera que es aprobada para uso en humanos es la insulina humana, producida por el laboratorio Genentech; este ha sido un avance de suma importancia, ya que en el 2010 estos productos biofarmacéuticos son aprobados por parte de la Administración de Alimentos y Drogas de los EUA (FDA), más de 200 y el uso terapéutico es innegable, 10 son las de mayor

venta en el 2009; estas suman 50.000 millones en ventas, que representa la mitad de reservas internacionales para México en setiembre del 2010.

El autor (Lara , 2011) concluye que en el mercado de proteínas recombinantes ha venido a ser importante, a nivel mundial; según lo indica la ventaja sobre esto, es que los organismos alientan la investigación para superar las desventajas de sistemas microbianos y lograr, así, modificaciones post-transduccionales, y obtener proteínas de alto peso molecular; al mantener avances vigentes se va a sustentar el interés en conservar los sistemas de expresión y el cultivo de bacterias más eficiente; esto permite que se incrementen los rendimientos y abrir nuevas opciones para procesamiento de proteína recombinante.

De acuerdo con el artículo de Bittencourt (2012), lo que se requiere es evidenciar la terapia transfusional perioperatoria, con el fin de reducir la morbimortalidad; en este caso se debe valorar el costo-beneficio y riesgo-beneficio que sean más favorables, tanto para el médico como para el paciente. Con respecto a esto, lo que se requiere es mantener una normovolemia, que va a soportar hematocritos de 20% con menor viscosidad y mayor velocidad sanguínea; además, se explica que la anemia leve no va a perjudicar la cicatrización de una persona o el sangrado tampoco se va ver afectado; lo que se quiso concluir en este artículo fue que la disoxia tisular es una buena estrategia para la elevación de la Hb de 6 mg/dl y, si los valores son inferiores a este, se debe valorar cada paciente de manera individualizada.

Con base en el artículo de (Ureña & Fernandez , 2015), se podría explicar que a partir de la creación del genoma humano, que se crea para secuenciar el papel de la genética de diferentes patologías, se da la oportunidad de poder elaborar nuevos fármacos derivados de la biotecnología, donde se utiliza ADN recombinante, y esto ha revolucionado en la industria farmacéutica. Al existir enfermedades consideradas huérfanas, han sido un blanco perfecto para la creación de fármacos biológicos; estos se producen a partir de sistemas vivos que, al fabricarse por fermentación o a partir de métodos biosintéticos, son importantes mientras se mantengan desde un punto de vista de los proveedores de salud y pacientes, manteniendo un análisis multifactorial para evaluar la contribución de terapia y salud de los mismos.

De acuerdo con Castaño, Restrepo & Durán (2016), la calidad de vida de los pacientes con hemofilia se puede ver afectada por artropatía, edad e intensidad del dolor; entonces se realiza un estudio con 60 pacientes y se describen sus características demográficas, clínicas y estilo de vida. Se realizó una prueba de arcos de movilidad y test de marcha de 6 minutos, donde se da una medición de la condición de vida en relación con la salud, 59 pacientes aceptaron

participar en el estudio con edad promedio de 28 años con hemofilia leve a un 5%, moderada 20.3 %, grave 74.5%. El 96.6% estaba en tratamiento con profilaxis, y el 84% asistía a terapia física. La mayor evidencia fue artropatía hemofílica en el 71% de las personas, seguida de dislipidemia, tabaquismo y sobrepeso. Lo que se concluyó en esto es que los pacientes con hemofilia tienen una forma de poder llevar su vida como cualquier otro individuo colombiano sin hemofilia, en lo que se reitera la importancia del tratamiento con profilaxis y la participación activa de ellos en un programa de rehabilitación, que promueve una independencia funcional y estilo de vida saludable. Conforme aumenta la longevidad, también se incrementa el hecho de tener menos secuelas de la enfermedad. (p.22)

Antecedentes Nacionales:

De acuerdo con el artículo de (Castro, Mata, Pacheco, Mora 2017), se empiezan a incluir medicamentos biológicos a partir de 2006 en la CCSS, donde se da un impacto económico de amplia importancia; los grupos antineoplásicos y los inmunomoduladores son los que tienen mayor inversión en el presupuesto ya para el 2015.

Por lo tanto, en este estudio, (Castro, Mata et al. (2017) logran observar, en la base de datos, para conocer sobre la compra de productos biológicos, que existen 10 principios activos que están aprobados para la institución. Los porcentajes que se pueden observar, de compra de hemoderivados, son: un 18.25% de albúmina y de inmunoglobulinas G y tetánica, de hemostáticos un 4.53% de Factor VIII de 250 UI y de 500-600 UI, y también de Factor de coagulación IX humano.

Aquí se puede evidenciar que la seguridad social de Costa Rica cuenta con medicamentos biológicos para poder abordar diferentes patologías; cada uno de estos medicamentos debe evidenciar su naturaleza química, biológica y farmacéutica; esto sería en función de su proceso de fabricación, como, por ejemplo, en los obtenidos a partir de ADN recombinante se debe presentar información del principio activo y del producto terminado; en el caso de los hemoderivados se debe brindar la información de los donantes, a partir de los cuales se obtiene el plasma, así como de los centros de donde se obtuvo. Castro, Mata et al. (2017).

Se puede concluir que, de acuerdo con Castro & Cambronero (2017), los medicamentos biológicos son una realidad de uso dentro de la CCSS; esta institución trabaja de la mano con el Ministerio de Salud, para que se cumplan las reglamentaciones, a fin de asegurar que su ingreso cumpla con los estándares de la FDA.

El autor Cruz (2008) explica que a partir de los años 70 se da una serie de productos hemoderivados que incluyen crioprecipitados, plasma y liofilizados sin activación, lo que genera contagio de Hepatitis B, C y VIH, y fue en un 80% a un 90% en la población hemofílica. Para 1992, los liofilizados se hicieron seguros mediante la aplicación de procedimientos tecnológicos para desactivar el virus, y desde ese año no se reportan casos de infección por el reemplazo de liofilizados, y la utilización de terapia recombinante de origen genético ha hecho que la contaminación desaparezca por completo. Se podría concluir que todos los pacientes con desorden de sangrado deben recibir la vacuna; una recomendación actual es que estas personas con niveles de anti HBs mayor a 100 deben recibir un refuerzo cada 10 años.

De acuerdo con Molina (2014), se presenta un 66% de pacientes que no se encuentran recibiendo el medicamento adecuado a nivel hospitalario; esto para aquellos que son hemofílicos y deben asistir a ortopedia. La Federación Mundial de Hemofilia explica que cada año va en aumento la hemofilia con 400000 individuos; en Estados Unidos se estima que son 18000 personas y el 60% está severamente afectado; en el 2013, en el Centro Nacional de Hemofilia en Costa Rica se cuentan 202 hemofílicos, los cuales 171 son de tipo A para un 87% y 31 de B para un 14%; la esperanza de vida ha aumentado en las últimas décadas; hay avances en el tratamiento y mejor entendimiento de procesos fisiopatológicos asociados. Se presentan hemorragias articulares y músculo esqueléticas; de las más comunes que se manifiestan en la vida de estos pacientes son sangrados repetitivos, y se da destrucción articular. La conclusión de este estudio es la descripción del cuadro clínico, diagnóstico y hallazgo de la enfermedad; se debe conocer la correlación y el grado de concordancia de la hemofilia y grado de severidad de la misma, para reconocer las secuelas en la calidad de vida de los pacientes.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Hematopoyesis

De acuerdo con Mera, Roa & Ramírez (2007, pp. 68-71), el tejido sanguíneo está compuesto de un 45% por células y sus derivados; su vida media oscila entre unos 120 días para los eritrocitos y 3 años para los linfocitos. La pérdida de esto es compensada gracias a la actividad del sistema hematopoyético y a la población de células primitivas inmaduras, que se conoce con el nombre de Células Madre Hematopoyéticas (CMHs), las encargadas de este proceso de hematopoyesis desde que se inicia el proceso de vida fetal. Estas tienen la capacidad de auto renovarse y diferenciarse de múltiples linajes; se ubican en un nicho particular y presentan marcadores de superficie que las identifican, como lo es el antígeno CD 34. Se ha podido avanzar en la biología de procesos de celulares que rigen algunos mecanismos, como lo son autorrenovación, diferenciación y proliferación de las CMHs, y aparecen diferentes vías de señalización. Esto genera mucha importancia para la implementación y generación de alternativas, para algunas enfermedades hematológicas.

De acuerdo con Ellis (2012), si bien se acepta que las células madre hemopoyéticas se encuentran en un microambiente tridimensional, denominado nicho, la composición celular y extracelular, así como los efectos multifacéticos que tienen los componentes del nicho en la regulación hematopoyética de células madre (HSC), siguen sin definirse. Durante las últimas cuatro décadas, numerosos avances en el campo han llevado a la identificación de roles para algunos tipos de células y proposiciones de potencialmente un número de nichos de HSC.

Se presenta evidencia que respalda los roles de múltiples tipos de células y moléculas de matriz extracelular en este, así como discutir el significado potencial no puede superponerse y entrelazarse con nichos de HSC distintos propuestos previamente.

Las células madre son un grupo de elementos que se logran caracterizar por la capacidad que mantiene de autorrenovarse a lo largo de una vida de un individuo, para comprometerse a llevar y responder estímulos generados en el micro ambiente, donde se encuentran y se comprometen en la diferenciación hacia linajes celulares con características y funciones específicas. (Mera et al., 2007). Se logran clasificar de dos maneras:

1. Según tejido de origen en células madre embrionarias o adultas.
2. De acuerdo con potencial de diferenciación en células totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales.

Las células totipotentes son capaces de dar origen a un individuo completo y tejido extraembrionario. Las pluripotentes producen unidades derivadas de cualquiera de las 3 capas embrionarias (mesodermo, endodermo y ectodermo); las multipotentes generan todos los tipos de células derivados de una sola capa embrionaria. Se pueden encontrar células madre neuronales, hematopoyéticas y mesenquimales. Por último, las células madre con menor potencial para distinguirse son las unipotenciales. Como ejemplo se tienen las células madre epidérmicas, que se localizan en la capa basal de la piel y producen escamas queratinizadas. Estas logran mantener su capacidad de proliferación y diferenciación *in vitro* hacia los linajes hematopoyéticos.

El origen de las células madres hematopoyéticas, según Domínguez, Romero & Rodríguez (2015), son nichos que se encuentran en diferentes tejidos en el desarrollo del individuo. La diferenciación de estas inicia en la fase embrionaria, y se deriva de mesénquima primitivo en el saco vitelino y región aorta-gonadal-mesonefros, seguida de placenta, hígado fetal, médula ósea y bazo, en la fase posnatal en la médula ósea; esta es un tejido graso y suave que se encuentra en el interior del hueso trabecular. En los primeros años de vida, la médula ósea se llama médula roja y se localiza a nivel de los huesos, y conforme se prolonga la vida del organismo; esta la reemplaza el tejido medular, que pasa a ser médula amarilla o grasa; este tejido contiene células estromales que provienen de las células mesenquimales como: fibroblastos, adipocitos, células endoteliales y osteoblastos y de origen no-mesenquimal, como células dendríticas o de macrófagos; estos son los que dan mantenimiento a las células produciendo citocinas.

Estas son zonas marcadas, que facilitan el estudio y se conocen como zona osteoblástica; su función principal es la formadora de hueso, e induce a diferenciación en osteocitos, y es donde emergen las células maduras a la circulación y a la zona de la médula.

Se utilizan con éxito en tratamiento para enfermedades de alto riesgo hematológico recurrentes, síndrome con falla de médula ósea, estados inmunodeficientes hereditarios y desorden metabólico. Se conoce, con certeza, que la médula ósea y la sangre de cordón umbilical son fuentes adecuadas para su obtención; la cantidad de células es limitada, lo que imposibilita su uso a gran escala. De aquí parte la necesidad de contar con condiciones óptimas para expandirse *in vitro*, para así obtener una cantidad considerablemente grande y poder utilizarlas en trasplantes. Para que estas técnicas sean adecuadas, es necesario realizar más

investigaciones y practicar estos procesos, para obtener un mayor número de células con linajes para simularlos en un laboratorio. (Mera, Roa & Ramírez, 2007).

La principal función de este sistema, según Mera, C. Roa y Ramírez (2007), es que retira de la circulación sanguínea las células viejas o defectuosas, las elimina y las reemplaza por nuevas. Se encuentra sustituido por un conjunto de células de la médula ósea, sangre y sistema linfático, que da origen a las células sanguíneas, teniendo en cuenta las CMH. Estas presentan tres características fundamentales: son multipotentes, tienen el potencial de generar linajes sanguíneos como línea roja, eritrocitos y blanca; son los de sistema linfático: linfocitos B y T, y están los tipos mieloide: basófilos/mastocitos, eosinófilos, neutrófilos/granulocitos y monocitos/macrófagos; también la línea trombocítica, que da origen a megacariocitos/plaquetas.

Con respecto a Domínguez, Romero & Rodríguez (2015), indican que el proceso de maduración de las CMH presenta genes que codifican la producción de varias proteínas en membrana celular y son receptores que cumplen función de vías de señalización, tras el encuentro con la molécula ligada a dicho receptor, y son de activación celular, proliferación, diferenciación, adhesión, migración o apoptosis celular; estos receptores pueden ser utilizados como blanco de linaje celular, y la producción de anticuerpos monoclonales que se reconocen para cada blanco. Para identificar, aislar y cuantificar la población de CMH, el marcador de selección es CD 34, que posee un papel importante en adhesión intercelular y comunicación con matriz extracelular. La CD 34 está implicada en el mantenimiento de actividad hematopoyética normal, y la inhibición de proliferación de células progenitoras mediada por contacto y agregación celular es trasplantada por vía intravenosa, en comparación con CD 34.

Estas células tienen la capacidad de autorrenovación; por esto generan todos los tipos celulares sanguíneos en la vida del organismo; poseen un mecanismo de sucesión clonal, en la cual solo algunas se diferencian y generan células sanguíneas maduras. Como se puede mencionar, en la maduración de los tipos celulares sanguíneos se presentan diversos genes que son receptores, que miden los receptores en la superficie celular, se aprovechan como marcadores, los cuales son los siguientes: moleculares de señalización, proliferación, diferenciación. Las vías más estudiadas son proteína de señalización, andamiaje, y los segundos mensajeros son vías de señalización de Notch, Hedgehog (Hh) y Wntless (Wnt). (Domínguez, Romero & Rodríguez, 2015).

Son un jerarquía, de acuerdo con Domínguez, Romero & Rodríguez (2015), en la cual CHM originan progenitores y luego células precursoras de múltiples linajes hematopoyéticos; al identificar los diversos tipos celulares se da la expresión de marcadores de superficie, y por esta razón se da la expresión de factores de transcripción que regulan CMH; se describen algunos como SCL/tal-1 y la programación del mesodermo hacia un destino hematopoyético, y son esenciales para el desarrollo de la hematopoyesis primitiva (saco vitelino) y definitiva (en adulto), ya que al presentar su ausencia, no generan células primitivas.

Existe un factor de unión central Runx1 y su cofactor de unión CBF-beta, y son necesarios para hematopoyesis; se da también una interacción del dominio C-terminal del factor MIII que tiene relación con Trithorax (una histona H3 lisina 3-H3K4-metiltransferasa); otro factor esencial es GATA2, que se expresa antes de la aparición de CMH, y es un marcador específico de estas células hasta distintos linajes sanguíneos. La familia de factores de transcripción, pertenecientes a Notch, es la de los componentes principales de la vía de señalización altamente conservada. (Domínguez, Romero, & Rodríguez, 2015)

Además, tienen un alto potencial proliferativo; es decir, se logran dividir y producir un gran número de células maduras en la vida del individuo. Y como última característica, tienen una alta capacidad de generación de nuevas células madre idénticas, con división simétrica. Hay muchos procesos que producen estrés fisiológico en el organismo, que consume una cantidad muy elevada de poblaciones sanguíneas, y tiene como compromiso ir hacia precursoras más maduras. En este sistema, las células madre son heterogéneas con respecto a su habilidad de autorrenovarse. (Domínguez, Romero & Rodríguez, 2015).

Para distinguirlas se clasifican en célula madre hematopoyética a largo plazo y célula madre hematopoyética a corto plazo. Las CMH-LP producen todas las células maduras que hay en la sangre en la vida del individuo, y generar progenitores que deben ser trasplantados, y lo que produce es reconstruir el sistema. Estas CMH-LP es menor del 0.1% que se encuentra en la médula ósea. Al ir creciendo las CMHs, van madurando y pierden su potencial de autorrenovación, pero se vuelven más mitóticamente activas; eso explica por qué en los compartimentos hay poca capacidad y una actividad mitótica. En la tabla que se muestra a continuación (Domínguez, Romero & Rodríguez, 2015), se pueden describir los factores de transcripción mencionados, donde se permite agrupar la diferenciación de estas células madre hematopoyéticas; se muestra una perspectiva que incluye las interacciones celulares en el desarrollo, la programación del linaje y reprogramación por factores de transcripción y las

diferencias en etapas de hematopoyesis. Las CMH son diferentes nichos, y poseen proteínas en su superficie celular que permiten su identificación; estas presentan varios factores de transcripción, que son útiles para reconocer los perfiles de cada factor, y donde se determina en cuál tipo celular se dio el desarrollo, en conjunto con la expresión o activación de estos factores.

Los factores de transcripción han sido identificados como los principales reguladores de la hematopoyesis, con lo cual se puede diferenciar de estas células, y es evidente que requiere de diversos factores epigenéticos y algunas vías de señalización, que controlan la elección y diferenciación de cada linaje.

Tabla 1. Descripción de los principales factores de transcripción

FAC-TOR	TIPO	CÉLULAS QUE LO EXPRESAN	EFECTO DE LA SOBREENPRESIÓN	EFECTO DE LA AUSENCIA	REFERENCIAS
GATA 1	Dedos de Zinc	Progenitores Eritroide Megacariocitos	Eritroide Megacariocitos Eosinófilos Mieloide	Bloqueo eritroide y megacariocitos	48, 60, 62
GATA 2	Dedos de Zinc	Progenitores Megacariocitos mastocitos	Maduración de eritrocitos	Progenitores	52-54
GATA 3	Dedos de Zinc	Progenitores Células T, Th 2	Th2 y Th 1	No células T	73-74
PU. 1	Ets	Progenitores Mieloides Células B	Mieloide	No células B, T y Mieloides	60-61, 68, 72
C/E β P α	B-zipper	Mieloide, eosinófilos	Eosinófilos	No neutrófilos Eosinófilos	64-66
FOG-1	Multi-type-Zn fingers	Megacariocitos, mastocitos, Eritroide	Eosinófilos	Bloqueo eritroide, no megacariocitos	48-66
MafB	B-zipper	Monocitos	Monocitos	-	63

Runx1	Runt	Hematopoyético	-	No hematopoyesis definitiva	50-51, 54
T-bet	T-box	Células Th1	Th1 y Th 2	-	75
Pax-5	Paired box	Células B	Otros linajes	No células B	69-71
Ik aros	Dedos de Zinc	Progenitores Células T	-	No células linfoides	76-77

Nota: Domínguez, Romero & Rodríguez (2015, p. 34).

De acuerdo con Jaime & Gómez (2015), la progresión ordenada de la ontogenia en distintas células de la médula ósea, se encuentra bajo control de una considerable variedad de factores celulares y humorales, los cuales responden a la demanda de la homeostasia en el organismo, para poder cumplir con estas demandas de la homeostasia en el organismo. Al subdividirse en dos sistemas el sistema embriónico (primitivo) y definitivo (adulto o maduro), es posible reconocer tres periodos de la hematopoyesis. En esta fase, la primitiva, circulan en el feto eritroblastos nucleados que son originados en el saco de Yolk, y se demuestra donde estos les suministran oxígeno y nutrientes a los tejidos en desarrollo.

Función de la sangre

La sangre es el líquido que mantiene la vida y circula a través de lo siguiente: corazón, arterias, venas capilares, cerebro y resto del cuerpo. Su función es transportar a los tejidos los nutrientes, electrolitos, hormonas, anticuerpos, vitaminas, calor, oxígeno, y células inmunológicas que luchan contra las infecciones. Las células sanguíneas se producen en la médula ósea; esta es un material esponjoso ubicado cerca de los huesos que producen todos los tipos de células sanguíneas. Existen otros órganos y sistemas en el cuerpo que ayudan a regular las células sanguíneas. Los nódulos linfáticos, el bazo y el hígado ayudan a regular la producción, destrucción y diferenciación (mediante una función específica) de las células. La producción y el desarrollo de nuevas células en la médula ósea es un proceso denominado hematopoyesis. (Richard LoCicero, (1/11/18))

Por otro lado, los autores Valle, Montero & Caballero (1996) explican que la sangre y hemocomponentes son parte del tejido hematopoyético humano, por lo que se deben manejar con criterio profesional, para no alterar su calidad, cantidad y actividad hemoterapéutica. Los

mismos problemas inmunológicos que se presentan en trasplante de órganos se pueden esperar, con diferente nivel de complejidad, además de los propios de la sangre.

Las células sanguíneas producidas en la médula ósea se forman como células madre. Una célula madre (o célula hematopoyética) constituye la fase inicial de todas las células sanguíneas. A medida que las células madre maduran, se desarrollan varias células distintas, como glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Las células sanguíneas inmaduras se llaman blastos. Algunos blastos permanecen en la médula ósea para madurar, y otros viajan a otras partes del cuerpo, para convertirse en células funcionales y maduras. (Richard LoCicero, (1/11/18))

Según (Izaguirre & Michelli, Evolución del conocimiento sobre la sangre ,su movimiento y su composición, (enero-febrero 2005)) al observar la sangre dejada en frío y en reposo, se pueden observar los cuatro elementos contenidos en ella: el coágulo es abundante en bilis negra y sangre, en tanto la pituita y la bilis amarilla, al ser más tenues, se observan en la parte líquida sobre el coágulo. Para la fisiología galénica, la sangre se forma en el hígado a partir de alimentos ingeridos, después de haber sufrido la primera elaboración en los intestinos; a través de la vena porta estos van en forma de quilo al hígado. Aquí, por medio de una segunda transformación, el quilo se transforma en sangre nutricia, y continúa siendo transformada por los demás órganos que la purifican y preparan a cumplir sus funciones nutricias. El bazo retira los residuos terrosos y el riñón los residuos acuosos; al estar ya lista la sangre venosa, discurre por las venas a la periferia, donde termina su recorrido al transformarse directamente en parénquima.

La sangre venosa, que desde el hígado pasa al corazón, ingresa por el ventrículo derecho y luego pasa al izquierdo, y se mezcla con el aire de la traquearteria hasta este punto, donde ocurre la neumatosis. Ya en el ventrículo izquierdo se transforma en sangre vital, corre por las arterias, llegando a calor innato. En la periferia esta se enfría y se coagula para cambiar en cada uno de los tejidos a los que llegó. Este concepto se mantuvo así por más de diecisiete siglos. (Izaguirre & Michelli, Evolución del conocimiento sobre la sangre ,su movimiento y su composición, (enero-febrero 2005))

Con la obra de William Harvey, cambia el concepto sobre el movimiento de la sangre y su composición. *Motu Cordis* es el primer tratado sobre circulación sistémica; además, es el primer convenio sobre composición y funciones del líquido hemático. La función del corazón

se entiende a través del servicio que presta a esta para impulsarla. La sangre líquida es la que lleva la vida, pero la función de este órgano es necesario para impulsarla.

En el capítulo VII del *Motu Cordis*, Harvey explica la razón de la función sanguínea:

“El movimiento de la sangre nutre, da calor y vigoriza todas las partes, al llevarles sangre más caliente, más perfecta, más vaporosa y espirituosa y aún diría yo, más aumentativa. En las partes (órganos) sucede lo contrario: la sangre se enfría, se espesa, y por decirlo así, tiene que volver al principio, o sea el corazón, al cual regresa como a la fuente u hogar del cuerpo, para recuperarse. Allí, por el calor natural, potente cuanto impetuoso tesoro de vida, vuelve a licuarse y a preñarse de espíritus (que es como si dijésemos de un bálsamo), para volver a ser distribuida.”. Con esto se puede explicar que la sangre debe mantenerse líquida para cumplir la función deseada, esto debido al calor que produce el corazón; donde esta debe volver a este centro para ser de nuevo vital; en la periferia esta se coagula. (Izaguirre & Michelli, Evolución del conocimiento sobre la sangre ,su movimiento y su composición, (enero-febrero 2005))(p. 2).

La mezcla de la sangre se liga con el aire, según (Izaguirre & Michelli, Evolución del conocimiento sobre la sangre ,su movimiento y su composición, (enero-febrero 2005)), en el corazón; en este momento se descubre la circulación pulmonar como función de los pulmones; este centro es solo el medio que la impulsa. El líquido hemático es indispensable para la vida. Esto llama la atención de filólogos, científicos y médicos del renacimiento, como Miguel Servet. Al darse el interés de cómo ocurre este proceso, motiva a investigar cómo se mueve la sangre, saber de qué está hecha y qué servicios prestan sus componentes al resto del organismo.

Se presentaron problemas de origen de la sangre, donde Galeno sostenía que la sangre se formaba a partir de alimentos ingeridos, que sufren una primera transformación en intestinos y luego en hígado por vena porta. Cuando se descubrieron los vasos quilíferos, y dentro del pensamiento galenista, Gasper Aselli (1579-1626) sostenía que el sistema de vasos linfáticos conducía el quilo al hígado para la hemogénesis. Sin embargo, Silvio sostenía que el coágulo espeso inicial del hígado se fluidifica gracias a la bilis, el quilo se transforma en grasa gracias al fermento del bazo, y las glándulas suprarrenales producen un fermento anticoagulante. (Izaguirre & Michelli, Evolución del conocimiento sobre la sangre ,su movimiento y su composición, (enero-febrero 2005))

Un recuento sanguíneo completo es un procedimiento mediante el cual se mide el tamaño, la cantidad y la madurez de las diferentes células sanguíneas en un volumen específico de sangre. Puede utilizarse para determinar muchas anomalías, ya sea en la producción o en la destrucción de las células sanguíneas. Las variaciones de la cantidad, tamaño o madurez normal de las células sanguíneas pueden indicar una infección o el proceso de una enfermedad. A menudo, ante la presencia de una infección, el conteo de glóbulos blancos será elevado. Muchas formas de cáncer pueden afectar a la producción de células sanguíneas de la médula ósea. Por ejemplo, un aumento en glóbulos blancos inmaduros en un recuento sanguíneo completo puede asociarse con la leucemia. Las enfermedades sanguíneas, como la anemia y la anemia falciforme, producirán niveles anormalmente bajos de hemoglobina. (Richard LoCicero, (1/11/18))

Se realizan métodos para el conteo de células en la sangre, donde los primeros intentos de cuantificar estas unidades fueron hechos por primera vez en 1818-1884 por Karl Vierordt, donde obtuvo un conteo de eritrocitos idénticos a los actuales. En 1882, Richard Thomas introdujo pipetas para diluir sangre y facilitar las cuentas de las células y uso de ácido acético al 0.5 %, para destruir los eritrocitos y solo contar los leucocitos. (Izaguirre, Fisiología Humana , 2019)

A continuación, Izaguirre (2019) indicó que:

La sangre es un líquido complejo, en constante movimiento gracias a la función circulatoria, cuyo color varía de rojo claro y brillante, al rojo oscuro y negrozco de acuerdo a [sic] su estado de oxigenación, que se encuentra contenido en los vasos sanguíneos y en las cavidades cardíacas. Se trata de una mezcla espesa, compuesta por una porción líquida llamada plasma, en la que se encuentran en suspensión tres tipos de elementos celulares: los glóbulos rojos, también llamados eritrocitos, rubrocitos o hematíes, los glóbulos blancos o leucocitos y las plaquetas o trombocitos. Los elementos representan aproximadamente el 45 % del volumen total de la sangre, fracción que se conoce con el nombre de *hematocrito*. El plasma ocupa el restante 55%, porción que se denomina *plasmácrito*.

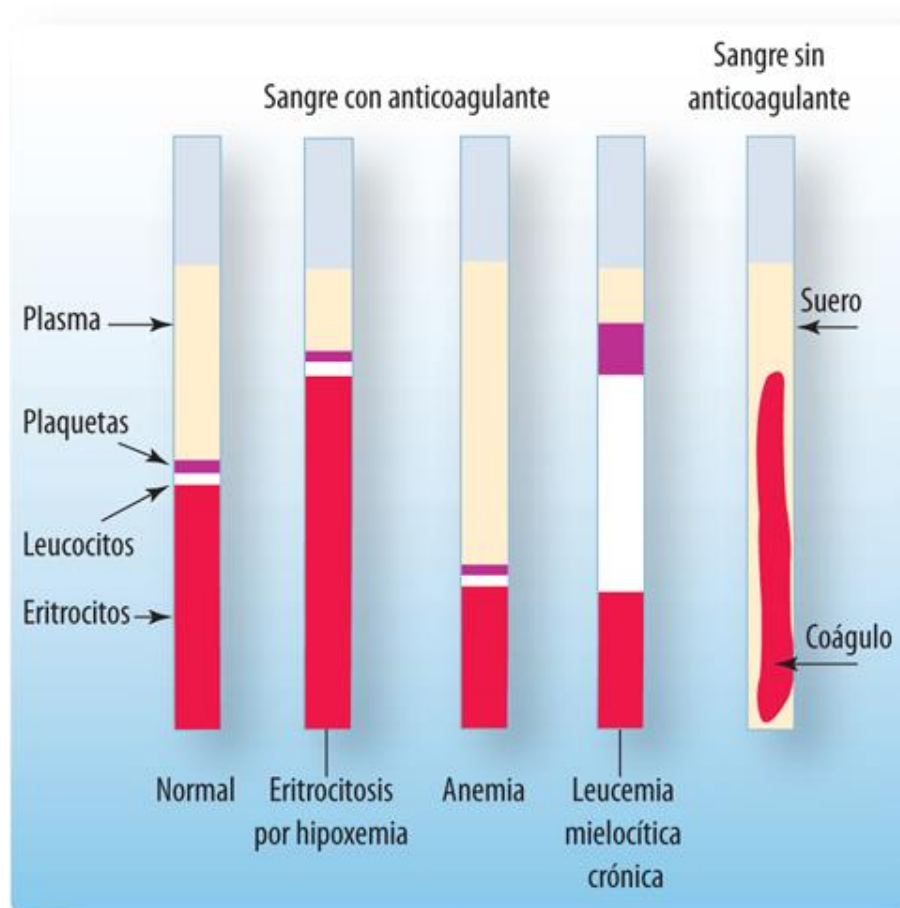
Composición de la sangre

De acuerdo con Izaguirre (2019), se debe colocar una muestra de sangre en un tubo de vidrio que contenga un anticoagulante, como el citrato de sodio o el ácido

etilendiaminotetraacético (EDTA). Al pasar una cantidad adecuada de tiempo, se puede observar cómo la sangre se puede separar en dos componentes. En la parte inferior del tubo se sedimentan los eritrocitos; estos forman una porción de color rojo oscuro. En esta se distingue una delgada capa de color grisáceo y aspecto mucoso, que corresponde a las plaquetas. Esto se denomina hematocrito, y la parte líquida es plasma. Si se coloca sangre en un tubo sin anticoagulante, esta se coagula y, pasado cierto tiempo, queda sobrenadante de color pajizo transparente, donde se encuentra el suero.

En la figura 1 se puede observar cómo Izaguirre (2019) coloca la sangre con anticoagulante; se puede observar la separación de sus componentes; estos elementos son el 45%; al darse un aumento de la masa del eritrocito, se incrementa el hematocrito y la anemia disminuye. Los leucocitos y las plaquetas aumentan con la leucemia granulocítica crónica. En la sangre sin anticoagulante se forma un coágulo amorfo, en el que se incluyen elementos celulares. El sobrenadante se denomina suero y contiene los componentes del plasma, a excepción de las proteínas de coagulación.

Figura 1. Sangre con anticoagulantes y sin anticoagulantes



Nota: Izaguirre (2019, p. 3).

Glóbulos rojos

Según López (2016), explica que la serie roja se evalúa por la cantidad de eritrocitos como el contenido de la hemoglobina. Tiene importancia porque se cuenta con parámetros que varían de acuerdo con la altura y el nivel del mar, la edad y el género del paciente. Estos índices son datos de suma importancia, porque indican qué tamaño tiene cada uno de ellos; son de importancia porque orientan las etiologías en pacientes con anemia; la hemoglobina es una proteína contenida en el eritrocito; su función principal es el transporte de O_2/CO_2 de pulmones a tejidos y viceversa. Los eritrocitos representan el 45% del volumen sanguíneo circulante cuando se centrifuga la sangre; la porción que estos guardan el plasma es el hematocrito. Los valores de hemoglobina y hematocrito varían de acuerdo con la edad de la persona.

Tabla 2. Índices Hematológicos de acuerdo con la edad

Edad	Hb (g/dl)	Hemato crito (%)	VCM (fI)	CHCM (g/%)	Reticulocitos	Leucocitos P (10³/mm³)	Plaquetas (10³/mm³)
26-30 sem. de gestación.	13.4	41.5	118.2	37.9	-	4.4	254
32 sem.	15.0	47	118	32	3-10	-	290
A término (CU).	13.5-16.5	51	108	33	3-7	18.1	290
1-3 d.	14.5-18.5	56	108	33	1.8-4.6	18.9	192
2 sem	13.4-16.6	53	105	31.4		11.4	252
2 meses.	10.7-11.2	35	95	31.8	0.1-1.7	10.8	
6 meses.	9.4-12.6	36	76	35	0.7-2.3	11.9	
6 m. - 2 años.	11.1-10.5	36	78	33		10.6	150-350
2-6 años.	10.5-12	37	81	34.0	0.5-1	8.5	150-350
6-12 años.	11.5-13.5	40	86	34	0.5-1	8.1	150-350
12-18 a.							
Hombre.	13-14.5	43	88	34	0.5-1	7.8	150-350
Mujer.	12-14.0	41	90	34	0.5-1	7.8	150-350
Adulto							
Hombre.	13.5-15.5	47	90	34	0.8-2.5	7.4	150-350
Mujer.	12-14.0	41	90	34	0.8-4.1	7.4	150-350

Nota: López (2016).

Se puede conocer, de acuerdo con López (2016), el tamaño de cada eritrocito, y su contenido de hemoglobina se logra con índices eritrocitarios:

- El volumen corpuscular medio va a permitir reconocer el tamaño y capacidad del eritrocito. De acuerdo con este tamaño se clasifica en: normocítica, microcítica o macrocítica.
- Concentración media de hemoglobina corpuscular: este es un promedio de concentración de hemoglobina en 100 ml de eritrocitos, y se expresa en g/dL. La hemoglobina corpuscular media y la concentración media de hemoglobina corpuscular permiten clasificar a los eritrocitos como normocrómicos, hipocrómicos o hiperocrómicos.
- La hemoglobina corpuscular media indica la cantidad de Hb contenida en un eritrocito, y se expresa en picogramos.
- La amplitud de distribución eritrocitaria representa el coeficiente de variación del volumen de los eritrocitos, y es reportado en porcentaje.
- Los reticulocitos son eritrocitos jóvenes que contienen restos de retículo endoplasmático en su citoplasma; son más grandes que los eritrocitos maduros y se identifican en forma exacta con tinción supravital. Es de mucha utilidad el número de reticulocitos corregido en relación con el hematocrito, de acuerdo con la siguiente fórmula: hematocrito real x % reticulocitos informados/hematocrito real.

Tabla 3. Clasificación de las anemias de acuerdo con índices eritrocitarios

Microcítica hipocrómica	Deficiencia de hierro Talasemias Intoxicación por plomo Enfermedades crónicas
Macrocítica	Deficiencia de folatos/vitamina B12 Mielodisplasia Enfermedad hepática Quimioterapia Reticulocitosis
Normocítica	Enfermedades crónicas Mieloptisis Síndrome mielo o linfoproliferativos

Nota: López (2016).

Glóbulos blancos

La serie leucocitaria es de células nucleadas de la sangre; en esta se incluye neutrófilos segmentados y en banda, monocitos, eosinófilos y basófilos, que constituyen la inmunidad de cada individuo. De acuerdo con López (2016), los linfocitos son las células que participan en la inmunidad adaptativa. En un niño, la distribución de linfocitos varía de acuerdo con la edad, pero se debe tener en cuenta que en el porcentaje de biometría hemática se debe tomar en cuenta valores absolutos de cada uno de ellos; los neutrófilos absolutos en los primeros meses de vida son superiores a $1000/\text{mm}^3$, mientras que a mayor edad se deben mantener por arriba de $1500/\text{mm}^3$. Los linfocitos se deben encontrar en circulación con un valor de $1000/\text{mm}^3$, que es un valor que corresponde a linfocitos B y T, y es muy difícil distinguirlos a nivel morfológico.

Los procesos infecciosos locales o sistémicos son los que modifican el número total de leucocitos; estos se deben mantener por arriba de 30×10^3 es una reacción leucemoide; se identifican formas maduras en circulación. Cuando la leucocitosis es secundaria a una infección bacteriana, el predominio es de neutrófilo, y puede haber un incremento de bandas, mientras que, al ser una infección viral, aparece un incremento de linfocitos. La mononucleosis infecciosa es un ejemplo de una reacción leucemoide: se incrementan los linfocitos y aparecen linfocitos atípicos.

Tabla 4. Variaciones en la distribución de leucocitos de acuerdo con la edad ($\times 10^3/\text{mm}^3$)

Edad	Leucocitos totales media $\times 10^3$ (intervalo)	Neutrófilos media $\times 10^3$ (Intervalo)	%	Linfocitos media $\times 10^3$ (intervalo)	%	Monocitos media $\times 10^3$ (%)	Eosinófilos media $\times 10^3$ (%)
Recién nacido	18.1 (9-30)	11 (6-26)	61	5.5 (2-11)	31	1.1 (6)	0.4 (2)
12 h.	22.8 (13-38)	15.5 (6-28)	68	5.5 (2-11)	24	1.2 (5)	0.5 (2)
24 h.	18.9 (9.4-34)	11.5 (5-21)	61	5.8 (2-11.5)	31	1.1 (6)	0.5 (2)

1 semana	12.2 (5-21)	5.5 (1.5-10)	45	5.0 (2-17)		1.1 (9)	1.5 (4)
1 mes	10.8 (5-19.5)	3.8 (1-8.5)	35	6.0 (2.5- 16.5)	56	0.7 (7)	0.3 (3)
6 meses	11.9 (6-17.5)	3.8 (1-8.5)	32	7.3 (4-13.5)	61	0.6 (5)	0.3 (3)
1 año	11.4 (6-17.5)	3.5 (1.5-8.5)	31	7.0 (4-10.5)	61	0.6 (5)	0.3 (3)
2 años	10.6 (6-17)	3.5 (1.5-8.5)	33	6.3 (3-9.5)	59	0.5 (5)	0.3 (3)
4 años	9.1 (5.5-15.5)	3.8 (1.5-8.5)	42	4.5 (2-8)	50	0.5 (5)	0.3 (3)
6 años	8.5 (5-14.5)	4.3 (1.5-8)	51	3.5 (1.5-7)	42	0.4 (5)	0.2 (3)
8 años	8.3 (4.5-13.5)	4.4 (1.5-8)	53	3.3 (1.5-6.8)	39	0.4 (4)	0.2 (2)
10 años	8.1 (4.5-13.5)	4.4 (1.5-8)	54	3.1 (1.5-6.5)	38	0.4 (4)	0.2 (2)
16 años	7.8 (4.5-13)	4.4 (1.8-8)	57	2.8 (1.2-5.2)	35	0.4 (5)	0.2 (3)
21 años	7.4 (4.5-11.0)	4.4 (1.8-7.7)	59	2.5 (1-4.8)	34	0.3 (4)	0.2 (3)

Nota: López (2016).

Las enfermedades hematológicas malignas son causadas por leucocitosis/leucopenia. Se debe realizar un frotis de sangre periférica, y se debe demostrar la neutropenia y si se encuentran células inmaduras; blastos se asocia a disminución de hemoglobina y de plaquetas, con lo cual se pueden explicar, por medio de la tabla 5 se van a observar las alteraciones de los neutrófilos.

Tabla 5. Alteraciones cuantitativas de los neutrófilos

Neutrofilia	Neutropenia
Infecciones/inflamación/ daño tisular	Recién nacidos:
Enfermedades mieloproliferativas	Enfermedad isoimmune

<p>Estrés: eclampsia, cetoacidosis, etc.</p> <p>Esteroides</p> <p>Esplenectomía</p>	<p>Infección</p> <p>Ingestión materna de drogas</p> <p>Neutropenias congénitas (síndrome de Kostmann, inmunodeficiencias, etc.)</p> <p>Niños mayores:</p> <p>Infecciones</p> <p>Drogas</p> <p>Deficiencias de vitaminas</p> <p>Neoplasia hematológica</p> <p>Neutropenia cíclica</p>
---	--

Nota: López (2016).

Plaquetas

La serie plaquetaria es la tercera línea celular en la biometría hemática de las plaquetas. A diferencia de los eritrocitos y leucocitos, las plaquetas presentan un número constante a lo largo de la vida, que varía de $150-450 \times 10^9/L$, y miden de 1-3 μm ; los equipos más actuales miden el volumen plaquetario medio 5-12 femtolitros. Por otra parte, las plaquetas son un disco oblongo de acuerdo con López (2016); son fragmentos anucleados del citoplasma de los megacariocitos, que se encuentran en la médula ósea, que contienen mitocondrias, glucógeno y gránulos para la coagulación. Las alteraciones de las plaquetas varían por el volumen medio; uno elevado traduce una proliferación acelerada de la médula. Al presentar una anemia hemolítica, se da un aumento en la destrucción de la circulación y uno disminuido es la reducción de la trombopoyesis. Esta prueba se realiza en sangre fresca, y es el ácido EDTA, debido a que no afecta la morfología de las células, y no modifica la sedimentación globular. Cuando se utiliza citrato de sodio, es por la sospecha de pseudotrombocitopenia o heparina, que no evita la degradación plaquetaria en su totalidad.

De acuerdo con Salazar (2013), las alteraciones del número o función de las plaquetas tienen efectos que van desde una prolongación insignificante en el sangrado o grandes efectos de la hemostasia, que son incompatibles con la vida; su número se reduce, debido a la disminución de su producción o el aumento de su destrucción. Los factores que pueden afectar la función son los fármacos, enfermedades renales o hepáticas, sepsis, aumento de degradación de fibrinógeno, circulación extracorpórea y trastornos primarios de médula ósea.

Cuando se tienen concentrados de varios donantes, se preparan por centrifugación a partir de una unidad de sangre total; una unidad debe contener al menos 5.5×10^{10} plaquetas en un volumen de plasma aproximado de 50 a 70 ml, que permita un pH mayor a 6.2 en el almacenamiento. Se almacenan en períodos de 5 días entre 20 y 24 grados con agitación constante, para garantizar su supervivencia y viabilidad postransfusional.

Para poder utilizarlas, de acuerdo con las indicaciones propuestas por Salazar (2003), va a depender de la causa de la hemorragia, del estado clínico del paciente y número o función de plaquetas circulantes; algunas incluyen tratamiento de hemorragias causadas por trombocitopenia con un recuento menor $50000/\mu\text{L}$ o en pacientes con plaquetas que funcionan anormalmente por causas congénitas adquiridas. Se utilizan para prevención de hemorragias en cirugía, o ciertos procedimientos invasores en pacientes con recuentos de plaquetas $\leq 50000/\mu\text{L}$.

Las indicaciones son individualizadas, como lo indica Salazar (2003), puesto que no todos los pacientes presentan las mismas patologías; las transfusiones de plaquetas se han utilizado con fines profilácticos para mantener el recuento de plaquetas por encima del nivel que se considera seguro y, a pesar de su amplio uso, no han podido demostrar la eficacia. Algunas contraindicaciones y precauciones en procesos que cursan con una destrucción de plaquetas, como lo son púrpura trombocitopenia trombótica o coagulación intravascular diseminada, su transfusión no siempre es eficaz, por lo que se debe indicar en presencia de hemorragia activa; se puede decir que de un 20 a un 60% de los pacientes no alcanza los niveles deseados de la transfusión, y se consideran refractarios de la misma, fenómeno que representa una complicación de utilizar de manera repetida. Se relaciona con autoinmunidad con otros antígenos, como ocurre con púrpura trombocitopenia idiopática, y se relaciona también con esplenomegalia, medicamentos o destrucción acelerada. (p.186)

Los anticuerpos HLA constituyen un indicador de refractariedad a la transfusión de plaquetas. La dosis es de 0.1 U/kg de peso, con un promedio de 6 a 10 unidades por dosis de adultos; el aumento en número de plaquetas es una hora después de realizada la transfusión; una unidad de estas puede aumentar la cantidad de plaquetas en aproximadamente 5000 a $10000/\mu\text{L}$; se deben administrar con un filtro y no puede durar más de 4 horas; no se deben realizar pruebas de compatibilidad, a menos que se afecte a los glóbulos rojos, y deben proceder de sangre con compatibilidad ABO y Rh. Se puede administrar, unidad por unidad, o todas las unidades en una bolsa; se administra con volumen reducido, para disminuir la sobrecarga de

volumen o la transfusión de plasma con incompatibilidad ABO. En pacientes que se encuentran inmunosuprimidos, deben ser irradiadas para prevenir EICH. López (2016). (p.187)

Plasma sanguíneo

Las plaquetas se obtienen por aféresis; una unidad contiene 3×10^{11} en al menos un 75% de las unidades estudiadas, con un volumen medio de 200 a 300 ml. (Salazar, 2003). Se pueden indicar en pacientes que no responden a las plaquetas de varios donantes, debido a inmunización HLA, y pacientes no refractarios, y reduce la exposición al donante. Se encuentran contraindicadas al tener efectos colaterales y riesgos similares de plaquetas de varios donantes. La dosis habitual es una unidad, hace recuento en 30000 a 60000/ μL en un hombre cuyo peso es de 70 kg. Se deben administrar plaquetas procedentes de sangre con compatibilidad ABO. Las plaquetas que se obtienen por aféresis son el número reducido de donantes y recolección de dosis terapéutica de un solo donador.

Los concentrados de granulocitos son preparados por medio de aféresis o centrifugación. Cada unidad contiene $\geq 1.0 \times 10^{10}$ granulocitos, y cantidades variadas de linfocitos, plaquetas y glóbulos rojos, que se suspenden en un plasma de 200 a 300 ml. Se puede facilitar su recolección por medio de hidroxietilalmidón, esteroides o factor estimulante de las colonias de granulocitos. Estos se almacenan a temperatura de 20 a 24 grados, y se deben transfundir no más de 24 horas después de recolectado, de acuerdo con López (2016). Su utilización es poco frecuente con los nuevos antibióticos, pues los efectos adversos que se producen y el advenimiento de los factores estimuladores de colonias han contribuido a disminuir su uso.

En algunos pacientes, la transfusión por medio de granulocitos ha sido satisfactoria, como lo indica Salazar (2003), y los pacientes que los necesitan deben tener los siguientes criterios: neutropenia, fiebre de 24 a 48 horas con una sepsis que no responde a los antibióticos apropiados u otro tratamiento; en la médula ósea con hipoplasia mieloide no se debe hacer transfusión profiláctica. Como contraindicaciones, se mantienen las enfermedades virales, en especial CMV y la inmunización por antígenos HLA y antígenos eritrocitarios. Se pueden presentar reacciones alérgicas o insuficiencia pulmonar, y es eficaz en pacientes con infecciones localizadas. No se ha establecido la dosis o duración de tratamiento, pero son necesarias al menos 4 días de transfusiones diarias, para un beneficio clínico. Se da el uso de factores de crecimiento hematopoyético recombinantes, así como mejoras en técnicas de recolección.

Entre los componentes plasmáticos que se encuentran están:

- Plasma fresco congelado: se obtiene por una unidad de sangre después de separar los glóbulos rojos una vez separados debe congelarse a temperaturas ≤ 30 grados para garantizar la presencia de factores lábiles de coagulación, se utilizó para tratar las pérdidas de volumen sanguíneo. En su composición predomina el agua, proteínas con un 7% y 2% de carbohidratos y lípidos. Los factores de la coagulación y proteínas plasmáticas y posee concentraciones importantes de factor V y VIII y disminuye en los primeros 7 días de almacenaje. Está indicado en pacientes con Hemofilia A y enfermedad de von Willenbrand cuando se dispone de concentración de liofilizados y factor XIII y trata la hemorragia asociado a uremia pacientes que no toleran la desmopresina junto con trombina, no debe utilizarse en pacientes con déficit de factores diferentes en los crioprecipitados, no se deben realizar pruebas de compatibilidad y la transmisión de enfermedades en el mismo PFC.
- Plasma DR: Es un PFC que reduce el riesgo de infección por virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) y 2 (VIH -2), virus de hepatitis B y C, y virus de células T humanas I. El donante regresa a donar por segunda vez 112 días después plazo en el que se espera la seroconversión en caso de infección por estos virus.
- Plasma simple: extrae de una unidad de sangre total no se congela en las primeras 6 a 8 horas de extracción, el PFC que no es utilizado tras su descongelación o el plasma que es separado de los glóbulos rojos por sedimentación a 4 grados, tiene un volumen de 200 a 250 ml y tiene una disminución de factor V y VIII.
- Plasma sobrenadante de crioprecipitados: este queda tras separar la preparación de crioprecipitados y carece de factores I, V, VII, vW, y XIII, su contenido cubre la gran mayoría de trastornos adquiridos en la coagulación. Se conserva a -18 grados en un plazo de 5 años.
- Plasma tratado con disolvente detergente se de en 10 horas a 60 grados y se trata con disolvente-detergente elimina el virus con cubierta lipídica como lo es HIV-1, HIV-2, HBV, HCV, HTLV-I y HTLV-II. Se mezcla con 2500 U descongeladas de PFC y se congela de nuevo en alícuotas de 200 ml para transfusión. Se almacenan por un año a una temperatura de -18 grados o menos.

Se encuentran derivados plasmáticos; estos productos se dan en bancos de sangre y se utilizan en medicina transfusional; se preparan en compañías comerciales a partir de grandes

mezclas de plasma de varios donantes; se someten a pruebas especificadas por la norma internacional. Estos son los conocidos derivados plasmáticos, y son concentrados de proteínas plasmáticas; se da una técnica de fraccionamiento mediante la precipitación de varias proteínas plasmáticas en mezclas frías de etanol y agua.

Se someten a proceso de purificación y concentración de proteínas e inactivación de virus. Se da tratamiento de calor, uso de disolventes y detergentes químicos o la purificación por columnas de afinidad. Estos productos en la actualidad han resultado eficaces, con buena tolerancia, y conllevan poco riesgo de enfermedades; se dan concentrados liofilizados de factores VIII y IX, albúmina, inmunoglobulinas y enzimas plasmáticas e inhibidores enzimáticos como plasminógeno, colinesterasa sérica, inhibidor de esterasa C1, antitrombina III, y estas se producen por técnicas recombinantes. (Salazar, 2003).

Grupos sanguíneos

Como lo indica Arbeláez (2009), al darse el descubrimiento del grupo sanguíneo ABO en 1900, por el científico austriaco Karl Landsteiner, se presentó mucho entusiasmo en el área científica de esa época; se creía que toda la sangre de las personas era igual y no se entendían las consecuencias, a menudo trágicas, de las transfusiones de sangre. Al darse el descubrimiento del grupo sanguíneo ABO, se hicieron más seguras las transfusiones, lo que permitió el estudio de las primeras características hereditarias humanas que se descubrieron en Medicina. Se ha utilizado para confirmación de pruebas de paternidad, estudio de víctimas de medicina forense, y por los antropólogos en el estudio de diversas poblaciones. Estos antígenos de grupo sanguíneo ABO son un misterio; se han realizado numerosas asociaciones entre grupos de fenotipos ABO y una mayor susceptibilidad a algunas enfermedades. El grupo sanguíneo O se ha asociado a úlceras gástricas, el grupo sanguíneo A: mayor riesgo de cáncer gástrico.

Este sistema de grupo sanguíneo, descubierto hace más de 100 años por Karl Landsteiner, es uno de los más importantes en medicina transfusional; se compone de antígenos A y antígenos B y anticuerpos en contra de estos antígenos, como se describe en la tabla 6:

Tabla 6. Antígenos y anticuerpos del sistema sanguíneo ABO

Grupo	Subgrupo	Antígenos sobre los eritrocitos	Anticuerpos (aglutininas en el suero)
O	-	Ninguno	Anti-A Anti-A ₁ Anti-B Anti-AB ^b
A	A ₁	A + A ₁	Anti-B

	A ₂	A	
B	-	B	Anti-A Anti-A ₁
AB	A ₁ B A ₂ B	A + A ₁ + B A + B	Ninguno ^O

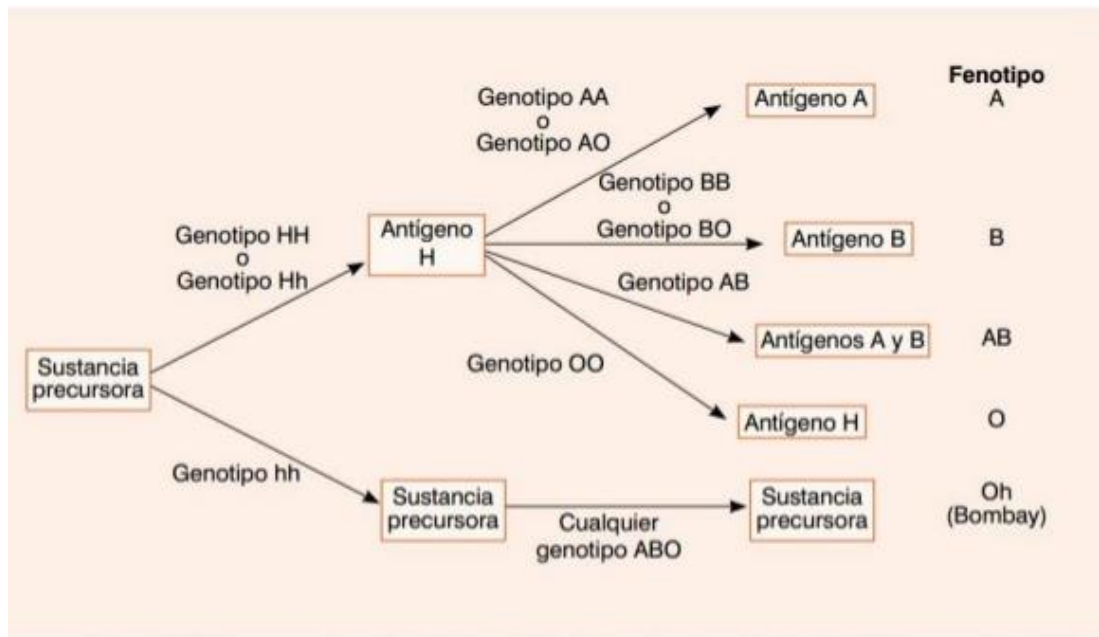
Nota: Arbeláez (2009, p. 330).

Los cuatro grupos sanguíneos más importantes son A, B, AB y O; existen subgrupos adicionales que exhiben diferentes patrones y grupos de aglutinación, Como lo indica Arbeláez (2009), los antígenos A y B fueron identificados en la membrana de los eritrocitos y luego en la superficie de otro tipo de células y de algunas secreciones. Este sistema también se puede llamar histo-sanguíneo; debido a que estos antígenos existen en otras células diferentes a los eritrocitos, la compatibilidad ABO es importante en la transfusión de sangre, el trasplante de células, tejidos y órganos. Se utiliza en la parte forense para escena del crimen, tales como sangre, saliva, líquido seminal y cabello.

Los antígenos ABO presentan cambio durante el desarrollo fetal y del individuo, en especial los primeros años de vida y las personas adultas mayores; la patogénesis de algunas enfermedades, la pérdida de expresión de los genes ABO es un tema de interés en diferentes áreas de salud, como la biología del cáncer y la biología molecular, celular y desarrollo. Como lo indica Arbeláez (2009), los sistemas de ABO se detectan en los eritrocitos entre la quinta y sexta semana del embrión, y no se desarrollan por completo hasta después del nacimiento. La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido puede ser por incompatibilidad de ABO, y hace que sea leve. Después se van adicionando azúcares terminales sobre cadena de oligosacáridos en la membrana de los eritrocitos, donde se puede dar origen a los antígenos de forma específica.

Cuando ya se tiene entre 2 y 4 años, los antígenos A y B ya se encuentran desarrollados y permanecen constantes durante toda la vida. (Góngora, 2005). En la parte genética hay 3 genes que controlan la expresión de los antígenos; el gen *H* se ubica en el cromosoma 19, y codifica para la enzima transferasa (transferasa H) que va a unir una molécula de L-fucosa a la galactosa terminal (Gal), de un precursor común unido a lípidos y proteínas de la membrana del eritrocito, y aquí se da origen al antígeno H, el cual es el paso anterior a que se dé la formación de antígenos ABO, y esto se demuestra a continuación, en la figura 2. (Arbeláez, 2009). Estos individuos son homocigóticos para gen nulo (*h/h*); esto no produce el antígeno H y desarrolla anticuerpos anti-H; por lo tanto, estas personas no producen los antígenos A o B, y su suero contiene anti-A, anti B y anti-H; este fenotipo es el Bombay.

Figura 2. Desarrollo de los antígenos del sistema ABO



Nota: Arbeláez (2009, p. 331).

De acuerdo con Arbeláez (2009), en el gen ABO, que se encuentra en el cromosoma 9, se van a dar 3 alelos que son A, B y O, y estos van a variar de acuerdo con las sustituciones de nucleótidos, los cuales determinan las especificidades de las enzimas para las cuales codifican; el alelo A codifica a transferasa A, que cataliza la adición de un residuo de N-acetilgalactosamina al antígeno H, y aquí sí se va generar antígeno A. En el caso del alelo B, codifica para enzima transferasa B, que cataliza la adición de D-galactosa (Gal) al antígeno H, y esto genera antígeno B. El alelo O difiere del alelo A en la deleción de un nucleótido (guanina G en la posición 261); se da la producción de una proteína sin activación de transferasa. Además, se encuentra el gen Se, que se ubica en el cromosoma 19 y codifica para una enzima (fucosiltransferasa), que se expresa en epitelio de tejidos secretores, que están en glándulas salivales, tracto respiratorio y gastrointestinal.

Tabla 7. Azúcares específicos del sistema ABO

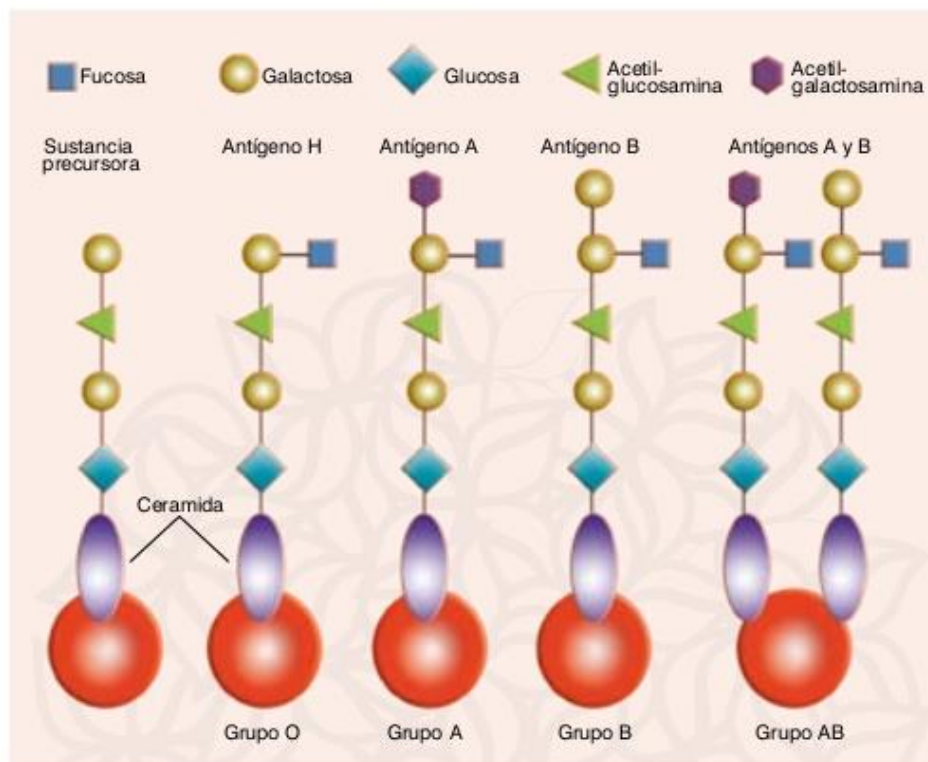
Grupo Sanguíneo	Azúcares terminales
A	Acetilgalactosamina + fucosa
B	Galactosa + fucosa
O	Fucosa
AB	Acetilgalactosamina + fucosa; Galactosa + fucosa

Nota: Arbeláez (2009, p. 333).

Se podría explicar que esta enzima cataliza la producción de antígeno H en secreciones en el organismo, y así también individuos secretores que mantienen una copia de gen *Se*, que va a codificar una enzima funcional y produce antígeno H en las secreciones; este, al ser procesado como antígeno A y/o B, depende del genotipo ABO del individuo. Por otra parte, los individuos no secretores son homocigóticos para gen nulo (*se/se*) y por esta razón no producen antígeno H.

La estructura de estos antígenos se va a componer de azúcares que se encuentran en la membrana de los eritrocitos y se unen a componentes como la ceramida, presente en la membrana de los eritrocitos, que se mantienen como una serie de cuatro azúcares unida a ceramida; a esta, que es la precursora, se le unen otros azúcares y dan especificidades al antígeno ABO como, por ejemplo, fucosa y D-galactosa unidas al azúcar terminal de las sustancias precursoras del grupo sanguíneo B. En la figura 3 se puede demostrar la estructura de los antígenos y cómo se da la formación de ceramida.

Figura 3. Estructura de los antígenos del sistema ABO



Nota: Arbeláez (2009, p. 333).

Se encuentran proteínas que transportan antígenos, y estos son los que hacen la parte integral del eritrocito, y atraviesan la parte de la membrana de una vez, y dejan su extremo N-terminal en la parte externa de la célula, y su extremo C-terminal en el interior; estos antígenos

son llamados tipo 1, y también se encuentran de tipo 2, los cuales bajan al extremo de la C-terminal externa, y los de tipo 3 atraviesan la membrana varias veces, y pueden tener ambos extremos N y C-terminal en el interior, y el N-terminal en el exterior de la célula, como sucede con la glicoproteína y, finalmente, no pueden atravesar la membrana, sino entrar anclados a una estructura lipídica; esta sería la tipo 5, y en la de tipo 4 no existen glicoproteínas en la membrana de los eritrocitos. (Góngora, 2005).

Se pueden encontrar diferentes fenotipos de acuerdo con Arbeláez (2009), y la distribución de los cuatro grupos sanguíneos varía en diferentes partes del mundo, y va a depender de los 3 alelos del gen ABO en las poblaciones; el más frecuente es el grupo O, siguiendo el A, luego B y por último AB. En la tabla 8 se puede observar la frecuencia de estos fenotipos ABO en diferentes poblaciones.

Tabla 8. Distribución de porcentaje de los fenotipos ABO de acuerdo con la raza o grupo

Raza o grupo étnico	(n)	Fenotipo			
		O	A	B	AB
Blancos no hispanos	2.215.623	5,2	9,7	0,9	,1
Hispanos ^a	259.233	6,5	1,1	,9	,5
Negros no hispanos	236.050	0,2	5,8	9,7	,3
Asiáticos ^b	126.780	9,8	7,8	5,4	,1
Indígenas norteamericanos	19.664	4,6	5,0	,9	,5
Todos los donantes	3.086.215	6,6	7,1	2,2	,1

Nota: Arbeláez (2009, p. 334).

Se pueden encontrar subgrupos sanguíneos ABO, y se denominan subgrupos y/o variantes; se pueden diferenciar por las cantidades de antígenos A, B u O sobre los eritrocitos. Los más comunes son A y B; también son muy comunes los grupos de A y son A₁ y A₂. Se clasifican por la cantidad de antígeno A, y esta cantidad va a disminuir en orden A₁, A₂, A₃, A_X, A_{END}, A_M, A_{EL}. Van a variar de acuerdo con las poblaciones como, por ejemplo, en Europa el 80% de las personas su grupo sanguíneo es Am y AB poseen el subgrupo A₁ y el restante 20% A₂ o A₂B. (Arbeláez, 2009). (p.337)

Se puede observar que, en general, la distinción serológica entre A₁ y A₂ se va a basar en la aglutinación de los eritrocitos y no en la aglutinación de eritrocitos A₂ con anti-A lectina. Los eritrocitos de las personas A₁ y A₂ reaccionan con anti-A en pruebas de aglutinación directa.

Tabla 9. Reacciones de los eritrocitos de los subgrupos A1 y A2 con los diferentes antisueros

Reacciones con					
	Suero Anti-A	Suero Anti-AB	Anti-A ₁ Lectina	Anti-H Lectina	Anticuerpos ABO
A ₁	4+	4+	4+	O	En suero anti-B
A ₂	4+	4+	O	3+	Anti-B y Anti-A ₁ *

Nota: Arbeláez (2009, p. 335).

La secuencia del alelo A₂ va a codificar para el tipo A₂. Se analizará por genética molecular, y va a demostrar que presentará una delección de una base cerca de un grupo carboxi-terminal. Se va a dar un cambio en la lectura *frame-shift*, que será la pérdida de transferasa A₂. Los subtipos de grupo sanguíneo B se pueden clasificar por la cantidad de antígeno B, y este va a disminuir de acuerdo con su orden B, B₃, B_X, B_M, B_{el}. Estos se pueden observar en la tabla 10, donde se puede resumir la expresión de antígenos ABO por el eritrocito.

Tabla 10. Expresión de los antígenos ABO por eritrocito

Grupo Sanguíneo		Expresión	
A ₁	Adulto	810.000	~ 1.170.000
A ₁	Recién nacido	250.000	~ 370.000
A ₂	Adulto	240.000	~ 290.000
A	Recién nacido	140.000	
A B	Adulto	460.000	~ 850.000
A B	Recién nacido	240.000	~ 290.000
A ₂ B	Adulto	120.000	
A ₃		7.000	~ 100.000
A _x		1.400	~ 10.000
A _{end}		1.100	~ 4.400
A _m		200	~ 1.900
A		100	~ 1.400
B	Adulto	610.000	~ 830.000

B	Recién nacido	200.000	~ 320.000
A ₁ B	Adulto	310.000	~ 560.000

Nota: Arbeláez (2009, p. 335).

El antígeno H, lo indica Góngora (2005), esta de igual manera en la membrana de los eritrocitos, excepto en personas con fenotipo O_h (fenotipo Bombay). Como H es un precursor de A y B, las personas con grupo sanguíneo A, B y AB tienen menos H que las personas con O. Los que son secretores y no secretores de antígenos ABH, se puede decir que el 80% de las personas, son secretores de ABH; esta secreción es controlada por Se y se del gen secretor Se. Este término se aplica a aquellas personas, quienes secretan antígeno H con o sin A y/o B en las secreciones. Estas glicoproteínas específicas de cada grupo se encuentran en saliva, líquido seminal, lágrimas, sudor, orina, jugos digestivos, bilis, leche materna, líquido pleural, líquido pericardio y peritoneal, líquido amniótico, líquidos hidroceles y quistes de ovario. No se encuentran antígenos en líquido cefalorraquídeo; los antígenos solubles en una persona van a variar ampliamente las secreciones de los secretores con grupos A y B, que contienen los antígenos A y H, B y H.

El fenotipo Bombay clásico O_h, de acuerdo con Arbeláez (2009), va a presentar la ausencia de los antígenos A, B y H, tanto sobre los eritrocitos como de las secreciones por la herencia de dos genes *hh*; por lo tanto, la síntesis de antígenos A y B se bloquea por la ausencia de antígeno H; debe ser al menos una copia funcional del gen H (H/H o H/h); si ambas copias del gen son inactivas, estas personas son deficientes en los siguientes antígenos: A, B y H; ellos producen anti-H, anti-A y anti-B de origen natural. En las pruebas iniciales, los eritrocitos Bombay se clasifican como grupo O. Los eritrocitos no reaccionan con anti-A, anti-B y anti-AB, mientras que el suero reacciona con células A, B, AB y O. Las personas con fenotipo Bombay deben ser transfundidas solo con eritrocitos de fenotipo Bombay; la ausencia de estos antígenos ABH en este fenotipo no está asociada con defectos de membrana o cambios en vida media de los eritrocitos. La presencia de los anticuerpos en el suero hace muy difícil la transfusión sanguínea, ya que todos los eritrocitos, excepto aquellos de otro fenotipo Bombay, son incompatibles; el fenotipo Bombay en la India es de 1 en cada 13.000, y es muy raro encontrarlo en otras poblaciones.

El fenotipo para Bombay se caracteriza por tener eritrocitos deficientes de antígenos ABH, pero, a diferencia del fenotipo Bombay, son secretores de este fenotipo: en Tailandia de 1 en 5.000 donantes normales, y en China de 1 en 15.620.

Tabla 11. Fenotipos y genotipos de los loci H y Se

Fenotipos			
	Eritroide	Epitelio secretor	Genotipos posibles
Secretor	H positivo	H positivo	<i>H/H, Se/Se, Se/se</i>
No secretor	H positivo	H negativo	<i>H/H, se/se</i>
Para-Bombay	H negativo	H positivo	<i>h/h, Se/Se, Se/se</i>
Bombay	H negativo	H negativo	<i>h/h, se/se</i>

Nota: Arbeláez (2009, p. 335).

Estos antígenos se pueden encontrar en otras células, aparte de los eritrocitos. Las glicoproteínas del sistema sanguíneo ABO se expresan en otras células y tejidos; su expresión sufre cambios durante la diferenciación celular y el desarrollo de enfermedades malignas; los antígenos A y B se encuentran en células epidérmicas, células de líquido amniótico, células sinusoidales del bazo y espermatozoides al igual que paredes celulares del endotelio de los capilares de venas y arterias. En no secretores A y B se encuentran en la capa profunda de la mucosa gástrica, pero en los secretores en las glándulas de células de goblet y epitelio superficial superior secretor; se encuentran en órganos parenquimatosos (hígado, bazo y riñón); son las mismas de los eritrocitos, pero en la cantidad de tejidos glandulares (páncreas, mucosa gástrica) es mayor. Algunas células, como el endotelio vascular y las células biliares, son ricas en antígenos ABH, en los cuales las otras células, como los hepatocitos, están libres de antígenos; esta distribución es importante a nivel de órganos, para que no se dé el rechazo en los trasplantes. (Góngora, 2005).

Los anticuerpos del sistema ABO no tienen un antígeno particular en sus eritrocitos, y se espera que el antígeno no contenga un anticuerpo dirigido contra ese antígeno del que carece. Sin embargo, la presencia de este anticuerpo depende de que el sistema inmune de la persona haya sido expuesto y haya respondido a este antígeno o a alguno similar. De acuerdo con Arbeláez (2009), (Arbeláez, 2009), los anticuerpos anti-A y anti-B se detectan en niños de 3 a 6 meses luego de que nace el bebé; son de origen materno, y se adquieren por la transferencia placentaria de IgG materna; los anticuerpos anti-A y anti-B en el suero de recién nacido o niños menores de 6 meses no son válidos; esta producción se aumenta entre los 5 a 10 años de edad

y disminuyen en edad avanzada; los ancianos tienen menores niveles de anti-A y anti-B que los jóvenes.

La reactividad de anti-A y anti-B se puede explicar de acuerdo con Góngora (2005): estos anticuerpos ABO son una mezcla de IgM e IgG, los anticuerpos anti-A y anti-B de las personas con grupo sanguíneo en que predomina del tipo IgM, en tanto que los que tienen grupo O son tipo IgG, debido a que IgG atraviesa la placenta y la IgM no, los niños de grupo sanguíneo A o B de madre O presentan mayor riesgo de enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido; también se presenta en niños de madres de los grupos A y B. Los anticuerpos anti-AB explican que el suero de las personas puede tener grupo O y presenta anticuerpos anti-A y anti-B; anti-AB no se separan por procesos de adsorción diferencial; estos anticuerpos anti-AB reaccionan tanto con eritrocitos del grupo A como del B.

La respuesta inmune de los antígenos del sistema ABO puede ser un resultado con respecto a lo dicho por Arbeláez (2009): en la cantidad de títulos de anticuerpos tipo IgM se conocen con el nombre de isohemaglutininas. Ayudan a activar el complemento luego de unirse a los eritrocitos, causando hemólisis intravascular. La presencia de complejos inmunes antígeno-anti-cuerpo puede llevar a falla renal, shock, coagulación intravascular diseminada y muerte; una respuesta inmune a los antígenos del sistema ABO, puede ser el resultado de una transfusión incompatible, inyecciones de producto de origen humano, en las cuales están presentes sustancias específicas de grupos A y B, como crioprecipitados y concentrados de factor IX.

La aloinmunización durante el embarazo es por la incompatibilidad por ABO, en lo que se considera un proceso de gestación, en un problema hematológico frecuente, que afecta al recién nacido; su curso es benigno y causa la hiperbilirrubinemia o la anemia asociada con enfermedad hemolítica por Rh; en este caso se presentan cuando los eritrocitos del niño portan los antígenos A y/o B, y el suero de la madre contiene el correspondiente anticuerpo. (Arbeláez, 2009). (p.339)

La prueba para la clasificación sanguínea de rutina se basa, de acuerdo con Góngora (2005), en una técnica de hemaglutinación; se utilizan reactivos comerciales, que contienen anticuerpos específicos para cada antígeno, y se mezclan con la sangre. Se debe buscar en los eritrocitos la presencia de antígenos A y/o B en la membrana, y luego buscar el suero o plasma de los anticuerpos anti-A y/o anti-B. Un ejemplo: si se encuentra antígeno A en los eritrocitos

y anti-A en el suero del mismo paciente, es necesario repetir la prueba, por la discrepancia sanguínea.

Estas pruebas se hacen con donantes y receptores de rutina. De acuerdo con Arbeláez (2009), las dos circunstancias en las cuales no es necesario realizar ambas pruebas, ya que son la confirmación de tipo ABO de la unidad donante, que ya ha sido previamente rotulada y la clasificación de niños menores de 4 meses de edad, en la que todavía no se han desarrollado los anticuerpos completamente; en algunos casos solo se requiere la prueba globular o directa.

Las discrepancias sanguíneas ABO implican una prueba directa o globular que no concuerda con la prueba indirecta o sérica, al realizar la clasificación sanguínea. Esta es una prueba exacta más importante, que se realiza en el banco de sangre; un error en la clasificación del donante o receptor puede llevar a la transfusión de sangre ABO incompatible; estos anticuerpos son extremadamente eficientes en la activación del complemento, produciendo hemólisis *in vivo*, que puede tener consecuencias clínicas tan importantes que causen la muerte del receptor. Estos errores casi siempre son técnicos; por eso el primer paso a seguir ante una discrepancia es repetir las pruebas. (Arbeláez, 2009).

Tabla 12. Errores técnicos que producen discrepancias ABO

Falla para adicionar los reactivos y las muestras de los pacientes.
Mezcla inadecuada de las muestras y los reactivos.
Suspensión de los eritrocitos con muy alta o baja concentración.
Sub o sobre centrifugación de las pruebas.
Error en la identificación de las muestras.
Interpretación incorrecta o registro de los resultados.
Falla para seguir las instrucciones del fabricante.

Nota: Arbeláez (2009, p. 340).

Los subgrupos Ay B poseen menos antígenos en la superficie de los eritrocitos, dando reacciones débiles, o incluso ausentes con reactivos anti-A y anti-B. La prueba globular o directa ABO clasifica cómo A o B se resuelve con sueros anti-H y anti-AB, y se puede comprobar si hay presencia de un antígeno menor.

Tabla 13. Discrepancias en la clasificación sanguínea ABO

Discrepancias mediadas por células
Subgrupos de A o B
Aglutinación de campo mixta
Poliaglutinación
Sustancias en el suero o plasma

Prueba de antiglobulina directa positiva.
Reactivos.
Discrepancias mediadas por suero
Aloanticuerpos.
Autoanticuerpos.
Rouleaux
Transfusión de componentes plasmáticos ABO no idénticos.
Edad.
Enfermedad.
Reactivos.

Nota: (Arbeláez, 2009) p. 340.

En la aglutinación de campo mixta se encuentran poblaciones con diferentes eritrocitos; se pueden observar segmentos con pequeños o grandes aglutinados junto a segmentos sin aglutinar, que dan como resultado una población mixta de eritrocitos; las reacciones de campo mixto debidas a una transfusión permanecen solo durante la vida de células transfundidas. Después del trasplante hematopoyético, la reacción desaparece cuando las células propias del receptor no se producen más; es una condición de “quimerismo” por un intercambio intrauterino de precursores eritroides entre mellizos, o por la fusión de dos ovocitos fertilizados que originan un individuo. (Arbeláez, 2009).

La poliaglutinación, de acuerdo con Góngora (2005), corresponde a los eritrocitos que van a reaccionar con todos los sueros de los donantes en las pruebas cruzadas para ABO, pero no hay reacción con el suero autólogo ni con el de recién nacidos. Es transitoria, como un resultado de exposición a antígenos bacterianos durante una infección, o resultado de un problema genético.

Algunas sustancias que se encuentran en el plasma pueden realizar una inhibición en la esperada prueba globular, como explica Arbeláez (2009) la secreción de exceso de antígeno AB, como se presenta en algunos tumores. Se combinan con los abundantes antígenos de grupo sanguíneo, evitando que reaccionen con los antígenos solubles de un grupo sanguíneo. Otras sustancias en el plasma pueden arrojar resultados de falsos positivos con los reactivos de tipificación ABO, y células rojas se encuentran en anticuerpos anti-acriflavina, un colorante que se utiliza en anti-B; con esta discrepancia ABO se forman complejos inmunes, que producen aglutinación de los eritrocitos, y no se utiliza en eritrocitos lavados con solución salina. La gelatina de Wharton la compone el ácido hialurónico, que es un contaminante de la sangre del cordón umbilical, causa clasificación ABO celular incorrecta; el recién nacido se clasifica como AB. A los recién nacidos no se le realiza la prueba sérica; no existe una forma

de evaluar la correcta clasificación ABO; por esto es común que en los bancos de sangre se analizan con cuidado las clasificaciones AB de cordón umbilical.

La prueba de antiglobulina directa (Coombs directo) es positiva. Los eritrocitos que se sensibilizan con anticuerpos que producen aglutinación, cuando se prueban con anti-A y anti-B, se clasifican como AB; el control de solución salina es positivo; la remoción de los anticuerpos con calor; cloroquina o ZZAP es útil para resolver esta discrepancia. (Arbeláez, 2009). Se tienen, en este caso también, discrepancias mediadas por suero:

- Aloanticuerpos: tipo IgM son discrepancias mediadas por suero, debido a que los eritrocitos que se utilizan en la prueba sérica o reversa y se expresa antígenos A o B; la prueba globular, por ejemplo, muestra la prueba sérica, que aparece como O; con esto se realiza la identificación del anticuerpo usando reactivos con eritrocitos control A o B, y estos carecen de antígenos.
- Autoanticuerpos: se encuentran anti-IH o anti-I, que son responsables de las discrepancias medidas por suero, en las que la prueba globular es A y la sérica es O; el suero va tener estos anticuerpos, que son autoadsorbidos, y remueve estos anticuerpos, lo cual se debe a la prueba sérica de nuevo.
- Rouleaux: los pacientes con globulinas anormales inducen la formación de rouleaux en los eritrocitos; dan la apariencia de estar aglutinadas; la prueba celular aparece como A, pero la sérica como O; si se prueban eritrocitos sin lavar, la prueba clasifica como AB, y la solución salina resuelve estas discrepancias.
- Transfusión de componentes plasmáticos ABO no idénticos: los pacientes reciben las plaquetas y plasma fresco, que son ABO incompatibles; estos pueden presentar discrepancias si una persona de grupo B recibe plaquetas O y de donante O; puede mostrar anti-A y anti-B en suero. La historia del paciente es la mejor orientación para poder identificar el problema.
- Edad: se mencionó anteriormente que los recién nacidos no expresan sus respectivos anticuerpos ABO; no se toma en cuenta la edad del paciente; el suero de los pacientes de edad avanzada causa discrepancias mediadas por suero, debido a que sus niveles de anticuerpos ABO disminuyen con la edad. La historia clínica de los pacientes es útil en casos en quienes la prueba sérica muestre un probable grupo.
- Enfermedad: los pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia pueden mostrar discrepancias ABO mediadas por suero. Es probable que los pacientes aparezcan como grupos AB al realizar la prueba sérica.

- Reactivos: hay deterioro de los eritrocitos si se usan en reactivos para pruebas reversas, si no se almacenan de forma apropiada, o si se usan más allá de la fecha de vencimiento.

Los antígenos y anticuerpos forman parte del ABO, y juegan un papel importante en reacciones transfusionales y susceptibilidad a la infección por parásitos como *Plasmodium falciparum*, virus y bacterias, enfermedades como artritis reumatoide y enfermedad de von Willenbrand, que se asocia a expresión de antígenos de membrana de eritrocitos. Esto es de suma importancia, ya que mejora las transfusiones sanguíneas, disminuye los riesgos de contaminación infecciosa y la transfusión continua, siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad. Si se realiza una transfusión con sangre ABO incompatibles, tiene riesgos y pueden ser fatales, la destrucción de eritrocitos ocurre a nivel intravascular diseminada, falla renal y muerte. (Góngora, 2005).

La importancia en el recién nacido es por incompatibilidad con ABO en el 20% de los embarazos, y aunque las manifestaciones clínicas varían, se presenta enfermedad hemolítica; estos anticuerpos cruzan la placenta, y por eso se presenta esta condición en el recién nacido; lo que se produce es un cuadro de ictericia y se aborda con fototerapia; se presenta en fetos y recién nacidos con grupo sanguíneos A o B, de madres de grupo O; ocurre en la mayoría de las veces en el primer embarazo. Si se presenta un trasplante de médula ósea y se presenta una incompatibilidad, se da hemólisis por dos factores: 1. Receptor tiene anticuerpos dirigidos a eritrocitos del donante y 2. Que los linfocitos del donante produzcan anticuerpos contra eritrocitos del receptor. (Arbeláez, 2009). (p.343)

Se pueden asociar con otras enfermedades, cuando los antígenos no son compatibles; el cáncer gástrico es de un 20% con grupo sanguíneo A; úlceras gástricas y duodenales, artritis reumatoide y enfermedad de von Willebrand son frecuentes en personas con grupo sanguíneo O; en los factores VIII, V y IX son mayores los riesgos en A y riesgo de trombosis; en el caso de ABO con variaciones cuantitativas, se presentan problemas en tejidos neoplásicos y enfermedades hematopoyéticas; se pueden clasificar las leucemias y determinar la malignidad más agresiva con mal pronóstico.

Tabla 14. Fenotipos del sistema sanguíneo ABO asociados con enfermedad

Grupo A	Carcinoma de glándulas salivares, estómago, colon, recto, ovario, útero, cérvix, vejiga, púrpura trombocitopénica idiopática. Trombosis coronaria. Trombosis por anticonceptivos orales. Giardiasis. Meningitis por meningococo.
Grupo B	Infecciones urinarias por <i>Escherichia coli</i> . Blenorragia.
Grupo O	Úlceras gástricas y duodenales. Artritis reumatoide. Enfermedad de von Willebrand. Enfermedad tifoidea, paratifoidea y cólera.
No secretores	Úlceras duodenales. Espondiloartropatías. Mayor susceptibilidad a infecciones por <i>Candida albicans</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> .

Nota: Arbeláez (2009, p. 344).

Fisiología de la sangre

La sangre consta de elementos formados (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) y plasma. Los glóbulos rojos (eritrocitos) representan el 99.9% de las células. Su función principal es el transporte de oxígeno desde los pulmones, a respirar tejidos y dióxido de carbono de los tejidos de vuelta a los pulmones. Esta se logra mediante la presencia de hemoglobina, de acuerdo con Ashton (2010), una metaloproteína conjugada. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno cambia con una serie de circunstancias. A la presión parcial de oxígeno (PO₂) en los alvéolos (13 kPa) la unión de cada molécula de oxígeno aumenta la afinidad de la hemoglobina, ayudando a la absorción de oxígeno. En la baja PO₂ en los tejidos, la afinidad es reducida, permitiendo que la hemoglobina descargue más oxígeno. Está la relación sigmoidal, que se desplaza hacia la derecha por una caída del pH, o un aumento en la concentración, o temperatura de 2,3-difosfoglicerato. El rol de los glóbulos blancos (leucocitos) es para defender el cuerpo contra la invasión patógena. (Ashton, 2010).

Los leucocitos son mucho menos comunes que los eritrocitos de acuerdo con Ashton (2010), aunque sus números aumentan dramáticamente durante una infección. Divididos en granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y agranulocitos (monocitos y linfocitos), los leucocitos pueden reconocer material extraño y engullir las células, o secretar productos químicos que alteran la membrana, que pueden destruir el organismo. Los linfocitos juegan un papel importante en el sistema inmune, respuesta a la enfermedad, monitoreando el ambiente interno y produciendo anticuerpos contra patógenos.

La sangre es un tejido conectivo fluido especializado, que comprende formados elementos (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) y plasma. En comparación con el volumen total de líquido extracelular, el volumen de sangre es pequeño: 70 ml/kg de peso corporal. Sin embargo, la sangre realiza una amplia gama de funciones, desde el transporte de gases y nutrientes, para actuar como un amortiguador, estabilizando el cuerpo, la temperatura y la defensa contra patógenos. También es capaz de evitar la pérdida de líquido de la circulación, como resultado de una lesión por el proceso de coagulación. Este artículo de Ashton (2010) se centra en la función de dos de los elementos formados: los glóbulos rojos y blancos. Los elementos formados representan el 37-54% del volumen sanguíneo, de los cuales los glóbulos rojos, o eritrocitos, son los más comunes (99,9% de las células sanguíneas). El recuento de glóbulos rojos en un hombre es típicamente de 4.5-6.3 millones de eritrocitos por microlitro de sangre; en mujeres es ligeramente inferior a 4.2-5.5 millones por microlitro.

La Hemoglobina es la clave del transporte exitoso de gas, como lo indica Ashton (2010). La demanda de oxígeno varía desde 200 ml/minuto en reposo hasta 3000 ml/minuto durante ejercicio agotador. Esto no se puede lograr simplemente disolviendo oxígeno en plasma, ya que el oxígeno tiene una baja solubilidad. La ley de Henry dice que la presión parcial de un gas disuelto en un líquido es proporcional a la presión parcial de ese gas en una mezcla de gases. La presión parcial de oxígeno (PO_2) en el aire alveolar (13 kPa) es más bajo que el del aire atmosférico (21 kPa), como resultado de espacio muerto anatómico y capacidad residual funcional (el volumen de aire que queda en los pulmones después de la espiración pasiva normal). Sin embargo, debido a que el oxígeno no es muy soluble, 1 litro del plasma se disolverá solo 3 ml a una PO_2 de 13 kPa. Al asumir un gasto cardíaco en reposo de 5 litros/minuto, 15 ml /minuto serían entregados en lugar de los 200 ml/minuto o más requeridos por el respirar tejidos. De hecho, a una PO_2 de 13 kPa, 1 litro de sangre contiene 195 ml de oxígeno. Este aumento en la capacidad de transporte de oxígeno se logra por la presencia de hemoglobina en los eritrocitos. La hemoglobina es una metaloproteína conjugada, que comprende cuatro cadenas de polipéptidos de globina, cada una de las cuales contiene una porfirina estructurada del anillo llamada hem (protoporfirina ferrosa IX). Los del grupo hem se unen covalentemente con un átomo central de hierro ferroso (Fe^{2+}), que a su vez se une reversiblemente con oxígeno. Esto es un enlace covalente dativo que no oxida Fe^{2+} a Fe^{3+} . (Ashton, 2010)

Cada Fe^{2+} tiene seis sitios de unión potenciales: cuatro de estos están unidos a un anillo de porfirina, y uno está unido a un residuo de histidina en la cadena de globina, dejando que uno se una al oxígeno (o al carbono monóxido). Por lo tanto, cada hemoglobina puede unir

cuatro moléculas de oxígeno. Se han identificado cuatro cadenas de globina diferentes: a, b, g y d. La hemoglobina A adulta consiste en dos a y dos cadenas b ($\alpha_2\beta_2$); la hemoglobina fetal es $\alpha_2\delta_2$, que tiene una mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina A adulta. (Ashton, 2010)

Esto facilita la transferencia de oxígeno de la sangre materna a la sangre fetal, como la hemoglobina fetal tiene una mayor saturación de oxígeno que el adulto hemoglobina para una PO_2 dada. Hemoglobina A2, que representa para 2e3% de la hemoglobina adulta, es $\alpha_2\delta_2$. El lugar para una cadena se encuentra en el cromosoma 16, donde se duplica (es decir, hay cuatro genes a); los genes no a se encuentran cerca o en proximidad en el cromosoma 11. Defectos en una síntesis en cadena, conocidos como talasemia, surgen a través de la eliminación de uno a cuatro de los genes a: la eliminación de los cuatro genes a es fatal. Talasemias también puede ocurrir como resultado de la eliminación de genes o fallas de transcripción. El resultado neto es una reducción en la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina. (Ashton, 2010).

Cascada de Coagulación

En este artículo, de acuerdo con Osorioz, Quenán & Borja (2013), se va a analizar la situación actual del sistema de coagulación, donde se observará el modelo de la cascada de coagulación y, de acuerdo con esto, la división que va a mantener en dos ramas, que son la intrínseca y extrínseca, donde iniciarán de una vía común, que va a contener la protrombina en el factor II activado, y esto consistirá en una serie de pasos de activación proteolítica de secuencia, como se muestra a continuación:

Tabla 15. Factores de la coagulación sanguínea

Factor	Nombre
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina
IV	Calcio
V	Proacelerina
VII	Proconvertina
VIII	Factor Antihemofílico A
IX	Factor Antihemofílico B
X	Factor de Stuart-Prower
XI	Antecesor tromboplástico

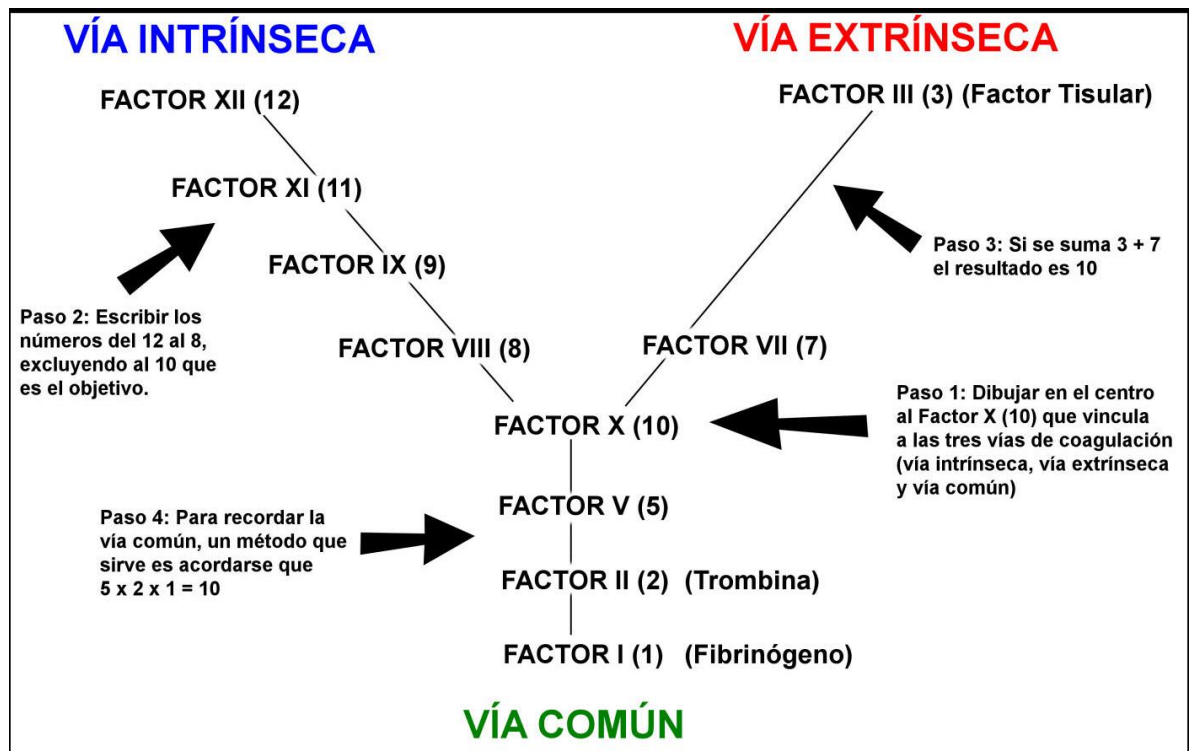
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizante de la fibrina

Nota: Osorioz, Quenán & Borja (2013).

Acerca del mecanismo intrínseco, su función aún no se encuentra *in vitro*, y se induce a la exposición de la sangre en superficies húmedas con cargas negativas, que se va iniciar por 3 mecanismos: liberación del factor III plaquetario, por contacto con el colágeno, que se encuentra debajo del endotelio, con vasos sanguíneos al entrar en contacto con la sangre y superficies extrañas; los tres mecanismos van a inducir a activar el factor XII, el factor XII activa al XI que normalmente está inactivo; estos dos factores activados van a activar los factores de contacto y forman complejo enzimático, que presentará calcio, el cual activará al factor IX. Este factor activado va a tener un fosfolípido, y el factor VIII (factor anti hemofílico A, globulina anti hemofílica y hace más potente la activación del factor X por medio del IX) van a integrar un complejo molecular, cuya función es activar factor X, siendo la activación de este un paso común para el extrínseco e intrínseco, de acuerdo con Osorioz, Quenán & Borja (2013).

El mecanismo extrínseco se inicia con la pared vascular o tejido extravascular, que padece un traumatismo que va a formar el activador de protrombina; este tejido ya lesionado formará un complejo lipoproteico, que actúa como enzima proteolítica; luego se va a combinar este complejo con el factor VII de coagulación, y en presencia de los fosfolípidos de tejidos dañados y de iones de calcio, actúa enzimáticamente en el factor X, para generar factor X activado. De acuerdo con Osorioz, Quenán & Borja (2013), se muestran a continuación las vías de la cascada de coagulación:

Figura 4. Método para recordar el orden de la cascada de coagulación



Nota: Osorioz, Quenán & Borja (2013).

Circulación de la sangre

En este documento, Rampling (2016) se refiere al descubrimiento de la circulación de la sangre, tal como se entiende hoy. Esto era un descubrimiento seminal para el tema de la hemorreología, porque una vez surgió la idea de la circulación de la sangre alrededor del cuerpo; luego la fluidez de la sangre se volvió potencialmente de crucial importancia, y se concibió un aspecto primordial de la hemorreología. Tuvo una larga gestación, pero eventualmente lo darían a luz Poiseuille y otros; ¡pero la concepción es primordial! Todos saben, desde su fisiología temprana, que el concepto de la circulación sanguínea humana se originó con el médico inglés William Harvey; nadie más estaba involucrado, solo él. Fue, sin embargo, no tan simple: Harvey era muy dependiente de lo que había pasado antes; había importantes contribuciones de otros. La contribución sobresaliente de Harvey fue su penetrante visión original en su uso de datos nuevos y antiguos, y su disposición a ignorar el viejo dogma. Sin embargo, al principio, se reconoce que este documento está limitado a eventos en el área cubierta, esencialmente, por los antiguos imperios romano e islámico; es decir, Europa, Medio Oriente y el norte de África.

En la Antigua Grecia, como con tantas cosas, al principio estaban los antiguos griegos (Hipócrates, Aristóteles, Praxágoras, Erasistratus y otros) varios siglos antes de Cristo, quienes

fueron las primeras personas, de quienes se tienen registros escritos, que intentaron racionalizar el funcionamiento del cuerpo humano y desarrollar sistemas de Medicina; incluso hay informes de que se practicaron disecciones en animales y humanos, para ayudar con estas racionalizaciones, pero sus ideas eran sin sentido.

Para el contexto de este documento de Rampling (2016), se puede decir que Galeno tomó las ideas anteriores sobre el movimiento de la sangre, agregó sus propias observaciones, y las unió para hacer lo que él pensó que era coherente todo. Su tesis esencial, en lo que respecta al movimiento de la sangre *in vivo*, era que esta se formó en el hígado a partir de los alimentos transportados a él, como quilo, desde los intestinos en la vena porta. Entonces se movió del hígado en la vena hepática a la vena cava, en parte por propulsión hepática. La sangre viajó en la vena cava al corazón, en parte por la succión del corazón durante la diástole. El resto fue enviado por el sistema venoso a otros órganos, en parte bajo la fuerza atractiva de los órganos receptores. Esto fue para nutrirlos; una pequeña cantidad de sangre que fue al corazón derecho viajó a través de la arteria pulmonar hacia los pulmones, en parte bajo el poder atractivo de los pulmones, para nutrirlos también.

Un principio central de la visión de Galeno, como lo indica Rampling (2016), sobre el movimiento de la sangre, era que el tabique interventricular del corazón era permeable a la sangre. Por lo tanto, se suponía que la sangre ingresaba al corazón derecho desde la vena cava, y solo una pequeña porción fue a los pulmones; el resto se movió a través del tabique hacia el ventrículo izquierdo, por la diástole independiente del ventrículo izquierdo. Aquí, esta sangre mezclada con aire se movió a través de la vena pulmonar de los pulmones, durante la respiración (se pensaba que no había sangre en la vena pulmonar, solo aire). Esta sangre “vital” ahora se movió a través de las arterias hacia la periferia, parte por la pulsación independiente de las arterias y en parte por la atracción de los órganos receptores, dándole calidez y movimiento a la vida.

De acuerdo con Buzzi (2016) Harvey desbarató muchas doctrinas de la medicina clásica por medio de observaciones y descubrimientos, y retuvo varias creencias y errores de sus predecesores. Primero, él utilizó un razonamiento sencillo: la cantidad que pasa de la vena cava al corazón y está a la parte superior del alimento ingerido. Su segunda prueba es la función de las válvulas venosas: si se desliza el dedo en sentido proximal, la sangre fluye hacia arriba y regula el flujo venoso hacia las válvulas de la sangre, sin dificultad, hacia el corazón. Este, por ser moderno, procede de acuerdo con la experimentación en animales: la pared arterial se dilata

en el corazón; se descubre también que las arterias no se llenan, sino que se distienden, y así logra entender la arteria y el pulso arterial; por esto mismo logra comprender la función de los ventrículos, arterias y aurículas que, junto con el corazón, realizan una función primordial en la transfusión continua de la sangre desde las venas a las arterias, y confirma el mecanismo de circulación pulmonar; con esto Harvey logra mantener la doctrina que mantenía Galeno, de que el pulso se debe a la contracción de las arterias, y demuestra que es un impulso mecánico de la sangre contra las paredes arteriales, al ser expulsada por contracción cardíaca. Esta teoría de la circulación de la sangre influye en la medicina de aquellos años, y se discute en diferentes partes del mundo como América, Boston, Lima, México.

Se puede concluir, de este artículo, y de acuerdo con Buzzi (2016), que estos descubrimientos de la circulación sanguínea es en el siglo XVII, donde estos científicos dan un golpe mortal a la fisiología pero, a pesar de todo esto, no se pudieron explicar todas las etapas completas de la circulación, ya que no se logró ver capilares ni se tomaron en cuenta descripciones anatómicas, y lo lograron comparar con otros investigadores de esa época, pero las observaciones de Harvey presentan especulaciones teóricas, aunque no sabía todo por completo.

Enfermedades en la sangre

Al ser la sangre un tejido vivo que se encuentra formado por líquidos y sólidos, esta parte líquida se llama plasma, que va a contener agua, sales y proteínas, y la parte sólida la constituyen glóbulos rojos, blancos y plaquetas; esto lo indican Fortún, Gort & Campo (2018), que los problemas que pueden afectar la función normal de la sangre pueden ser agudos o crónicos; algunos trastornos son hereditarios, que causan otras enfermedades, presentan efectos secundarios a algún medicamento, y la falta de nutrientes.

Algunos tipos de problemas son los siguientes: problemas plaquetarios, coagulación excesiva, problemas de sangrados y afectan coagulación, anemia, leucemia, mieloma y desorden eosinofílico.

Anemia

La anemia es cuando los glóbulos rojos necesitan hemoglobina, que es una proteína rica en hierro, como lo explica Figueroa (2005), y favorece el transporte de oxígeno por el cuerpo, y si esta concentración cae, se sufre de anemia. Para que los niveles se encuentren en valores adecuados, es necesario que bastantes glóbulos rojos y diferentes órganos funcionen

adecuadamente, aportando vitaminas. La función del riñón va a secretar la eritropoyetina, que estimula médula ósea para la producción de nuevos glóbulos rojo.

Los síntomas de una persona con anemia se asocian a causa o problema de salud propios de cada individuo; se asocian a diferentes desórdenes del organismo, como hemorragia, úlcera gastroduodenal, insuficiencia renal y cáncer. Incluye el grado de la anemia si es leve. Algunos posibles síntomas de anemia son: cansancio rápido, pérdida de energía, piel pálida, aumento de frecuencias cardíacas, mareo, dificultad para concentrarse por insomnio, calambres en piernas. Si es una anemia por deficiencia de hierro, los síntomas habituales son cabello y uñas frágiles y dolor de boca, con fisuras en labios. (Figueroa, 2005).

Si presenta una anemia por deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico, los síntomas más comunes son sensación de punzadas en los pies o manos, pérdida de tacto, del olfato, torpeza y entumecimiento de brazos y piernas, marcha dificultosa y demencia y alteraciones mentales. En la anemia por hemólisis (destrucción de glóbulos rojos) se presenta ictericia, orina oscura, síntomas de cálculos biliar. Se pueden observar los diferentes tipos de anemia de la siguiente manera:

Tabla 16. Tipos de anemia

Por deficiencia de hierro (ferropénica)	Por deficiencia de vitaminas	Por enfermedad crónica	Por enfermedad de médula ósea	Por destrucción de glóbulos rojos (hemolíticas)	Por origen genético
El tipo más frecuente de anemia afecta a una de cada cinco mujeres y a casi la mitad de las embarazadas.	La dieta no proporciona vitamina B12, y ácido fólico no se adsorbe correctamente es anemia	La causa enfermedad crónica artritis reumatoide, inflamaciones intestinales	La leucemia, síndromes mielodisplásicos, mielomas múltiples, linfomas o trastornos mieloproliferativos.	Anemia congénitas o hereditarias se deben a defectos en la membrana o enzimas de glóbulos rojos-	Anemia de células falciformes o drepanocitosis; se produce una hemoglobina anómala que causa muerte prematura de glóbulos rojos y destrucción

<p>El cuerpo pierde sangre (mujeres con menstruaciones abundantes); el hierro no puede fabricar la hemoglobina y la anemia es lo único que indica que hay pérdida de sangre.</p> <p>Causas: dieta pobre en hierro.</p>	<p>megaloblástica.</p> <p>Anemia perniciosa a atrofia a nivel de estómago por gastritis e impide que se produzca en intestino delgado.</p>	<p>s crónicas, cáncer.</p> <p>Producción de glóbulos rojos al bloquear utilización de hierro.</p> <p>Insuficiencia renal crónica se debe a menor secreción en el riñón de eritropoyetina que estimula la producción de glóbulos rojos.</p>	<p>Al reducir el número de células de la médula ósea, se va a disminuir la producción de glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas, que causa anemia.</p>	<p>Anemias adquiridas: organismo produce anticuerpos que destruyen los glóbulos rojos.</p> <p>Administrar fármacos inmunosupresores, que frenan la respuesta inmune de destruir los hematíes.</p>	<p>de pequeños vasos sanguíneos, enfermedades como talasemias, hemoglobinopatías.</p>
---	--	--	--	---	---

Nota: (Figuroa , 2005), pp. 14-15.

Como se puede diagnosticar, se debe realizar una historia clínica del paciente: síntomas, historia médica, dieta, uso de medicamentos, ingesta de alcohol y antecedentes familiares; se debe someter a exámenes, como un hemograma, que se observa en microscopio para determinar los niveles de hierro y ferritina, vitamina B12 y ácido fólico. (Fortún, Gort & Campo, 2018).

Al presentarse una deficiencia de hierro y/o ácido fólico, frecuente en personas de edad avanzada, es uno de los problemas geriátricos más frecuentes, pero también existen los

trastornos inflamatorios o infecciosos crónicos, una causa común de anemia. (Fortún et al., 2018). La anemia en este tipo de población puede producir un estado de salud desfavorable; siempre es común observar que por la edad del paciente se va a presentar esta situación de disminución de hemoglobina. Al ser esta un trastorno crónico, se liberan citoquinas por parte de macrófagos activados, que va a originar la eritropoyesis, que bloquea la liberación de hierro del sistema mononuclear-fagocítico; este es un trastorno de los usuales en esta población, y se presenta en hospitales. La anemia por inflamación crónica fue descubierta hace más de 50 años; su severidad es sintomática y moderada; esta se presenta en pacientes de 65 años; se da una disminución de síntesis eritropoyetina asociada a esta respuesta celular, y alteraciones a la hora de metabolizar el hierro.

Al ser uno de los hallazgos frecuentes en adultos mayores, con frecuencia constituyen un factor donde el paciente se pone grave y puede generar un deterioro cognitivo, confusión, demencia, caídas, angina, insuficiencia cardíaca o malnutrición; este es un problema de limitada importancia, y la respuesta terapéutica es insuficiente; se puede considerar como un problema menor, y muchas veces no se requiere atención. Se pudo observar una comparación entre pacientes con anemia y pacientes con edades similares y sanas, y no se observaron cifras con diferencia significativa. Lo que señalan en este artículo (Fortún et al. (2018) es que estos niveles se pueden ver modificados por la edad del paciente, y se ve asociada a trastornos crónicos sin existir enfermedad inflamatoria clínicamente evidenciable, que se puede asociar a una deficiencia de hierro preexistente. Se puede entender que los mecanismos que producen anemia y la identificación de sus causas, en personas de la tercera edad, son elementos para prevenir y tratar el trastorno, y lograr una mejor calidad de vida.

Cánceres sanguíneos

De acuerdo con Jiménez (2004) se descubrió la leucemia 200 años atrás, por lo que se puede considerar un problema reciente, en comparación con otros flagelos de la humanidad. Es un foco impresionante de investigación; debido a algunas manifestaciones clínicas es frecuente e impacta más en los niños; la forma sencilla de observar análisis en sangre periférica y la médula ósea, que permiten mejor comprensión de la hematopoyesis y la forma de tratamiento y se adapta a otro tipo de neoplasias en el ser humano, en los niños la leucemia más común es la linfocítica aguda, que se puede curar en menos de la mitad de los casos.

A nivel mundial, dos médicos brillantes llevaron a cabo estudios con enfermos con autopsias, y ellos son Dameshek y Gunz, quienes en 1964 observaron un paciente de 63 años

con fiebre, debilidad y crecimiento muy desmedido en el abdomen; se encontraban el bazo e hígado enormes; luego observaron, en un microscopio, a un paciente que, al analizar su sangre, tenía glóbulos mucosos con células similares a pus. De acuerdo con esto, es la primera evidencia de células de leucemia. En Alemania se le llamaba enfermedad de sangre blanca, y se proponía que no era infecciosa, sino una patología que afectaba a ciertos órganos, y se reconocía una entidad común como problema propio de glóbulos blancos, como lo indica Jiménez (2004).

Se debe reconocer el trabajo realizado por estos pioneros en el descubrimiento de la leucemia. No se visualiza bien, hasta que se descubre la tinción de Erlich, y con este se pueden diferenciar las distintas etapas madurativas de los leucocitos, e identificar las variables que presentan las células leucémicas; esta se clasifica como aguda: linfocítica, mielocítica, monocítica o eritroleucemia y en crónica: linfocítica o mielocítica. Más adelante, en 1930, se realizan aspirados de médula ósea, y se comprenden mejor las alteraciones morfológicas de las células madres que producen la enfermedad, y hasta 1974 es que se presenta esta evidencia.

De acuerdo con Jiménez (2004) en la descripción de Virchow en 1845, la leucemia ha sido un aspecto de controversia en varios investigadores, y sus causas son por diferentes etapas, como los son infecciosa: se definen las células leucémicas como distintas a procesos inflamatorios o infecciosos; hay algunos agentes causales de leucemias humanas como un tipo de virus, también están las genéticas: la sugiere Hartenstein, cuando en 1896 estudió una vaca y su ternero con leucemia; se encontró 3 familias con miembros que la padecían y varios casos de gemelos.

En un estudio en Boston, en 1957, se da la relación entre parientes, y se confirma que los hermanos de un niño con leucemia tienen 2 a 4 veces más probabilidad de desarrollar leucemia; en la población infantil la posibilidad de desarrollar leucemia es del 25%. Aunque se realice un rearrreglo genético, esto presenta una translocación en gemelos siameses con leucemia. La parte física se asocia con radiación por investigación en los últimos años; esta situación empezó a preocupar a los radiólogos, ya que hay estudios de sobrevivientes a bombas atómicas en Japón, y se puede relacionar con claridad que la radiación ionizante en niños puede ser inequívoca de leucemia y la parte química; se sospecha de sustancias químicas como origen de leucemia en adultos con trabajos riesgosos; se incluyen otras posibilidades, como descubrir neoplasias después de tratamientos anticancerígenos, tanto en niños como en adultos.

Se pueden diagnosticar, de acuerdo con Jiménez (2004), en análisis de sangre periférica, médula ósea y líquido cefalorraquídeo, con la ayuda de tinciones citoquímicas; esta es la base de diagnóstico y clasificación de leucemias; además, se realizan análisis cromosómicos y el inmunofenotipo que, junto con la edad del paciente, número de leucocitos y la invasión inicial a otros órganos, permiten definir factores de riesgo de cada paciente. Se utiliza equipos de aféresis; se pueden transfundir leucocitos, plaquetas o eritrocitos.

El tratamiento de esta patología, en los primeros años, fue sintomático y paliativo. En la década de los 40 se utilizaron antagonistas de ácido fólico, que obtiene remisiones hematológicas que tardan varios meses; entre estos, el de mayor difusión es metrotexate, que sustituye la aminopterina. Además, la hormona que revolucionó el manejo de leucemias es adenocorticotrópica, y su análogo es la prednisona, con lo cual se consigue un aumento en remisiones en niños; esta triada se completó con el antimetabolito de la purina, la 6-mercaptopurina, que ayuda a prolongar las remisiones en pacientes con leucemia aguda y se utiliza en la fase de mantenimiento; a partir de este momento se empezó a mezclar drogas, y nuevos medicamentos salen al mercado, con el fin de mejorar los resultados en el tratamiento, de acuerdo con Jiménez (2004).

En 1962, el Hospital Saint Jude de Tennessee, se encuentra en el artículo de Jiménez (2004), abrió sus puertas, con el objetivo de encontrar cura a los niños con leucemia; una de las principales preocupaciones es la resistencia a las drogas en algunos pacientes, pues se da recaída meníngea, y esto se asocia a la penetración de la barrera hematoencefálica y la toxicidad de varios medicamentos, al mismo tiempo de la relación de inmunosupresión y mucositis, y se comienza a realizar en el mundo un panorama donde se consiguen compañías farmacéuticas que desarrollan factores estimulantes de colonias, y presentan un manejo en pacientes leucémicos, con grandes neutropenias en la enfermedad.

En Costa Rica, de acuerdo con Jiménez (2004), en la primera década del siglo XX, las primeras causas de muerte son la parasitosis y problemas infecciosos; ya para los años 60 se disminuyen los índices de mortalidad infantil, y se controlan los problemas infecciosos y desnutrición severa; los accidentes y tumores malignos se presentan como primera causa de muerte. La leucemia aguda constituye el 33% de las enfermedades malignas en niños; los diagnósticos iniciales se realizaron por primera vez en el Hospital San Juan de Dios, donde analizan hemogramas con grandes leucocitosis y células de morfología anormal. El primer hematólogo en el país, en 1960, es el doctor Jorge Elizondo Cerdas, quien se formó en México,

donde se especializó en Hematología; hace diagnósticos científicos de leucemia por punciones de médula ósea y análisis de frotis de sangre periférica. Se podía brindar ayuda a ciertos pacientes en esa época, pero no había esperanza de que no murieran; el principal objetivo era diagnosticar la enfermedad y, con esto, manejar adecuadamente las complicaciones infecciosas, problemas de sangrado y brindar apoyo al enfermo, buscar una remisión de su condición hematológica. Primeramente, se tenía un servicio de hematología en el Hospital San Juan de Dios y en el Rafael Ángel Calderón Guardia, y en esto existía un pequeño laboratorio para estudio de leucemias y patologías hematológicas, pero ocurre que, en 1966, con la llegada del doctor Elías Jiménez Fonseca, el primer pediatra hematólogo formado en el Hospital México, se integra de inmediato al Hospital Nacional de Niños, realiza pruebas en médula ósea y organiza atención de leucemias pediátricas.

Se realizaron laboratorios especializados, y en 1974, en el Hospital de Niños, se inauguró un Laboratorio de Investigación en Hematología, donde brindaba el servicio, no solo a pacientes de hematología, sino también a los de oncología; al tiempo se creó el del Hospital México. En el mundo ya se estaban curando niños con leucemia, y el Dr. Elías Jiménez comenzó a buscar los mejores protocolos de tratamiento, y empezó a buscar las posibilidades de que el Hospital Nacional de Niños se integrara a algún grupo colaborativo en Estados Unidos; en 1973 se realizó en Cuba la primera Jornada Latinoamericana de Trabajos Cooperativos de Hematología; asistieron los principales hematólogos de Latinoamérica, y en esta el Dr. Luis Sánchez Medal propuso la creación de trabajo en diferentes áreas de Hematología, tratamiento de leucemias y hemopatías malignas; con esto se empezó a conseguir la introducción de tratamientos múltiples con drogas.

En Costa Rica se dio el manejo de leucemias con el inicio de trasplante de médula ósea, siendo el primer país en realizar este proceso, y esto gracias al Hospital de Gotemburgo, Suecia. El quinto trasplante de médula ósea fue a una niña con leucemia aguda linfocítica. En 1995, en el Hospital México, se inició el programa de trasplante; en el 2002 se hizo el primero con células de cordón umbilical, y ya en la actualidad se han realizado 56 trasplantes medulares; esta información la documenta Jiménez (2004) en su artículo.

Se puede explicar que las relaciones internacionales, de acuerdo con la unión de Servicios de Hematología nacional, junto con el Grupo Latinoamericano, trae al país el fortalecimiento de tratamientos múltiples. En el Hospital de Niños se confirma un comité de Bioética e Investigación, que se organiza con un grupo de especialistas; este grupo ayuda a

pacientes a trasladarse, que vienen de zona rural, con gastos del encargado en llevar a los niños. Se creó la Asociación de lucha contra el cáncer infantil, que es un tipo de albergue cercano al Hospital de Niños; ellos se hospedan ahí y se alimentan sin costo alguno, los pequeños pacientes y su acompañante.

Se puede llegar a introducir, en la Caja Costarricense de Seguro Social, la biología molecular y de hibridación *in situ*. Se individualizan los tipos de leucemia y los riesgos de recaída en cada paciente; solo se utilizan fármacos complejos, que incluyan anticuerpos específicos que se produzcan por tecnología recombinante. (Jiménez, 2004). Se revisa la historia de la leucemia y la importancia de esto; se implementan las más modernas metodologías de ayuda diagnóstica y la importancia que tiene en el manejo de la leucemia; se formarán profesionales más especializados en la rama de la hematología; habrá publicaciones nacionales en esta patología, y futuro tratamiento y diagnóstico de los pacientes.

Desórdenes eosinofílicos

Como lo indican Uribe y Sánchez (2014), la eosinofilia es un aumento del número de eosinófilos totales (valor normal de 350-700 / l), es un hallazgo frecuente en Pediatría. La mayoría de los autores coinciden en considerarla por encima de 500 eosinófilos/l. La eosinofilia leve es cuando los valores están entre 500 y 1500 eosinófilos totales (por l), moderada entre 1500 y 5000, y la mayor por encima de 5000 l,2. Según el mecanismo fisiopatológico, se puede clasificar en eosinofilia primaria, secundaria e idiopática. La primaria se debe a la expansión clonal de eosinófilos, como ocurre en las neoplasias hematológicas. La forma secundaria, la más frecuente, es la elevación de eosinófilos por trastornos alérgicos, parásitos o fármacos. La eosinofilia idiopática es aquella en la que no se logra encontrar una causa primaria o secundaria tras una evaluación exhaustiva.

De acuerdo con el artículo de Valent (2009), la eosinofilia es una característica recurrente y clave diagnóstica en varios tumores malignos hematológicos. En el tallo de la célula, las neoplasias mielopoyéticas, los eosinófilos, se derivan del clon maligno, mientras que, en las neoplasias linfoides y estados reactivos, la eosinofilia generalmente es provocada por las citoquinas eosinopoyéticas. Las neoplasias mieloides típicamente se presentan con eosinofilia; incluyen leucemia mieloides crónica, leucemia eosinofílica crónica (CEL), otras neoplasias mieloproliferativas, algunas leucemias agudas, trastornos de mastocitos avanzadas, y formas raras de síndromes mielodisplásicos. Las evaluaciones de diagnóstico en la eosinofilia inexplicada tienen que tomar en cuenta estos diagnósticos. En tales pacientes, es necesaria una

hematología, exhaustivo “trabajo-up”, incluyendo la histología de la médula ósea y la inmunohistoquímica, citogenética, los marcadores moleculares, y una puesta en escena completa de sistemas de órganos potencialmente afectados tiene que ser iniciado.

La fibrosis endomiocárdica, la complicación cardiovascular más peligrosa del estado hipereosinofílico, como lo indica Valent (2009), se detecta con frecuencia en los tumores mutados-PDGFR, específicamente en FIP1L1 / PDGFRA + CEL, pero por lo general no se ve en otras neoplasias mieloides o eosinofilia reactiva. Incluso si la eosinofilia se registra desde hace muchos años, en el tratamiento de hipereosinofílico los pacientes dependen de la variante de la enfermedad, la presencia de daño en el órgano terminal, los objetivos moleculares y la situación general en cada caso. En un grupo de pacientes, las tirosinas quinasas (TK) oncogénicas, como FIP1L1 / PDGFRA, pueden emplearse como objetivos terapéuticos mediante el uso de imatinib u otros agentes bloqueadores de TK.

La Biología de eosinófilos y eosinofilia reactiva

Los eosinófilos son células efectoras mielopoyéticas, que producen y almacenan un número de moléculas biológicamente activas, incluyendo la proteína catiónica de eosinófilos (ECP), proteína básica mayor (MBP), la neurotoxina de eosinófilos, mediadores de lípidos (prostaglandinas, leucotrienos, y tromboxano A2), y citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF). Una vez activados, los eosinófilos liberan sus mediadores y citoquinas, que influyen en la homeostasis y la integridad del tejido, como lo indican (Uribe & Sánchez, 2014). En el caso de activación masiva y permanente, los eosinófilos pueden inducir o desencadenar procesos inflamatorios y causar cambios en el microambiente, que a veces resulta en fibrosis y/o trombosis y, por lo tanto, en un órgano terminal grave o incluso mortal daño. En común con otros leucocitos, estos se originan a partir de células multipotentes y CD34 linaje comprometido + precursoras hematopoyéticas.

Los progenitores comprometidos menudo son bipotentes y dan lugar a los eosinófilos y basófilos, cuando se exponen a factores de crecimiento de eosinófilos. Estas células (CFU-EO / BA) son detectables en la médula ósea y sangre periférica en sujetos sanos, así como en diversas condiciones patológicas. Los más potentes factores de crecimiento para los eosinófilos son la interleucina (IL) -5, el factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), y la IL-3.

Estos reguladores son producidos principalmente por los linfocitos T activados, células cebadas y las células del estroma de tejido. Las citoquinas eosinopoyéticas actúan sobre las

células progenitoras y eosinófilos maduros a través de receptores específicos. Un hecho interesante es que los receptores para cadenas alfa fi c ligando específico de visualización GM-CSF IL-3, IL-5, y, pero comparten una subunidad beta común con respecto a Valent (2009). Otro aspecto importante es que las citoquinas eosinopoyéticas pueden desencadenar no solo el crecimiento, sino también la activación de eosinófilos normales y neoplásicas. Aparte de los mencionados anteriormente reguladores de crecimiento (clásica), otras citoquinas también pueden desencadenar funciones de eosinófilos. Entre estos son quimiocinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factores de crecimiento fibroblastos (FGF). La eosinofilia reactiva es generalmente causada por citocinas eosinopoyéticas, la mayoría de IL-5 y GM-CSF, mientras que los eosinófilos clonales generalmente son provocados por mutado y, por lo tanto, activados de forma constitutiva receptores de citoquinas y/o por oncoproteínas de la enfermedad específica.

Los principales criterios de diagnóstico para el llamado síndrome hipereosinofílico son los siguientes, como los indica Valent (2009): (i) un conteo de eosinófilos permanente de $> 1500 / 1 L$ (durante al menos 6 meses) y (ii) el daño típico de un órgano final. Además, los trastornos no relacionados y eosinofilia transitoria tienen que ser excluidos. Los pacientes con SHE pueden sufrir de afectación multiorgánica o desde aislado daño orgánico. En muchos casos, se ve Lung o fibrosis endomiocárdica. En otros pacientes, la trombosis, síntomas neurológicos, úlcera de la mucosa, o afectación de la piel que se encuentra. SHE puede presentar como una enfermedad idiopática primaria (SHE idiopática), pero también se puede desarrollar sobre la base de un tumor maligno hematopoyético definida.

Sobre la base de una búsqueda en la literatura y el análisis de la serie de casos, la mayoría de los pacientes con SHE secundaria y daño cardíaco típico (fibrosis endomiocárdica) están sufriendo de una FIP1L1/PDGFRA + CEL (Leucemia eosinofílica crónica) como la enfermedad subyacente. Otras manifestaciones de órganos (piel, pulmón, neurológicos) son inusuales en estos pacientes. Estas manifestaciones se registran con mayor frecuencia en pacientes con SHE idiopática. A veces, el SHE se diagnostica en pacientes con neoplasias mieloides distintos CEL o incluso en neoplasias linfoides. Sin embargo, el daño a los órganos relacionados con la enfermedad en la mayoría de las neoplasias mieloides (que se presenta con o sin eosinofilia) es bastante diferente del observado en los pacientes con CEL típico. Cabe destacar que, en estos pacientes sin cardiopatía, se encuentra incluso si la eosinofilia se registra durante muchos años. También, en la enfermedad avanzada de los mastocitos con eosinofilia, daño del órgano final, por ejemplo, hepatopatía u osteólisis, es distintivamente diferente de

organopatías registradas en pacientes con CEL / SHE, a menos que un FIP1L1 / PDGFRA + CEL coexiste con mastocitosis (SM-CEL). (Valent, 2009).

Para dar un diagnóstico de la enfermedad, en el artículo de Uribe & Sánchez (2014), en pacientes en los que es poco probable que sea reactivo eosinofilia y/o se acompaña de otras anomalías de recuento de sangre o por típico daño de órgano final (SHE), se realiza un análisis de sangre específico y se examina la médula ósea, que va a proporcionar un valor para dar un diagnóstico para estos pacientes. La mayoría de los estudios moleculares se pueden realizar utilizando sangre periférica y, por lo tanto, producen resultados de diagnóstico rápido. Cuando el paciente presenta leucemia eosinofílica crónica (CEL), esta va ser una neoplasias mieloproliferativas definido por los siguientes criterios: eosinofilia persistente ($> 1500 / 1 \text{ L}$ durante al menos 6 meses) y molecular y/o evidencia citogenética de eosinófilos monoclonales, presencia de células blásticas en la sangre periférica ($> 2\%$) o médula ósea (5-19%), y la exclusión de todos los demás hematológica y las causas no hematológicas de la eosinofilia, con el reconocimiento del principio posibilidad de coexistencia de dos trastornos separados (por ejemplo, la infección por helmintos coexistente o un linfoma puede, según definición, no excluir la presencia de un CEL). En la mayoría de los pacientes con CEL (aproximadamente el 60%), hay pantalla eosinófilos PDGFRA-genes de fusión y defectos citogenéticas relacionados.

Una serie de neoplasias linfoides puede estar acompañada de eosinofilia; tales neoplasias incluyen linfomas de células T, enfermedad de Hodgkin y con menos frecuencia linfomas de células B no Hodgkin (NHL), neoplasias de células NK, leucemia linfoblástica aguda (ALL), y otras neoplasias malignas de células B. En una fase temprana de la enfermedad, como lo indican Uribe & Sánchez (2014), la eosinofilia puede ser el único signo de un linfoma (de células T). En otras pacientes, se detecta una población de células T monoclonales (clon) por PCR o inmunofenotipo, pero no se convierte en un linfoma manifiesto. En la mayoría de los pacientes con linfoma, los eosinófilos pueden ser reactivos (no neoplásico) en la naturaleza. De hecho, los linfocitos neoplásicos (T) se considera que producen factores de crecimiento eosinopoyético, como IL-5 o GM-CSF.

Cabe señalar aquí que la coexistencia de dos trastornos mieloides, uno mieloides y una linfoides neoplasia (o de una neoplasia maligna multilínea con distintas características clínicas producidas por subclones relacionados con el linaje) en uno el paciente puede ser un fenómeno más frecuente que hasta ahora era ficticio. Por lo tanto, es importante evaluar a todos estos

pacientes cuidadosamente y aplicar todos los histopatológicos, citogenéticas y marcadores moleculares.

La Clasificación de la OMS 2008, que explica Valent (2009), define dos grupos de pacientes con eosinófilos neoplásicos. Un grupo de pacientes sufre de “Neoplasia mielóide o linfóide (o de células madre) con eosinofilia y anomalías en los genes PDGFRA, PDGFRB o FGFR1”. La ventaja de la clasificación de la OMS es que se basa en objetivos potenciales y, por lo tanto, es compatible con algoritmos relacionados con la terapia que facilitará el manejo y tratamiento de pacientes, y aumentará la conciencia de los marcadores citogenéticos y moleculares en varios centros; una desventaja de la clasificación puede ser que las neoplasias de eosinófilos se dividen en dos categorías, y estas consisten en una mezcla de neoplasias mieloides y linfoides.

Por lo tanto, al leer la clasificación de la OMS de Valent (2009), parece que coexisten dos clasificaciones, una basada en criterios histopatológicos y otra que es determinada en marcadores moleculares; asimismo, en cada uno de los tres grupos definido por PDGFRA, PDGFRB y FGFR1. Se cree que todos estos nuevos marcadores y posibles criterios adicionales para los trastornos relacionados con eosinófilos deben validarse más, y considerar con criterios histopatológicos y clínicos ya existentes de leucemia eosinofílica crónica y de otros trastornos hematopoyéticos. Parece también claro que se detectarán más defectos moleculares en el futuro, y que, en muchos pacientes con trastornos de eosinófilos, más se pueden detectar uno o dos marcadores, lo que indica la necesidad para integrar todos estos criterios conjuntos en una clasificación unificadora que se adhiera (conduzca de nuevo) a criterios histopatológicos y clínicos básicos.

Por lo tanto, la eosinofilia es una característica importante de diagnóstico y pronóstico en diversas neoplasias mieloides, como lo indica Valent (2009). La citogenética, y luego aplicar marcadores moleculares, van a ser útiles para determinar el diagnóstico final. Además, varios de estos marcadores también representan importantes objetivos terapéuticos, como lo son pacientes con oncogenia, variantes del PDGFR son candidatos para el tratamiento con imatinib. En la hipereosinofilia reactiva, la condición se controla mejor tratando la enfermedad subyacente. Si esto no es posible y esta sigue causando problemas clínicos, los recuentos de eosinófilos pueden mantenerse bajo control utilizando glucocorticosteroides, agentes o drogas experimentales. EL creciente conocimiento humano sobre la naturaleza de la eosinofilia y el

desarrollo de tratamientos terapéuticos más específicos deberían mejorar el tratamiento y el pronóstico en trastornos de eosinófilos en el futuro.

Problemas plaquetarios

Como lo indican Sharathkumar & Shapiro (2008), las plaquetas desempeñan un papel esencial en la hemostasia, y si se presenta una disfunción, es por circunstancias congénitas y adquiridas en las causas más comunes de hemorragia en la parte clínica. Se dan manifestaciones de sangrado mucocutáneo, heridas, epistaxis, menorragias y sangrado por estrés hemostático. Las plaquetas son células sin núcleo, que desempeñan un papel fundamental en la hemostasia y defectos de la función plaquetaria, con descenso en el número de plaquetas. Estas se originan a partir de citoplasma de los megacariocitos, y las plaquetas no tienen ADN genómico, pero sí presentan ARN mensajero derivado de megacariocitos, y la maquinaria traslacional necesaria para síntesis de proteínas. El papel que tienen las plaquetas en la hemostasia es que circulan sin adherirse al endotelio vascular sano; cuando se presentan alteraciones en la integridad del endotelio o en la fuerza de flujo sanguíneo las plaquetas se van a activar, desempeñando un papel de respuestas benignas, como lesiones vasculares o la formación de trombos. Se presentan 2 etapas:

1. Adhesión plaquetaria: cuando ocurre una lesión en la pared del vaso quedan expuestos productos subendoteliales, el factor von Willebrand (FVW), fibronectina y laminina. El FVW facilita la unión al complejo glicoproteínico, y estas interacciones permiten que la velocidad de circulación de las plaquetas disminuya, para que tengan lugar otros pares como receptor-ligando, que va a permitir una adhesión estática. En las integrinas de las plaquetas, el FVW y el colágeno forman uniones sólidas con GPIIb/ IIIA y GPIa/ Iia. Los pacientes que presentan el síndrome de Bernard-Soulier y trombostenia de Glanzmann tienen una adhesión plaquetaria deficiente, porque la expresión está disminuida o ausente de los receptores de glicoproteína.
2. Agregación y secreción plaquetarias: al activarse surgen cambios morfológicos, esta membrana se reacomoda dejando expuestos los fosfolípidos de carga negativa, se da la interacción de proteínas de la coagulación para formar complejos de tenaza y protrombinasa; el contenido de estos gránulos plaquetarios incrementa la proliferación de músculo liso y se da inicio a la arterosclerosis; el factor III se expresa también después de activación plaquetaria se pueden desprender pequeños pedazos de la plaqueta para formar micropartículas, se da la interacción plaqueta-agonista donde se

va a producir o liberar diferentes moléculas mensajeras intracelulares que van a facilitar que se den estas reacciones.

Algunos procesos bioquímicos, que dan lugar a la agregación y secreción plaquetaria, se van a contar con ADP. De acuerdo con Sharathkumar & Shapiro (2008), trombina y tromboxano interactúan con receptores transmembrana; la estimulación de estos receptores da lugar a la proteína G, que va a permitir la activación de enzimas que participan en las vías metabólicas celulares, a partir de fosfatidilinositol 3-quinasa y fosfolipasa C. Al activarse esta vía metabólica, provoca que se dé una elevación de calcio citoplásmico y fosforilación de proteínas de sustrato; esta genera cambios en el citoesqueleto, permite modificaciones dentro y fuera de las plaquetas y se libera contenidos granular alfa y densos.

Se puede decir que la contribución de las plaquetas a la hemostasia estriba en la formación de tapón hemostático, la secreción de sustancias importantes por el reclutamiento adicional de plaquetas, la provisión de una superficie para proceder a la coagulación, la liberación de promotores de respiración endotelial y restauración de arquitectura vascular normal. Cualquier alteración en los procesos antes descritos da lugar a una disfunción plaquetaria, que puede ser heredada o adquirida.

Los trastornos plaquetarios, de acuerdo con Toneguzzo, Fourcans, Gagliardo & Rodríguez (2009), se pueden asociar a trombocitopatías, que son afecciones de las plaquetas, y que van a presentar problemas en la adhesión, agregación y degradación plaquetaria, tanto congénitas como adquiridas. Los trastornos adquiridos de la función plaquetaria son los provocados por defectos intrínsecos a las plaquetas y las causadas por la parte extrínseca; fármacos, enfermedades sistémicas dan lugar a trastornos adquiridos de la función plaquetaria, cómo se puede prevenir. De acuerdo con que no hay buenos pronosticadores de riesgo hemorrágico en pacientes con este trastorno, la mayoría de estas hemorragias varían de manera anatómica y fisiológica. Los cuidados deben enfocarse hacia una prevención; hay medicamentos como aspirina y analgésicos no esteroideos. La mayoría de estos episodios se pueden controlar con medidas locales y transfusiones de plaquetas; hay epistaxis y hemorragias gingivales, y esto se puede controlar con taponamiento nasal. Se encuentran agentes antifibrinolíticos, como ácido aminocaproico, y es útil para tratamiento de hemorragias, posterior a una intervención dental.

Los autores Sharathkumar & Shapiro (2009) explican que existen algunas opciones de tratamiento para pacientes con disfunción plaquetaria como:

- Agentes antifibrinolíticos, como lo es el ácido tranexámico, que se utiliza vía oral de 15-25 mg/kg cada 6-8 horas y el ácido aminocaproico (Amicar) 50-100 mg/kg vía intravenosa u oral cada 4-6 horas estos estabilizan el coágulo. Controlan la menorragia, epistaxis que son manifestaciones leves de membrana en las mucosas.
- Desmopresina: no provoca una liberación de plaquetas. Los estudios han demostrado que en el síndrome de Hermansky-Pudlak se utiliza cuando se presenta un sangrado, y las pruebas sugieren con el tiempo que no se puede correlacionar con estudios *in vivo*, como pruebas de agregación plaquetaria. Esta puede provocar rubefacción e hipotensión; no se utiliza en personas con arterosclerosis, ya que provoca retención de líquidos, y se debe advertirles a los pacientes que restrinjan su consumo durante las siguientes 24 horas subsiguientes a la administración. Si se administras más de una sola dosis, es recomendable monitorear pesos diarios y electrolitos plasmáticos; se administra 0.3µg/kg de una solución de 4 µg/ml diluida a 30-50 ml en suero salino al 0.9% en 30 minutos; el aerosol intranasal se presenta en 150 µg por dosis. Su eficacia terapéutica disminuye luego de la primera dosis, y la respuesta inicial es después de una semana.
- Transfusiones plaquetarias: son adecuadas en trastornos graves, y cuando otros agentes no han sido eficaces; por ser hemoderivados, conllevan el riesgo de infecciones transmitidas por la sangre; los pacientes con trastornos plaquetarios podrían estar en constantes episodios de transfusiones; se desarrollan aloanticuerpos, ya sea en contra de antígenos de leucocitos humanos.
- Factor VII a recombinante: se encuentra el Novoseven en trastornos plaquetarios limitados, fuera de control de hemorragias, en pacientes con trombastenia de Glanzmann y trastorno de almacenamiento. Se aprobó, en Europa, el uso en pacientes con trombastenia de Glanzmann refractaria a transfusiones de plaquetas o en pacientes con anticuerpos GPIIb/IIIa; en pacientes con hemofilia e inhibidores se utilizan 90 µg/kg cada 3-4 horas para controlarles la hemorragia.
- Esplenectomía: no se ha demostrado que tenga efectos favorables sobre algún trastorno congénito o adquirido, pero en el síndrome de Wiskott-Aldrich estos pacientes presentan mejoría luego de que se les realiza una esplenectomía, pero esto no se puede utilizar en el caso de otras patologías; entonces no se podría relacionar con él la vía de mejorar el conteo plaquetario o diátesis hemorrágica.

- La prednisona en dosis de 20-50 mg durante 3-4 días mejora la hemostasia en pacientes con trastornos plaquetarios hereditarios; no es útil en pacientes con trombastenia de Glanzmann y defectos causados por Aspirina.

Se presentan defectos en algunos receptores plaquetarios, como lo es con la trombastenia de Glanzmann, un trastorno plaquetario causado por la ausencia o disminución en el receptor del fibrinógeno 11b/ III a; se hereda, de acuerdo con Sharathkumar & Shapiro (2008), como una característica autosómica recesiva, y el historial en el padre es negativa; se presenta en hombres y mujeres; el tiempo de sangrado es invariable, la retracción de coágulos es mala. El síndrome de Bernard-Soulier se caracteriza por plaquetas grandes, y el número es menor al normal. Este trastorno se diferenciarse de la EVW en que es provocada por el defecto de FVW y no del factor plaquetario. Se presentan defectos de contenido granular o deficiencias, por defectos de almacenamiento, como los siguientes:

- Síndrome de plaquetas grises: es una deficiencia en una proteínica en los contenidos gránulos alfa, tanto en plaquetas como en megacariocitos, se realiza un frotis de sangre periférica; las plaquetas aparecen más grandes y de color gris; aquí se demuestra un deterioro en la agregación de la trombina; antes de recurrir a la trasfusión de plaquetas debe efectuarse una prueba de desmopresina en estos pacientes.
- Síndrome plaquetario de Quebec: se hereda como una característica autosómica dominante, y se relaciona con una agregación muy anormal con la epinefrina, se da una disminución en el contenido de factor V plaquetario y el almacenamiento ocurre en relación a padecimientos sistémicos hereditarios.
- Síndrome de Hermansky-Pudlak: se hereda como trastorno autosómico recesivo con albinismo recesivo. Se caracteriza como un trastorno hemorrágico leve con tiempo de sangrado prolongado y ausencia de gránulos densos.
- Síndrome de Chediak-Higashi: trastorno autosómico recesivo poco común, presencia de grandes gránulos anormales que están en los melanocitos, leucocitos y fibroblastos, pero no plaquetas, se presenta albinismo oculocutáneo parcial e infección piogénica. El conteo plaquetario es normal, sangrado prolongado.
- Síndrome de Wiskott-Aldrich: trastorno recesivo poco común ligado al cromosoma X, provocado por un defecto en una proteína ahora conocida como la proteína ahora conocida como este síndrome. Su expresión se limita a células de linaje

hematopoyético, es una trombocitopenia en plaquetas pequeñas e inmunodeficiencia. (p.9-10)

Existen también defectos de factor de coagulación, que afecta la función plaquetaria; las anomalías pueden generar defectos en la función plaquetaria, como lo indican Sharathkumar & Shapiro (2008); la presencia de cantidades normales de plaquetas, la ausencia de plasma y fibrinógeno plaquetario provocan defecto en la función plaquetaria, la interacción plaqueta-plaqueta dentro de un tapón hemostático primario. La enfermedad de von Willebrand es un defecto de la EVW, y desempeña un papel importante, como el caso de hemorragias mucocutáneas similares a las observadas en defectos de la función de las plaquetas; se observan anomalías en factor VIII, antígeno cuantitativo del FVW. La afibrinogenemia es un trastorno autosómico recesivo poco común en niveles bajos o nulos de fibrinógeno; el tiempo de sangrado es prolongado; se presenta un perfil anormal de agregación plaquetaria; con ausencia o deficiencia grave de fibrinógeno provoca una interacción plaqueta-plaqueta.

Se produce también un trastorno congénito, llamado misceláneo. Con respecto a (Toneguzzo, Fourcans, Gagliardo & Rodríguez (2009), se presenta un desorden en la función de las plaquetas, que ocurre en relación con el tejido conectivo, y se incluyen los siguientes: Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, osteogénesis imperfecta y síndrome del cromosoma x frágil, un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por una trombopoyesis ineficaz y estudios anormales de la función plaquetaria; el síndrome de trombocitopenia y aplasia radial se observa en niños al padecer hemorragias graves y mortales durante el primer año de vida; se aborda con transfusiones profilácticas de plaquetas para estos pacientes.

Se puede concluir, de acuerdo con Sharathkumar & Shapiro (2009), que las plaquetas son indispensables en la hemostasia primaria; se abarca un grupo grande y heterogéneo de trastorno hemorrágico, donde sus manifestaciones son graves o leves; muchas veces no se presentan síntomas, pero algunos casos presentan moretones con facilidad y hemorragias mucocutáneas o hemorragias excesivas; se da la transducción de señales y, conforme avanzan los análisis de las plaquetas, se observa el conocimiento de la etiología de defectos de funcionamiento, y este sigue siendo rudimentario; las terapias complementarias como antifibrinolíticos, colágeno microfibrilar, goma de fibrina, desmopresina, FVII activo recombinante y transfusiones de plaquetas siguen siendo las principales terapias disponibles. En este momento el tratamiento consiste en la sustitución del factor de coagulación deficiente.

Problemas de coagulación

Se debe hacer énfasis, de acuerdo con Cervera & Álvarez (2016), en la función normal como un modelo clásico de la cascada de coagulación; para esto se deben comprender los resultados de las pruebas de coagulación. Existen algunos trastornos que son hereditarios, y algunos de los más frecuentes son los siguientes: la enfermedad de von Willebrand, hemofilia A (déficit de factor VIII) y hemofilia B (déficit de factor IX); cuando se presenta la EVW es debido a una disminución cualitativa o cuantitativa de la actividad de factor de von Willebrand; donde se produce la hemorragia mucocutánea se realizan pruebas de laboratorio, para poder diferenciar los diferentes subtipos y tratamiento más adecuado; las hemofilias A o B tienen herencia recesiva ligada a X y un 30% son mutaciones *novo*; la gravedad de la clínica de estos problemas se va a observar con diagnósticos diferenciales y el tratamiento actual para cada factor.

El mecanismo de hemostasia se da cuando, de acuerdo con Cervera & Álvarez (2016), se impide la hemorragia después de una lesión vascular, participa la pared del vaso sanguíneo, plaquetas y coagulación. Al darse esta lesión se desencadena una respuesta de la pared del vaso y se activan las plaquetas y factores de coagulación, que van a producir las fibras de fibrina, y estas se unen a las plaquetas para formar un trombo; las plaquetas van a segregar factores de crecimiento de células endoteliales, y se permite la reparación de endotelio dañado. Cuando se da cicatrización y se repara el vaso, se va a destruir el trombo por fibrinólisis; si hay defectos de hemostasia se produce una hemorragia, si es excesiva porque fallan los mecanismos reguladores y se produce una trombosis. Para comprender este mecanismo de la hemostasia y coagulación, se divide en dos:

1. Hemostasia primaria: es una respuesta vascular; se produce vasoconstricción inicial por liberación de adrenalina y activación de plaquetas. El factor de von Willebrand va unido a la circulación al factor VIII y lo que produce las células contiguas endoteliales, que van a estar unidas a la glicoproteína Ib (GP1b) de las plaquetas activadas, y actuando como un pegamento.
2. Hemostasia secundaria: se va a activar la cascada de coagulación; produce una fibrina estable, va a circular en el plasma como proteína precursora inactivada; la acción de esta enzima proteolítica actúa de igual manera sobre la proteína de la cascada en una reacción en cadena. Por eso la coagulación se divide en dos vías: la intrínseca y la extrínseca, que se comprende mejor con las pruebas que se realizan en laboratorio; la vía intrínseca inicia cuando la sangre entra en contacto de la sangre con las paredes de

vidrio del tubo de ensayo, que va a activar la coagulación a partir de factores de contacto, como el factor XII y sus cofactores, y la extrínseca es *in vivo*, inicia cuando al destruirse el endotelio queda expuesto el factor tisular.

Signos y síntomas

Los trastornos de hemostasia primaria se pueden observar como una enfermedad purpúrica, y se presenta una clínica con hemorragia en mucosas (epistaxis, menorragias, sangrado gingival,) mientras que la secundaria (déficit de factores de coagulación) presenta hematomas subcutáneos y profundos (tumefacción palpable) y sangrado articular (hemartrosis). De acuerdo con Cervera & Álvarez (2016), se presenta una comparación de diferencias clínicas entre la enfermedad purpúrica y trastorno de coagulación.

Tabla 17. Diferencias clínicas entre las enfermedades purpúricas y trastornos de la coagulación

Hallazgos clínicos	Trastornos de coagulación	Enfermedades purpúricas **
Petequias	No suelen ser	Característico
Equimosis	comunes, grandes (una o más)	Característico: pequeñas y múltiples dispersas
Hematoma del tejido blando	Característico	Raro
Hemorragias articulares	Característico y distintivo	No
Sangrado retardado	Común	Raro
Sangrado de abrasiones superficiales de la piel	Poco común	Común y persistente
Historia familiar de sangrado	Común	Raro
Sexo del paciente	Predominante: varones	Predominante: mujeres

Nota: Cervera & Álvarez (2016, p. 320).

La enfermedad de von Willebrand se puede clasificar, como lo indican Cervera & Álvarez (2016) en su artículo, en tres tipos:

1. Tipo I: es una de las más frecuentes; se produce por un déficit cuantitativo de FVW y esto es por mutaciones del gen que presenta una menor síntesis o mayor aclaramiento del factor; se pueden afectar otros genes que regulan la síntesis del FVW; se detectan alteraciones del gen de 2/3 de los pacientes.
2. Tipo II: es una alteración cualitativa de FVW; se subdivide en 4 etapas:
 - Tipo 2^a: menor número de multímeros de intermedio y alto peso molecular.
 - Tipo 2B: tiene mejor afinidad a la GPIb; es un receptor plaquetario del FVW; hace que disminuyan los multímeros de alto peso molecular y mayor agregación plaquetaria con trombocitopenia.
 - Tipo 2M: FVW tiene menor capacidad de unión a los GPIb; hay multímeros, pero no funcionales.
 - Tipo 2N: poco frecuente al presentar mutación en el gen de FVW, que es donde se une al factor VIII; su función es conservada.
3. Tipo 3: forma más grave afecta los alelos del gen de FVW, los que son homocigotos o dobles heterocigotos.

Causas de problemas de coagulación

La coagulación normal de la sangre involucra componentes sanguíneos llamados plaquetas y 20 proteínas plasmáticas diferentes. De acuerdo con Páramo, Panizo, Pegenaute & Lecumberri (2009), estas proteínas son conocidas como factores de coagulación sanguínea; estos interactúan con otros químicos, para formar una sustancia que va a detener el sangrado, que es la fibrina. Algunos de estos trastornos hemorrágicos están presentes desde el nacimiento y se transmiten de padres a hijos. Se desarrollan por enfermedades como deficiencia de vitamina K y enfermedad hepática grave; también tratamiento con el uso de medicamentos para detener el coágulo de sangre o uso prolongado de antibióticos.

Estos trastornos pueden ser hereditarios o desarrollarse por otras circunstancias, como lo indican Páramo et al. (2009), donde muchos pacientes sin una causa aparente presentan el sangrado; entonces se basa en historia clínica del paciente, y es una fuente para poder establecer el origen de la hemorragia, su intensidad y si es de carácter congénito. Hay otros que se desencadenan por procesos quirúrgicos, traumatismos o proceso médico con una coagulopatía adquirida; además, se puede dar una coagulopatía de este tipo por una fibrinólisis excesiva y situaciones de hipotermia o acidosis. Un ejemplo es el CID (coagulación intravascular diseminada), que se da como respuesta a diversos estímulos como traumatismos, infecciones, complicaciones obstétricas, cáncer; se genera gran cantidad de fibrina en la microcirculación,

se van a consumir plaquetas y factores de coagulación, se da una disminución de fibrinógeno y plaquetas donde hay un aumento de Dímero D.

La hiperfibrinólisis se puede dar como resultado de tratamiento trombolíticos con activadores de plasminógeno; estos se utilizan cuando se presenta un infarto agudo al miocardio o ictus isquémico, secundario a una cirugía o patología en órganos que van a contener plasminógeno abundante, como son el útero, vejiga, pulmón, y la hemorragia puede ser grave en el órgano que se vea afectado; esto se considera una hemorragia grave, y hasta el 40% de personas muere por politraumatismos o una cirugía mayor profunda y compleja. Si el paciente presenta la triada de coagulopatía, hipotermia y acidosis, es letal en una hemorragia crítica; al manifestarse una hipotermia, puede interferir con un mecanismo hemostático, enlenteciendo la actividad de los sistemas enzimáticos y, con ello, la adhesión y la agregación plaquetaria; a algunos pacientes que no responden a las medidas quirúrgicas o médicas convencionales se les administra el factor VII recombinante, y es un modelo expuesto que va a actuar a nivel de bazo que se encuentra lesionado, y va a generar gran cantidad de trombina, para estabilizar el coágulo. (Páramo et al., 2009). (p.3)

Diagnóstico de problemas de coagulación

De acuerdo con el artículo de Torrent & Badell (2012), el hemograma y las pruebas de coagulación son determinantes analíticas que se utilizan en atención primaria; cuando se detectan alteraciones deben ser interpretadas para saber el valor que tienen; se realizan estudios complementarios o se envía al paciente a algún hematólogo con urgencia. En niños se pueden encontrar alteraciones como anemia y microcitosis; además, se presentan alteraciones en el número de plaquetas y leucocitosis; la anemia se presenta en niños por falta de hierro, y las causas de leucocitosis y trombocitosis son las infecciones que se presentan en los niños.

Al realizar hemogramas y pruebas de coagulación, se van a utilizar contadores automáticos, que determinan parámetros hematológicos de sangre periférica con alto grado de fiabilidad y rapidez; se debe dejar de lado la supervisión visual, las extensiones en sangre periférica; hay alteraciones morfológicas que se derivan del hematólogo. Para poder realizar el diagnóstico de trastorno trombotico, como lo indican Rosell & Rafecas (2018), se debe conocer la realización de un estudio de hipercoagulabilidad, saber si presenta trombosis familiar en adolescencia o adultos jóvenes, trombosis por tratamiento anticoagulante, algunas necrosis y AVC (accidente vascular cerebral) o IAM (infarto agudo de miocardio) en pacientes jóvenes sin otro factor de riesgo y pérdidas fetales, CIR (retraso crecimiento intrauterino), preclamsia.

Para tener una visión más clara de los resultados que se pueden obtener de pruebas básicas, se puede observar una clasificación como la siguiente:

Tabla 18. Resultados de las pruebas básicas de la coagulación y orientación diagnóstica

TP (tiempo de protrombina)	TTPA (tiempo de tromboplastina parcial)	TT (tiempo de trombina)	Diagnóstico
Normal	Normal	Normal	Coagulación conservada. Si hay síntomas hemorrágicos: cuantificar factor XIII, factor von Willebrand, pruebas de función plaquetaria
Aumentado	Normal	Normal	Tratamiento de anticoagulantes orales Déficit de factor VII Déficit moderado de factores de la vía extrínseca: II, V, VII, X
Normal	Aumentado	Normal	Muestra con heparina/ tratamiento con Heparina Anticoagulante lúpico

			Alteración vía intrínseca: VIII, IX, XI, XII, precalicreína, cininógeno. Enf. Von Willebrand Inhibidor específico
Aumentado	Aumentado	Normal	Déficit aislado de II, V o X (vía común) o inhibidor específico. Déficit de vitamina K, hepatopatías, anticoagulantes orales. Síndrome hemorrágico del recién nacido.
Aumentado	Aumentado	Aumentado	Hepatopatía severa, CID, fibrinólisis sistémica, Hipo o disfibrinogenemia

Nota: Rosell & Rafecas (2018, p. 10).

Manejo de los problemas de coagulación

La manera de cómo se puede abordar el manejo de pacientes con alguna coagulopatía, como lo indica el artículo de Rosell & Rafecas (2018), lo primero que se debe reconocer es dónde es el área de hemorragia; luego realizar estudios analíticos y hemorrágicos; cuando ya se tienen los resultados de laboratorio se debe abordar de la siguiente manera: cuando se trata de tratamiento ambulatorio, como un sangrado leve, se debe tener en cuenta que al indicar anticoagulantes orales (la vitamina K debe disminuir la dosis), si se trata el paciente con

heparina (se debe suspender el tratamiento), para coagulopatía congénita es un estudio de hematología y hepatopatía de un estudio digestivo.

Los pacientes ya con ingreso a hospitalización y con hemorragia grave, al tener indicados anticoagulantes orales, se deben retirar el tratamiento con vitamina K intravenosa y realizar una transfusión con plasma fresco congelado; si a estas personas se les indica heparina, se debe retirar el medicamento de sulfato de protamina; cuando es una coagulopatía congénita se utiliza tratamiento sustitutivo con factor; al tratarse de CID (coagulación intravascular diseminada) y hepatopatía se utiliza la transfusión de PFC y plaquetas. (Rosell & Rafecas, 2018). (p.20)

Hemofilia

Se puede explicar, de acuerdo con (Rosell & Rafecas , 2018) , que esta es una enfermedad de origen genético; es recesiva y va ligada al cromosoma X; como manifestación principal hay hemorragia, y esta va a depender del factor afectado, que puede ser VIII o IX, que se encuentra en el plasma; muchas veces se presenta secundaria a traumas en sitios de localización profunda como articulaciones, músculos y sistema nervioso central.

Esta patología se clasifica como Hemofilia A y B; ambas tienen manifestaciones clínicas muy similares; depende del nivel del factor se clasifica como severa (< 1% del valor normal), moderada (1-5 % del valor normal) o leve (> 5% del valor normal); se identifica por sangrados espontáneos o se manifiestan en articulaciones, músculos u otros tejidos blandos, causa un dolor significativo, inflamación, y si no se trata adecuadamente, causa un daño permanente; el tratamiento de esta condición es administrar un factor de coagulación cuando se presenta un episodio de sangrado (se utiliza tratamiento a demanda) o de forma regular es profiláctico. Las dificultades que provienen de esta enfermedad muchas veces son incapacitantes, y pueden perjudicar la calidad de vida del paciente.

La incidencia que tiene la hemofilia A es de 1/10000 niños varones, mientras que la B es de 1/30000. Es muy similar en la mayoría de las poblaciones; el 80% de los casos se presenta en el tipo A, que se encuentra relacionada con cromosoma X, y la segunda son las afecciones hemorrágicas de origen genético, después de la enfermedad de von Willebrand. De acuerdo con (Martínez , y otros, 2018) , la prevalencia de esta enfermedad se presenta en diferentes países de poco ingreso a nivel internacional; en Colombia se presentó una encuesta de la Federación Mundial de Hemofilia, en el 2016, donde se explica, por medio de un reporte, que 2059 personas se encuentran diagnosticadas con esta deficiencia (1705 con hemofilia A y 354 casos de

hemofilia B); esta enfermedad se encuentra catalogada como huérfana y con un alto costo en el sistema de Salud de Colombia.

Los síntomas se van a manifestar en el primer año de vida: se presenta deambulación en un 2% y en recién nacido hemorragia cerebral; los pacientes controlados tienen menos hemorragias espontáneas; los leves sangran solo con traumatismos. Se presenta equimosis, hematomas grandes con el mínimo golpe, vacunación intramuscular, sangrado bucal, el 30% sangra por circuncisión, hemartrosis que provoca hipertrofia sinovial, depósitos de hemosiderina. Los niños más grandes son capaces de detectar el sangrado por sensación de hormigueo y calor en la articulación; estos pacientes con déficit moderado o leve se diagnostican más tarde y se detectan análisis preoperatorios; algunas mujeres portadoras presentan síntomas de sangrado por un fenómeno de ionización (hemofilia leve); esto lo indican Cervera & Álvarez (2916). (p.325)

Para poder diagnosticarlo se va a producir una prolongación del déficit de FVIII o FIX, con una leve prolongación de TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activado) con el tiempo de protrombina normal, para confirmarlo, de acuerdo con Cervera & Álvarez (2916), es cuando el nivel de actividad del factor es inferior al normal con dos determinaciones analíticas, tanto por deficiencia de la proteína como por la alteración de su función. En las personas portadoras se debe realizar una medición del nivel de factores antes de un proceso quirúrgico, para valorar el tratamiento. Los niveles en adulto y neonato son los mismos, y el factor IX tarda más en alcanzarlos, por lo que no se puede diagnosticar con hemofilia B leve antes de tener un año de edad.

Además, se puede establecer un diagnóstico diferencial con la EVW y los niveles de FVIII en la EVW pueden ser bajos; en lactantes con sangrado grave el diagnóstico diferencial se establece con trombopenias graves o alteraciones de la función plaquetaria, como el síndrome de Bernard-Soulier. La patogenia va a presentar tres pasos que facilitan la coagulación de un vaso sanguíneo después de una lesión:

- 1) Vasoconstricción del vaso lesionado.
- 2) Activación y agregación plaquetaria para formar coágulo primario.
- 3) Coagulación sanguínea.

Para este último paso se activa una serie de factores, entre ellos VIII y IX, que ayudan a formar una matriz de fibrina, que estabiliza el coágulo y regenera el vaso lesionado. El patrón se va observar en el 70% de los pacientes, y el 30% restante en una mutación de *novo*; este

patrón se hereda en el gen recesivo y se liga al cromosoma X; las manifestaciones hemorrágicas se dan más en el sexo masculino, y en el femenino se manifiesta la enfermedad en casos muy excepcionales; estos fenómenos de inactivación se presentan en el cromosoma X, y puede ser consecuencia de un Síndrome de Turner. Las mujeres, al ser sintomáticas, pueden presentar episodios de menorragia, hematomas, epistaxis y gingivorragia. (Martínez , y otros, 2018)

La variabilidad genética en las mutaciones del gen, que se relaciona con esta patología, va a producir dificultades en la detección directa del mismo; se van a segregar polimorfismos a nivel familiar, y se hace más accesible su identificación. Se presenta la hemofilia adquirida o inhibidor adquirido contra el factor VIII; se clasifica como enfermedad autoinmune rara; su incidencia va de 1 a 1.5 de casos por cada millón de habitantes y con edad superior a 85 años; se producen anticuerpos contra factores endógenos de la coagulación que lleva sangrado espontáneo y severo; esta hemofilia no presenta hemartrosis, y su diagnóstico diferencial, de acuerdo con (Martínez , y otros, 2018), es la coagulación intravascular diseminada crónica, hiperfibrinólisis, púrpura vascular. Se sugiere, en el 2009, que a estos pacientes deberían prescribirles corticoesteroides como terapia única, y se debían combinar con drogas inmunosupresoras como ciclofosfamida.

La hemofilia infantil ha mejorado la calidad de vida de los niños por medio de profilaxis y los tratamientos en casa; se presentan problemas, como el poder realizar algunos deportes, y genera un impacto de un desarrollo psicosocial; se puede dar una mejoría en el manejo de estas situaciones. Para el tratamiento se debe comprender sobre el enfoque principal que tiene, que es a nivel articular, a largo plazo, y así generar una mejora en la calidad de vida del paciente; se va a enfocar en prevenir y tratar las hemorragias con el factor de coagulación deficiente; por eso ahora se cuenta con tratamientos liofilizados, recombinantes como derivados plasmáticos de factor VIII para hemofilia A y los factores IX y VII para la hemofilia B, y también antifibrinolíticos; para una profilaxis primaria se requiere una infusión de concentrado de factor, porque hay deficiencia; entre 2 a 3 veces por semana se inicia a los dos años de edad o cuando se presenta el primer sangrado articular, y la secundaria cuando se manifiesta compromiso articular. De acuerdo con (Martínez S. , 2018) se pueden encontrar protocolos profilácticos para tratar la hemofilia; esto es un protocolo que se puede utilizar como ayuda en América del Sur, en países donde se presenta la patología de la hemofilia, como se muestra a continuación:

Tabla 19. Protocolos de dosis para hemofilia

Protocolo	Dosis	Veces/semana, según hemofilia
Malmö	25-40 UI/kg de peso	3 veces/semana en hemofilia A 2 veces/semana en hemofilia B
Utrecht	15-30 UI/ kg de peso	3 veces/semana en hemofilia A 2 veces/semana en hemofilia B
Ministerio de Salud	15-40 UI / kg de peso	3 veces/semana en hemofilia A

Nota: (Martínez , y otros, 2018) (p.89)

Aunque se encuentren diferentes protocolos, se debe individualizar la elección adecuada con base en la edad y la disponibilidad de concentrados de cada factor; cuando se inician a temprana edad se debe utilizar una escala y hacerlo paulatinamente, y va depender de cada evento de la hemorragia. Además de esta profilaxis y la terapia de acuerdo con el sangrado, se da un abordaje integral y control analgésico, y se propone la siguiente terapia:

- a. Acetaminofén.
- b. Inhibidor cox-2 o acetaminofén + codeína o acetaminofén + tramadol.
- c. Morfina.

Lo que se pretende reducir es el impacto que se puede ejercer sobre la calidad de vida; este es una realidad en cada paciente, más que todo en los que tienen la hemofilia severa; se utiliza tratamiento específico; siempre se debe mantener un enfoque alternativo a la cirugía en pacientes con sinovitis con sangrado recurrente o utilizar tratamiento con concentrados de factor coagulación; se puede utilizar también embolización angiográfica; se utilizan inyecciones intraarticulares de esteroides, y se debe traer, más que todo, por pacientes con síntoma articular crónico. (Martínez S. , 2018)

Al pensar que se utiliza el tratamiento de hemofilia adquirida, se da una hemostasia adecuada, erradicación de autoanticuerpos y trato de la enfermedad de manera subyacente; al utilizar el reemplazo con factores exógenos de coagulación no va ser efectivo; cuando los

anticuerpos son altos, se utilizan dosis adecuadas para cada paciente. Se acompaña de corticoesteroides y se da en combinación con agentes de quimioterapia, como ciclofosfamida o rituximab se logran disminuir los anticuerpos y se hace más efectiva la terapia de reemplazo.

Un fármaco recombinante, de acuerdo con (Gamboa & Trujillo (2009), es el de los medicamentos que se obtienen a partir de tecnología recombinante o por medio de genes, que van a codificar proteínas biológicas activas en procariotas o eucariotas; el uso de estas proteínas terapéuticas o biofármacos en el tratamiento de enfermedades crónicas o deficiencias que son heredadas, ya hace más de 30 años que se está dando; se producen a partir de sistemas heterólogos *in vitro*, mediante una tecnología de ADN recombinante; en la actualidad se producen nuevos y mejores sistemas de expresión; se implementan nuevos plásmidos, se adicionan elementos genéticos del gen adicional, y se optimiza los codones.

Se van a desarrollar nuevas cepas mutantes, que asimilan nutrientes de forma eficiente, donde se va a aumentar el manejo de producción de proteínas recombinantes en la terapéutica; se va a disminuir con esto la producción de compuestos tóxicos que afectan la productividad; además, se van a desarrollar procesos para hacer más eficiente la utilidad y producir proteínas terapéuticas. Los modelos que se van a utilizar en la industria son: bacterias, levaduras, células de insecto y mamífero.

De acuerdo con Llop (2013), para explicar un fármaco biológico se va a presentar la biotecnología; su origen es a partir de 1982, cuando la Food and Drug Administration americana autorizó el uso de primer fármaco biotecnológico; esta es la insulina humana para tratamiento de diabetes mellitus en pacientes insulino dependientes; durante todo este tiempo, hasta la actualidad, se han desarrollado anticuerpos monoclonales, hormonas, enzimas y cofactores, factor de crecimiento, vacunas o moléculas. Esto va a emplear organismos vivos o parte de algunos de sus componentes, para poder lograr modificar productos y desarrollo de microorganismos para usos específicos. Para explicar su significado de una manera más objetiva, se puede decir que estos medicamentos biológicos son derivados de un organismo vivo y manipulado para producirlo. En la siguiente tabla se muestran algunos medicamentos biológicos existentes:

Tabla 20. Medicamentos biológicos

Basados en técnicas de ADN recombinante	
Factores sanguíneos	Factor VII y IX de coagulación
Anticoagulantes	Alteplasa, reteplasa, tenecteplasa

Insulinas	Humana, aspart, glargina, lispro, detemir
Hormona de crecimiento	Somatropina recombinante, pegvisomant
Hormona folículo-estimulante	Folitropina alfa y beta
Otras hormonas	Coriogonadotropina alfa, glucagón, teriparatida, tiotropina alfa
Factores de crecimiento hematopoyético	Darbepoetina alfa, epoetina alfa
Interferones e interleucinas	Aldesleukina interferón alfa-2 a y 2 b, interferón beta 1 a y 1b, interferón gamma, peginterferón
Vacunas	Hepatitis B recombinante, papiloma virus humano
Otros	Anakinra, abatacept, dornasa alfa, drotecogin alfa, etanercept
Basados en anticuerpos monoclonales	
Anticuerpos monoclonales	Adalimumab, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, infliximab, daclizumab, emicizumab, ibritumomab, natalizumab, omalizumab, ranibizumab, rituximab, trastuzumab

Nota: Llop (2013, p. 480).

Los medicamentos biológicos de primera generación son copias de proteínas o anticuerpos endógenos que se producen por tecnología de ADN recombinante; los de segunda generación van a ser manipulados por técnicas de ingeniería genética y mejora del rendimiento de proteína o anticuerpo. Por presentar una naturaleza proteica, van a presentar otros aspectos que van a definir estos fármacos biotecnológicos, como su inestabilidad fisicoquímica, y son más sensibles a factores ambientales y con mayor tendencia a la desnaturalización y la agregación. (Llop, 2013).

Cuando estos productos salen al mercado, se procede de ensayos clínicos para poder autorizar los medicamentos; al utilizar proteínas recombinantes exógenas en el organismo conlleva que se desarrollen anticuerpos, donde se alteran las características farmacocinéticas y

farmacodinámicas del fármaco, y puede ser que estos anticuerpos puedan llegar a bloquear el efecto que se desea producir; estos fármacos son más costosos en un 25% que cualquier otro y, a pesar de esto, son los de mayor consumo, de acuerdo a Llop (2013) en los hospitales españoles; esta situación provoca que, en países donde el acceso a estos fármacos no es gratuito, va a impedir que las personas enfermas los puedan utilizar, y generan condiciones desfavorables en el servicio de Salud pública.

Según la Organización Mundial de la Salud, el acceso a estos fármacos se debe a lo siguiente:

- i. Selección y uso racional de estos medicamentos.
- ii. Precios asequibles.
- iii. Posibilidad de financiación sostenida.
- iv. Sistema de salud y aprovisionamiento fiable.

Es importante tener en cuenta que se debe hacer uso racional de estos medicamentos, porque se debe, considerar sus precios que son elevados; algunas patentes caducan, y esto permite que los costos se puedan reducir de una manera bastante considerable; es por esta razón que al suceder eso se abre la posibilidad a que se creen fármacos biosimilares, y se produzcan copias de productos pioneros. Estos productos, que son de origen biotecnológico, similares a otros fármacos biológicos, son innovadores, desarrollados por laboratorios con nuevas líneas celulares y nuevos métodos. Estos medicamentos biotecnológicos son moléculas muy grandes, de acuerdo con Llop (2013), que son complejas e inestables; esto hace que sea difícil reproducirlas con exactitud; cualquier cambio que se haga en estas moléculas va a generar cambios en su conformación final.

Estos fármacos no son el resultado de cambios de mezcla biológica, sino de actividad biológica y variable; por lo tanto, estos productos son parecidos a los fármacos innovadores, pero no idénticos, a diferencia de los genéricos, que sí son copias idénticas de los originales de síntesis química. En un fármaco genérico se autoriza un proceso simplificado de registro abreviado; se demuestra su bioequivalencia con un fármaco de referencia, y el biosimilar, de acuerdo con Llop (2013) va a necesitar un proceso más complejo.

Es por esta razón que los fármacos biotecnológicos revolucionan el tratamiento de enfermedades graves; no se duda del carácter innovador y complejidad de inversión de producir compuestos en comparación con una síntesis química; las características que tienen de complejidad, riesgos y costos obligan a que se dé un equilibrio en la parte terapéutica, por lo

que es fundamental invertir en estos fármacos, para que se presenten soluciones óptimas en patologías, sin que se dé un riesgo excesivo para el paciente y un costo sostenible.

Tratamientos para hemofilia

Tratamientos Recombinantes

Primero se va a mencionar al medicamento Kogenate FS, que es un factor antihemofílico recombinante, y se encuentra indicado para el tratamiento y control de episodios hemorrágicos en adultos y niños, de acuerdo con (White et al. (2001), con hemofilia A, para manejo perioperatorio de hemorragias en adultos y niños con hemofilia A, profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en niños con hemofilia A, y reducir el riesgo de daño articular en niños sin daño articular preexistente. No se encuentra indicado como tratamiento para la enfermedad de von Willebrand.

Su mecanismo de acción es que reemplaza temporalmente el factor VIII de coagulación faltante, necesaria para que se dé la hemostasia eficaz. Cuando se refiere a farmacodinamia, es el tiempo parcial de tromboplastina activado (a PTT), que se prolonga más en pacientes con hemofilia; la determinación de esta es una prueba *in vitro* de la actividad biológica del factor VIII; el tratamiento con Kogenate FS normaliza el a PTT durante un periodo posológico eficaz.

La dosis indicada va a depender de la gravedad de deficiencia del factor VIII, y de la importancia de la hemorragia y del estado clínico del paciente. Es de importancia al realizar una cirugía mayor o episodios hemorrágicos potencialmente mortales. Cada vial de Kogenate FS contiene factor VIII recombinante (r FVIII) expresado en UI (unidad); de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, es igual al nivel de factor VIII, que se encuentra en 1 ml de mezcla fresca de plasma humano.

Se va a calcular de la siguiente manera, y se expresa en UI/dl:

$$\text{Dosis (unidades)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (UI/dl o \% de lo normal)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/ dl)}$$

o

$$\text{UI/dl (o \% de lo normal)} = \text{Dosis total (UI)} / \text{peso corporal (kg)} \times 2 \text{ (UI/dl) / (UI/kg)}$$

La dosis administrada se debe ajustar a la respuesta clínica que presenta el paciente; se va a variar su respuesta de acuerdo con la farmacocinética y la clínica del medicamento. Aunque la dosis se calcule de acuerdo con lo visto anteriormente, siempre se debe tener en cuenta

realizar las pruebas de laboratorio adecuadas y los análisis seriados de la actividad del factor VIII. (White et al., 2001). (p.2)

En la siguiente tabla se muestra el tratamiento para control de episodios hemorrágicos:

Tabla 21. Posología para el tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

Tipos de episodios hemorrágicos	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % de lo normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de la dosis (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor Hemartrosis precoz. Hemorragia menor, muscular o bucal	20-40	10-20	Repetir la dosis si hay evidencia de hemorragia posterior.	Hasta que se resuelva la hemorragia.
Moderados Hemorragia en los músculos, hemorragia en la cavidad bucal, hemartrosis franca y traumatismos conocidos	30-60	15-30	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia.
Mayor Hemorragia gastrointestinal. Hemorragia intracraneal, intraabdominal o intratorácica, hemorragia en el	80-100	Inicial: 40-50 Requerido: 20-25	8-12	Hasta que se resuelva la hemorragia.

sistema nervioso central, hemorragia en los episodios retro faríngeos o vaina del psoas iliaco. Fracturas. Traumatismos en la cabeza.				
--	--	--	--	--

Nota: White et al. (2001, p. 3).

En la siguiente tabla se brindan las pautas de Kogenate FS para una cirugía por manejo perioperatorio de hemofilia, con el objetivo de mantener un nivel de actividad del factor VIII de plasma, al mismo nivel o superior a nivel de plasma.

Tabla 22. Posología para el manejo perioperatorio de hemorragias

Tipo de cirugías	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % de lo normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor Incluidas extracciones dentales.	30-60	15-30	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Mayor Algunos ejemplos son amigdalectomía, hemiotamía inguinal, sinovectomía, artroplastia total de rodilla,	100	50 Dosis preoperatoria para alcanzar una actividad del 100%.	6-12 para mantener la actividad del FVIII en el rango deseado.	Hasta que se resuelva la cicatrización.

craneotomía, osteosíntesis, traumatismos.				
---	--	--	--	--

Nota: White et al. (2001, p. 3).

Los siguientes procedimientos se proporcionan como pautas generales para su reconstitución; se suministra con un adaptador de vial estéril con un filtro de 15 micrómetros y una jeringa prellenada con diluyente, que sirve en combinación como sistema de reconstitución sin aguja alternativo. Como recomendación, se debe trabajar en una superficie limpia y lavarse las manos con agua tibia y jabón antes de realizar este proceso; se debe reconstituir con cada envase y no utilizar si el envase está dañado o abierto; se debe filtrar el producto reconstituido antes de ser administrado, para eliminar cualquier material particulado que tenga la dilución, y se utiliza el vial con el adaptador para hacer la filtración. Se debe tener precaución ante reacciones de hipersensibilidad hasta anafilaxia; se deben tener en cuenta los factores de riesgo cardiovascular; esto ocurre cuando se normaliza el factor VIII; se van a desarrollar eventos cardiovasculares; además, se presentan reacciones de hipersensibilidad, bronco-espasmódicas, hipotensión, anafilaxia; se debe tener cuidado de administrar en embarazo, ya que es categoría C y se administra solo en caso de ser necesario; en la labor de parto se utiliza en caso estrictamente necesario; en lactancia, si se excreta por leche humana, con mucho cuidado se debe administrar si se está en periodo de lactancia; su uso a nivel pediátrico ha sido muy efectivo y seguro; se utiliza como tratamiento profiláctico en episodios hemorrágicos articulares espontáneos; a nivel geriátrico no se puede incluir a pacientes de 65 años o más; para elegir la dosis se debe hacer de manera individual, no de acuerdo con los ensayos o protocolos ya antes mencionados. (White et al., 2001). (p.8)

Otro medicamento es Novoseven (Novoseven, eptacog alfa (activado), 2013); su principio activo es Eptacog alfa, y es un factor de coagulación de la sangre; actúa activando el sistema coagulador de la sangre, en lugar de la hemorragia, cuando los factores de coagulación propios del paciente no funcionan. Se utiliza para prevención de hemorragias excesivas después de intervenciones quirúrgicas y hemorragias articulares. Se utiliza en el siguiente grupo de personas: hemofilia congénita, y no responde al tratamiento con factores VIII o IX, hemofilia adquirida, deficiencia del factor VII, trombostenia de Glanzmann (trastorno hemorrágico) y su enfermedad no se puede tratar de forma efectiva por transfusión de plaquetas o si las plaquetas no están disponibles.

No debe utilizarse si es alérgico al eptacog, que es el principio activo o demás componentes del medicamento; antes de iniciar tratamiento, el médico debe saber si la persona se sometió a un intervención quirúrgica, sufrió algún traumatismo por aplastamiento, si sus arterias son estrechas por padecimiento de una enfermedad como aterosclerosis, y si tiende a formar coágulos sanguíneos, si tiene una enfermedad hepática grave, septicemia grave, o si presenta una coagulación intravascular diseminada (CID). (Novoseven, eptacog alfa (activado), 2013).

No se debe usar Novoseven si se utilizan concentrados de complejos de protrombina o r FVIII. Sí se utilizan medicamentos antifibrinolíticos. Su uso en embarazo, lactancia y fertilidad se debe consultar al médico antes de utilizarlos. Se debe utilizar reconstituido con el disolvente inyectado y se aplica por vía intravenosa. Al ser una hemorragia, se debe utilizar en las primeras dos horas; al ser hemorragia leve o moderada se utiliza lo más pronto posible, y si es grave siempre debe ser tratada en el hospital.

La dosis a administrar se basa de acuerdo con el peso corporal, estado y tipo de hemorragia; por ejemplo:

- Hemofilia: dosis normal 90 mcg por kilogramos de peso corporal se repite cada 2-3 horas hasta controlar hemorragia. Se puede colocar una dosis única de 270 mcg/ kg de peso; no hay evidencia de uso en personas mayores de 65 años de edad.
- Deficiencia de factor VII: dosis normal de 15-30 mcg por kilogramo de peso.
- Trombastenia de Glanzmann: dosis normal 90 mcg/ kg de peso (80 a 120 mcg).

No se debe interrumpir el tratamiento al menos que el médico lo indique. Los efectos adversos raros que se presentan son alergias, reacciones anafilácticas, enrojecimiento, picor, urticaria dificultad para respirar, mareo o vértigo, coágulos sanguíneos en las arterias del corazón, cerebro, intestino y riñón. También se presentan otros episodios, como dolor de cabeza, vómitos, cambios en resultados de sangre e hígado, fiebre, sarpullido. (Novoseven, eptacog alfa (activado), 2013).

Se debe conservar en un lugar fresco a 25 grados y protegido de la luz; no se debe congelar; se debe utilizar inmediatamente luego de ser reconstituido, y si no se utiliza, se debe guardar en refrigeración de 2 a 8 grados, con el vial en el adaptador y la jeringa puesta.

Por último está el medicamento Hemofil M; de acuerdo con Keating (2012), este contiene 25 UI/ml de octocog alfa en el de 250 UI, el de 500 UI tiene 50 UI/ml, el de 1000 UI

tiene 100 UI/ml, factor VIII recombinante de coagulación se reconstituye en 10 ml de agua para preparación inyectable; se utiliza como profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A; no contiene factor von Willebrand; por lo tanto, no está indicado para esta patología; se presenta la dosificación de acuerdo con la duración y terapia de sustitución que ocupe cada paciente a la localización y extensión del episodios de hemorragia. Su método para calcular el aumento de factor es el siguiente:

$$\text{Aumento de factor VIII esperado (\%)} = \frac{\text{unidades administradas} \times 2 \text{ \% UI/kg}}{\text{peso corporal kg}}$$

$$\text{Dosis requerida (UI)} = \frac{\text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\%)} / 2\%}{\text{UI/kg}}$$

Las pautas para dosificación se le van a prescribir al paciente de acuerdo con el grado de hemorragia, desde 20 hasta 100 pre y postoperatorio, y la perfusión va a ser de hasta 8 a 24 horas; esto en relación con Keating (2012), quien explica, en su artículo, el uso en Pediatría, donde estos desarrollan inhibidores en pacientes no tratados previamente; no hay estudios de sobredosis; no hay evidencia del uso del factor en embarazo, lactancia y fertilidad; de acuerdo con reacciones adversas al formar anticuerpos, inhibidores de factor VIII, es una complicación conocida en control de Hemofilia A; estos inhibidores van a ser inmunoglobulinas y, al desarrollar esto un paciente, se deben brindar observaciones clínicas y ensayos de laboratorio. Para reconstituir se debe utilizar, para hacerlo de manera séptica, no se debe aguardar a que se congele, y no se puede introducir aire en la jeringa; entonces se suspende su uso.

Tratamientos Hemoderivados

De acuerdo con Bernal, Jódar & Montoro (2001), los hemoderivados constituyen un grupo particular y diferenciado en el conjunto de especialidades farmacéuticas. Sus características principales son las siguientes:

- Proteínas de plasma humano: tratamiento sustituto en pacientes con déficit congénito adquirido de una proteína plasmática y con esto abarcar la profilaxis, tratamiento de episodios agudos y cobertura de procesos quirúrgicos o inmunodepresión y otras que son déficits concretos como inmunoglobulinas endovenosas.
- Farmacocinética: es una metodología analítica compleja, precisa y específica, las técnicas *in vivo* e *in vitro* pueden ser diferentes; se deben conocer las concentraciones basales y existencia de proteínas transportadoras.

- Costo: los productos son de origen recombinante; son fármacos más caros; su gasto en un hospital de tercer nivel es de un 10 a un 15% del gasto farmacéutico; su materia prima es cara y escasa; la tecnología empleada es sofisticada y de rendimiento bajo.

Se obtienen también los de origen plasmático, que son concentrados de FVIII, los cuales se obtienen por crioprecipitados por diversas técnicas de purificación, por medio de anticuerpos monoclonales y también por cromatografía de intercambio iónico o afinidad por heparina; estas dos últimas técnicas permiten obtener concentrados de FVIII de elevada pureza; los concentrados de FIX se obtienen por fraccionamiento del plasma, purificación posterior de fracciones obtenidas y adición de excipientes. (Bernal, Jódar & Montoro, 2001).

El primer medicamento es el Beriate de 250, 500, 1000 y 2000 UI; está indicado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (Ficha Técnica Beriate, s.f.); la dosis y la duración van a depender de la gravedad de deficiencia de factor VIII, hemorragia y condición clínica del paciente. Es un tratamiento a demanda, de acuerdo con la OMS; se utiliza 1UI de factor VIII por kilogramo de peso; aumenta la actividad plasmática un 2% (2 UI/dl) de la actividad normal; la dosis que se necesita se va a calcular por la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\% o UI/dl)} \times 0.5$$

La siguiente tabla muestra una guía de episodios hemorrágicos quirúrgicos, dónde se utiliza este medicamento y bajo cuáles rangos de dosificación:

Tabla 23. Guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía

Tipo de episodio hemorrágico/quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de cavidad bucal.	20-40	Perfusión se repite cada 12-24 horas. Al menos 1 día, hasta que resuelva hemorragia en función del dolor o cicatrización.

Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma.	30-60	Perfusión se repite cada 12-24 horas. Al menos 3-4 días, hasta que resuelva hemorragia en función del dolor, y discapacidad aguda se haya resuelto.
Hemorragias con riesgo vital.	60-100	Perfusión se repite cada 8-24 horas, hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Menor, incluyendo extracciones dentales.	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta cicatrizar la herida.
Mayor.	80-100 Pre y postoperatorio	Perfusión se repite cada 8-24 horas. Hasta cicatrizar la herida, continuar por 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30 al 60 % (UI/dl).

Nota: Ficha Técnica Beriate (s.f., pp. 2-3).

La profilaxis para pacientes con hemofilia A grave a largo plazo es de 20 a 40 UI de factor VIII/kg peso corporal, a intervalos de 2 a 3 días. En pacientes jóvenes se cortan los intervalos de administración; se utiliza en población pediátrica bajo las mismas guías de los adultos, y por vía intravenosa el producto debe estar a temperatura ambiente; se aplica con velocidad de infusión superior 2 ml por minuto. Se suspende su uso si presenta hipersensibilidad al medicamento, urticaria, opresión torácica, respiración dificultosa y anafilaxia. Se pueden desarrollar inhibidores por exposición al factor VIII; por la tanto, se debe controlar la coagulación por medio de la clínica adecuada y pruebas de laboratorio. No presentan interacción con otros fármacos; se utiliza en embarazo y lactancia previamente indicada; tiene validez por 3 años y se debe almacenar de 2 a 8 grados. (Ficha Técnica Beriate, s.f.).

El segundo fármaco es Feiba de 500 y 1000 UF, de laboratorio Baxter. De acuerdo con (Martínez S. , 2018) se utiliza para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de hemofilia A; su presentación es un polvo y disolvente para solución inyectable; la dosis

recomendada es 50 a 100 UF/ kg sin exceder 200 UF/ kg; no se puede sobrepasar 100 UF/kg/dosis ni dosis diarias de 200 UF/kg; es independiente para cada paciente; la duración de la terapia va a depender de la gravedad de hemorragia y estado clínico de paciente. Su uso en niños menores de 6 años es limitado; en hemorragias leves y moderadas se recomiendan 50 a 75 UF/kg cada 12 horas. En hemorragia en membranas mucosas es de 50UF/kg cada 6 horas, bajo vigilancia estricta al paciente. Se administra vía intravenosa; si excede un monitoreo no se debe exceder un máximo de 2UF/ kg/minuto. Se encuentra contraindicado, de acuerdo con (Martínez S. , 2018) en hipersensibilidad, coagulación intravascular diseminada (CID) y trombosis aguda o embolia; algunos acontecimientos son reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico urticaria, angioedema; alteración gastrointestinal, broncoespasmo e hipotensión son reacciones graves; cuando se utilizan fármacos antifibrinolíticos se pueden presentar acontecimientos tromboembólicos; se encuentran datos de sus uso en embarazo y lactancia, donde se concluye que son de riesgo potencial, y se deben prescribir solo en caso muy necesario, ya que aumentan el riesgo de acontecimientos tromboembólicos, y en embarazo se da CID. Se debe almacenar a temperatura superior a 25 grados; no se debe congelar y debe estar protegido de la luz.

El tercer fármaco es Immunate 250, el cual es un complejo del factor VIII de coagulación/factor von Willebrand hecho de plasma humano. El factor VIII de coagulación en Immunate reemplaza el factor VIII, que falta o no funciona correctamente en la hemofilia A (Immunate 500UI FVIII, 2017); además de su papel como proteína protectora del Factor VIII, el Factor von Willebrand (VWF) media la adhesión plaquetaria a los sitios de lesión vascular y juega un papel en la agregación plaquetaria; también se utiliza para el tratamiento del sangrado en pacientes con enfermedad de von Willebrand con deficiencia de factor VIII, si no hay una preparación específica efectiva contra la enfermedad de von Willebrand, y cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) por sí solo no es efectivo, o está contraindicado.

Existe una rara posibilidad de que se experimente una reacción anafiláctica (una reacción alérgica grave y repentina) a Immunate. Se deben tener en cuenta los primeros signos de reacciones alérgicas, como rubor, erupción cutánea, urticaria, ronchas, picazón generalizada, hinchazón de labios, párpados y lengua, disnea, sibilancias, dolor en el pecho, opresión en el pecho, sensación general de malestar, mareos, latidos cardíacos más rápidos y presión arterial baja. Estos síntomas pueden constituir un síntoma temprano de un shock anafiláctico, cuyas manifestaciones pueden incluir, además, mareos extremos, pérdida de conciencia y dificultad extrema para respirar. Si se presenta alguno de estos síntomas, se suspende la

inyección/infusión inmediatamente y se comunica con el médico. Los síntomas graves, incluida la dificultad para respirar y el desmayo (cercano), requieren un tratamiento de emergencia inmediato. (Immunate 500UI FVIII, 2017).

Cuando el sangrado persiste, la formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida, que puede ocurrir durante el tratamiento con todos los medicamentos de Factor VIII. Estos inhibidores, especialmente a niveles altos, dejan que el tratamiento funcione correctamente, y el paciente será monitoreado cuidadosamente para el desarrollo de estos inhibidores. Si el sangrado no se está controlando con Immunate, él debe informar a su médico de inmediato. Si tiene la enfermedad de von Willebrand, especialmente el tipo 3, puede desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor von Willebrand. Los inhibidores del factor von Willebrand son anticuerpos en la sangre que bloquean el factor von Willebrand que está utilizando. Esto hace que el factor von Willebrand sea menos efectivo para controlar el sangrado.

Cuando los medicamentos están hechos de sangre o plasma humano, se aplican ciertas medidas para evitar que las infecciones pasen a los pacientes. Estos incluyen una selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma, para asegurarse de que aquellos en riesgo de portar infecciones estén excluidos; la prueba de cada donación y las reservas de plasma para detectar signos de virus/infecciones, y la inclusión de pasos en el procesamiento de la sangre o el plasma que puede inactivar o eliminar virus deben hacerse. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir la infección. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o emergente u otro tipo de infección; esto se explica en Immunate 500UI FVIII (2017).

Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, y para el virus de la hepatitis A sin envoltura. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B 19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos cuyo sistema inmunitario está deprimido, o que tienen algunos tipos de anemia (por ejemplo, enfermedad de células falciformes o anemia hemolítica). En niños se debe utilizar con precaución en menores de 6 años, que tienen exposición limitada al factor VIII. (Immunate 500UI FVIII, 2017).

No debe mezclarse con otros medicamentos o solventes, excepto el agua esterilizada para inyecciones antes de la administración, ya que esto podría afectar la eficacia y seguridad del producto. Es aconsejable enjuagar el acceso venoso implantado con una solución adecuada, pre solución salina fisiológico, antes y después de la infusión de Immunate.

Si está embarazada o periodo de lactancia, se debe consultar primero al médico, y él decide si continúa o suspende.

Si se está usando Immunate para prevenir el sangrado (profilaxis), el médico calculará la dosis por el paciente. Él/ella hará esto de acuerdo con sus necesidades particulares. La dosis habitual será entre 20 y 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal, administrada a intervalos de 2 a 3 días. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas.

El cuarto y último fármaco es Prothromplex que, de acuerdo con Moreno, Pulido & Bejarano (2014), se presenta en frasco de 600UI/ 20 ml, y cada vial va tener una cantidad de factor humano, como se muestra a continuación:

Tabla 24. Cantidad de factor por vial

	Por vial	Después de la reconstitución con 20 ml de agua para preparación inyectable
	UI	UI/ml
Factor II humano de coagulación	600	30
Factor VII humano de coagulación	500	25
Factor IX humano de coagulación	600	30
Factor X humano de coagulación	600	30

Nota: Moreno, Pulido & Bejarano (2014, p. 1).

Es un tratamiento de profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como la deficiencia que causan los

antagonistas de la vitamina K o en caso de sobredosis con antagonistas de vitamina K, cuando se requiere que se corrija esta deficiencia. La dosis y duración del tratamiento de sustitución depende de la gravedad del trastorno, de la localización e intensidad de la hemorragia y condición clínica del paciente. El cálculo de dosis requerida para el tratamiento se basa en un dato empírico de 1 UI de factor VII o de IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VII en 0.019 UI/ml o la actividad del factor IX en 0.09 UI/ml y 1 factor II plasmático o de factor X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor II o X en 0.02 UI/ml y en 0.017 UI/ml. (Moreno, Pulido & Bejarano, 2014).

El uso en la población pediátrica no tiene estudios clínicos; por lo tanto, se debe utilizar con precaución. Este producto se aplica vía intravenosa; se recomienda no administrar más de 2 ml por minuto (60UI/minuto; en pacientes con deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependiente de vitamina K, solo debe utilizarse cuando sea necesaria una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como el caso de hemorragias graves o cirugía de urgencia; por lo general es suficiente con la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K y su administración. Los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K presentan un estado subyacente de hipercoagulación, y la perfusión de complejo de protrombina puede exacerbar esta situación. (Moreno, A. 2014).

Se pueden producir reacciones alérgicas y anafilácticas; se han notificado acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos; incluyen infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, así como CID. Se puede dar un riesgo más elevado en el tratamiento de la deficiencia de factor VII. En embarazo o lactancia se debe utilizar solo si tiene una indicación del médico. En caso de sobredosis, se presenta infarto agudo al miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa; por lo tanto, en caso de sobredosis se aumenta este riesgo; su periodo de validez es de 3 años, y se debe conservar a temperatura de 25 grados.

Las siguientes son una serie de pasos que llevan estos medicamentos para su reconstitución:

- Quitar los protectores del vial concentrado y del disolvente, y desinfectar los tapones de goma.
- Quitar el protector de los extremos de la aguja de transferencia incluida, girando y tirando; quitar e insertar la aguja a través de tapón de goma del vial.

- Quitar el otro protector del otro extremo de aguja de transferencia, teniendo cuidado de no tocar el extremo expuesto.
- Invertir el vial de disolvente sobre el vial de concentrado, e introducir el extremo libre de aguja de transferencia a través del tapón de goma de vial de polvo. El disolvente caerá en el vial de polvo por acción del vacío.
- Desconectar los dos viales retirando la aguja de transferencia del vial de polvo; agitar suavemente el vial de concentrado para acelerar la disolución.
- Una vez disuelto completamente el polvo, introducir la aguja de aireación incluida, y desaparecerá la posible espuma.
- Para perfusión/inyección: quitar el protector de la aguja de filtro incluida, girando y tirando; luego colocar la aguja en una jeringa estéril desechable, introducir la solución dentro de la jeringa.
- Separar la aguja de filtro de jeringa y administrar lentamente la solución por vía intravenosa (velocidad máxima de inyección/perfusión 2 ml/min) con el equipo de perfusión con aletas suministrado.

Protocolos para el tratamiento de la hemofilia y la enfermedad de von Willebrand.

Como el objetivo principal de estos protocolos es ayudar a proporcionar normas de calidad para el tratamiento de la hemofilia, no reemplaza la evaluación periódica, ni el tratamiento; se espera que estas directrices ayuden a mejorar la comunicación entre el médico privado del paciente y en el centro adecuado. Los tratamientos se diseñan de acuerdo con la base de la necesidad de la persona específica y recursos disponibles. (Hemophilia, 2008). Algunos principios básicos para el tratamiento son los siguientes: es un tratamiento de reemplazo precoz; debe aplicarse en las primeras dos horas. El reconocimiento precoz limitará el daño en los pacientes que son niños pequeños, evitar productos con disfunción plaquetaria; la terapia se debe iniciar y educar para aplicación en el hogar. (Hemophilia, 2008)

Se debe contar como opciones de tratamiento concentrados de FVIII, recombinantes, productos modificados de anticuerpos monoclonales, crioprecipitados desmopresina (DDAVP), agente antifibrinolíticos, plasma fresco congelado.

Para hemorragias específicas se administran primero concentrados de factor y después se evalúa, 40-50% con los primeros síntomas de factor; hemorragias en el músculo iliopsoas se presentan como dolor de cadera, hemorragias en el sistema nervioso central, hemorragias en

garganta y nuca o amigdalitis grave, hemorragias gastrointestinales, hemorragias renales, orales y de tejidos blandos.

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno de coagulación hereditario más común; genera epistaxis, menstruación abundante, hemorragias orales.

Algunas complicaciones de la hemofilia son inhibidores de factor, como anticuerpos IgG de factor VIII y IX dosis usual del factor, sinovitis, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), reacciones alérgicas, y virus de hepatitis C.

El protocolo, de acuerdo con el cumplimiento de estas normas, se coloca completo en el anexo 5.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se presentarán los conocimientos metodológicos para desarrollar el tema en investigación, y describirá el tipo de información que se va a considerar importante y cómo se recolectó la pesquisa para desarrollar la misma.

Tipo de investigación

Se define investigación como un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos que se aplican al estudio de un fenómeno o problema. (Sampieri, 2014). Esto indica que se va a trabajar de manera directa sobre textos o documentos, que se relacionan con la investigación y la bibliografía. Esto se basa en diferentes pasos: diseño de la investigación, recopilación de la información, análisis de la información y presentación final.

Enfoque

El enfoque de esta investigación es cualitativo, ya que se centra en comprender los fenómenos, explorándolos desde la perspectiva de los participantes en un ambiente natural y en relación con su contexto. (Sampieri, 2014). Este tipo de investigación utiliza cinco fases:

- a) Observación y evaluación de fenómenos.
- b) Se realizan hipótesis a partir de la información que es observada.
- c) Se hace la prueba que demuestre si las hipótesis son o no correctas.
- d) Se revisan los resultados a base de pruebas y análisis.

- e) Se realizan nuevas observaciones que fundamentan la hipótesis o para generar nueva hipótesis.

Un estudio cualitativo nace cuando se necesita entender un análisis realizado. Es expansivo, que va enfocando conceptos relevantes de acuerdo con la evolución del estudio, y no están direccionados desde el inicio. Al darse una revisión de literatura, se aplica un menor número de casos con que se pueda trabajar, hasta comprender el fenómeno o responder el planteamiento. El entendimiento del fenómeno en todas las dimensiones, internas y externas, pasadas y presentes, va a orientar a aprender de experiencias y puntos de vista de los individuos, valorar procesos y generar teorías fundamentales en las perspectivas de los participantes. (Sampieri, 2014).

De acuerdo con Sampieri, Fernández & Batista (2004):

El enfoque cualitativo, por su parte se basa en un esquema inductivo, es expansivo y por lo común no busca generar preguntas de investigación de antemano ni probar hipótesis preconcebidas, sino que éstas surgen durante el desarrollo del estudio. Es individual, no mide numéricamente los fenómenos estudiados ni tampoco tiene como finalidad generalizar los resultados de su investigación; no lleva a cabo análisis estadístico; su método de análisis es interpretativo, contextual y etnográfico.

Asimismo, se preocupa por capturar experiencias en el lenguaje de los propios individuos y estudia ambientes naturales. (p. 26).

Además, también es de tipo descriptiva y se define, según Montano (2016), como un diseño donde se estudian los valores y la incidencia que aparecen en una o diversas variables; el resultado va ofrecer una visión objetiva de una situación en un momento dado, y se va a describir el fenómeno de estudio, y así poder crear interés en este tema, ya que, por ser catalogada la Hemofilia como una enfermedad poco común, **sí** tiene manifestaciones de clínicas importantes en los pacientes que la padecen.

Diseño Metodológico

De acuerdo con Sampieri (2014), se divide el tipo de investigación de acuerdo con el tiempo de recolección de datos; es transversal o longitudinal. Un diseño transversal es en el cual se recolectan datos en un solo momento de la historia, y no se recolecta la información que existe a través del tiempo; donde se van a describir variables y la incidencia en un momento de

tiempo determinado, mientras que en el diseño longitudinal se van a recolectar datos a través del tiempo.

Con respecto a estas definiciones, el diseño de la presente investigación es transversal, debido a que se utilizaron datos recientes y resultados de estos para realizar comparaciones de estudios preclínicos. Se utiliza un tiempo delimitado, y se excluyen los que no se encuentren en este periodo. Este estudio no busca describir, sino comparar los tratamientos que han existido a través del uso de fármacos recombinantes y hemoderivados, para tratar la hemofilia.

Este estudio se va a considerar cualitativo, descriptivo y transversal, en el cual se recopila información de estudios preclínicos que ya se han realizado, donde se va a observar el método y los resultados obtenidos, para luego tener una base de información, que va a presentar cuadros comparativos, para concluir, con estos, sobre cuál tiene mejor eficacia y resultados, de acuerdo con el presente tipo de investigación.

Categoría de Análisis

Tabla 25. Operacionalización de variables

Objetivo Específico	Categorías	Definición Conceptual	Definición operacional	Instrumento
Establecer el nivel de eficacia de los fármacos recombinantes y los hemoderivados en la terapia de los pacientes con hemofilia.	Nivel de eficacia.	Este concepto involucra eficacia y eficiencia; es decir, el logro de resultados programados en el tiempo.	Se van a utilizar terapias farmacológicas, como 103 con información de ellas, acerca de los prospectos.	Revisión de artículos científicos.
Determinar los riesgos y costos asociados de hemoderivados, como terapia	Riesgos y costos.	“Riesgo: Contingencia o proximidad de un daño”. (Real Academia Española 2018).	Se valorará el costo y riesgo en los estudios preclínicos, idoneidad de	Para esto se realizarán tablas y se tomará la opinión de

coadyuvante en el tratamiento de hemofilia.		“Costos: es el valor que se da a un consumo de factores de producción dentro de la realización de un bien o un servicio como actividad económica”. (Definición de costo, 2018).	procedimientos, recursos necesarios para llevar a cabo el desarrollo del fármaco.	expertos en el tema.
Evaluar los protocolos establecidos en la CCSS para el tratamiento de la hemofilia con referencia a los protocolos internacionales.	Ventajas y desventajas.	“Ventajas: excelencia o condición favorable que alguien o algo tiene”. (Real Academia Española, 2018). “Desventajas: mengua o perjuicio que se nota por comparación de dos cosas, personas o situaciones”. (Real Academia Española, 2018).	Algunos conceptos que pueden evaluarse son: efectos a largo plazo, calidad de vida del paciente, seguridad a largo plazo, sus ventajas y desventajas al ser utilizados por diferentes pacientes.	Revisión de artículos científicos.

Nota: Elaboración propia.

Instrumentos para utilizar

Para esta revisión se van a utilizar cuadros comparativos, donde se va a colocar la información para que se observe de mejor manera. Esto va a ser de mucha ayuda, para poder identificar las semejanzas entre diferentes estudios preclínicos, y poder compararlos de una manera más adecuada. Se van a incluir las características necesarias para comparación. Estas tablas van a tener columnas, dependiendo de las características necesarias para poder ser comparadas, como lo son: población, muestreo, metodología, resultados, observación, y otros

aspectos importantes de cada artículo. También se va observar que hay estudios que no van a poder compararse entre sí.

Además, se utilizar opinión de expertos, por medio de entrevistas a diferentes profesionales en Salud. La opinión va ser de médico, enfermera y farmacéutico, que laboren con medicamentos recombinantes y hemoderivados. Estas entrevistas se van a utilizar para la segunda categoría de análisis de riesgos y costos; sus opiniones son subjetivas, pero estas personas, al trabajar con estos fármacos, van a ser de gran utilidad para reconocer su uso y tener un mejor criterio.

Los profesionales que colaboran en la entrevista son:

- Licenciada Miriam Sandoval, enfermera encargada de la Clínica de Hemofilia en el Hospital México.
- Dra. Viviana Vargas, farmacéutica visitadora médica de laboratorio Novo Nordisk.
- Dr. Jose Ángel Beltrán, médico visitador de San Salvador para la empresa CSL. Behring

Por último, se les aplicó la entrevista a estos profesionales, y se grabó bajo consentimiento informado. Se procedió a realizar la transcripción de estas entrevistas y se incluyen en la sección de anexos del presente trabajo. De esta información brindada por cada uno de ellos se extraen datos de mayor relevancia, para analizar el segundo objetivo.

Criterios de inclusión

Nombre del Artículo	Autor	Lugar de Publicación
Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens.	Oldenburg, J. 2019.	Alemania.
Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with	Matino, D., Markis, M., Dwan, K., Amico, R. & Iorio A., 2015.	Canadá.

haemophilia and inhibitors (Review).		
Hemophilia A and N: Routine management including prophylaxis.	Keith Hoots, W, Shapiro, Amy D, M.D., 2019.	Estados Unidos.
The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications,	Peyvandi, F, Garagiola & Guy Isabell Young, 2016.	Los Ángeles, Estados Unidos.
Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX.	Franchini, M, Fratini, F Crestani. S, Sissa. C & Bonfanti. C, 2013.	Italia.
Tratamiento profiláctico en la hemofilia en países de la región Latinoamericana. Un reporte del grupo Latinoamericano para el impulso del tratamiento de hemofilia.	Mijares, M & Boadas, A de Sánchez, 2015.	Caracas, Venezuela.
Optimal dose, timing and ratio of blood products in massive transfusion: results from a systematic review.	McQuilten. Z, Crighton.G, Brunskill. S, Morison.J, Tania Richter, Waters.N, Murphy. M & Wood E, 2017.	Australia.
Is continuous low-dose prophylaxis superior to on-demand treatment for patients with hemophilia.	Windyga. J, 2014.	Polonia.
Heterologous expression of a truncated form of human recombinant vascular endothelial growth factor-A and its biological activity in wound healing,	Khaki. M, Salmanian. A, Mosayebi. G, Baazm. M, Babaei. S, Molaee.N & Abtahi. H, 2017.	Irán.

Factor XIII combined with recombinant factor VIIa: new means of treating severe hemophilia A.	Rea. C, Foley. J, Ingerlev. J & Sorensen. B, 2011.	Dinamarca.
Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutica.	Martínez Sánchez. L, Álvarez Hernández. L, Ruiz Mejía. C, Jaramillo Jaramillo. L, Builes Restrepo. L & Villegas Álzate. J, 2017.	Colombia.
Treatment of Hemophilia in the Near future.	Peyvandi. F, Isabella Garagiola, 2012.	Milán, Italia.
Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in a long study subjects with severe haemophilia A.	Shapiro A, J.N. Mahlangu. D, Perry. J. Pasi, D.V. Quon, Chowdary. P, Tsao. E, Li. S, Innes. A, Pierce. JF & Allen. A, 2017.	Estados Unidos.
A Randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A.	F. Peyvandi, P.M. Mannucci, I. Garagiola, A. El-Beshlawy, M. Elalfy & V. Ramanan. P. Eshghi, S. Hanagavadi, R. Varadarajan, M. Karimi, M.V. Manglani, C. Ross, G. Young, T. Seth, S. Apte, D.M. Nayak, E. & Santagostino & M.E. Mancuso. A.C. Sandoval González, J.N. Mahlangu, S. Bonanad Boix & M. Cerqueira. N.P. Ewing, C. Male, T. Owaidah, V. Soto Arellano, N.L. Kobrinsky & S. Majumdar. R. Pérez Garrido, A. Sachdeva, M. Simpson, M. Thomas, E. Zanon & B. Antmen. K. Kavakli, M.J. Manco-Johnson, M. Martínez, E. Marzouka, M.G. Mazzucconi,	

	D. Neme, A. Palomo Bravo, R. Paredes Aguilera, A. Prezotti, K. Schmitt, B.M. Wicklund, B. Zulfikar, & F.R. Rosendaal.	
Recombinant factor VIII in the management of hemophilia A: Current use and future promise.	Powell. J, 2009.	Estados Unidos.
Terapia secuencial: una opción en el paciente hemofílico que no responde al manejo con monoterapia con agentes puentes, estudio observacional del Grupo Hemofilia Colombia.	Casas. C, Sossa. C, Linares. A, Omaña Orduz. O, Peña. A & Solano. M, 2017.	Colombia.
Tratamientos con hemoderivados.	Cook. Linda, 2009.	Carolina del Norte, Estados Unidos.
Functional roles of the factor VIII B domain.	S.W. Pipe, 2009.	Estados Unidos.
Weekly recombinant FIX prophylaxis for severe haemophilia B in normal clinical practice: data from UKHCDO and Finland	M. Scott, V. Nummi, R. Lassila, H. Xiangs & C.R. Hays, 2017.	Manchester.
Can activated recombinant factor VII be used to postpone the exposure of infants to factor VIII until after 2 years of age.	G.E. Rivard, D. Lillicarp, M.C. Poon, C. Demers, M. Lepine, J.S. Louis / M. Warner, 2005.	Canadá.
Hemofilia adquirida (inhibidor adquirido del factor VIII).	Cerestto. J, Duboscq. C, Fondevila. C, Tezanos Pinto. M, 2015.	Buenos Aires, Argentina.

Integrated analysis of safety data from 12 clinical interventional studies of plasma-and albumin free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) in haemophilia A.	A.D. Shapiro, C. Schoening-Diesing, L. Silvati-Fidell, W.Y. Wongs & V. Romano.	Estados Unidos.
Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials.	S. Von Mackensen, A. Eldar-Lissal, P. Auguste, S. Krishman, R. Von Maltzahn, R. Yu & K.W. Wyrwich, 2017.	Estados Unidos.
Patient preferences in the treatment of hemophilia A: impact of storage conditions on product choice.	Tischer. B, Marino. R & Napolitano. M, 2018.	Palermo, Italia.
Perspectivas actuales del uso de proteínas recombinantes y su importancia en la investigación científica e industrial.	Guevara, Hernández E., López-Zavala A.A., Jiménez-Gutiérrez L.R. & Sotelo-Mundo R.R., 2013.	México.

Nota: Elaboración propia.

En los criterios de inclusión utilizados se da la revisión bibliográfica, la cual se hizo en diferentes bases de datos. Se utilizó el acceso de la biblioteca virtual de la Universidad Internacional de las Américas, para consultar las bases como MedicLatina y Medline; además, se revisaron las bases como PubMed, SciELO.

También se solicitaron artículos científicos a la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social de la Caja Costarricense de Seguro Social (BINASSS), en la cual colaboraron con algunos artículos científicos, a los que no se tenía acceso al texto completo. Se consideraron principalmente dos criterios de selección: que los tratamientos fueran dirigidos a la Hemofilia, en lo que se consideraba medicamentos de uso en el hogar e intrahospitalario, y que los estudios fueran realizados en América y otras partes del mundo. Se excluyeron artículos cuyo idioma no

fuera español o inglés, y que el tema central no fuera relacionado con Hemofilia, fármacos recombinantes o hemoderivados.

Al analizar los artículos encontrados, se realizó un sondeo revisando el título de los mismos, en los cuales se buscaron palabras como: concepto de función correcta de la sangre, actualización del tratamiento hemofílico, uso de fármacos recombinantes, padecimientos relacionados con mala coagulación sanguínea, resurgimiento de la hemofilia y tratamientos utilizados. Se excluyeron de esta un total de 10 artículos, ya que no cumplían con este primer requisito. Además, en una segunda selección se buscaron datos que indicaran nuevos medicamentos que se van a utilizar para el tratamiento de hemofilia con fármacos recombinantes y hemoderivados, y que el estudio realizado fuera en los continentes americano y europeo.

Para el primer objetivo, las variables pretenden estudiar características de terapias y estudios clínicos. Se va a explicar la primera variable, donde se pretenden estudiar las características de eficacia de ambas terapias, tanto de hemoderivados como de fármacos recombinantes, por medio de cuadros comparativos que incluyan las diferencias, como son nivel de efectividad y efectos secundarios, farmacocinética y métodos de aplicación, donde se encuentren características que se puedan comparar. Se van a comparar todos los estudios relacionados con cuáles metodologías y población han sido utilizadas en ambas, y así obtener resultados comparativos.

El segundo objetivo pretende observar el costo y riesgo de ambas terapias. De igual modo, se van a realizar tablas comparativas de los resultados que se encuentren en ambas, y para esto se realizan las entrevistas a expertos en el tema, para con ello poder realizar la comparación, y así obtener los mejores resultados, y se compararán con opiniones de los autores de otros artículos.

El tercer objetivo va a determinar las ventajas y desventajas para evaluar los protocolos y compararlos con los internacionales, obteniendo, de esta manera, ventajas y desventajas, realizando tablas comparativas para ambas terapias, y obtener resultados más óptimos.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se expondrá el análisis de resultados, obtenidos a partir de los artículos encontrados, con respecto a los objetivos que se plantearon en esta investigación, que van a tener relación con efectividad y seguridad del uso de fármacos recombinantes y hemoderivados para el tratamiento de hemofilia. Cada uno de estos objetivos posee una categoría de análisis, que será de respuesta y comparada entre estudios de ambos tipos de terapia. Es por esto que los resultados se van a dividir antes las diferentes categorías de análisis. A continuación, se explicará cada una de estas categorías para comprender mejor.

El primer objetivo que se va investigar es analizar las principales características de eficacia de ambos métodos y los estudios clínicos realizados internacionalmente y a nivel nacional. De aquí se van extraer las características de las dos terapias en estudio; primero, en el análisis se va a comparar la eficacia de estos contra la enfermedad de la hemofilia, y en la segunda se van a comparar los usos y beneficios de estas terapias, su mecanismo de acción propuesto, las precauciones, efectos secundarios y su eficacia.

Categoría N°1: Establecer el nivel de eficacia de los fármacos recombinantes y los hemoderivados en la terapia de los pacientes con hemofilia.

La primera categoría de este objetivo se va a explicar en el estudio llevado a cabo, para que se puedan comparar de manera objetiva, y se va explicar de esta manera la metodología, duración, población y resultados de cada una de estas terapias en estudio para tratamiento de hemofilia.

Tabla 26. Comparación de estudios de acuerdo con eficacia en el tratamiento utilizado con factor recombinante y hemoderivados

Estudio	Efectos secundarios u observaciones	Eficacia
<p>Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX</p>	<p>Terapia de reemplazo es para la hemofilia B, y busca lograr un nivel de FIX en plasma del 60% al 80 % para hemorragias importantes, y del 20% al 40% para hemorragias menores.</p> <p>El producto con licencia r FIX muestra que el 28% de los pacientes reciben este tratamiento en España, y un 64% recibe factor más purificado de FIX para hemofilia B, para tratar la enfermedad con perfil seguro y eficacia clínica para detener hemorragias.</p>	<p>La tecnología de ADN recombinante y la bioingeniería se aplicada en FIX, para poder extender su vida media. y así disminuir la frecuencia de transfusiones. Al conjugar la proteína PEG con otros polímeros, lo que hace es mejorar la seguridad de la molécula, y permite la profilaxis en regímenes de dosificación quirúrgica e inyecciones menos frecuentes en episodios hemorrágicos.</p>
<p>Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in People with hemophilia and inhibitors (Review)</p>	<p>Las personas con hemofilia desarrollan sangrado espontáneo en las articulaciones y sangrado excesivo después de lesión de cirugía; se produce un daño renal por inmunocomplejos; así es como se desarrolla un inhibidor; esto se relaciona con defecto genético causal.</p>	<p>En 1985 se introducen procesos de inactivación viral, y se eliminan infecciones transmitidas por productos sanguíneos como VIH y hepatitis; por esta razón se inicia el uso, en 1990, de proteínas recombinantes.</p>

Estudio	Efectos secundarios u observaciones	Eficacia
	La prevalencia de inhibidores en hemofilia A es de 3.6% al 32% es más bajo en hemofilia B que en la A.	

Nota: Elaboración propia.

De acuerdo con los tratamientos de hemofilia A y B y su enfoque en recombinante factor IX, se explica que desde 1992 se incluyen los derivados de plasma sanguíneo; al tener disponibilidad de estos concentrados de factores de coagulación, mejora dramáticamente la calidad de vida de estos pacientes, ya que permite que se realice la ejecución segura de cirugías (caso de operaciones ortopédicas) y la terapia de reemplazo que se utiliza en el hogar, como es el caso de tratamientos profilácticos; al tener la profilaxis primaria, se va a contar con niveles óptimos de atención a pacientes con hemofilia grave, y evitando, con esto, los daños en articulaciones, y disminuir la frecuencia de hemorragias.

Por la tanto, el objetivo que se quiere obtener, con esta terapia de reemplazo, es lograr un nivel de FIX en plasma de un 60% a un 80% para hemorragias severas y de un 20% al 40% en hemorragias menores. Al existir concentrados de alta pureza disponibles, la seguridad de estos productos ha mejorado mucho, porque se han adoptado múltiples inactivaciones virales y se ha purificado cada producto; siempre se debe estar alerta con respecto a priones y virus que se encuentran no encapsulados. Al darse la clonación del gen 1982220,21 se abre camino para producción de células a partir de ovario de hámster, que han sido genéticamente modificadas de concentrado de r FIX; se pudo hacer comercialmente disponible el 1998.22, porque se fabrica sin proteínas humanas o de animal (incluida la albúmina) en su cultivo o medio de formulación, por lo cual se va considerar seguro en condiciones de ausencia de riesgo de infección, y este concentrado r FIX ocupa un lugar significativo entre productos disponibles para hemofilia B.

Es por esta razón que, en informes recientes, se muestra que actualmente el 28% de pacientes reciben tratamiento con r FIX en España, y el 64% de pacientes reciben con derivados de plasma FIX, para hemofilia B, a diferencia de pacientes con hemofilia A, donde hay múltiples recombinantes y productos con licencia para tratamiento.

De acuerdo con la tabla 26, se observa que el pilar del tratamiento de los trastornos hemorrágicos va ser debido al factor deficiente que tenga el paciente, y que necesita una infusión intravenosa de un factor de coagulación apropiado. En los años 60 se utilizaba infusión de congelados frescos de plasma para hemofilia A y B y crioprecipitados para hemofilia A; ya en los 70 se incluyen concentrados de FVIII para hemofilia A o FIX para la B. Ya se han introducido nuevos concentrados, y estos son procedimientos con inactivación viral, y así se pueden eliminar infecciones transmitidas por productos sanguíneos como VIH y hepatitis; además, en esto algunos pacientes producen anticuerpos anti-FVIII o anti-FIX, que se denominan inhibidores, porque van a inhibir la actividad del factor que se administra; se presenta que de un 3.6% a un 32% es la prevalencia en hemofilia A es más bajo en la B, ya que el tratamiento en este se ve obstaculizado por complicaciones debidas a daño renal mediado por inmunocomplejos; cuando se desarrollan estos inhibidores es debido a delecciones genéticas que van a tener más riesgo y la etnicidad de antecedentes familiares de hemofilia con o sin ellos; un factor muy importante es la edad de la primera aparición de sangrado, y en ese momento se inicia terapia con recombinantes a edades tempranas. Se plantean que hay dos elementos de personas con hemofilia y sus inhibidores: el primero es abordar la revisión de tratamiento para sangrado agudo y el segundo es el tratamiento con el propósito de eliminar el inhibidor.

El tratamiento agudo de una persona con hemofilia y un inhibidor depende del nivel de anticuerpo o inhibidor, que va ser mediado de manera *in vitro* por unidades Bethesda esta es la unidad medida de actividad del inhibidor y la cantidad de inhibidor inactivo 50% o 0.5% unidades de un factor de coagulación, basada en el tiempo de tromboplastina parcial. Los inhibidores destruyen a FVIII o FIX. Estos se basan en plasma humano como concentrados de complejo de protrombina activada (a PCC), y las marcas utilizadas son FEIBA y Autoplex o protrombina no activada de concentrados complejos, o plasma animal, preparado a partir de plasma porcino, y se usa en hemofilia sin anticuerpos contra el FVIII porcino.

Un enfoque más alternativo reciente es el uso de recombinante concentrado de FVII a NOVOSEVEN, al ser introducido en los años 90, y es efectivo, pero con un costo sumamente elevado. El a PCC ejerce su efecto al proporcionar factor IX y X activado, que puede producir una cantidad significativa de trombina sin requisito para el FVIII. El a PCC no se espera que sea activo en personas con deficiencia de factor IX. Una concentración farmacológica r FVII es capaz de activar la trombina cuando se une al factor tisular o para activar el factor X a en la superficie de plaquetas activadas; el mecanismo de acción de los dos compuestos lo hace razonar, y cambiar al individuo que no responde a un tratamiento a otro.

Se incluyen pacientes con hemofilia A y B, donde 69 pacientes era el total, de los cuales 14 se retiraron antes del tratamiento o fueron tratados solo una vez. En ambos ensayos se incluye la comparación de factor recombinantes VII con a PCC; se administraron 90 mcg/kg vía intravenosa y se aplicaban cero, tres y seis horas y a PCC 75 UI/kg con un solo bolo, y los pacientes fueron cegados a la dosis por 3 dosis versus 270 mcg/kg, como un bolo único con dos placebos. Los resultados se pueden medir de manera subjetiva, con juicio sobre la eficacia del tratamiento expresado como evaluación global, la interrupción del dolor, mejora de la motilidad, la necesidad de tratamiento adicional. Ninguna de las medidas de resultado utilizadas fue común en ambos ensayos, y solo uno realizó evaluaciones sobre la seguridad del tratamiento; se utilizaron analgésicos durante ambos ensayos, y esto ayudó a disminuir el dolor en los participantes.

Se encuentran diferencias relevantes, donde se demuestra que los tratamientos efectivos y seguros se utilizan para tratar sangrados en las personas con hemofilia con inhibidores, pero no pudieron demostrar la superioridad de un tratamiento sobre otro; el ensayo lo que busca es comparar dos dosis diferentes de factor recombinante VII y concentrados de protrombina activados usados como referencia, sin establecer ninguna prevalencia entre ellos; el abandono de los participantes es una limitación, ya que no se puede demostrar si los resultados fueron equivalentes o si uno era superior al otro. Se observa la eficacia media del 80% a las 6 horas, lo que presenta que es un medicamento efectivo; hay deficiencia en lo que se refiere a sangrado articular; de la misma manera no hay evaluación en el efecto hemorrágico.

La seguridad viral no fue tomada en cuenta para este análisis, y la seguridad de recombinantes y derivados de plasma puede inducir a una respuesta anamnésica a evitar, potencialmente, en pacientes candidatos al tratamiento de inmunotolerancia.

Tabla 27. Dosis recomendadas de concentrados de factor IX para tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B

Tipo de hemorragia	FIX dosis (U/kg)
Hemartrosis o hematomas leves o moderados	20-40
Hemartrosis o hematomas severos	40-60
Sangrado externo con anemia Sangrado postraumático moderado Trauma craneal	50-100

Hemorragia cerebral	30-40
Cirugía de profilaxis	
Profilaxis primaria	

Nota: Tomado de Franchini, Frattini, Crestani, Sissa & Bonfanti (2013). (p.2)

De acuerdo con la tabla 27, se puede explicar la comparación de uso de FIX si es una hemorragia severa como sangrado con anemia, postraumático moderado y trauma craneal, donde las dosis a utilizar son más altas por el tipo de hemorragia que se presenta, y dosis menores en hemorragias más leves.

Se presentan alteraciones en la farmacocinética del medicamento, y más que todo en niños, ya que estos tienen mayor volumen de distribución en plasma, pero esta dosis se ajusta, pues es seguro y efectivo en el tratamiento de episodios de sangrados en pacientes tratados y, en los no tratados con hemofilia B, los efectos adversos más graves pueden ser cuadro alérgico, trombosis o desarrollo de inhibidor, que es la parte desafiante para esta terapia utilizada.

Esta tecnología de ADN recombinante va ser de utilidad para disminuir la frecuencia de infusiones; además, al modificar el polímero polietilenglicol (PEG) y tecnología de fusión de proteínas, se realiza al conjugar de manera covalente PEG a proteína terapéutica PEGilación 42. Esto va a crear una difusión alrededor de la proteína, y la protege de la exposición a enzimas proteolíticas con receptores de depuración e inmunes células efectoras; estas se encuentran involucradas en el reconocimiento péptido antigénico epítomos. El r FIX glucopegilado nonacog beta pegol (Novo Nordisk) tiene 40 kDA; es una molécula con una vida media cinco veces más larga que la de r FIX, la cual está disponible comercialmente.

De acuerdo con la tabla 27, la eficacia de estos medicamentos varía en el hecho de utilizar los factores adecuados, dependiendo de la severidad de la enfermedad, como lo es en pacientes con hemofilia severos o moderados, en quienes se debe utilizar tratamiento temprano, y en los leves no se debe utilizar tratamiento, solo en caso de cirugías o de algún procedimiento invasivo que no se tarde más de 2 horas, y no requiera poner en riesgo la seguridad del paciente. Esto es como se evidencia en la literatura y de acuerdo con Grass & Espinosa (2015).

Tabla 28. Comparación de estudios de acuerdo con profilaxis utilizada con el factor recombinante y hemoderivados.

Estudio	Efectos secundarios u observaciones	Eficacia
Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis	<p>Se realiza un estudio con 22 individuos: 11 con hemofilia A y 11 con enfermedad de von Willebrand, que tienen respuesta documentada a Desmopresina IV; a los 60 minutos analizaron a los pacientes y hubo incremento del factor.</p> <p>Prevención de enfermedades de las encías y dientes, donde se aumenta riesgo de sangrado; cepillado adecuado a edad temprana y de manera rutinaria, tratamiento de sangrado y manejo perioperatorio. A una madre portadora conocida de la enfermedad se le debe abordar, por riesgo de maternidad y sangrado del feto. Al realizar la circuncisión, se deben conocer antecedentes familiares, si son familias que presentan esta patología.</p>	<p>Métodos para minimizar el riesgo de sangrado; se presenta la creación de centros asignados para tratamiento de hemofilia; se designan en muchas partes del mundo para brindar atención multidisciplinaria y trastornos. Además, estos pacientes deben tener un régimen de ejercicio apropiado, ya que les beneficia el área músculo esquelética.</p>
Tratamiento profiláctico en la hemofilia en países de la región Latinoamericana.	<p>Se debe dar de manera adecuada el uso de profilaxis primaria y secundaria, ya que, al suspenderse, se puede aumentar riesgo de</p>	<p>Se da consecución de nivel de factores altos, y se mantiene control de hemostasia, evitando hemorragias y sus</p>

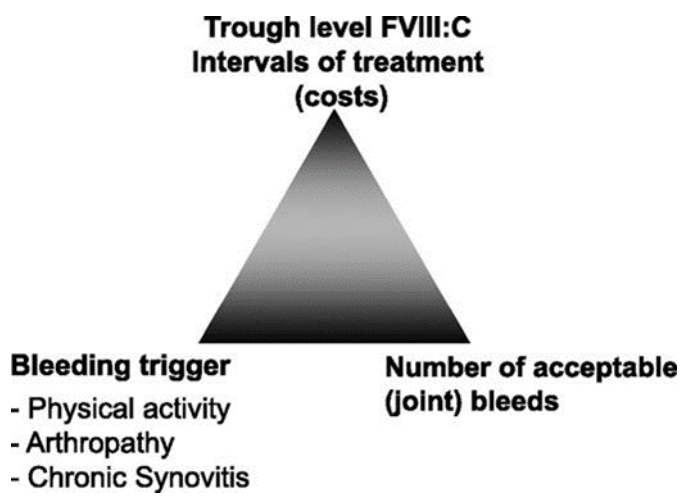
<p>Un reporte del Grupo Latinoamericano para el impulso del tratamiento de la hemofilia (GLAITH).</p>	<p>hemorragia; esto evitará la hemartrosis y, así, mantener la integridad de las articulaciones. Al emplear estos concentrados de factor de coagulación, se adquiere riesgo de infección por transfusión. Al utilizar profilaxis en niños, se previene enfermedad articular crónica, discapacidad y necesidad de intervención quirúrgica.</p>	<p>consecuencias. Administrar en las mañanas las dosis adecuadas de tratamiento para que el paciente realice su rutina diaria, promover la individualización del medicamento y la implementación de profilaxis primaria y secundaria.</p>
<p>Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens.</p>	<p>La artropatía articular refleja una acumulación en la memoria del número de hemorragias; al producirse un daño articular ya progresará de por vida en el paciente. La profilaxis primaria debe tener como objetivo prevenir un daño en cualquier articulación. Se administran esta profilaxis antes de los 3 años de edad; al tratar a estos pacientes van a presentar un potencial de vida sin artropatía articular; se quiere ralentizar la progresión de enfermedad articular, reducir el dolor e inflamación y mantener la movilidad, en especial en pacientes con edad avanzada. Otra observación de importancia es que la profilaxis iniciada antes de 2</p>	<p>El resultado exitoso a largo plazo en pacientes con hemofilia, va a ser eficiente para prevenir el sangrado en articulaciones en niños y adultos. Se requiere factor de coagulación concentrado, niveles de actividad en sinovitis crónica y artropatía ya existente. Además, se aconseja la adaptación a la terapia y optimización de la rentabilidad o reducir el riesgo de formación de inhibidores. Los pacientes tratados bajo demanda experimentan 20 a 50 hemorragias por año, y los tratados profilácticamente permanecen libres de enfermedad por 1 o 2 décadas.</p>

	<p>años resultó mejor que la que comenzó de 3 a 5 años o de 6 a 9 años.</p> <p>El 80% de los pacientes presentan mutaciones nulas, sin síntesis endógena de proteína de FVIII, y para la hemofilia B se demuestran del 20% al 30% de mutaciones.</p>	
--	--	--

Nota: elaboración propia

Estos 3 estudios demuestran la prevalencia de que en los niños se debe iniciar tratamiento desde edades pequeñas, donde estos pacientes empiecen a tener tratamientos profilácticos desde antes de la edad de 2 años, y lo importante es el inicio con fármacos hemoderivados, ya que en países desarrollados se inician las terapias con fármacos recombinantes, donde estos, a pesar de ser más costosos, van a generar en los pacientes la creación de inhibidores, como se explica en Haemophilia (2018), como una causa bastante grave en la hemofilia, y debe tratarse al hacer uso de medicamentos que la vayan normalizando, para pasar de nuevo al factor adecuado; es por esta razón que en pacientes con deficiencia de FVIII, y que genera la presencia de inhibidores, se va a colocar FVII hasta lograr estabilidad en el paciente, y se suspende. Las hemorragias son otro efecto de cuidado, y se debe actuar de inmediato, más si se trata de las hemorragias cerebrales.

Figura 5. Triángulo Profiláctico



Nota: Tomado de Oldenburg (2019)

De acuerdo con la tabla 28, donde se explican las estrategias de tratamientos óptimas para la hemofilia con logros y limitaciones de los regímenes profilácticos de la actualidad, según esto, el régimen de tratamiento profiláctico tiene 3 determinantes principales:

1. Los recursos dados tienen disponibilidad de concentrado, para apuntar a un determinado nivel mínimo de intervalos o sustituciones que van a reflejar un costo.
2. El desencadenante de sangrado, donde se comprende actividad física, va a tener presencia de artropatía y sinovitis crónica.
3. El número de hemorragias, en especial las articulares, es aceptable.

Estos 3 determinantes van a formar el triángulo donde, si se cambia uno, los otros dos se deben ajustar; además, se requiere cero hemorragias y que se mantenga una actividad física normal; al administrar dos sustituciones de dosis bajas por semana se va a tener un cierto número de las mismas y limitadas actividades físicas.

Por lo tanto, alguna de las recomendaciones de países europeos es iniciar la profilaxis a edades tempranas; se debe preparar con un régimen semanal, para evitar el uso del dispositivo acceso venoso central, y poder utilizar presentaciones clínicas diferentes, optimizando la terapia para reducir la formación de inhibidores.

Se puede explicar el régimen que se administró a dosis bajas de factor VIII con ausencia de hemorragias; la empresa Baxter comenzó un desafío inmunológico de profilaxis temprana EPIC; este estudio se detuvo, ya que, al incluir 19 pacientes, se dio la incidencia de inhibidores, y se detuvo por una adhesión al protocolo, y que se debía mantener un entorno multicéntrico.

Los regímenes que existen en la actualidad son eficientes, pero no van a impedir la artropatía articular, ya que esta va a depender del número de hemorragias por año en cada paciente; esto explica que los pacientes tratados bajo demanda experimentan 20 a 50 hemorragias por año, y aun así desarrollan artropatía articular. Los pacientes que son tratados profilácticamente permanecen libres de enfermedad por 1 o 2 décadas; en este estudio se compara el inicio de la artropatía articular en tratamiento con demanda baja versus un tratamiento profiláctico en niños pequeños; esto permite mantener una observación de 4 años, donde el 45% desarrolló una nueva artropatía articular, con un 7% de comparación, donde se demuestra que la profilaxis protege de la enfermedad articular en un periodo de 4 años. Sin embargo, la enfermedad ocurre en este tiempo, lo que quiere decir es que de la edad de 30 a 40 años, la mayoría de pacientes con hemofilia sufrirá alguna artropatía articular.

Por lo tanto, se puede explicar la importancia de profilaxis en pacientes adultos, y para esto van a existir dos grupos: los primeros son los que iniciaron profilaxis primaria o secundaria muy temprano, y mantienen una buena salud articular adulta; esto demuestra que los pacientes con hemofilia, al mantener una profilaxis continua, van a presentar una función articular conservada y muy leve a la edad de 30 a 40 años.

El segundo grupo es de pacientes adultos con hemofilia, que ya presentan una artropatía articular avanzada y con una etapa terciaria de régimen profiláctico. Realmente no hay estudios que demuestren una reducción de hemorragias totales; una encuesta, que se realizó en Europa, examinó el uso de profilaxis en personas de 20 a 35 años con hemofilia severa, y aparecieron hemorragias importantes, lo que lleva a que la terapia a demanda demostró protección y, con ello mayor movilidad, pero las articulaciones más afectadas fueron las de tobillos.

Se reportaron también niños con múltiples episodios de hemartrosis que permanecen libres de daño articular; además, se reporta ausencia de hemorragias o con respuesta inflamatoria, y mayor dosis de factor es necesaria para prevenir aparición de enfermedad articular.

Por lo tanto, se crean nuevos concentrados de factor y medicamentos que se basan en tecnologías con vidas medias mejoradas, y administración con ruta alternativa, que van a estar disponibles. Los avances en FVIII son moderados, y la vida media de extensión se va a limitar de 15 a 18 horas; los perfiles farmacocinéticos van a ser individualizados y mantienen niveles mínimos con menos infusiones, y este producto tiene un potencial de eliminar hemorragias por inyecciones subcutáneas semanales de un anticuerpo específico.

Además, se encuentra que, de los pacientes con hemofilia A, el 80% de estos desarrolla mutaciones nulas sin síntesis endógena, y los de hemofilia B muestran alrededor del 20% al 30%, que se asocia con pequeñas cantidades de plasma endógeno. Se obtiene que, en 582 pacientes con hemofilia A grave y 76 con B, no se encuentra una edad para los primeros sangrados; es por esto que el tratamiento profiláctico tiene criterios y va a ser seguro para la profilaxis en hemofilia B, y en la hemofilia A la vida media es más larga con FIX.

Con respecto a la tabla 28, se explica que se va a dar un manejo óptimo de los pacientes con hemofilia; estas intervenciones van a ir dirigidas a reducir las complicaciones y su tratamiento de manera primordial; al mismo tiempo, se debe mantener una salud de rutina, y la atención integral es fundamental para disminuir los riesgos para la salud; el más complicado de estos es el trastorno hemorrágico; además, la atención integrada se debe realizar tan pronto

como se tenga el diagnóstico de hemofilia; en esto se van a incluir decisiones sobre el uso de profilaxis de factores, métodos para minimizar el riesgo de sangrado, modificaciones en la rutina de atención integral y asesoramiento sobre cuestiones psicosociales y la herencia de enfermedades; la educación sobre la enfermedad es importante para las familias, en especial las que tienen un recién nacido ya diagnosticado.

Existen centros de atención para tratamientos de hemofilia en diferentes partes del mundo; estos servicios integrales brindan una serie de servicios, que incluyen pruebas para detectar infecciones virales, que son transmitidas por sangre y acceso a terapias apropiadas; este equipo multidisciplinario va a observar si hay enfermedades crónicas, su manejo y asesoramiento, para reducir los riesgos y educación continua en pacientes. Se explica el manejo de terapia en el hogar. En el estudio se presenta la explicación de diferentes cuidados que se deben tener en la enfermedad de la hemofilia, como los son las siguientes:

- Cuidado del recién nacido con hemofilia y tiene antecedentes familiares conocidos, como el caso de una mujer portadora conocida, se requiere planificación multidisciplinaria para abordar la maternidad y riesgo de sangrado fetal, método de parto, y evitar intervenciones, como muestreo venoso fetal y parto vaginal operativo, como por ejemplo el uso de fórceps, extracción al vacío. El uso de vitamina K y la prueba de talón para detección en neonatales estándar deben realizarse por personal experimentado. Los procedimientos invasivos, como una circuncisión, deben diferir para cualquier varón nacido con hemofilia, que sea portador o con sangrado inexplicable.
- Las pruebas de diagnóstico, para determinar el nivel de factor relevante FVIII para hemofilia A, o FIX para hemofilia B, se realizan con sangre de cordón umbilical o una muestra venosa, en comparación con la edad apropiada y los controles normales; el antígeno del factor von Willebrand también es requerido, además del nivel de factor VIII, ya que esta enfermedad es un diagnóstico diferencial.
- La vacunación apropiada para la edad de las personas con hemofilia debe presentar modificaciones, para reducir el riesgo de sangrado; esto va a incluir el uso de aguja de menor calibre y aplicación de presión y hielo en el sitio, por 3 a 5 minutos, después de la inyección.
- El cuidado dental: la higiene oral es esencial para estos pacientes, y así prevenir las enfermedades asociadas a encías y dientes, que aumentan el riesgo de sangrado. Se recomienda intervención dental infantil temprana, y garantizar la fluoración del agua en

el hogar; un ejemplo es de la lesión del frenillo como causa de sangrado en niños pequeños, en la cual se discute el manejo de los procedimientos dentales por separado.

- Ejercicio y participación atlética: se debe realizar un ejercicio apropiado diario de rutina. Los beneficios de esto son mantener un peso saludable, la reducción de riesgo cardiovascular y efectos positivos de fuerza, flexibilidad, equilibrio y densidad ósea; todo esto es positivo para reducir el estrés en las articulaciones; los pacientes con esta condición son vulnerables a pérdida de acondicionamiento físico, densidad ósea reducida y aumento de peso excesivo; esto se debe realizar desde temprano, para apoyar hábitos y salud positivos para toda la vida. Se recomienda natación, caminata, golf, tenis, ciclismo, tiro con arco y tenis de mesa.
- Si los pacientes van de viaje, se debe planificar correctamente, independientemente del nivel de gravedad; como mínimo debe tenerse una terapia de reemplazo hemostático con el paciente durante el viaje, y conocer un centro de tratamiento en hemofilia disponible a lo largo de la ruta que va a realizar el paciente; se debe contar con una nota donde se especifique toda la enfermedad; además, en este artículo se aplica la información de uso de un brazalete de alerta médica, donde se expone la patología del paciente.
- Los medicamentos que se deben evitar son los que aumentan el riesgo de sangrado, incluidos anticoagulantes; la aspirina y otros AINE se deben evitar en estos pacientes. Se debe tratar un dolor con medidas locales como compresas frías, inmovilización, acetaminofén o codeína. La prevención de enfermedades cardiovasculares debe centrarse en la dieta, ejercicio, evitar el fumado y control de hipertensión e hipercolesterolemia. Los antitrombóticos están asociados a mayor riesgo de sangrado en pacientes con hemofilia; su uso debe ser nada más en un tratamiento integral de hemofilia central. Algunos pacientes que necesitan para tratar la artropatía utilizan inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2).
- Los procesos invasivos, en personas con hemofilia que se someten a cirugía selectiva, deben contar con cirujano, anestesiólogo, hematólogo y medicina de laboratorio y transfusión; se deben dar con un tiempo suficiente para permitir un curso quirúrgico suave en los niveles de factor, que puedan ser monitoreados, y terapia de reemplazo administrada a tiempo. El horario de administración de factor y niveles apropiados dependen de los pacientes en quienes se realiza el proceso, y hay algunos de ellos en los

que se utilizan productos distintos al factor de coagulación DDAVP para la hemofilia A leve.

De acuerdo con la tabla 28, se da el uso de desmopresina DDAVP, que es un análogo sintético de la vasopresina (hormona antidiurética), que promueve la liberación de factor VIII y su proteína transportadora de factor de von Willebrand. En las personas con hemofilia A, el factor VIII tiene un nivel de efectividad entre 5 y 40%; se puede administrar una dosis de prueba de DDAVP para determinar si es eficaz en un individuo, y así utilizarse para elevar el nivel de factor VIII en el contexto de sangrado leve o procedimientos invasivos menores. Se debe realizar todo este proceso una semana antes, porque puede producirse taquifilaxia.

Tabla 29. Vía de administración y dosificación de factor VIII post-desmopresina

Vía de administración	Dosis usual
Intravenosa	0.3 mcg/kg. Se debe diluir en 50 ml de solución salina normal y se infunde durante 20 a 30 minutos; se debe medir el post DDAVP y el nivel de factor VIII por 60 minutos después de administración; dosis máxima 20 mcg. Se debe usar esta dosis como recomendada, ya que preocupa la toxicidad.
Subcutánea	0.3 mcg/kg. Dosis máxima 20 mcg.
Intranasal	1.5 mg/ml. Se utiliza de la siguiente manera: un spray en cada fosa nasal 150mcg para un peso menor a 50 kg y dos sprays para pacientes con un peso mayor de 50 kg, y obtener el resultado 90 minutos después de administración.

Nota: Tomado de Host & Shapiro (2019).

Un ejemplo de esto se puede explicar de la siguiente manera: en una revisión de dosis de prueba DDAVP administrada IV en niños con hemofilia A leve, en una institución, 29 de ellos, que equivale al 47%, tuvieron un aumento en el nivel de factor VIII una hora después de administrada la primera dosis. La probabilidad de respuesta fue mayor en aquellos con niveles

de referencia más altos y edad creciente, que en otros 7 niños, quienes no tuvieron una respuesta inicial, y se reexaminan 5 años después, como respuesta para realizar la prueba.

El segundo ejemplo es un estudio de 22 individuos (11 con hemofilia A y 11 con enfermedad de von Willebrand), que tiene documentada DDAVP intravenosa a los 60 minutos, y se analizan para la respuesta intranasal. A los 90 minutos, todos los pacientes con hemofilia A tienen un aumento en los niveles de factor VIII. La DDAVP intravenosa aumentó en el 62%, pero de 9 a 11 tuvieron un nivel de factor VIII por encima del 20%, que es lo mínimo a nivel hemostático.

De acuerdo con este estudio, la DDAVP se utiliza solo en cirugías menores o en procedimientos invasivos menores en personas con hemofilia leve tipo A, ya que una hemorragia grave y mortal debe tratarse con infusión de factor, porque la respuesta con DDAVP no va a ser inmediata, y en los niveles de factor VIII, para una hemostasia óptima en individuos con hemofilia A moderada a severa, es poca la probabilidad que obtengan beneficios de desmopresina para aumentar el nivel de factor VIII, y no sería suficiente para la hemostasia; se debe tener en cuenta que para la hemofilia B no se puede utilizar DDAVP, ya que el factor IX no está presente en los grupos de almacenamiento.

Tabla 30. Tipos de profilaxis para pacientes con hemofilia A o B

Tipo de tratamiento	Definición
Episódico (baja demanda) tratamiento.	Factor de reemplazo en el momento del sangrado.
Continuo (regular) profilaxis.	Factor de reemplazo administrado para prevenir el sangrado durante al menos 45 a 52 semanas (85%) de un año.
Profilaxis primaria.	Esta comenzó antes de los 3 años y antes de la segunda hemorragia articular grande.
Profilaxis secundaria.	Comenzó después de 2 o más hemorragias articulares grandes, pero antes del inicio de artropatía crónica.
Profilaxis terciaria.	Comenzó después del inicio de la artropatía, para evitar daños mayores.

Intermitente (periódico) profilaxis.	Es un factor de reemplazo para prevenir sangrados cortos, en periodos de tiempo como durante y después de cirugía.
--------------------------------------	--

Nota: Tomado de Hosts & Shapiro (2019).

Se puede explicar que muchas personas, para quienes las profilaxis son apropiadas, pueden no tener acceso a infusiones del factor, debido al alto costo y falta de recursos. En el 2016, un estudio en la India con pacientes en deficiencia de factor VIII encontró que la profilaxis a 10 unidades/kg dos veces por semana fue rentable, y redujo la hemorragia en articulaciones y ausentismo escolar.

Se tiene el desarrollo de inhibidores con la capacidad de tratar la hemostasia y el sangrado; se encuentra que se desarrolla más en deficiencia severa, y también en hemofilia A es común con respecto a B. La vida media de estos productos de factor recombinante es importante, ya que tiene la ventaja de disminuir el intervalo de dosificación, mientras se mantienen niveles adecuados del factor, en especial el factor IX.

Son bastante costosos en relación con derivados de plasma; con frecuencia se utilizan en niños y personas con deficiencia de este factor; lo que se quiere es reducir la profilaxis, ya que, al iniciar a una edad joven la dosificación, se programa para mantener los niveles sostenidos de factor, y esta debe estar equilibrada con los riesgos y la carga de terapia por vía intravenosa, lo cual implica la necesidad de un acceso por vía central, y se debe utilizar con riesgos de infección y trombosis.

Una ventaja es el inicio de profilaxis a temprana edad, de aproximadamente un año, ya que se mantiene la movilidad articular normal. En un estudio realizado en el 2002, con 76 participantes, se observa la profilaxis a diferentes edades, y seguidos por dos décadas, el riesgo de daño articular aumentó en un 8% cada año, después de sangrado articular.

Tabla 31. Productos seleccionados de factor VIII que están disponibles para hemofilia A

Nombre producto	Vida media en horas	Características
Producto estándar semivida		
Advate	9 a 12	Recombinante
Kogenate FS	11 a 15	Recombinante
Hemofil M	15	Derivado de plasma

Koate	16	Derivado de plasma
Kovaltry	12 a 14	Recombinante
Novoeighth	8 a 12	Recombinante
Nuwiq	12 a 17	Recombinante
Recombinante	15 solamente	adultos Recombinante
Xyntha	8 a 11	Recombinante
Producto de mayor duración		
Adynovate	13 a 16	Recombinante, PEGilado
Afstyla	10 a 14	Recombinante, cadena simple
Eloctate	13 a 20	Recombinante, FC fusión

Nota: Tomado de Hosts & Shapiro (2019).

Tabla 32. Productos seleccionados de factor IX disponibles para pacientes con hemofilia B

Nombre producto	Vida media en horas	Características
Producto estándar semivida		
Alphanine SD	18 adultos	Derivado de plasma
Benefix	16 a 19	Recombinante
Ixinity	24 (12 años y mayores)	Recombinante
Mononine	23 adultos	Derivado de plasma
Rixubis	23 a 26	Recombinante
Producto de mayor duración		
Alprolix	54 a 90	Recombinantes FC fusión
Idelvion	104 adultos	Recombinante fusión de albumina

Nota: Tomado de Hosts & Shapiro (2019).

Estos indican la cantidad de vida media de cada producto, tanto para la hemofilia A como para la B, el reemplazo de factor VIII, derivados de plasma y recombinantes. Además,

hay un anticuerpo monoclonal, el cual es Emicizumab, que se va a unir a factor IX a y a factor X, donde se va a sustituir el factor VIII y la hemostasia; se demuestra que Emicizumab mejora la eficacia y va a reducir los efectos adversos, en comparación con productos de factor VIII; es una opción importante para las personas con hemofilia que se van a ver beneficiadas; la falta de seguro es un factor de barrera en los pacientes, ya que tiene un costo elevado.

Los productos que están disponibles en el mercado se van a caracterizar por la generación, y se producen por adición o exposición a proteínas de animales, humanas y un producto final:

- Primera generación: se producen a partir de cultivo celular sobrenadante de líneas celulares animales transfectadas; se han expuesto a albúmina bovina o humana como estabilizador o un riesgo de exposición viral. Ejemplos: recombinantes.
- Segunda generación: se producen por sobrenadante de cultivo celular de líneas celulares de animales infectados, pero contienen albúmina en su preparación. Ejemplos: kogenate FS, Refacto.
- Tercera generación: se producen en líneas celulares animales; no tienen proteína humana o animal añadida, y los pasos de inactivación viral también son usados. Ejemplos: Advate, Kovaltry, Novoeight, Xyntha.
- Cuarta generación: se producen las líneas celulares humanas; no tienen proteínas humana o animal añadida. En principio, la producción en una línea celular humana podría hacer que la proteína sea más similar a factor VIII endógeno.

La atención médica integral es crucial para las personas con hemofilia, ya que se van a minimizar los otros riesgos para la salud. Se podría afirmar que la terapia de profilaxis es efectiva para reducir los sangrados y complicaciones a largo plazo en estos pacientes. Siempre los costos elevados serán un factor de importancia.

Con respecto a la tabla 30, la profilaxis en niños con hemofilia grave va a prevenir las hemorragias que va a poner en riesgo su vida, donde se presenta enfermedad articular crónica; la discapacidad que se asocia a las anteriores, y la necesidad de una intervención a nivel quirúrgico, contribuyen a mejorar la salud y bienestar de PCH (personas con hemofilia). Es importante el inicio, a temprana edad, de profilaxis primaria, porque se va a asociar con una disminución de desarrollo de inhibidores. Mientras esta profilaxis sea con derivados de plasma, siempre debe iniciarla un médico hematólogo o un doctor que acredite su entrenamiento para este fin. Se debe mantener por más de 46 semanas al año, y mantenerse en un grupo activo de

seguimiento, para que se brinde un abordaje integral y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Todo este abordaje debe estar conformado por un médico hematólogo, médico acreditado para manejo de PCH y, al tener un diagnóstico, iniciar con el tratamiento asignado. Ya luego de estar diagnosticado, se debe contar con cirujano, ortopedista, médico fisiatra, técnico en fisioterapia, odontólogo, enfermera, trabajo social y psicólogo. Se debe tener en cuenta que la profilaxis secundaria es más costosa; se debe realizar a corto o largo plazo; los pacientes con artropatía de larga evolución y discapacidad se benefician con este tipo de tratamiento; un periodo prolongado sin hemorragias recurrentes puede mejorar la calidad de vida, el movimiento y la musculatura, lo que va permitir que estos pacientes se sometan a fisioterapia más intensiva. Esta va a disminuir el número de episodios hemorrágicos en articulaciones y sistema nervioso central, pero no reversa el daño ya existente. Otro criterio de abordaje es la frecuencia de hemartrosis en PCH, pero no va a prevenir la artropatía hemofílica.

Se debe mantener un acceso venoso en pacientes con profilaxis; la disponibilidad de esta es esencial para mantener un régimen de purificación con infusiones regulares y tiempo prolongado, De acuerdo con el estudio, las venas periféricas son la mejor opción; ya en niños muy pequeños no son una opción, y se adaptan al uso de dispositivos de acceso venoso central y, así, garantizan la terapia.

Los factores más relevantes que se deben tener en cuenta, como edad del niño, cumplimiento del cuidador y régimen de tratamiento prescrito y la frecuencia de la infusión, lo que quieren es poder tratar al paciente con hemofilia de manera individual, y esto se realiza de acuerdo con el patrón de sangrado, estado de articulaciones, nivel y tiempo de actividad física que realiza el factor de coagulación deficiente, y su capacidad de adherirse a un protocolo. Los regímenes de profilaxis deben ser flexibles, para poder cambiar con el tiempo, a medida que cambien las circunstancias.

Categoría N°2: Determinar los riesgos y costos asociados de hemoderivados como terapia coadyuvante en el tratamiento de hemofilia.

Para determinar estos riesgos y costos, se debe reconocer si son viables estos fármacos para uso en la enfermedad de hemofilia en el país y fuera de este, y de ahí reconocer su sostenibilidad en la salud de la población con hemofilia.

Al iniciar la entrevista se buscaba ver el conocimiento de estos profesionales sobre el tratamiento utilizado para tratar la enfermedad de hemofilia; además, la documentación de

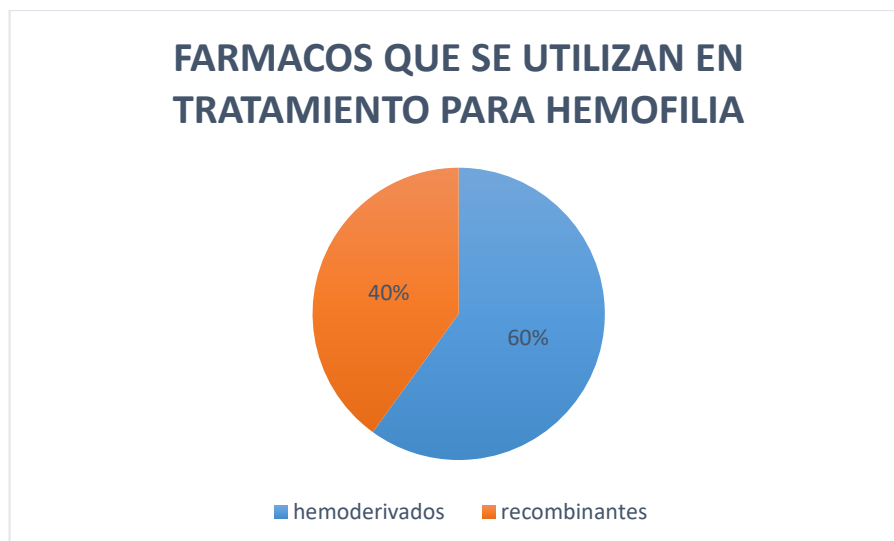
pacientes con la enfermedad y cuáles son tratados con más frecuencia en los centros de trabajo en los que ellos están ubicados.

La primera pregunta se planteó de la siguiente manera: ¿Qué tipo de fármacos utilizan en el tratamiento contra la hemofilia? Se les brindaron dos opciones a las personas entrevistadas:

- a. Tratamientos hemoderivados.
- b. Tratamientos recombinantes.

De las tres personas entrevistadas, dos conocían ambos tratamientos, y una persona solo mencionó un tratamiento que se conocía y es de hemoderivados. Se puede observar en el siguiente gráfico:

Figura 6. Tipos de fármacos utilizados para tratamiento de la hemofilia



Nota: Elaboración propia.

El 60% de las tres personas entrevistadas conoce de los tratamientos hemoderivados, y que se derivan de plasma sanguíneo, donde deben someterse las personas que son donantes a varios estudios para lograr ser unas personas aspirantes, quienes no deben tener tatuajes, pasar por pruebas de VIH, que no tengan hepatitis A, B o C; se debe consultar al paciente que no haya viajado a Europa, más que todo a países como Inglaterra o Francia, porque en estos países sí se consume carne de vacas, y tienen el riesgo de crear priones; esta ya sería una sangre dañada, donde en el ARN se puede dar en algún periodo la duplicación de algún virus.

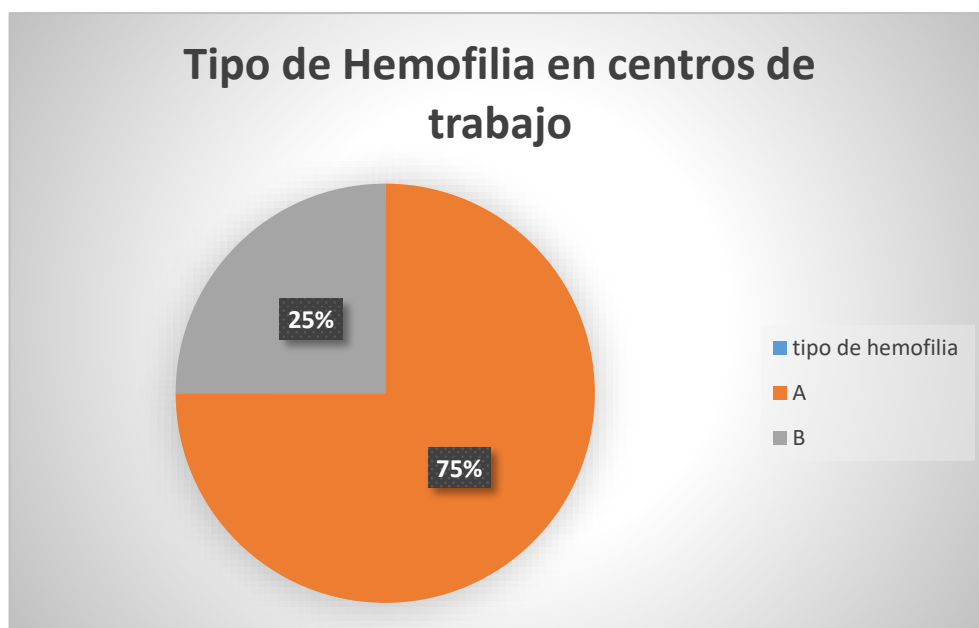
En el 40% de las tres personas entrevistadas sí los conocían dos de ellas, pero la enfermera del Hospital México le explicó, a la autora, que sí lo conocía, pero ellos, más que

todo, lo utilizaban cuando los pacientes crean inhibidores, se coloca el factor VII activado, pero cuando ya el paciente está estable, se pasa de nuevo a FVIII, ya de por vida, mientras no vuelva a presentar los inhibidores.

De acuerdo con la segunda pregunta, donde se plantea la cantidad de pacientes con hemofilia, que se encuentran documentados en el país, se puede explicar de la siguiente manera: son más de 200 personas las documentadas en Costa Rica; de acuerdo con la licenciada Miriam Sandoval hay 216 pacientes, y de estos son 20 niños los atendidos en el Hospital de Niños, que está iniciando la clínica de hemofilia ahí, para brindar ayuda más personalizada a estos pacientes.

Con respecto a la pregunta 3, donde se consulta cuál tipo de hemofilia es más común en los centros de trabajo, se abordó de la siguiente manera:

Figura 7. Tipos de hemofilia tratada en los centros de trabajo con más frecuencia



Nota: Elaboración propia.

Se puede observar que la que se observa con mayor frecuencia es la hemofilia A, porque la incidencia va a estar documentada de este modo: de 1 en 10000 personas tienen hemofilia A y de 1 en 30000-40000 personas tienen hemofilia B.

Tabla 33. Opinión de las profesionales acerca de las complicaciones observadas en función del tratamiento utilizado

Profesional	Respuesta
Lic. Miriam Sandoval	<i>“Las principales complicaciones que se observan es reacciones alérgicas, prurito, náuseas, dificultad respiratoria; esto se debe más que todo a la marca.”</i>
Dra. Viviana Vargas	<i>“Los hemoderivados tienen riesgo de infección por patógenos; los concentrados de menor pureza pueden provocar reacciones alérgicas; los productos que contengan factores de coagulación activados pueden generar un [sic] predisposición al tromboembolismo (trombosis o coagulación intravascular diseminada). Algunos factores de coagulación no pueden ser utilizados concomitante con medicamentos que se sabe tienen potencial trombogénico, como los agentes antifibrinolíticos. Y desarrollo de inhibidores.”</i>
Dr. José Ángel Beltrán	<i>“De acuerdo a la dosis pueden producir hipercoagulación, hay pacientes que son alérgicos a los excipientes y se produce prurito, si se presenta una mala colocación del medicamento no como vía endovenosa sino se coloca trasdérmica [sic] se puede generar un edema; la velocidad de infusión del medicamento debe ser colocado correctamente para evitar taquicardia, problemas respiratorios y ansiedad y en algunos pacientes estado de shock.”</i>

Nota: Elaboración propia.

De acuerdo con las complicaciones indicadas por los expertos, se llega a aceptar que los inconvenientes, o efectos adversos encontrados en las personas entrevistadas, se pueden explicar con base en la licenciada Miriam Sandoval, que estas se presentan dependiendo de las

marcas utilizadas en la Caja Costarricense de Seguro Social, donde se han presentado las complicaciones, pero por utilizar un producto de más bajo costo, entonces los pacientes recurren a ella, a informar sobre la situación presentada, y las reacciones adversas que presentan cuando hay cambio de marca o medicamento, que no se habían aplicado en otras ocasiones. Es por esa razón que, en algunos casos, no informan sobre procesos dentales que se van a realizar, porque ya tuvieron una mala experiencia, con aplicación de un medicamento, en el caso de pacientes con hemofilia leve, y luego llegan a tener más riesgos, donde son pacientes de riesgo mínimo.

Por otra parte, la Dra. Viviana Vargas explica la importancia de que estos fármacos presenten una alta pureza para evitar las reacciones alérgicas; además, el uso de fármacos que se encuentran contraindicados, cuando se aplican las proteínas que están presentes en estos factores, genera un problema de predisposición a desarrollar otras enfermedades, y con esto la formación de trombos; además, el uso de AINES también debe ser monitoreado, para evitar un efecto adverso de cuidado, ya que solo se pueden utilizar los COX-2. También, el desarrollo de inhibidores es un factor de cuidado, ya que, si se desarrollan estos, van a atacar a la proteína, y no se va a dar el proceso de coagulación que se necesita.

El Dr. José Ángel Beltrán indica la importancia de colocar adecuadamente el medicamento, pues puede generar un problema de salud grave, como la taquicardia; por eso debe ser un personal capacitado para este fin; también puede generar un estado de shock, que no pasa en todos los pacientes, pero sí en algunos que son más sensibles que otros.

Lo mencionado anteriormente, por estos especialistas en salud, va a ser respaldado por el estudio de Hosts & Shapiro (2019), donde explican los eventos adversos que se producen si se aplica de manera inadecuada el medicamento, y que provoca estos problemas previamente mencionados, siendo de mayor importancia la taquicardia, el estado de shock y problemas de ansiedad, ya que se van a necesitar más medicamentos para abordar las diferentes patologías asociadas al mal uso de fármacos.

Además, lo indicado por el Dr. José Ángel Beltrán, sobre el uso de medicamentos en la analgesia de la artropatía, se va ver apoyado por el artículo de (Martínez et al. (2018), ya que se aplica el conocimiento de uso solo de COX-2, acetaminofén con codeína, tramal y morfina, para evitar otras alteraciones que pueden provocar los COX-1.

Tabla 34. Opción de tratamiento para la hemofilia

Profesional	Respuesta
Lic. Miriam Sandoval	<i>“Las opciones de tratamiento avanzado para la hemofilia es Emicizumab que es un monoclonal que se utiliza en un paciente en el Hospital de Niños; este se aplica una vez por semana y vía subcutánea, ya que este paciente empezó a generar inhibidores.”</i>
Dra. Viviana Vargas	<i>“Lo más reciente en Costa Rica es el tratamiento con Emicizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado modificado inmunoglobulina G4, que es producido del ADN recombinante en células mamíferas de ovario de hámster chino.”</i>
Dr. José Ángel Beltrán	<i>“Las opciones son factor VIII recombinantes de vida media extendida; además existen estudios genéticos que se pueden colocar a nivel hepático; el Emicizumab es un anticuerpo monoclonal y se utiliza como profilaxis.”</i>

Nota: Elaboración propia.

Los tres profesionales en Salud indican de los tratamientos más avanzados utilizados para abordaje de hemofilia es el Emicizumab, pero hay que tener en cuenta que este medicamento no es un sustituto, sino que va ser de reposición, como un puente que va a ayudar a colocar la proteína del factor VIII, donde no se va a tener en el momento que se presenta la cascada de coagulación.

Además, el Dr. José Beltrán explica que: *“estos estudios genéticos al colocarse a nivel hepático van a activar al hepatocito y en esta parte se va a colocar el núcleo y empieza a realizarse la síntesis de FVIII o la proteína como tal.”*

Tabla 35. Opinión de los profesionales sobre la efectividad de los tratamientos alternativos contra la hemofilia

Profesional	Respuesta
Lic. Miriam Sandoval	<p><i>“El uso de monoclonales está en pañales y en proceso de estudios para poderlo brindar a la población con hemofilia. Se realizan estudios con genoma en otros países y son de larga duración, y lo que quieren es buscar la molécula específica y presentar una duración de aplicación”.</i></p>
Dra. Viviana Vargas	<p><i>“Los tratamientos alternativos son coadyuvantes al tratamiento farmacológico, pero no sustituyen el uso del concentrado de factor para elevar convenientemente el nivel de factor del paciente. Las recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, es detener el sangrado lo antes posible. Las hemorragias agudas deben tratarse cuanto antes, preferentemente dentro de las 2 horas de haberse producido. La técnica de protección (con entablillado) reposo, hielo, compresión, y elevación puede emplearse como tratamiento coadyuvante para las hemorragias musculares y articulares; tales coadyuvantes podrían disminuir la cantidad de productos de tratamientos requeridos.”</i></p>
Dr. José Ángel Beltrán	<p><i>“Se debe reponer rápido el factor para que el paciente no se desangre, el Emicizumab que sirve de reposición y la inmunotolerancia como el factor de von</i></p>

	<i>Willebrand que se puede utilizar en dosis altas y así erradicar al inhibidor.”</i>
--	---

Nota: Elaboración propia.

De acuerdo con las entrevistas, la Federación Mundial de Hemofilia debe tratar hemorragias lo más pronto posible, al cabo de dos horas, para evitar una complicación mayor en los pacientes. Las técnicas para aplicar, de acuerdo con una inflamación y la aplicación de bolsas de hielo, compresión y reposo son útiles, pero lo que se debe tener en cuenta es que no son sustitutos del factor como tal.

Además, el uso de productos con principio activo de factor VIII, y la variedad que existen de los mismos, hace que se produzcan inhibidores en el tratamiento a pacientes con hemofilia A, y para derivados de plasma y los recombinantes. De estos inhibidores, al ser producidos por el cuerpo, es la reacción más común al factor VIII, en especial los pacientes que reciben tratamiento por primera vez, y van a bloquear su efecto terapéutico, causando una pérdida de control de la hemorragia; es por esta razón que el Dr. Beltrán explica del uso de factor de von Willebrand y que, al aplicar este, se puede disminuir o eliminar el inhibidor. En Costa Rica no se cuenta con este factor de von Willebrand, sino que solo se cuenta con factor VIII derivado de plasma humano, y es el caso donde explica la licenciada Miriam Sandoval, cuando el paciente presenta inhibidores se utiliza Feiba o FVII, y al regularse o reducir los inhibidores, se cambia a FVIII para inmunotolerancia.

Tabla 36. Opinión de los profesionales del conocimiento de tratamientos recombinantes para la hemofilia

Profesional	Respuesta
Lic. Miriam Sandoval	<i>“En el país solo se utiliza factor VII para emergencias de inhibidores y para pacientes que utilizan monoclonales para eliminar los inhibidores.”</i>
Dra. Viviana Vargas	<i>“Actualmente en Costa Rica solo existe el Factor de coagulación VII recombinante activado, Eptacog alfa activado.”</i>
Dr. José Ángel Beltrán	<i>“Existen 4 tipos de medicamentos de primera, segunda, tercera y cuarta</i>

	<i>generación, y han ido modificando su vida media para hacerla más larga, y estos se realizaban con plasma humano como el uso de la albúmina, ahora se trata de hacer uso en otras células como de caballo, hámster, etc.”</i>
--	---

Nota: Elaboración propia.

Con respecto al uso de terapia recombinante, se va a buscar tener en el país los tratamientos más novedosos, como opción para que estos mantengan una vida media más larga, y se puedan aplicar una vez cada dos semanas o hasta una vez al mes; se utilizan solamente cuando se quiere reducir los inhibidores en un individuo; el de uso más actual en el país es Eptacog alfa activado o Novoseven que, como lo indican el Dr. Beltrán y la Dra. Viviana Vargas, se producen en las células de riñón de crías de hámster, por medio de tecnología de ADN recombinante, y son utilizados para control de hemorragias en cirugía o algún proceso invasivo.

Esto es comparado por Gamboa & Murillo (2009), quienes indican que los fármacos recombinantes son provenientes de tecnología recombinante o por medio de genes que van a codificar proteínas biológicas activas en procariotas o eucariotas; el uso de estas proteínas terapéuticas en el tratamiento de enfermedades crónicas o deficiencias que son heredadas, se van a producir a partir de sistemas heterólogos *in vitro* mediante una tecnología de ADN recombinante; en la actualidad se producen nuevos y mejores sistemas de expresión, se implementan nuevos plásmidos, se adicionan elementos genéticos del gen adicional y se optimizan los codones.

Además, se debe analizar el costo que estos fármacos van a presentar en la sociedad, y la manera en que se pueden dar mejoras para la calidad de vida de los pacientes. Esto se plantea de la siguiente manera, mediante dos preguntas: la pregunta 6 indica que se mencionen los consejos para mejorar la calidad de vida de pacientes con hemofilia, donde los 3 profesionales entrevistados indican lo siguiente:

Tabla 37. Consejos de profesionales en Salud para mejorar la calidad de vida de pacientes con hemofilia

Profesional	Respuesta
-------------	-----------

Lic. Miriam Sandoval	<p><i>“Primero se debe brindar educación, enseñar primero a los cuidadores y luego a los pacientes sobre los procedimientos si esta aplicación se realiza intravenosa y es una terapia de uso domiciliario en pacientes graves y moderados esto les brinda libertad para que estos pacientes utilicen el medicamento en la casa y eviten faltar a clases o a sus trabajos, dependiendo de la edad del paciente y que sean personas productivas socialmente.”</i></p>
Dra. Viviana Vargas	<p><i>“De acuerdo a guías de la Federación Mundial de Hemofilia se va a brindar un programa de atención integral: es la mejor forma de atender las diversas necesidades de las personas con hemofilia y de su familia es la que darle el cuidado integral coordinado a cargo de una [sic] equipo multidisciplinario de profesionales de Salud. La salud articular se debe fomentar la práctica de actividades físicas y promover una condición física y un desarrollo neuromuscular normal, con énfasis en el fortalecimiento de los músculos, la coordinación, el estado físico en general, las funciones físicas, un peso saludable y la autoestima. Se recomienda evitar los deportes de alto contacto y de impacto alto. La salud dental: para estas personas con hemofilia es fundamental contar con una buena higiene oral con el fin de prevenir las enfermedades periodontales y las caries. El tratamiento profiláctico la profilaxis</i></p>

	<p><i>previene las hemorragias y la destrucción de las articulaciones y es el objetivo de los tratamientos destinados a preservar las funciones músculo-esqueléticas normales. El tratamiento domiciliar es una terapia en casa permite tener acceso inmediato al factor de coagulación y por lo tanto al tratamiento precoz y óptimo. Control del estado de salud y evaluación de los resultados mínimo cada 12 meses.”</i></p>
<p>Dr. José Ángel Beltrán</p>	<p><i>“La profilaxis es importante identificar o diagnosticar al primer año o a los 2 años ante cualquier problema de hemorragia articular y así evitar la hemartrosis a largo plazo y clasificar al paciente en leve, moderado y severo y lo importante es hacerlo lo más temprano posible.”</i></p>

Nota: Elaboración propia.

De acuerdo con la licenciada Miriam Sandoval, se debe brindar educación a los cuidadores de estos pacientes cuando son niños, y siguen su tratamiento ya en edad adulta, para que mantengan una adherencia adecuada al tratamiento, y que puedan mantener una vida completamente normal, aunque deban aplicarse cada semana el tratamiento. Es muy importante tener en cuenta que cuanto más temprano se diagnostique, va a ser menos el desarrollo de problemas articulares de gravedad a largo plazo.

Además, de acuerdo con la Dra. Viviana Vargas, donde explica los cuidados que se deben mantener, como lo indica la Federación Mundial de Hemofilia, se van a dar programas de atención integral, donde se brinde un cuidado integral con personal calificado, para brindarle al paciente toda la información necesaria, para que se puede ajustar a todos los protocolos y conocimientos sobre el tratamiento que va a utilizar. Se debe contar con especialistas

específicos, como lo son: especialistas en dolor crónico, odontólogos, genetista, hepatólogo, infectólogo, inmunólogo, ginecólogo/obstetra y consejero vocacional; se debe contar con protocolos de tratamiento escritos, con el fin de garantizar la continuidad de la atención, más allá de los cambios que se produzcan en el personal clínico.

Asimismo, este equipo debe contar con todos los recursos para ofrecer apoyo a los familiares y, de este modo, enfrentar los riesgos y problemas de la vida cotidiana, en especial lo que se refiere a hemorragias; se relaciona también con la escolaridad y el empleo, y tener otro hijo afectado por la enfermedad.

El Dr. Beltrán indica la importancia de dar terapia a edades tempranas más que en el primer año de vida, y se debe iniciar la terapia de profilaxis con derivados de plasma sanguíneo, ya que, como en países como Europa, donde los pacientes inician la terapia con recombinantes a temprana edad, se desarrollan más inhibidores, y esto es un problema a largo plazo en la edad adulta.

Otra variable a tener en cuenta es la de los costos asociados, y si el tratamiento se utiliza a nivel privado y público, donde los especialistas respondieron de la siguiente manera:

Tabla 38. Opinión de tratamiento contra la hemofilia a nivel privado y los costos que representan

Profesional	Respuesta
Lic. Miriam Sandoval	<i>“A nivel privado no se maneja el Ministerio de Salud no lo autoriza a nivel privado, el costo es alto, no está permitida su venta libre a no ser que en una clínica privada lo pueda comprar a la Caja pero es bastante difícil.</i>
Dra. Viviana Vargas	<i>“Los tratamientos farmacológicos para pacientes con hemofilia solo se encuentran a través de la Caja Costarricense del Seguro Social.”</i>
Dr. José Ángel Beltrán	<i>“No se autoriza a nivel privado y el costo es bastante elevado; todos los</i>

	<p><i>pacientes van al seguro social y en los únicos países donde se puede dar por medio de un seguro privado es Puerto Rico, Estados Unidos y Europa.”</i></p>
--	---

Nota: Elaboración propia.

Esto indica que los profesionales en salud entrevistados, explican que los costos de estos fármacos son costosos para la institución; es por eso que en el uso de estos fármacos en procedimientos quirúrgicos se deben tener a la mano, para la necesidad de cada paciente; un ejemplo de esto lo indica la licenciada Miriam Sandoval: un paciente se tuvo que practicar una cirugía de rodilla, donde el factor VIII se aplicaba primero cada dos horas y se aplicaba por cantidad de peso de cada paciente luego cada tres horas; luego cada 6 horas, hasta tener estabilizado al paciente; en esto se pueden consumir alrededor de 120 frascos, con un costo de aproximadamente 750 a 1000 dólares solo en un paciente y para un proceso mayor; en pacientes leves solo se aplica una dosis, como por ejemplo: para una extracción de muela.

Categoría N° 3: Evaluar los protocolos establecidos en la CCSS para el tratamiento de la hemofilia con referencia a los protocolos internacionales

Tabla 39. Se evalúan los protocolos nacionales e internacionales para el tratamiento de la hemofilia

Estudio	Protocolo	Disponibilidad de concentrados o hemoderivados	Cuidados
Conocimiento de los profesionales en enfermería sobre la normativa de trasfusión de hemocomponentes.	-El Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia sí cuenta con protocolo para aplicación de hemoderivados.	Se cuenta con concentrado de hematíes, concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado, crioprecipitados que contienen fibrinógeno y el factor VIII de sangre separado por congelación/descongelación.	El comité de hemovigilancia va a ser el encargado de registrar las consecuencias adversas de la transfusión de hemoderivados.
Cuidado de enfermería en la administración de hemoderivados.	No se cuenta con protocolo como tal en diferentes centros de salud en Colombia.	Los hemocomponentes con más frecuencia de uso en transfusión de sangre total, concentrados de glóbulos rojos, concentrado de plaquetario, plasma (plasma fresco congelado, crioprecipitados o factor antihemofílico).	Enfermería es el responsable de la administración de estos hemoderivados y componentes sanguíneos.
Importación de hemoderivados en Cuba. Necesidad de su regulación.	No se cuenta con protocolo como tal, pero existe la propuesta de un documento regulador, sobre pautas para la importación de estos productos y suministros en la población cubana.	Se tratan los pacientes con hemofilia con concentrados de factores de la coagulación de baja pureza (crioprecipitados) y plasma fresco congelado. Como no se producen a nivel nacional, se deben importar y, por esa razón, pasar por procesos de control de calidad.	Buscar la manera de regular el uso de hemoderivados en Cuba y la adquisición de ellos, para poder abastecer el sistema de salud del país.
Hemoterapia instrucciones básicas para banco de sangre y transfusión.	Sí existe protocolo, pero debe actualizarse con el fin de que su uso esté disponible para médicos, enfermeras, microbiólogos, en el Hospital de Niños.	Se cuenta con sangre total, glóbulos rojos, concentrados de plaquetas, plaquetas para aféresis, plasma fresco congelado y crioprecipitados para trastorno de coagulación y deficiencias de factores como hemofilia A FVIII y FXIII y von Willebrand.	Al obtener un documento actualizado, se cuenta con mayor seguridad, para la aplicación de estos productos y en los pacientes.

Estudio	Protocolo	Disponibilidad de concentrados o hemoderivados	Cuidados
Uso de hemocomponentes en la práctica médica e implicaciones legales.	Sí existe protocolo de uso de consentimiento informado, pero este debe estar actualizado de acuerdo con normativas de legislación del país.	Se utilizan los siguientes: glóbulos rojos, plasma fresco, crioprecipitados, concentrados plaquetarios y concentrados leucocitarios.	El paciente solo debe recibir concentrados de componentes sanguíneos necesarios para su vida diaria; es por esta razón que se debe mantener cuidado de acuerdo con las reacciones adversas que se presenten, y contar con personal calificado para su aplicación.

Nota: Elaboración propia.

De acuerdo con estos análisis, todos cuentan con un protocolo para poder aplicar los hemoderivados y los componentes sanguíneos en los centros de salud establecidos para este propósito, solo que cada uno tiene una normativa diferente, de acuerdo con cada hospital o cada país, como en el caso de Cuba, donde se utilizan sin restricción y no cuentan con medidas de seguridad previas para la aplicación de los mismos, y su importación; por esta razón, están creando nuevas leyes, donde se mantenga un cuidado de la aplicación de los mismos y lo que deberían hacer; en el caso de pacientes con hemofilia es aplicarse la norma de acuerdo con los protocolos ya establecidos por la Federación Mundial de Hemofilia (Hemophilia, 2008), donde se explican los cuidados que se deben mantener; se van a dividir de acuerdo con la severidad de la enfermedad y con esto poder aplicar a los pacientes la cantidad de hemoderivado que se necesiten para, con ello, disminuir los eventos adversos presentados, por aplicar más cantidad o una cantidad que no es necesaria de acuerdo con la edad del paciente, o algunas patologías que se presentan, acompañadas de una hemorragia en estos pacientes.

En la categoría 3 y, de acuerdo con los estudios analizados, se van a relacionar, por la autora, los protocolos que establece la CCSS para el tratamiento de la hemofilia, y esto conlleva al uso de transfusiones con hemocomponentes, a las que en varias ocasiones se les da un uso incorrecto.

De acuerdo con Vargas, Bermúdez & Calderón (2018), definen la sangre como una mezcla de diversas poblaciones celulares y proteínas plasmáticas en un medio acuoso, y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se va a definir transfusión como la transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto (donante) a otro que es un (receptor); por esto se sabe que es un riesgo, y que muchas veces el paciente no va a estar exento de tener reacciones adversas, y mejor aprovechamiento de recursos de los bancos de sangre.

Los aspectos legales que se deben tener en cuenta son: seguridad de los productos, consideraciones éticas y costo de las medidas de seguridad para el donador y la persona receptora de producto; los que tienen mayor participación de estos procesos son los profesionales en enfermería; por lo tanto, estos son los que deben tener una actualización activa, para garantizar todo el proceso de transfusión al usuario. El riesgo que se debe tener es de cero, y se debe vigilar que todo este proceso se dé sin ningún error.

Se debe conocer que en todas las instituciones se establezcan protocolos, como los que se utilizan internacionalmente, y se cree la tendencia a incrementar las medidas de seguridad de cada individuo que va a recibir una transfusión, o reciben un derivado; en estos casos se mantienen programas de evaluación sistémica, del nivel de conocimiento y el cumplimiento de los lineamientos institucionales, independientemente de cultura, desarrollo socioeconómico y nivel de salud, si no existiera.

Todos los profesionales deben conocer los componentes sanguíneos que están disponibles en el Banco de Sangre de su centro de salud, como concentrado de hematíes, leuco-reducidos, que provienen de una unidad de sangre total luego de ser fraccionada, concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado, crioprecipitados de fibrinógeno y el factor VIII de una unidad de sangre, separado con congelación/descongelación.

La administración de hemocomponentes, en la actualidad, es una terapia común que trata de optimizar la recuperación total o parcial de la salud de los usuarios; sin embargo, como

estos procesos traen consigo las complicaciones potenciales, que van desde reacciones alérgicas menores, hasta la adquisición de enfermedades infecciosas, o la muerte en algunos casos.

En algunos casos que ameritan una transfusión, pero se cuenta con el factor ya preparado a partir de derivado de plasma humano, y este producto ya pasó por todas las pruebas de calidad de regulación, se coloca el factor y no se realiza la transfusión al paciente, como en el caso de pacientes hemofílicos, que se podrían administrar los crioprecipitados, los derivados de plasma, ya para el médico es positivo que existan los factores de derivado de plasma, pero como medicamento como tal, y se coloca el factor que el paciente necesite.

En cuanto a garantizar la seguridad que va tener un receptor, se debe cumplir con las normativas, principios y actividades a lo largo del proceso de transfusión. Este proceso va a constar de 3 partes selección del donador, análisis de seguridad, preparación del producto y administración al receptor. Aunque se cuente con un grupo de hemovigilancia, estos procesos van a requerir análisis de calidad para ofrecer cuidados exentos de riesgos.

La OMS y la Organización Panamericana de Salud (OPS) mantienen guías relacionadas con seguridad de las transfusiones; estos son documentos regulatorios de esta práctica, que se relacionan con los estándares para los bancos de sangre.

El 39.5% confirma que sí reconoce la normativa institucional, pero un 33.06% afirma que conoce la normativa, pero de manera parcial, y un 27% no ha recibido la orientación adecuada correspondiente. Además, un 55.65% sí aplica el uso de consentimiento informado y el 75.6% señala que siempre lo utiliza, un 17.95% algunas veces, y el 6.41% nunca lo ha utilizado.

Esto indica que el comité de hemovigilancia es el encargado de registrar todas las consecuencias adversas de los tratamientos hemoderivados, y su objetivo es prevenir los efectos adversos y tomar medidas preventivas. De acuerdo con (Hemophilia, 2008) se debería seguir un protocolo como está indicado en estas guías, pero lo que sigue es una normativa institucional para la aplicación de estos procesos.

De acuerdo con la tabla 39, realizada en Colombia, y teniendo en cuenta el decreto 1571 de 1993, en el artículo 45, donde se menciona: *“La transfusión de sangre humana o de sus componentes o derivados con fines terapéuticos constituye un acto propio del ejercicio legal de la medicina, deberá hacerse bajo la responsabilidad de un médico en ejercicio legal de su profesión, quien vigilará al paciente durante el tiempo necesario para prestarle oportuna*

asistencia en caso que se produzcan reacciones que la requieran y cumpliendo las pruebas pre transfusionales a que se haya lugar exigidas por el Ministerio de Salud”. (Valderrama, Malpica & Franco, 2015).

A pesar de lo mencionado anteriormente, es imprescindible la función que debe desempeñar el personal de enfermería en la administración de hemoderivados para la vida de los pacientes; se deben conocer los hemocomponentes que con mayor frecuencia se utilizan en la transfusión, los cuales son: sangre total, concentrada de glóbulos rojos, concentrado plaquetario, plasma (plasma fresco congelado, crioprecipitados o factor antihemofílico).

Estos se encuentran indicados para deficiencia en factores de coagulación y sangrado, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia hepática, tratamiento para púrpura trombocitopenia e intoxicación por cumarínicos; los crioprecipitados (factor anti hemofílico) corresponden a un concentrado de proteínas de alto peso molecular, obtenido a partir de plasma fresco congelado, que luego se descongela de 1 °C a 6 °C en baño de agua circulante o refrigerador; contiene factor VIII, XIII, fibrinógeno, factor de von Willebrand y fibronectina; se indica para pacientes con deficiencia del factor VII y fibrinógeno con sangrado abundante, para enfermedad de von Willebrand en urgencias obstétricas y para el tratamiento de hemofilia tipo A.

Se evidencia que la administración de hemocomponentes es un procedimiento realizado principalmente por profesionales de enfermería, pero se debe tener en cuenta prevenir y evitar complicaciones; se divide en tres partes: los que se llevan a cabo antes de la administración, son administrativos y asistenciales, de segundo generados por proceso de transfusión y los que finalizan el proceso. Se debe mantener un cuidado ético-legal para minimizar el margen de error y cumplir con las normas establecidas; el profesional de enfermería será el encargado de revisar la prescripción médica del componente sanguíneo a utilizar; se debe llevar un chequeo de quién recoge el hemocomponente, y saber que es el indicado para que se le aplique al paciente.

Se debe valorar el estado general del paciente, balance de líquidos, ingesta de fluidos orales y endovenosos y eliminación urinaria; establecer un acceso venoso que toma en cuenta el tipo de hemocomponentes que se van a transfundir y la cantidad de unidades requerida; se deben colocar de acuerdo con la tolerancia que tenga el paciente, y vigilando siempre los signos vitales de este.

Al finalizar el proceso, el personal de enfermería deberá realizar los procesos de desconexión de equipos, descartar los insumos en bolsa roja de riesgo biológico, valorar al

paciente post-transfusión y educar al paciente sobre signos y síntomas, para que se eviten sus efectos adversos.

La práctica de transfusión sanguínea y sus derivados es un proceso propio de Medicina y Enfermería; va tener una parte fundamental del equipo de trabajo, para tener éxito en el procedimiento y bienestar de la persona; no hay criterios clínicos que permitan realizar la hemotransfusión; al avanzar la tecnología proporciona que se deban optimizar los procesos y se brinde cuidado personalizado para cada persona que requiera un procedimiento; se deben realizar un consenso a nivel nacional y creación de guías, en cuanto a los cuidados de enfermería para la administración de hemoderivados.

Se pueden presentar riesgos de efectos adversos; es necesario que el equipo encargado tenga conocimiento claro y cumpla con los protocolos que tiene cada institución, de manera que se proteja siempre la integridad del paciente.

De acuerdo con Álvarez, Pérez & Domínguez (2010), se debe abordar la situación del país en relación con la importación de hemoderivados, y se formulan propuestas de algunos requisitos, para establecer la importación controlada de estos medicamentos, y brindar respuestas a las necesidades en el Sistema Nacional de Salud.

Es importante tener presente que los medicamentos, que se obtienen a partir de la sangre o el plasma humano, son hemoderivados, y se producen a nivel industrial por medio de procesamiento de grandes mezclas de un componente sanguíneo (plasma o concentrados de leucocitos). Dentro de estos están: albúmina, inmunoglobulinas, factores de coagulación, y el factor de transferencia.

Estos son de origen sensible, y están destinados al tratamiento o prevención de enfermedades de alto riesgo para la vida, por lo que son medicamentos prioritarios para un servicio de salud. Estos medicamentos tienen una alta difusión a nivel mundial. Los riesgos asociados a esta práctica han traído como consecuencia que en la década de los 80 se detectaron personas infectadas en mayor medida por hepatitis C y por VIH, por recibir derivados sanguíneos contaminados; es por esto, y de acuerdo con la OMS, se debe mantener la seguridad de la sangre y sus derivados. (Álvarez, Pérez & Domínguez, 2010).

Lo que se quería es lograr mantener requerimientos establecidos en diferentes países y organismos mundiales, que posibilitan el comercio de hemoderivados, y analizar la situación que mantiene el país con respecto a la importación de estos productos.

En la actualidad, el nivel de seguridad que ofrecen la sangre y sus componentes es el más elevado, por innumerables medidas que se adoptan para evitar la transmisión de enfermedades; la transmisión de agentes infecciosos siempre va a ser un problema a nivel mundial, cuando se encuentran patógenos emergentes y reemergentes; esto siempre va a ser un reto en la medicina transfusional, los fabricantes de hemoderivados y autoridades sanitarias.

En Cuba, en los años 90, se detectaron anticuerpos en donantes de sangre con prevalencia de 0.7 % en politransfundidos, así como pacientes con receptores de sangre con diferentes fases de infección; para 1992 se estableció un programa de vigilancia epidemiológica en los centros de recolección de sangre. Ya para 1995 se logró el pesquisaje masivo de los donantes de sangre del país, con el uso de juegos diagnósticos UMELISA-HCV, que logran evolucionar en alcanzar un sistema de tercera generación, que se mantiene en uso desde 1998. El virus de hepatitis C es el más transmitido en Cuba, aunque el número de unidades transfundidas ni la transfusión resultan factores de riesgo principales en este grupo de pacientes.

En cuanto al comercio de hemoderivados, en otros países se ha producido un incremento a nivel mundial en los últimos años; en Australia se utiliza inmunoglobulina intravenosa, que ha tenido un incremento del 15%, y se espera que continúe así; en la Unión Europea (UE) se regula a través del Tratado de Ámsterdam de 1997, que le da el poder para regular la calidad, seguridad de la sangre y sus derivados. Esto genera confianza en el tratamiento de productos sanguíneos de cualquier país de Europa, y estará protegido de cualquier enfermedad de origen sanguíneo.

Estas regulaciones de los derivados de plasma van a incluir: autorización de comercialización (registro sanitario), intercambio de información entre todas las autoridades competentes y los titulares de las autorizaciones de comercialización concernientes. Existe un acuerdo entre Suiza y UE sobre reconocimiento de buenas prácticas de producción y liberación de lotes de derivados de la sangre. En Estados Unidos, entre los productos biológicos regulados por el Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos (CBER siglas en inglés) y la administración de medicamentos y alimentos (FDA) se encuentran los productos derivados de sangre obtenidos por fraccionamiento (hemoderivados). El CBER debe cumplir las regulaciones de FDA y leyes y disposiciones aplicables.

Las Autoridades Nacionales Regulatoras de Medicamentos (ARM) son las que regulan y controlan los productos medicinales derivados de plasma humano (hemoderivados); se regulan el registro y autorización para poder comercializar; se deben regular, de acuerdo con la

OMS, los contratos de fraccionamiento, que va consistir en que el plasma se recolecta en un país y se fracciona en una planta de otro país.

En este país se conoce que, a partir de la década de los 60, se adquirían de la Unión Soviética principalmente albúmina e inmunoglobulinas, pero luego de lo ocurrido en los 80 fue cuando se decidió detener la importación de hemoderivados en el país. En la actualidad existe una necesidad creciente, en el Sistema Nacional de Salud, de importar hemoderivados, por varias razones:

-Los pacientes hemofílicos son tratados con concentrados de factores de coagulación de baja pureza (crioprecipitados) y plasma fresco congelado, ya que en el país no se producen factores de coagulación de pureza intermedia o alta, liofilizada e inactivada.

-No se cuenta, en el país, con inmunoglobulinas humana de la rabia; no se puede producir por la industria farmacéutica nacional, y se importa para profilaxis en personas expuestas.

-Cuando hay baja disponibilidad de hemoderivados de fabricación nacional, se hace necesaria la importación de estos.

Es por esta razón que se debe crear una necesidad y revocar la prohibición de la importación de estos; se ve como una necesidad de importación, y al ingresar al país someter a procesos de registro de medicamentos establecidos en él; evaluar y el análisis se realizan sobre la base de cada caso; adquirir estos productos de países con elevados requerimientos de calidad y seguridad para los derivados de sangre; los compradores deben establecer, como requisitos técnicos, los contratos de compra de la presentación.

Sobre todo, esto se decide al elaborar una propuesta de documento regulador, que va a establecer pautas para la importación controlada de hemoderivados en el país. Se van a garantizar, con esto, la calidad de los hemoderivados y su seguridad.

En la tabla 39 se expone, de acuerdo con Del Valle, Montero & Caballero (2008), que la hemoterapia es una disciplina que va a tener rápida evolución, acorde con lo que se va dando en el progreso de las ciencias médicas y de la tecnología aplicada.

Se pueden brindar opciones de mejora, como la del Hospital de Niños, pero solo sería aplicada a nivel pediátrico, como algunos criterios operativos de transfusión, por un grupo multidisciplinario, para trabajar incluyendo guías, y trabajar de un modo más ordenado dentro del banco de sangre.

Las personas donantes de hemocomponentes se deben seleccionar y reclutar; se realizan cuestionarios y entrevistas y de ahí se parten juicios, para aprobar o rechazar, o bien difieren del donante. A estas personas se les indican las enfermedades de transfusión, se les explican alcances legales falsos o incorrectos. Luego de la donación, y se les brinda la oportunidad de autoexclusión. Deben tener valores mínimos de hemoglobina, leucocitos y plaquetas, presión arterial y peso; además, la temperatura corporal necesaria para ser donante.

Para que se pueda llevar a cabo una transfusión normal, se debe infundir una solución intravenosa junto con la sangre o hemocomponente; este debe ser un medicamento aprobado localmente, con documentación apropiada acerca de su eficacia y su utilidad; en el caso del plasma humano, albúmina al 5% o proteínas plasmáticas parcialmente purificadas, y existir indicación médica. Si la condición clínica del paciente indicara lo contrario, se debe realizar la transfusión a una infusión de 5ml/minuto en los primeros 5 minutos. Se debe vigilar al paciente y, si se observa una reacción desfavorable, se suspende de inmediato.

Cuando se realiza, entregan los Hemoderivados del grupo sanguíneo y del Coombs, se comparan con la información actual con la historia del paciente; se utilizan registros de manuales o computarizados, para verificar con reportes anteriores del grupo sanguíneo y las pruebas anteriores.

Se encuentran los crioprecipitados; se utilizan para el factor antihemofílico; se prepara a partir del plasma fresco congelado; estos contienen 80-100 unidades de factor VIII, 250 mg de fibrinógeno, el 30% de factor XIII y el 40-70% de factor von Willebrand. Se recomienda el uso de estos en:

- Sangrado o procedimiento invasivo de hemofilia A, enfermedad de von Willebrand.
- Sangrado o procedimiento invasivo de hipo fibrinógeno o disfibrinogenemia.
- Terapia de reemplazo en coagulación intravascular diseminada.
- Terapia de reemplazo en deficiencia de factor XIII.

Los crioprecipitados se mantienen por 4 horas, para transfundir después de descongelar, de acuerdo con normas ya indicadas previamente en los laboratorios. Los concentrados de plaquetas se obtienen por fraccionamiento de la unidad de sangre, durante horas posteriores a la donación. Estas indicaciones se encuentran en el manual de normas, de laboratorios clínicos de la Caja Costarricense de Seguro Social. (Del Valle, Montero & Caballero, 2008).

De acuerdo con Vargas (2011), el uso de hemocomponentes aporta grandes beneficios, siempre que se cuente con las legislaciones, en cuanto a derechos de los pacientes y la calidad medica adquirida cuando implica la vida. En 1940 se realizó el reporte de 125 transfusiones, que se realizaron en el Hospital San Juan de Dios. Ya para los años 60, Costa Rica es el pionero de América Latina en promulgación y normativas, en cuanto a utilización de sangre se refiere, y lo que se quiere es disminuir las enfermedades contagiosas. Se presentan donadores voluntarios, y así se empieza a dar un aumento de pacientes donadores; ya después de esto se inician los procesos de fraccionamiento de hemocomponentes y se empieza a brindar una utilización mejor, y se disminuye la cantidad de efectos adversos. Se inicia la cobertura, por medio de un tamizaje para seguridad transfusional.

Este tamizaje es por cada unidad de sangre, y se deben analizar: anticuerpos por virus de VIH, Hepatitis C y B, anticuerpos antieritrocitos humanos; esto lo que logra es que se disminuya el riesgo de infección, y hace que se brinde más compromiso, con seguridad de transfusiones y de uso de hemoderivados.

Los riesgos asociados son procesos inmunológicos o no inmunológicos; se observan insuficiencia cardíaca, shock séptico, hipotermia por aplicación rápida de un hemoderivado.

La seguridad, en cuanto al uso de hemoderivados, ha presentado avances de importancia en Costa Rica, como el tema de transfusión sanguínea; esto indica que todo componente o hemoderivado que se aplique en estos pacientes deben ser informados de los riesgos asociados y explicar, de acuerdo con un protocolo de ética, las legislaciones y derechos que estos tienen; además, es responsabilidad del médico indicar todas estas regularidades, para evitar una complicación por el uso de ellos. Los médicos no pueden actuar si el paciente se niega o reacciona de manera negativa, ya que requieren su validación para la aplicación de los productos como tales; en el caso de un paciente con dificultades psiquiátricas que alteran su juicio, y con esto niega ser atendido, se debe respetar si es su capacidad de determinar su futuro.

Se debe respetar el artículo 21 de la Constitución Política, que interpone el derecho a la vida y derecho de salud, pero si es una persona testigo de Jehová, que no se realiza trasfusiones ni se va a colocar medicamentos de origen humano, el médico, ante la negativa, debe respetar la decisión, y le brinda un consentimiento informado, al paciente, exento de responsabilidad médica.

Si son personas menores de edad, o imposibilitadas físicamente, se debe encargar de la decisión el encargado legal de esta persona; además, se pueden utilizar eritropoyetina, hierro,

crioprecipitados, albúmina, factores de coagulación y gammaglobulinas. El uso y conocimiento de los hemoderivados y de sangre completa, y las indicaciones de uso correctas, va a facilitar las intervenciones médicas, de manera eficaz y dirigida.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

La profilaxis en estos pacientes es una estrategia terapéutica, debido a la capacidad de estos, para así prevenir la artropatía en hemofilia y mejorar su calidad de vida a largo plazo; al adaptar la dosificación farmacocinéticamente de r FIX, va a optimizar su uso como factor concentrado, y va a tener que superar la desventaja de realizar infusiones con más frecuencia.

Los regímenes terapéuticos actuales van a incluir el inicio de la profilaxis de manera temprana, ya sea primaria o secundaria; esta es una terapia de por vida, que se aplicará como profilaxis terciaria en adultos con artropatía ya existente, y con esto lograr una terapia cuantitativa con estrategias de individualización y, así, optimizar los recursos que son utilizados.

Además, se encuentra que r FVII a y a PCC son similares en su eficacia y causa bajo riesgo de complicaciones tromboembólicas, donde se puede administrar un bolo intravenoso único. La elección entre los diferentes regímenes de r FVII a están más allá del alcance de esta revisión, y consideraciones necesarias sobre el uso de concentrados recombinantes versus los derivados de plasma en población específica, como lo son los niños.

Se debe valorar que lo más grave en estos pacientes es el mayor riesgo de sangrado. Los centros de atención proporcionan ayuda integrada a estos pacientes, y por esto se deben incluir en planes, donde realicen un ejercicio apropiado para mantener un peso saludable y reducir riesgos cardiovasculares, aumentar la fuerza, flexibilidad, equilibrio y densidad ósea.

Las profilaxis se deben utilizar cuando hay sangrado de alto riesgo; se recibe profilaxis primaria; la secundaria cuando se tiene sangrado en más de un episodio, y las personas con hemofilia moderada o leve, y sin sangrado previo, la profilaxis es individualizada.

Se debe tomar en cuenta la seguridad y pureza, el riesgo de desarrollo de inhibidores, la vida media y la farmacocinética. Las nuevas terapias profilácticas del factor que se debe reemplazar se encuentran en desarrollo, en enfoques de terapia génica también.

También se asocia con un mejor pronóstico y menores complicaciones, como las articulares agudas y crónicas, con el uso de tratamiento profiláctico temprano, y va a ayudar a corregir el factor deficiente.

Brindar más capacitación con respecto a todas las enfermedades que se manifiestan a nivel sanguíneo, para que los profesionales en Salud entiendan la importancia que esto tiene, y cómo se pueden mejorar las condiciones de los pacientes.

Se debe mantener cuidados, por parte de enfermería, donde es primordial la administración de sangre y sus derivados, y asegurar, de manera óptima y segura, su bienestar.

De acuerdo con el estado del arte con respecto a la regulación de los productos hemoderivados a nivel mundial, debe existir una garantía de calidad y seguridad; es necesario revisar lo dispuesto hasta la fecha en relación con la importación de hemoderivados en el territorio nacional, y regular su adquisición, para suplir las crecientes necesidades del sistema de Salud, hasta que las industrias farmacéuticas puedan lograr autoabastecerse.

Al utilizar crioprecipitados, se deben atacar todas las directrices que sean indicadas por las autoridades sanitarias, y respetar las horas de aplicación, ya que si se deja que se pase de 4 horas, ya se debe desechar la bolsa, porque ya no va a tener funcionalidad para el uso que es requerido.

Siempre que se utilicen hemoderivados y hemocomponente, se debe poner en observación el riesgo/beneficio, según la evidencia que se muestra, y la utilización adecuada de estos implicará menos efectos adversos o desperdicio de los mismos. Además, el juicio clínico va a estar presente cuando se trate de la vida de un menor o persona no competente, y esta decisión es respaldada por la legislación de Costa Rica.

Recomendaciones

Realizar más estudios clínicos a nivel internacional, por parte de empresas investigadoras, encargadas de producir estos fármacos, para mejorar la eficacia y seguridad de estas terapias, y buscar alternativas, donde se disminuyan las reacciones adversas y el desarrollo de inhibidores.

Además, se debe tener una perspectiva futura en todas las clínicas de apoyo a hemofílicos, y mantener un control mensual de su calificación física y ecografías anuales en niños pequeños y de edad de 6-8 años, y verificar, con estudios, que se comparen y se evalúen las condiciones de estos pacientes.

Definir medidas, en los Centros de apoyo a estos pacientes, para lograr que, en todos los países, aunque sea una población minoritaria, se busque ayuda social, por los altos costos de estos medicamentos, y poder tratar a las personas con hemofilia y sus inhibidores.

A los profesionales en Salud, conocer la importancia del inicio de la profilaxis antes de que se presente un sangrado significativo, que puede ocurrir en el primer año de vida; es destinada a los profesionales en Salud que lean más acerca de la enfermedad, y se les brinde educación a los pacientes desde edades tempranas.

A futuros profesionales en el área de la Salud, incluir evaluaciones para la mejora de la calidad de vida de los pacientes al comenzar la profilaxis y, luego, anualmente, o cada periodo de tiempo establecido por cada centro de atención de hemofilia se mantenga establecido; esto es brindarle un seguimiento al paciente. Además, se deben realizar estudios de costo-efectividad, y evaluar criterios de profilaxis y sin ella, y así proponer un estudio individualizado y buscar implementar una profilaxis global en Latinoamérica.

Mantener una estandarización de las normativas en el Seguro Social de Costa Rica, y en otros países que no cuentan con estos protocolos, como están establecidos en la Federación Mundial de Hemofilia, de manera que sea más segura para los pacientes; es por esta razón que algunos profesionales de Enfermería conocen los procesos y otras no, lo cual conlleva a que se creen estas normativas institucionales y las personas las tengan a mano, y todo el proceso, cada vez que se debe realizar una transfusión o aplicación de un fármaco no conocido para estos profesionales.

A los futuros profesionales en Salud, que se deben actualizar y capacitar para contar siempre con personal de calidad, donde se aplican con más frecuencia estos medicamentos para realizar los procesos; que sea un equipo multidisciplinario y que conozca cada circunstancia de cada paciente que tenga que realizarse estos procedimientos de transfusión o colocación de hemoderivados, ya que mejora la comunicación y genera confianza en el paciente, y así se genere una adherencia a la terapia que tenga asignada.

Lograr una comunicación asertiva entre médico y paciente es de fundamental importancia, para poder facilitar la información de manera más clara y mantener siempre documentación legal, que respalde la información brindada, como lo establece la Caja Costarricense de Seguro Social.

Referencias

- (s.f.). Obtenido de <http://www.ceppia.com.co/Herramientas/INDICADORES/Indicadores-efectividad-eficacia.pdf>.
- (s.f.). Obtenido de <http://www.aemps.gob.es>.
- (Mera, C., Roa, A., & Ramirez, S. (abril-junio de 2007)). Celulas madre hematopoyeticas, generalidades y vias implicadas en sus mecanismos de auto-renovacion. *Revista de Ciencias y salud Bogota*, p.68-70.
- Alvarez , M., Pérez, Y., & Domínguez , R. (2010). Importación de hemoderivados en Cuba.Necesidad de su regulación. *Revista Cubana de Hematología* .
- Angela, A. (18 de Noviembre de 2018). CCSS pierde 2.2 millones de dolares por costoso medicamento para hemofilicos. *La Nacion*. Obtenido de www.nacion.com/el-pais/salud/ccss-pierde-22-millones-por-costoso-medicamento/YWWJZS6OWRD7DJAN5NCSGWG2UA/story/
- Arbeláez, C. (2009). Sistema de grupo sanguíneo. *Medicina y Laboratorio: Programación de educación Médica continua certificada Universidad de Antioquia, Edimeco*, 329-347. Obtenido de https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Sistema+de+grupo+sanguineo&btnG=
- Ashton, N. (2010). Fisiología de células roja y blanco de la sangre . *Anestesia y medicina de atención intensiva* .
- Bernal , C., Jódar , R., & Montoro, J. (2001). Hemoderivados: Actualización . *Servicio de Farmacia Ferrer Farma* .
- Bittencourt Ricardo, C. J. (2012). Transfusion Cosciente de Hemoderivados:Revision Sistemática de los factores indicativos del gatillo para la infusión de los componentes sanguíneos. 1-5. Obtenido de http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n3/es_v62n3a12.pdf
- Buzzi, A. (2016). La circulación de la sangre a 400 años de su descubrimiento . *Revista Argentina de Cardiología* , 597-599.

- Castaño, A. F., Restrepo, M. J., & Duran, F. S. (2016). Calidad de vida en una población con hemofilia: estudio de cohorte trasnversal en un centro de tratamiento de Hemofilia. *Revista Colombiana de Reumatología*. Obtenido de www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-calidad-vida-una-poblacion-con-S0121812316300949
- Castro Cambroner, e. a. (2017). Oferta de medicamentos Biosimilares a la CCSS. pág. 23. Obtenido de <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/30488/30414>
- Castro, A., Mata, R., Pacheco, J., Mora, Y., & JJ. (2017). Oferta de Biosimilares CCSS: Posible Impacto economico para Seguridad Social. pág. 22. Obtenido de <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/30488/30414>
- Cervera Bravo , A., & Álvarez Román , M. (2016). Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes. *Servicio de Pediatría del Hopsital de Móstoles*, 318-327.
- Cruz, G. J. (2008). Hemofilia y hepatitis B. Obtenido de www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022008000500027
- Definicion de costo. (2018). *Definicion de Costo*. Obtenido de <https://economipedia.com/definiciones/coste-costo.html>, 2018
- Del Valle , L., Montero, J., & Caballero, A. (2008). Hemoterapia instrucciones básicas para banco de sangre y transfusion . *Revista médica del Hospital Nacional de Niños* .
- Domínguez, M., Romero, H., & Rodríguez , J. (2015). Celulas madre hematopoyeticas: origen, diferenciacion y funcion. *Revista Medica UV*, 29,30,31,32,33,34. Obtenido de www.uv.mx/rm
- Dunia, C. G. (2012). Hemofilia Aspectos Historicos y Geneticos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* vol.28 no.1. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000100003
- Ellis, S. N. (2012). La ubicación y composición celular hemotopoyetica del nicho de celulas madre. *Informa Healthcare*, 135,136,137. Obtenido de Descargado para Binasss B (binas@binasss.sa.cr) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 27, 2019.
- Ficha Tecnica Beriate. (s.f). 1-12. Obtenido de <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2015/10/23/92241.pdf>

- Figuroa , A. (2005). Las enfermedades Hematológicas. En A. Figuroa , *Manual del paciente Hablemos de enfermedades hematológicas* (págs. 12-16). Madrid : Edición especial para la Fundación de leucemia y linfoma .
- Fortún, A., Gort, O., & Campo , M. (2018). Causa de anemia y relación de la hemoglobina con la edad en una población geriátrica. *Ciencias Medicas de Pinar del Río*. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000400007
- Fortún, e. a. (2018). Causa de anemia y relación de la hemoglobina con la edad en eun población geriátrica. *Ciencias Médicas de Pinar del Río*. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000400007
- Franchini, M., Frattini, F., Crestani, S., Sissa, C., & Bonfanti, C. (2013). Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics Targets and Therapy* .
- Gamboa , R., & Trujillo , M. (2009). Un acercamiento a la producción de proteínas recombinante terapélicas de uso humano . *Departamento de inmunología* . , 1-5.
- Góngora , R. (2005). La sangre en la historia de la humanidad . *Revista Biomed*, pp: 281-284.
- Gonzalez, R. (Noviembre de 2016). Federacion Mundial de Hemofilia. *La Nacion*. Obtenido de https://www.google.com/search?q=federacion+mundial+de+hemofilia+en+costa+rica&rlz=1C1CHZL_esCR738CR738&ei=v1bvXP_WEOfn5gKhvovIAg&start=10&sa=N&ved=0ahUKEwj_reOqsMLiAhXns1kKHSHfAikQ8NMDCIMB&biw=1821&bih=889
- Grass, L. F., & Espinosa, X. P. (2015). Caalidad de vida y hemofilia. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-30802015000100012
- Gülmezoglu, A. M., Mathai, M., & Souza, J. P. (2014). Recomendaciones de Organizacion Mundial de la Salud para prevencion y tratamiento hemorragia post parto. págs. 18-23. Obtenido de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/141472/9789243548500_spa.pdf;jsessionid=9EEBE5E0D1D5856E034F89929F5D888B?sequence=1
- Hemophilia, W. F. (2008). Protocolos para el tratamiento de la hemofilia y de la enfermedad de Von Willebrand. Obtenido de <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1138.pdf>

- Hosts , K., & Shapiro , A. (2019). Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis . *Wolters Kluwer* .
- Immunate 500UI FVIII. (2017). *BAXTER AG*. Obtenido de https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/AT_H_0154_003_FinalPL_2of3.pdf
- Izaguirre, R. (2019). *Fisiologia Humana* .
- Izaguirre, R., & Michelli, A. ((enero-febrero 2005)). Evolución del conocimiento sobre la sangre ,su movimiento y su composicion. *Revista de investigacion clinica*. Obtenido de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000100011
- Jaime , J., & Gomez , D. (2015). *Hematologia*. McGraw-Hill.
- Jiménez , R. (2004). Historia e investugación de la leucemia en Costa Rica. *Revista de Biología tropical*. Obtenido de https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300018
- Keating , G. (2012). Octocog Alfa (Advate R):A guide to its use in Hemophilia A. *BIODRUGS*. Obtenido de <https://link.springer.com/article/10.1007%2F978-94-007-2618-5>
- Lara , A. (2011). Produccion Proteinas Recombinantes en E.coli. *Scielo*. Obtenido de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-27382011000200006
- Llop, R. (2013). Conceptos básicos sobre los fármacos biológicos . *Servei de farmacología clínica, Universidad Autònoma de Barcelona* , 479-484.
- López , N. (2016). La biometria hematica. *Servicio de Hematologia, Instituto Nacional de Pediatria*. Obtenido de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912016000400246
- Martínez , L., Álvarez , L., Ruiz , C., Jaramillo, L., Builes , L., & Villegas , J. (2018). Hemofilia: abordaje, diagnóstico y terapeutico. *Facultad Nacional Salud Pública*, 86-92.
- Martínez , S. (2018). Hemofilia y estrategias para mejorar su tratamiento . 1-25.

- Mera, C, R., & Angelica, e. a. (2007). Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos. *Revista ciencias de salud*, 67-68-69.
- Mera, e. a. (Abril-Junio de 2007). Celulas madre hematopoyeticas, generalidades y vias implicadas en sus mecanismos de auto-renovacion. *Revista Ciencia y salud. Bogota*, 67-68-69-70-71.
- Milena Molina, S. C. (2014). Generalidades de la Artropatia hemofilica y la importancia del manejo de rehabilitacion. *Revista clinica de Escuela de Medicina UCR*. Obtenido de www.google.com/search?rlz=1C1CHZL_esCR738CR738&biw=1821&bih=889&ei=WW3xXM2mKI2wsAW0poDoDQ&q=generalidades+de+artropia+hemofilica+&oq=generalidades+de+artropia+hemofilica+&gs_l=psy-ab.3..33i160l2.9773.25404..26321...14.0..0.316.9474.0j32j16j1.....0....1..
- Montano, J. (2016). Investigacion Transversal características y metodología. Obtenido de www.lifeder.com/investigacion-transversal/
- Moreno , A. (2014). Concentrados de complejo protombica. *Pontifica Universidad Javeriana.*, 1-25. Obtenido de <https://pdfs.semanticscholar.org/5aac/1d7b345f5c5a42090450c52f3c125752baf4>.
- Moreno, A., Pulido, J., & Bejarano , A. (2014). Concentrado de Complejo protrombinico en servicio de urgencias. *Pontifica Universidad Javeriana, Colombia*. Obtenido de <https://pdfs.semanticscholar.org/5aac/1d7b345f5c5a4209>
- Novoseven, eptacog alfa (activado). (2013). *Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA*. Obtenido de <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/factor-viia-recombinante-eptacog-alfa-activado>
- Oldenburg , J. (2019). Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Inherited bleeding disorders* .
- Osorioz, J., Quenán, Y., & Borja , W. (2013). Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. *Universidad y salud scielo*. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072013000200013&lang=es

- Páramo , J., Panizo, E., Pegenaute, C., & Lecumberri, R. (2009). Coagulación 2009 una visión moderna de la hemostasia . *Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra* , 22.
- Páramo, e. a. (2009). Coagulación 2009 una visión moderna de la hemostasia. *Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra*, 22.
- Peña, D. M. (2017). Historia de Trasnfusion Sanguinea. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 234-235-236-237. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma173m.pdf>
- Proietti, A., & Cioffi, J. (2009). Control y Produccion de hemoderivados en industria nacional e innovacion. Obtenido de http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000400005
- Rampling, M. (2016). The history of the theory of the circulation of the blood. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 541-548.
- Richard LoCicero, D. F. ((1/11/18)). Descripcion general de la sangre y sus componentes. *U Chicago Medicine*. Obtenido de <http://healthlibrary.uchospitals.edu/content/pediatric-diseases-and-conditions-v0/descripciand243n-general-de-la-sangre-y-sus-componentes/>
- Rodriguez, I. (21 de Noviembre de 2016). Hemofilicos piden atencion integral. *La Nacion*. Obtenido de <https://www.nacion.com/ciencia/salud/hemofilicos-piden-atencion-integral/VI7K3RSOUNDERBQSAKFKXK4OIU/story/>
- Rodriguez, I. (26 de Abril de 2018). Menores con Hemofilia ya cuentan con Atencion a su medida en el Hospital Nacional de Niños. *La Nacion*. Obtenido de <http://www.nacion.com/ciencia/salud/menores-con-hemofilia-ya-cuentan-con-atencion-a-su/FDKZPF4YWNEFZMO6L6R2GXHXLQ/story/>
- Rosell , A., & Rafecas , J. (2018). Hemostasia y trasntornos hemorrágicos . *Servicio de Hematología y Hemoterapia* , 11-19.
- Rosell, A., & Rafecas , J. (2018). Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Facultad Nacional Salud Pública*, 86-91.
- Salazar, M. (2003). Guías para la transfusión de sangre y sus componentes. *Public health*, 185-186-187-188-189.

- Sampieri, R. H. (2014). *Metodos de la Investigacion*. Mexico: Mc Graw-Hill/ Interamericana.
- Sharathkumar, A., & Shapiro, A. (2008). Transtornos de la función plaquetaria. *World Federation of Hemophilia*.
- Toneguzzo, J., Fourcans, G., Gagliardo, E., & Rodriguez, M. (2009). Transtorno Plaquetarios. *Servicios de Clínica Médica, Hospital Provincial de Rosario*, 1-13.
- Torrent, M., & Badell, I. (2012). Interpretación del hemograma y las pruebas de coagulación. *Hematología pediátrica*, 203-208.
- Ureña Murillo Adriana, D. F. (2015). Biotecnología y Medicamentos Biologicos. Obtenido de https://www.google.com/search?rlz=1C1CHZL_esCR738CR738&ei=XbnoXJGHCP2o5OUPiImLqA4&q=biotecnologia+y+medicamentos+biologicos+&oq=biotecnologia+y+medicamentos+biologicos+&gs_l=psy-ab.3..0i22i30.154513.173623..174356...6.0..0.309.11742.2-44j2....2..0....1..g
- Uribe, A., & Sánchez, M. (2014). Enfoque diagnóstico y terapéutico de la eosinofilia. *MIR-Pediatría*.
- Valderrama, M., Malpica, F., & Franco, K. (2015). Cuidado de enfermería en la administración de hmeoderivados. *revista cuidar*.
- Valent, P. (2009). Patogénesis, clasificación y terapia de los trastornos de eosinofilia y eosinófilos. *El Servier*.
- Valle, L. d., Montero, J., & Caballero, A. (1996). Hemoterapia instrucciones básicas para banco de sangre y transfusión. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera*. Obtenido de www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461996000100006
- Vargas, C. (2011). Uso de hemocomponentes en la práctica médica e implicaciones legales. *Medicina Legal Costa Rica*.
- Vargas Bermudez, Z., & Calderón Ríos, A. (2018). Conocimiento de los profesionales enfermería sobre la normativa de transfusión de hemocomponentes. *Reven UCR*.
- Viejo, A., Ercoreca, L., & Canales, M. (2009). Hemoderivados. pág. 25.
- White, G., Rosendal, F., Aledort, L., Lusher, J., Rothschild, C., & Ingerslev, J. (2001). Definitions in hemophilia. *Factor VIII and factor IX Subcommittee of the Scientific and*

Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Obtenido de <https://www.kogenatefs.com/es/inicio/informacion-sobre-la-prescripcion>

White, G., & al, e. (2001). Definitions in hemophilia. *Factor VIII and factor IX Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Obtenido de <https://www.kogenatefs.com/es/inicio/informacion-sobre-la-prescripcion>

White, G., Rosendal, F., Aledort, L., Lusher, J., Rothschild, C. & Ingerslev, J. (2001). Definitions in hemophilia. *Factor VIII and factor IX Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Obtenido de <https://www.kogenatefs.com/es/inicio/informacion-sobre-la-prescripcion>

Anexos

Anexo 1. Entrevista

Entrevista sobre la opinión de los profesionales de Salud sobre el conocimiento de nuevas terapias para abordar la enfermedad de la hemofilia en el país, los costos asociados a esta y las complicaciones adversas observadas

Cuestionario realizado por la estudiante de la carrera de Farmacia, Adriana Bermúdez Solano, que forma parte de un proceso de investigación para obtener el grado de Licenciatura en Farmacia en la Universidad Internacional de las Américas. El fin de utilizar este cuestionario radica en conocer la opinión de diferentes profesionales de la Salud en Costa Rica sobre nuevas terapias en estudio, y determinar la viabilidad y retos con la percepción de ellos.

Variables: las variables a utilizar en la entrevista son viabilidad y uso de los fármacos. Para estos se formulan 9 preguntas, donde 4 son con respecto al uso del fármaco y complicaciones asociadas, 1 corresponde a costos asociados y los 4 restantes son consulta de cantidad de pacientes y población en general que padecen la enfermedad.

Guía de preguntas

Nombre:	Ocupación:
Lugar de trabajo:	Fecha:

1. ¿Qué tipo de fármacos utilizan en el tratamiento contra la hemofilia?

Marque con una X	
	Tratamientos hemoderivados
	Tratamientos recombinantes

2. ¿Qué cantidad de pacientes con hemofilia están documentados y tratados en sus centros de trabajo? (Marque con X).

	De 0 a 50		De 100 a 200
	De 50 a 100		Más de 200

3. ¿Qué tipo de hemofilia es tratada en sus centros de trabajo con más frecuencia? (Marque con X).

	Hemofilia tipo A
	Hemofilia tipo B

4. ¿Cuáles son las principales complicaciones observadas en función del tratamiento utilizado?
5. ¿Conoce opciones de tratamiento avanzado para la hemofilia? ¿Existe alguno en su sitio de trabajo? Amplíe.
6. Mencione consejos para mejorar la calidad de vida de pacientes que poseen hemofilia.
7. ¿Son efectivos los tratamientos alternativos contra la hemofilia? Amplíe.
8. ¿Conoce usted acerca de tratamientos recombinantes contra la hemofilia? Si su respuesta es sí, indique cuáles.
9. ¿Conoce usted si el tratamiento contra hemofilia se brinda a nivel privado y cuánto representan los costos asociados?

Anexo 2. Respuestas de la entrevista

Respuestas sobre la opinión de los profesionales de Salud acerca del conocimiento de nuevas terapias para abordar la enfermedad de la hemofilia en el país, los costos asociados a esta y las complicaciones adversas observadas:

i. Lic. Miriam Sandoval:

Nombre: Miriam Sandoval	Ocupación: Enfermera
Lugar de trabajo: Hospital México	Fecha: 26-9-19

1. ¿Qué tipo de fármacos utilizan en el tratamiento contra la hemofilia?

Marque con una X	
X	Tratamientos hemoderivados
	Tratamientos recombinantes

2. ¿Qué cantidad de pacientes con hemofilia están documentados y tratados en sus centros de trabajo? (Marque con X).

	De 0 a 50		De 100 a 200
	De 50 a 100	X	Más de 200

3. ¿Qué tipo de hemofilia es tratada en sus centros de trabajo con más frecuencia? (Marque con X).

X	Hemofilia tipo A
	Hemofilia tipo B

4. ¿Cuáles son las principales complicaciones observadas en función del tratamiento utilizado?

“Las reacciones alérgicas como prurito, náuseas, vómito; la dificultad respiratoria pasa de 4-5 pacientes, muchas veces por la marca comercial.”

5. ¿Conoce opciones de tratamiento avanzado para la hemofilia? ¿Existe alguno en su sitio de trabajo? Amplíe.

“El estudio de un monoclonal que se encuentra en el Hospital de Niños para un paciente que presenta hemofilia A y con inhibidores. Se cuenta con Emicizumab que se aplica una vez por semana vía subcutánea.”

6. Mencione consejos para mejorar la calidad de vida de pacientes que poseen hemofilia.

“Se debe brindar educación al paciente, se les debe brindar ayuda para que se puedan colocar el medicamento en casa es una aplicación de factor de tipo domiciliar esto se dé [sic] en graves y moderado; con esta ayuda le genera libertad a que estos pacientes si son niños puedan asistir a clases y los que son adultos ir al trabajo de manera normal, lo que se busca es que sean personas productivas para el desarrollo de la sociedad.”

7. ¿Son efectivos los tratamientos alternativos contra la hemofilia? Amplíe.

“Los monoclonales aún se encuentran en pañales en estudios se podría decir, pero se están realizando estudios en genoma y lo que se quiere es buscar medicamentos con vida media de larga duración, como se encuentra en otros países.”

8. ¿Conoce usted acerca de tratamientos recombinantes contra la hemofilia? Si su respuesta es sí, indique cuáles.

“En el país solo se utiliza factor VII y es para emergencias de inhibidores y para pacientes con monoclonales con inhibidores también.”

9. ¿Conoce usted si el tratamiento contra hemofilia se brinda a nivel privado y cuánto representan los costos asociados?

“No se autoriza a nivel privado; el Ministerio de Salud no lo tiene autorizado para privado. Los costos son bastantes elevados; alguna clínica puede realizar trámite y lo compra a la Caja, pero casi no se da ese procedimiento.”

ii. Dra. Viviana Vargas

Nombre: Viviana Vargas	Ocupación: Farmacéutica (visitadora médica)
Lugar de trabajo: Laboratorio Novo Nordisk	Fecha: 21-10-19

1. ¿Qué tipo de fármacos utilizan en el tratamiento contra la hemofilia?

Marque con una X	
X	Tratamientos hemoderivados
X	Tratamientos recombinantes

2. ¿Qué cantidad de pacientes con hemofilia están documentados y tratados en sus centros de trabajo? (Marque con X).

	De 0 a 50		De 100 a 200
	De 50 a 100	X	Más de 200

3. ¿Qué tipo de hemofilia es tratada en sus centros de trabajo con más frecuencia? (Marque con X).

X	Hemofilia tipo A
	Hemofilia tipo B

4. ¿Cuáles son las principales complicaciones observadas en función del tratamiento utilizado?

“Hemoderivados tienen riesgos de infección por patógenos. Los concentrados de mayor pureza pueden provocar reacciones alérgicas; los productos que contengan factores de coagulación activados pueden generar una predisposición al tromboembolismo (trombosis o coagulación intravascular diseminada). Algunos

factores de coagulación no pueden ser utilizados concomitante con medicamentos que se sabe tienen potencial trombotogénico, como los agentes antifibrinolíticos.”

5. ¿Conoce opciones de tratamiento avanzado para la hemofilia? ¿Existe alguno en su sitio de trabajo? Amplíe.

“Lo más reciente en Costa Rica es el tratamiento con Emicizumab (anticuerpo monoclonal humanizado modificado G4, producido mediante tecnología del ADN recombinante en células mamíferas de ovario de hámster chino).”

6. Mencione consejos para mejorar la calidad de vida de pacientes que poseen hemofilia.

“Según las guías de la Federación Mundial de Hemofilia

Programas de atención integral: la mejor forma de atender las diversas necesidades de las personas con hemofilia y de su familia es la que puede darle el cuidado integral coordinado a cargo de un equipo multidisciplinario de los profesionales en salud.

Salud articular: se debe fomentar la práctica de actividades físicas para promover una buena condición física y un desarrollo neuromuscular normal, con énfasis en el fortalecimiento de los músculos, la coordinación, el estado físico en general, las funciones físicas, un peso saludable y la autoestima. Se recomienda evitar deportes de alto contacto y alto impacto.

Salud dental: para las personas con hemofilia, es fundamental contar con una buena higiene oral, a fin de prevenir las enfermedades periodontales y las caries.

Tratamiento profiláctico: la profilaxis previene las hemorragias y la destrucción de las articulaciones, y es el objetivo de los tratamientos destinados a preservar las funciones músculo-esqueléticas [sic] normales.

Tratamiento domiciliar: la terapia en casa permite tener acceso inmediato al factor de coagulación y, por lo tanto, al tratamiento precoz y óptimo. Control del estado de salud y evaluación de los resultados, mínimo cada 12 meses.”

7. ¿Son efectivos los tratamientos alternativos contra la hemofilia? Amplíe.

“Los tratamientos alternativos son coadyuvantes al tratamiento farmacológico, pero no sustituyen el uso del concentrado del factor para elevar convenientemente el nivel de factor del paciente.

La recomendación de la Federación Mundial de Hemofilia es detener el sangrado lo antes posible. Las hemorragias agudas deben tratarse como antes, preferentemente, dentro de las 2 horas de haberse producido.

La técnica de protección (entablillado), reposo, hielo, compresión y elevación puede emplearse como tratamiento coadyuvante para las hemorragias musculares y articulares.

Tales coadyuvantes podrían disminuir la cantidad de productos de tratamiento requeridos.”

8. ¿Conoce usted acerca de tratamientos recombinantes contra la hemofilia? Si su respuesta es sí, indique cuáles.

“Actualmente en Costa Rica solo existe el Factor de coagulación VII recombinante activado (r FVII a, Eptacog alfa activado).”

9. ¿Conoce usted si el tratamiento contra hemofilia se brinda a nivel privado y cuánto representan los costos asociados?

“Actualmente los tratamientos farmacológicos para pacientes con hemofilia solo se encuentran disponibles a través de la Caja Costarricense de Seguro Social.”

iii. Dr. José Ángel Beltrán

Nombre: José Ángel Beltrán	Ocupación: Médico (visitador)
Lugar de trabajo: San Salvador consultorio médico. CSL. Behring	Fecha: 24-10-19

1. ¿Qué tipo de fármacos utilizan en el tratamiento contra la hemofilia?

Marque con una X	
X	Tratamientos hemoderivados
X	Tratamientos recombinantes

2. ¿Qué cantidad de pacientes con hemofilia están documentados y tratados en sus centros de trabajo? (Marque con X).

	De 0 a 50		De 100 a 200
	De 50 a 100	X	Más de 200

3. ¿Qué tipo de hemofilia es tratada en sus centros de trabajo con más frecuencia? (Marque con X).

X	Hemofilia tipo A
X	Hemofilia tipo B

4. ¿Cuáles son las principales complicaciones observadas en función del tratamiento utilizado?

“De acuerdo a la dosis se presenta hipercoagulación, alergias, algunos excipientes con que se producen generan prurito, al colocar incorrectamente genera un edema y aparte de esto se debe aplicar a velocidad correcta porque puede generar taquicardia, problemas respiratorios, y ansiedad, estado de shock; cuando son niños pequeños y se coloca factor recombinante van a producir más inhibidores; por esta razón desde niños se debe iniciar terapia con hemoderivados.

5. ¿Conoce opciones de tratamiento avanzado para la hemofilia? ¿Existe alguno en su sitio de trabajo? Amplíe.

“Los FVIII recombinantes de vida media extendida, hay estudios genéticos donde se quiere colocar a nivel hepático alguna parte viral y que esta active al hepatocito y en el núcleo se va sintetizar FVIII o proteína. El Emicizumab es un anticuerpo monoclonal y tratamiento registrado.”

6. Mencione consejos para mejorar la calidad de vida de pacientes que poseen hemofilia.

“Profilaxis, se debe identificar el diagnóstico con tratamiento adecuado en 1 a 2 años ante cualquier hemorragia articular o hemartrosis a largo plazo; al iniciar en niños pequeños se deben iniciar con dosis bajas.”

7. ¿Son efectivos los tratamientos alternativos contra la hemofilia? Amplíe.

“Se debe reponer rápido el factor, si no el paciente se puede desangrar, se debe tener en cuenta que el Emicizumab no es un sustituto, es de reposición, es un puente donde no hay FVIII se va unir ahí donde se me presenta la deficiencia, se da la inmunotolerancia con factor de von Willebrand, esto es la aplicación de dosis altas por años hasta erradicar al inhibidor.”

8. ¿Conoce usted acerca de tratamientos recombinantes contra la hemofilia? Si su respuesta es sí, indique cuáles.

“Sí, existen de 1, 2, 3 y 4 generación; estos lo han modificado, es la vida media, de primera a la tercera generación utilizan plasma humano como lo es la albúmina, luego lo que se hace es quitar esta albúmina y se trabaja con células de caballos o de hámster.”

9. ¿Conoce usted si el tratamiento contra hemofilia se brinda a nivel privado y cuánto representan los costos asociados?

“A nivel privado no se maneja y su costo es bastante elevado; todos los pacientes deben asistir al Seguro Social, solo en países como Puerto Rico, Estados Unidos y Europa.”

Anexo 3. Protocolo para el tratamiento de la hemofilia y de la enfermedad de von Willebrand

Introducción

“Haemophilia of Georgia, Inc. (Hemofilia de Georgia) y los centros de tratamiento de hemofilia del estado de Georgia han unido sus recursos y experiencia a fin de preparar directrices para los médicos que administran tratamiento a pacientes con hemofilia. El objetivo de estos protocolos es ayudar a proporcionar normas de calidad para el tratamiento de la hemofilia. No pretenden reemplazar la evaluación periódica, ni el tratamiento en el centro de tratamiento de hemofilia. Se espera que estas directrices ayuden a mejorar la comunicación entre el médico privado del paciente y el centro de hemofilia. Los enfoques terapéuticos aquí descritos se basan tanto en las experiencias de los asesores, como en protocolos establecidos por otros centros de hemofilia en Estados Unidos. Cualquier tratamiento debe ser diseñado con base en las necesidades de la persona específica y en los recursos disponibles.

Las hemofilias A y B son trastornos vinculados al cromosoma X, causados por deficiencias de los factores de coagulación VIII (FVIII) y IX (FIX), respectivamente. Se calcula que la frecuencia de la deficiencia de FVIII es de cerca de 1 por cada 5,000-10,000 nacimientos de varones; para la deficiencia de FIX, la frecuencia es de aproximadamente 1 por cada 30,000-50,000 nacimientos de varones. La detección precoz de portadoras se basa en un análisis genealógico, la medición del ratio de la actividad coagulante del FVIII materno respecto del factor von Willebrand (FvW) y, más recientemente, en el análisis de ADN. El diagnóstico basado en el ADN materno es el más exacto, pero no el más informativo en todos los pacientes. Es posible realizar un diagnóstico prenatal por medio de una biopsia de vello coriónico, entre las 9 y 11 semanas de gestación, o por medio de una amniocentesis, entre las 12 y 15 semanas, extrayendo ADN de las células fetales para el diagnóstico basado en el ADN. Para información adicional sobre disponibilidad de recursos para estas pruebas, comuníquese con la organización de hemofilia o centro de tratamiento de hemofilias más cercanas.

El diagnóstico posparto de la hemofilia A se basa en la capacidad para detectar un bajo nivel de actividad coagulante de FVIII en un recién nacido en quien se sospecha el padecimiento, mediante una muestra de sangre venosa del cordón umbilical (de preferencia) o de una vena periférica. El diagnóstico de la hemofilia B leve o deficiencia de FIX es más difícil porque el recién nacido generalmente tiene bajos niveles de actividad coagulante de FIX (factor que depende de la vitamina K). En un niño que no padece hemofilia, los bajos niveles de FIX

pueden persistir hasta por seis meses. Las punciones arteriales, yugulares, femorales, ante cubitales, así como la circuncisión u otros procedimientos invasores, están contraindicados hasta que se haya obtenido el diagnóstico y el paciente reciba tratamiento previo para lograr un nivel adecuado de factor.

Tratamiento de episodios hemorrágico, principios básicos del tratamiento:

1. Administre tratamiento precoz con terapia de reemplazo de factor; es decir, dentro de las dos horas siguientes al inicio de los síntomas. No espere a que aparezcan señales físicas.

a) Si hubiera sospecha de hemorragia intracraneal, administre tratamiento de inmediato.

b) Los pacientes, aún los niños pequeños, pueden reconocer una hemorragia articular cuando apenas se inicia. El reconocimiento y el tratamiento precoces limitarán el daño en los tejidos. Además, se necesitará menos factor y no habrá interrupción en las actividades.

c) Si tiene dudas, administre tratamiento. Si una persona con hemofilia ha sufrido una lesión o si piensa que puede tener una hemorragia, primero administre tratamiento y después realice las pruebas diagnósticas.

2. Trate a las venas con cuidado. Las venas son los conductos vitales de una persona con hemofilia.

a) Se recomiendan agujas mariposa de calibre 23 o 25.

b) Nunca corte una vena, excepto en caso de emergencia extrema; un corte destruye las venas.

c) Después de la punción venosa, aplique presión con uno o dos dedos durante tres a cinco minutos.

3. Evite productos que provocan disfunción plaquetaria, especialmente los que contienen ácido acetilsalicílico (Aspirina®). Los agentes antiinflamatorios no esteroideos deben usarse con precaución. Se recomienda el acetaminofén, con o sin codeína, para controlar el dolor. Cuando se usen múltiples medicamentos, tenga en cuenta posibles interacciones peligrosas. Cuando un paciente con trastornos de la coagulación requiera tratamiento anticoagulante para problemas como trombosis venosa profunda o infarto al miocardio con colocación de prótesis vascular o stent, corrija el defecto hemostático y use agentes anticoagulantes o antiplaquetarios, de acuerdo con las directrices Chest.

4. La terapia en el hogar con factor de coagulación generalmente se inicia cuando el niño tiene entre tres y cinco años de edad. Los beneficios incluyen reducción de costos y complicaciones de la hemofilia. Desde pequeño, debe alentarse al niño a participar en sus propias infusiones. Muchos hospitales permiten a los pacientes llevar su propio factor para que les sea administrado en la sala de emergencias.

5. El concepto de atención integral en un centro de tratamiento de hemofilia constituye un enfoque de vanguardia en el tratamiento de la hemofilia. En este marco, el paciente es evaluado por un equipo multidisciplinario que por lo general está formado por hematólogo, ortopedista, coordinador de enfermería, trabajador social y fisioterapeuta, y podría incluir también nutriólogo, especialista en enfermedades infecciosas, hepatólogo, dentista, terapeuta ocupacional, especialista en rehabilitación vocacional, psicólogo y asesor en genética. Este equipo diseña un plan de atención coordinado para el paciente y depende del médico privado de éste [sic] para darle seguimiento. La comunicación entre el médico personal del paciente y el centro de tratamiento de hemofilia es esencial para lograr un tratamiento óptimo.

Opciones disponibles para el tratamiento de una persona con deficiencia de FVIII (hemofilia A)- Concentrados de FVIII. El concentrado de FVIII liofilizado y preparado comercialmente se distribuye bajo una gran variedad de marcas. Desde mediados de los años 80, se han introducido nuevos productos que han sido sometidos a un proceso de inactivación viral. Estos productos pueden clasificarse en tres categorías:

- Productos recombinantes
- Productos purificados de anticuerpos monoclonales
- Productos de FVIII intermedios y de alta pureza (cuáles están utilizado también para la enfermedad von Willebrand). El factor VII activado recombinante está aprobado para el tratamiento de hemorragias en pacientes con inhibidor de FVIII o FIX. La dosis normal es de por lo menos 90 mcg/kg, administradas cada dos o tres horas, hasta que se logre la hemostasis o hasta que se considere que el tratamiento ya no es eficaz. Si el paciente presenta un problema más complicado que una simple hemorragia, consulte con un centro de tratamiento de hemofilia antes de iniciar la terapia.

a) Las ampollitas se encuentran disponibles en dosis que varían entre aproximadamente 250 a 3,000 unidades cada una.

b) Cada unidad de FVIII por kilogramo de peso corporal infundida intravenosamente elevará el nivel plasmático de FVIII en 2% aproximadamente. La vida media es alrededor de 8 a 12 horas. Debe verificarse la dosis calculada midiendo el nivel de factor del paciente.

c) La fórmula para calcular la dosis para el FVIII es multiplicar el peso en kilos del paciente por el nivel de factor deseado, por 0.5 veces, lo que indicará el número de unidades de factor necesarias. Ejemplo: 45 kg x 40 (% de nivel deseado) x 0.5 = 900 unidades de FVIII. Consulte el cuadro de la página 14 para niveles de factor y dosis sugeridas, con base en el tipo de hemorragia.

d) El FVIII debe infundirse lentamente por vía intravenosa (IV), a una tasa que no exceda 3 mL por minuto en adultos y 100 unidades por minuto en niños pequeños.

e) Siempre administre el contenido total de cada ampollita de FVIII, aún si se excede la dosis calculada. El factor es costoso y no debe desperdiciarse.

f) La infusión continua de FVIII debe ser supervisada por un hematólogo con experiencia. Un bolo de 50 unidades/kg seguido de 4-5 unidades/kg, por hora de FVIII proporcionará un nivel de FVIII aproximado del 100% en un paciente con hemofilia A severa. Los niveles de factor deben vigilarse diariamente.

Los concentrados de FVIII son estables en soluciones IV a temperatura ambiente durante por lo menos 12 horas. Por lo tanto, las bolsas de concentrados de factor para infusión continua de 12 horas pueden prepararse en la farmacia y administrarse sin preocupaciones de inactivación proteolítica, degradación o contaminación bacteriana debe usarse crioprecipitados para el tratamiento de la hemofilia A. No se recomiendan las preparaciones normales de crioprecipitado porque no han sido inactivadas viralmente. El contenido promedio de FVIII por bolsa es de 60-100 unidades. Desmopresina (DDAVP). La desmopresina, un vasoconstrictor análogo sintético, y el Stimate® (fórmula intranasal de la desmopresina) son útiles en el tratamiento de personas con hemofilia leve que tienen un nivel de FVIII de 5% o mayor y que, mediante pruebas previas, han demostrado que responden a su infusión. La desmopresina libera el FVIII almacenado en combinación con FvW al sistema circulatorio e incrementa su nivel de dos a tres veces, lo que generalmente es suficiente para proporcionar hemostasis en caso de episodios hemorrágicos menores. La ventaja de este producto es que reduce o evita la exposición a hemoderivados. Antes de su uso terapéutico, la desmopresina debe evaluarse de la siguiente manera:

- medir el nivel de factor antes de la infusión; • infundir la desmopresina lentamente (0.3 mcg/kg de peso corporal, diluidos en 30-50 cc de solución salina normal), durante un período de 15-30 minutos,

- medir el nivel de factor 30-60 minutos después de la infusión. El Stimate® es 15 veces más concentrado que la desmopresina intranasal normal usada para el tratamiento de diabetes insípida y enuresis.

La dosis recomendada es una aplicación en una de las fosas nasales para niños mayores de 5 años y de menos de 50 kg de peso, y una aplicación en cada fosa nasal para pacientes que pesan más de 50 kg. Debido a la marcada variabilidad de respuesta al Stimate® intranasal, todos los pacientes deben someterse a pruebas antes de su uso terapéutico. Como en el caso de la desmopresina IV, el uso de Stimate® debe limitarse, de ser posible, a una dosis diaria a fin de evitar el agotamiento de las reservas de FVIII. La restricción de fluidos a $\frac{3}{4}$ de fluidos de mantenimiento es importante; asimismo, el sodio sérico debe vigilarse durante períodos de uso diario repetido de desmopresina o Stimate®. Además, deberá instruirse al paciente para que regrese a la clínica si se presentan síntomas de cefaleas intensas, debilidad o vómito. El uso de la desmopresina más de una vez al día debe discutirse con un médico familiarizado con el uso y complicaciones de este fármaco.

Agentes antifibrinolíticos

a) El ácido épsilon-aminocaproico (AEAC) es un agente antifibrinolítico que puede usarse junto con productos de FVIII para trabajos dentales invasores o para el tratamiento de hemorragias bucales. No se recomienda para el tratamiento de hemorragias renales. La dosis es de 50-100 mg/kg (máximo 6 gramos), cada cuatro a seis horas, durante siete a diez días (máximo 24 gramos en 24 horas). Una preparación líquida se encuentra disponible y puede prepararse un enjuague bucal.

b) El ácido tranexámico (ATEC ó [sic] AT) es otro agente antifibrinolítico recientemente aprobado, pero no fácilmente disponible en Estados Unidos y sólo [sic] se encuentra en fórmula parenteral. Por lo general se requiere una dosis oral de 25 mg/kg cada 8 horas durante 10 días para inhibir la fibrinólisis y permitir la cicatrización de heridas. El ácido tranexámico podría preferirse puesto que se requiere una dosis menor y podría ser menos costoso que el AEAC. Opciones disponibles para el tratamiento de una persona con deficiencia de FIX (hemofilia B) Concentrados de FIX El concentrado de FIX liofilizado, tratado con calor

y preparado comercialmente a partir de plasma se distribuye bajo una gran variedad de marcas. Desde 1991, se han introducido nuevos productos inactivados viralmente.

Estos productos se clasifican en dos categorías:

- Productos de FIX coagulante purificados,
- concentrados de complejo de FIX, que actualmente no están disponibles en los Estados Unidos.

También está disponible un producto de FIX recombinante. Consulte la guía anexa al producto para instrucciones específicas. Hemofilia de Georgia no respalda ninguna marca en particular. Podrían existir recomendaciones de productos específicos para pacientes con infección por VIH. Consulte a un centro de tratamiento de hemofilia para obtener estas recomendaciones. Se cree que los productos de FIX coagulante purificados están en gran parte libres de los riesgos de trombosis y complicaciones relacionadas con la coagulación intravascular diseminada (CID).

a) Las ampollas se encuentran disponibles en dosis que varían entre aproximadamente 250-1,000 unidades cada una.

b) Cada unidad de FIX por kilogramo de peso corporal infundida intravenosamente elevará el nivel plasmático de FIX en 1% aproximadamente. La semivida es de alrededor de 18 a 24 horas. Debido a un decremento en la recuperación del factor, Benefix® requiere aproximadamente 20-50% más producto para lograr el mismo nivel máximo, aunque algunos niños necesitan cantidades mayores. Por lo tanto, 1.2 unidades/kg en adultos y 1.5 unidades/kg en niños elevarán el nivel de FIX en 1%.

c) La fórmula para calcular la dosis de FIX plasmático es tomar el peso del paciente en kilos y multiplicarlo por el nivel de factor deseado, lo que indicará el número de unidades de factor necesarias. Ejemplo: 45 kg x 40 (% nivel deseado) = 1800 unidades de FIX. Consulte el cuadro de la página 14 para niveles de factor y dosis sugeridas, con base en el tipo de hemorragia.

d) El FIX debe infundirse lentamente por vía IV, a una tasa que no exceda un volumen de 3 mL por minuto.

e) La infusión continua de concentrados de FIX purificados debe ser supervisada por un hematólogo con experiencia.

Plasma fresco congelado (PFC). El plasma fresco congelado no debe ser usado en pacientes con hemofilia B a menos que se encuentren ante una emergencia que ponga en peligro su vida y sólo [sic] si los productos de FIX no se encuentran disponibles. No obstante, será difícil lograr niveles de FIX por arriba de 15-20%. Una dosis inicial de 15-20 mL/kg de PFC (un litro en adultos) es aceptable.

Agentes antifibrinolíticos. Los agentes antifibrinolíticos, ya sea como terapia primaria o coadyuvante, se recomiendan para el tratamiento de pacientes con deficiencia de FIX que reciben tratamiento con FIX derivados de plasma o recombinantes, de manera similar a las sugerencias anteriores para su uso en pacientes con deficiencia de factor VIII. Hemorragias específicas.

Hemorragias articulares

a) Primero administre al paciente la dosis adecuada de concentrados de factor y después evalúe. Una radiografía podría o no estar indicada.

b) Eleve el nivel de factor a 40-50% con los primeros síntomas o después del traumatismo. Para una hemorragia articular más importante, en una articulación diana, o una hemorragia articular en niños, eleve el nivel a 80-100% y llame al centro de tratamiento de hemofilia más cercano.

c) Para elevar el nivel de factor a 40-50% podría requerirse una segunda infusión entre 12 y 24 horas después (hemofilia A) ó 24 horas después (hemofilia B), y una tercera infusión 72 horas después si los síntomas persisten (por ejemplo, si la inflamación y/o dolor no mejoran considerablemente), o si el paciente es un niño o tiene una articulación diana.

d) El protocolo para la llamada “hemorragia en articulación diana” mediante el cual el paciente recibe una corrección de 80-100% el día de la hemorragia y 40-50% en los días uno y tres posteriores a la hemorragia puede beneficiar a muchos pacientes, incluyendo niños y personas con articulaciones diana; su uso debe fomentarse.

e) Inmovilice la articulación tan pronto como sea posible y hasta que el dolor ceda. Un vendaje o apósito helado (como los de marca Cryocuff®), es muy útil.

f) Administre cuidados coadyuvantes: hielo, reposo temporal y elevación.

g) Consulte a un centro de tratamiento de hemofilia si los síntomas persisten más allá de tres días o si hay sospecha de fractura.

h) Control del dolor: administre medicamentos sin Aspirina®.

Hemorragias musculares

a) Primero administre al paciente la dosis adecuada de concentrados de factor y después evalúe.

b) Eleve el nivel de factor a 40% con los primeros síntomas o después del traumatismo. Ocasionalmente, hemorragias musculares más graves requieren una dosis mayor de factor para alcanzar niveles de 80-100%, como se describió anteriormente para el tratamiento de hemorragias articulares. (Consulte las explicaciones previas para calcular la dosis).

c) Para elevar el nivel de factor a 40-50% a menudo se requiere una segunda infusión 24 horas después.

Debe vigilarse al paciente para evitar trastornos neurovasculares.

Hemorragias en el músculo iliopsoas

a) Esta es una forma particular de hemorragia muscular. Este tipo de problema a menudo se presenta como abdomen agudo o dolor de cadera. Los síntomas pueden incluir dolor en el abdomen inferior, ingle y/o espalda inferior, y dolor a la extensión, pero no a la rotación, de la articulación de la cadera. Podría haber parestesia en el aspecto medial del muslo u otros síntomas de compresión de nervios femorales.

b) Eleve inmediatamente el nivel de factor hasta 80-100%. Tanto para la hemofilia A como para la B, mantenga los niveles de factor arriba de 50% durante 48 a 96 horas, como lo dicten los síntomas. Con frecuencia se necesitan periodos prolongados de uso de factor, así como considerar la infusión continua de factor.

c) Hospitalice para observación y atienda la anemia conforme sea necesario.

d) Un estudio por imágenes, por ejemplo, una tomografía computarizada, confirmará el diagnóstico de una hemorragia en el psoas y ayudará a diferenciarla de una apendicitis aguda, con la que generalmente se confunde este padecimiento.

e) Limite la actividad hasta que el dolor concluya. La fisioterapia es útil para restaurar todo el rango de moción. Refiera al paciente a un centro de tratamiento de hemofilia.

Hemorragias en el sistema nervioso central (SNC)/traumatismos craneales

a) Atienda todas las lesiones post traumáticas en la cabeza y cefaleas importantes como si fueran hemorragias craneales. Eleve el nivel de factor inmediatamente a 80-100%. No espere a que se desarrollen otros síntomas, ni la evaluación radiológica o de laboratorio.

b) Esta es una verdadera emergencia médica. Trate presuntivamente antes de evaluar. Eleve inmediatamente el nivel de factor hasta 80-100% cuando haya síntomas en el SNC u ocurra un traumatismo considerable. Si ha habido una hemorragia, mantenga el nivel de factor en por lo menos 50% hasta que la hemorragia haya mejorado (generalmente de dos a tres semanas) y realice un estudio objetivo de imagen craneal. Consulte al centro de tratamiento de hemofilia para recomendaciones adicionales una vez que se haya estabilizado la condición del paciente. A estos pacientes por lo general se les administrará profilaxis de largo plazo.

c) Esto requiere una evaluación médica inmediata y hospitalización para observación. Debe realizarse una tomografía computarizada o un estudio de imagen por resonancia magnética.

d) En el caso de una hemorragia en el SNC, refiera al paciente a un centro de tratamiento de hemofilia.

e) Si se sospecha traumatismo craneal, primero trate al paciente con concentrados de factor y después evalúe.

f) Las cefaleas intensas pueden ser una manifestación de infecciones oportunistas relacionadas con el VIH.

Hemorragias en garganta y nuca y amigdalitis grave

a) Esta es una verdadera emergencia médica. Trate presuntivamente antes de evaluar. Eleve inmediatamente el nivel de factor hasta 80-100% en presencia de traumatismo o síntomas importantes. Mantenga el nivel de factor en por lo menos 50% durante una o dos semanas hasta que la hemorragia se resuelva. Consulte al centro de tratamiento de hemofilia para recomendaciones adicionales una vez que el paciente se haya estabilizado.

b) Traumatismos o síntomas de hemorragia generalmente requieren hospitalización o seguimiento por un hematólogo y un otorrinolaringólogo. Debe realizarse una tomografía computarizada o un estudio de imagen por resonancia magnética.

c) Para prevenir hemorragias durante una amigdalitis grave, además de un cultivo y tratamiento con antibióticos, podría ser indicado el tratamiento con factor.

Hemorragias gastrointestinales (GI) agudas

- a) Primero administre al paciente la dosis adecuada de concentrados de factor y después evalúe.
- b) Eleve inmediatamente el nivel de factor hasta 80-100%. Mantenga el nivel de factor por lo menos en 50% hasta que se defina la etiología.
- c) Cuando se presentan síntomas de hemorragias GI y/o abdomen agudo es necesaria una evaluación médica y posiblemente hospitalización.
- d) Administre tratamiento para la anemia o shock, según sea necesario.
- e) Trate el origen de la hemorragia como sea indicado.
- f) Puede usarse AEAC o ácido tranexámico como terapia coadyuvante, siempre que se hayan eliminado las posibilidades de hemorragia renal concomitante.

Hemorragias abdominales agudas

- a) Las hemorragias abdominales agudas pueden presentar síntomas similares a los de diversos padecimientos infecciosos y con frecuencia se requieren estudios radiológicos adecuados. Debe descartarse una hemorragia en el músculo psoas.
- b) Eleve inmediatamente el nivel de factor hasta 80-100%. Mantenga el nivel de factor en por lo menos 50% hasta que se defina la etiología.

Traumatismos o hemorragias oftálmicas

- a) Primero administre al paciente la dosis adecuada de concentrados de factor y después evalúe.
- b) Eleve inmediatamente el nivel de factor hasta 80 ó [sic] 100%. Mantenga el nivel de factor en por lo menos 50%.
- c) Cuando se presentan síntomas o señales de traumatismo/hemorragia, se requiere la evaluación de un oftalmólogo y un hematólogo.

Hemorragias renales

- a) Evite el uso de agentes antifibrinolíticos.

b) La hematuria sin dolor debe tratarse con reposo total en cama e hidratación vigorosa (mantenimiento de 1½ veces) durante 48 horas.

c) Si hay dolor o gran hematuria persistente, administre factor para elevar el nivel a 50% y enseguida sutura. La remoción de la sutura por lo general requiere de otra infusión de factor.

Enfermedad von Willebrand

La enfermedad von Willebrand (EvW) es el trastorno de coagulación hereditario más común. A diferencia de la hemofilia, que está vinculada con el cromosoma X y que por lo general sólo [sic] afecta a varones, la EvW generalmente se hereda de manera autosómica y por lo tanto es posible que afecte tanto a varones como a mujeres. La enfermedad es causada por la reducción o anormalidad de una glicoproteína de la sangre (llamada factor von Willebrand ó [sic] FvW) que es necesaria para que las plaquetas se adhieran a las paredes de los vasos capilares.

Debido a que esta proteína también sirve como transportadora y estabilizadora del FVIII, la actividad del FVIII en la sangre algunas veces se encuentra disminuida en proporción a la reducción de la actividad medible del FvW. En general, las personas con síntomas de EvW presentan hemorragias en las mucosas (por ejemplo, epistaxis, menstruación abundante, hemorragias orales, GI o genitourinarias, o propensión a las laceraciones). La menorragia (menstruación abundante) es un problema común para las mujeres con este trastorno de la coagulación. Las terapias hormonales con diversas formas de reemplazo de estrógeno podrían ser útiles, al igual que consultar a un especialista en ginecología. La desmopresina y los agentes antifibrinolíticos también podrían ayudar. En casos poco comunes, algunas personas con EvW experimentan las hemorragias articulares y musculares que frecuentemente se observan en personas con hemofilia. La hemorragia quirúrgica es por lo general inmediata y, si se corrige, no manifiesta la hemorragia retrasada que se observa en personas con hemofilia. Se recomienda la coordinación de toda cirugía con el centro de tratamiento de hemofilia. Se han identificado varios tipos de EvW. Los pacientes con EvW tipo 1 padecen la forma más común y leve del trastorno. Tienen niveles reducidos de FvW, pero su estructura y función parecen ser normales.

Los pacientes con EvW tipo 2 tienen niveles diferentes de FvW, pero la proteína no funciona correctamente, lo que se manifiesta por una actividad funcional menor (cofactor de ristocetina). Existen diversas variantes del tipo 2; la más importante de distinguir es el tipo 2B debido a posibles complicaciones del tratamiento en caso de que se utilizara desmopresina (ver abajo). Los pacientes con EvW tipo 3 se encuentran gravemente afectados porque

prácticamente carecen del FvW y tienen una reducción concurrente del FVIII circulante; estos pacientes podrían comportarse como los que padecen hemofilia moderada. Este tipo de EvW debería ser diagnosticado y controlado exclusivamente por un hematólogo especializado en EvW y hemofilia. Los pacientes con hemorragias que padecen EvW tipo 1 generalmente pueden recibir tratamiento con desmopresina (consulte la página 4); algunos pacientes con el tipo 2A podrían también responder a su uso. Los pacientes con EvW tipo 2B, 2N, 2M ó [sic] 3 que padecen hemorragias no pueden recibir tratamiento con desmopresina; si reciben tratamiento con desmopresina, en los pacientes con el tipo 2B pueden producirse aglutinaciones plaquetarias con la consiguiente trombocitopenia, y los pacientes con tipo 3 no incrementarán sus niveles de FvW en respuesta a la desmopresina. El tratamiento adecuado para pacientes con estos tipos de EvW es un concentrado de FVIII rico en FvW. El concentrado actualmente disponible con la más alta concentración de FvW se llama Humate-P® (Haemate-P®). Otros concentrados de FVIII que contienen cantidades sustanciales de FvW son Alphanate SD® y Koate DVI®. Todos estos concentrados son elaborados a partir de plasma que ha sido sometido a pruebas de detección del VIH y del virus de la hepatitis, y a un proceso para inactivar virus que pudieran no ser detectados. Los concentrados de FVIII de alta pureza -monoclonales y recombinantes- no pueden usarse para el tratamiento de la EvW porque carecen de FvW. El crioprecipitado, que se somete a pruebas de detección de virus, pero no a procesos para inactivarlos, es también rico en FvW. Dado que podría ser menos seguro que los concentrados inactivados viralmente, no se recomienda su uso a menos que no haya un concentrado disponible. Si la desmopresina no está disponible, si su uso no da una respuesta clínica adecuada o si no es bien tolerada por el paciente, cualquier concentrado rico en FvW (ver arriba) puede utilizarse para administrar tratamiento a pacientes con EvW tipo 1 y 2A. Otros temas relativos al tratamiento

Aspectos odontológicos

1. Los exámenes periódicos y la limpieza por lo general pueden efectuarse sin tener que elevar el nivel de factor. Los pacientes que requieren una limpieza profunda o que tienen abundante acumulación de placa y/o sarro y en quienes el raspado podría causar sangrado deben recibir una cobertura adecuada (por ejemplo, concentrados de factor o terapia antifibrinolítica) antes de la cita para efectuar dichos trabajos dentales y posiblemente después de ella. Siempre debe administrarse factor antes de trabajos dentales que requieren anestesia local por bloqueo. En pacientes con trastornos leves y algunos moderados, la infusión de factor podría no ser

necesaria antes de un trabajo de restauración siempre que sólo [sic] se use anestesia por infiltración local.

2. Eleve el nivel del factor a por lo menos 50% antes de administrar un bloqueo mandibular. La anestesia local no está contraindicada para pacientes con hemofilia. Puede usarse óxido nítrico y/o analgesia IV además de la anestesia local.

3. Las extracciones dentales requieren una infusión previa de concentrados de factor que eleve el nivel hasta 50-100%. Deberían administrarse productos antifibrinolíticos de manera concurrente con concentrados de factor o desmopresina. La dosis de AEAC iniciada antes de la intervención es de 50-100 mg/kg cada 4-6 horas durante 7-10 días (máximo 24 gramos en 24 horas). La dosis de ácido tranexámico es de 25 mg/kg oralmente, cada 8 horas durante 10 días. A menos que sea contraindicado, por lo general se recomienda el uso de agentes antifibrinolíticos hasta que las suturas se retiren y la herida sane.

4. La caída de los dientes primarios puede provocar hemorragias. Debe aplicarse presión y hielo en un primer intento por controlar la hemorragia. Si esto no resulta eficaz, inicie terapia con AEAC. En raras ocasiones, podría ser necesario administrar factor. Para pacientes con un historial de hemorragias prolongadas, podría resultar adecuado que el dentista extrajera el diente con una infusión adecuada.

5. Las intervenciones extensas podrían requerir hospitalización para un tratamiento dental/médico adecuado; por ejemplo, intervenciones que requieren suturas, extracciones múltiples, etc.

6. La posición de los terceros molares (muelas del juicio) debe evaluarse durante la adolescencia. Debe considerarse una extracción precoz a fin de evitar complicaciones o un enfoque quirúrgico más amplio cuando el paciente sea mayor. Por lo general se recomienda la infusión de concentrado de factor durante varios días después de las extracciones de muelas del juicio.

7. En el lugar de la extracción o en las encías sangrantes puede aplicarse Avitene® y/o gel espumoso previamente remojado en una solución tópica de trombina, como agente hemostático. Siempre que sea posible es preferible una obturación primaria.

8. Las recomendaciones antes mencionadas son directrices generales. Cada paciente debe ser evaluado de manera individual, de acuerdo con la gravedad de su trastorno. Se recomienda una consulta con un hematólogo familiarizado con el paciente.

9. Los pacientes con inhibidores requieren una estrecha colaboración con un hematólogo de un centro de tratamiento de hemofilia.

Cirugía

1. El tratamiento de un paciente que requiere cirugía se realiza mejor en un centro de tratamiento de hemofilia. La institución que emprende tales intervenciones debe poder realizar pruebas de inhibidores de factor antes del procedimiento programado y medición de niveles de factor seriales durante la intervención quirúrgica.

2. Las intervenciones quirúrgicas e invasoras pueden realizarse una vez que el defecto de coagulación se haya corregido con infusiones de factor. Es necesario consultar a un hematólogo especialista en hemofilia.

3. La respuesta individual del paciente a la terapia de reemplazo debe documentarse antes de la cirugía. (Si el paciente no responde adecuadamente, descarte un inhibidor. Inmediatamente antes de la intervención, eleve el nivel de factor calculado hasta 80-100%; mantenga un nivel de al menos 50% durante 1-2 semanas, dependiendo del tipo de cirugía. Cuando hay disponibilidad de concentrados de factor con datos de estabilidad para infusión continua, podría ser preferible una terapia de infusión continua para el tratamiento de pacientes que requieren cirugía. Durante la infusión continua, los niveles de factor deben vigilarse por lo menos diariamente.

4. Para cirugías menores, mantenga un nivel de factor adecuado durante 5-7 días; 10-14 días en caso de cirugías mayores; y profilaxis 3-4 veces por semana por hasta 6 semanas durante la rehabilitación posterior a intervenciones ortopédicas.

Intervenciones quirúrgicas menores. Debe administrarse factor antes de realizar intervenciones diagnósticas invasoras, tales como punciones lumbares, determinación de gas en sangre arterial y broncoscopía, biopsia hepática o endoscopía con cepillado o biopsia.

Inmunizaciones

1. Siga el esquema infantil habitual, pero administre las inyecciones en forma subcutánea en lugar de intramuscular a fin de evitar una hemorragia muscular. Aplique presión directa al lugar de la inyección durante cinco minutos.

2. Los pacientes con deficiencias en el sistema inmune no deben recibir vacunas con virus activos, con las que el riesgo de infección sobrepasa las complicaciones de la vacuna. No administre la vacuna oral de la polio.

3. Las personas con VIH deben recibir vacunas neumococales y anuales para la influenza.

4. La serie de vacunas para hepatitis A y B debe administrarse a todos los pacientes recién diagnosticados y a aquello [sic] que no han estado expuestos al virus de la hepatitis, ya sea A ó [sic] B. Los miembros de la familia que participan en la terapia de reemplazo de factor en el hogar y cuyos análisis son negativos también deben recibir la serie de vacunas. La vacuna puede administrarse subcutáneamente en el muslo o arriba del área del deltoides (es preferible el deltoides).

Deportes y hemofilia

1. Deben fomentarse las actividades deportivas a fin de promover el fortalecimiento muscular y aumentar la autoestima. La elección de los deportes debe reflejar las preferencias de la persona, su habilidad y condición física.

2. Deben fomentarse actividades de bajo impacto, tales como natación y golf. No son recomendables deportes de alto contacto como fútbol americano y lucha libre. El paciente debe consultar a un médico antes de comenzar alguna actividad deportiva a fin de discutir la conveniencia de ésta, [sic] el equipo protector y el tratamiento profiláctico antes de emprender la actividad.

Complicaciones de la hemofilia. Inhibidores de factor: Anticuerpos IgG de los factores VIII y IX. Debe presumirse que existe un inhibidor si el paciente no responde a la dosis usual de factor. Las directrices antes citadas de estos protocolos no se aplican a pacientes con inhibidores. El tratamiento de este difícil problema debe coordinarse con la experiencia de un hematólogo especializado en trastornos hemorrágicos.

Sinovitis

1. Los resultados clínicos son una articulación sumamente distendida (pero no tensa o dolorosa), generalmente la rodilla.

2. La sinovitis puede simular una hemorragia aguda. Si se descarta una hemorragia, puede administrarse tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), pero debe alertarse al paciente sobre la posibilidad de una mayor hemorragia. Los inhibidores de Cox 2 no esteroideos pueden tener menor potencial de hemorragias. El uso crónico de AINEs debería limitarse y ser estrechamente vigilado por un médico que comprenda sus riesgos y beneficios y que sepa cómo calcular una dosis adecuada para la edad del paciente, su función renal y su riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. No use medicamentos que contengan Aspirina®. Remita al paciente a un centro de tratamiento de hemofilia para una evaluación multidisciplinaria.

3. Este problema es de difícil tratamiento y se aborda mejor con un enfoque de equipo, específicamente con un hematólogo, un ortopedista y un fisioterapeuta, en un centro de tratamiento de hemofilia.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

1. Muchas personas con hemofilia que antes de 1985 recibieron tratamiento con factor derivado de plasma son seropositivas al VIH. La mayoría de las personas con hemofilia está consciente de su condición serológica, aunque algunas se muestran renuentes a hablar sobre su infección por VIH. Por consiguiente, los proveedores de cuidados para la salud deben estar conscientes de la posibilidad de infección por VIH en una persona con hemofilia nacida antes de 1985. Un porcentaje considerable de personas con hemofilia infectadas por el VIH ha sobrevivido durante más de dos décadas con esta infección transportada por la sangre y se encuentra muy bien desde el punto de vista médico. Aunque las manifestaciones de las infecciones oportunistas observadas junto con la infección por VIH son proteicas y caen fuera del ámbito de este documento, las pistas de la presencia de infección progresiva por VIH y de otros problemas comunes que presentan las personas con VIH incluyen: fiebre inexplicable, anorexia/pérdida de peso/consunción, faringitis u odinofagia, enfermedad periodontal grave, candidiasis oral, cefaleas (que pueden ser una manifestación de meningitis), sinusitis recurrente,

dermatitis seborreica u otras dermatosis crónicas, historial o presencia de herpes zoster, neumonía, diarrea crónica.

2. Las causas de la pulmonía en este escenario incluyen *Pneumocystis carinii* (PCP), patógenos bacterianos comunes, microbacterias, hongos y una variedad de organismos poco comunes. Si se sospecha tuberculosis pulmonar, deben instituirse precauciones de aislamiento adecuadas.

3. La trombocitopenia puede ser una complicación de la infección por VIH y puede provocar hemorragias independientes del trastorno de coagulación observado en pacientes con hemofilia.

4. Los concentrados de factor derivado de plasma disponibles desde 1985 y los nuevos productos recombinantes han eliminado virtualmente el riesgo de infección por VIH. Por lo tanto, es muy posible que los pacientes nacidos después de 1985 no corran mayor riesgo de contraer una infección por VIH, a menos que existan otros factores. El análisis serológico habitual de la fuente de plasma, los procedimientos de inactivación viral y el desarrollo de productos recombinantes son responsables de este importante avance.

5. Para el raro caso de una persona con hemofilia cuyo estado serológico en cuanto al VIH se desconozca, existen análisis voluntarios y confidenciales, así como asesoría pre y post análisis disponibles en los centros de tratamiento integral de hemofilia. También puede haber asesoría disponible para reducir los riesgos del VIH.

6. Si un trabajador de la salud se ve expuesto de manera considerable a sangre o fluidos corporales de un paciente con hemofilia, debe tenerse en cuenta el potencial de transmisión de patógenos a través de la sangre. Además de tener infección por VIH, muchas personas con hemofilia también padecen hepatitis C crónica (VHC) y unas cuantas padecen hepatitis B crónica (VHB).

Virus de la hepatitis C

1. La mayoría de las personas con hemofilia que recibieron factor de coagulación antes de 1990 contrajeron la infección por VHC. Casi todas las personas con hemofilia que tienen infección por VIH padecen una coinfección por VHC. La infección por VHC ocasiona hepatitis crónica en > 80% de los casos y puede desembocar en cirrosis y cáncer hepático.

2. Aunque la transmisión del VHC a través de la sangre es más común que la del VIH; la transmisión del VHC por vía sexual es poco común.

3. El consumo de alcohol puede acelerar la progresión del daño hepático por VHC, por lo que su uso debe desalentarse.

4. Las personas con hepatitis C crónica son más susceptibles a los efectos hepatotóxicos de otros fármacos.

5. En las personas con hepatitis C crónica puede desarrollarse un padecimiento más grave si llegaran a contraer hepatitis A o B; por consiguiente, las personas con infección por VHC deben someterse a pruebas de detección de hepatitis A y B y debe ofrecérseles la vacuna en caso de que no sean inmunes.

6. Aunque el tratamiento del VHC tiene efectos secundarios, determinados pacientes podrían beneficiarse de una terapia combinada con interferón pegilado y ribavirina. La mayoría de los pacientes con hemofilia pueden, con la administración de concentrados de factor, someterse de manera segura a una biopsia hepática a fin de ayudar a determinar el estadio de la hepatitis C y valorar la necesidad de terapia antiviral. Las biopsias hepáticas deberían realizarse en un centro de referencia con experiencia en el manejo de infusiones de factor de coagulación.

Reacciones alérgicas a los productos de reemplazo de factor

1. Para evitar la posibilidad de una reacción, use el filtro incluido en los paquetes de factor.

2. Pueden usarse antihistamínicos como Benadryl® (y en raras ocasiones esteroides) para prevenir o disminuir síntomas.

3. Algunas veces, el cambio de marca de factor puede disminuir síntomas”.