



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN LOS ÚLTIMOS 13 AÑOS.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

P E D I A T R Í A

PRESENTA

DRA. ISIS NELVY PÉREZ HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS: DRA. AÍDA MÁSHENKA MORENO GONZÁLEZ

ASESOR METODOLÓGICO: DRA. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA



CIUDAD DE MÉXICO; FEBRERO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DRA. AÍDA MÁSHENKA MORENO GONZÁLEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DRA. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA
TUTOR METODOLÓGICO DE TESIS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

Con amor a Vicky e Isi, mis padres; por todo el apoyo brindado durante este tiempo provocándome siempre a no rendirme y seguir adelante a pesar de mis días difíciles, de alegrías y en ocasiones lágrimas siempre estuvieron conmigo en la batalla.

A Leo que soportó las noches de desvelo, angustia e incluso desesperación, por alimentarme a diario, mi amor gracias.

A ti, que me forzabas a acudir al archivo diariamente para revisar esos expedientes y nunca dejaste de incitarme a terminar este proyecto, por hacerme feliz y arrancarme sonrisas regalándome las tardes a tu lado, gracias Gomery.

Y finalmente sin ellas y ellos no hubiera sido posible nunca, es decir a mis tutoras que me enseñaron y dirigieron en todo momento y por supuesto a los niños del Hospital Infantil que me han brindado los mejores 2 años de mi vida.

ÍNDICE

	Página
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Marco teórico.....	3
Antecedentes.....	12
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de investigación.....	15
Justificación.....	15
Objetivos.....	15
Hipótesis.....	16
Metodología.....	17
Tipo de estudio.....	17
Lugar de realización.....	17
Población.....	17
Muestra.....	17
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión.....	18
Plan de análisis estadístico.....	18
Descripción de variables.....	18
Resultados.....	22
Discusión.....	29
Conclusión.....	32
Limitación del estudio.....	33
Cronograma de actividades.....	34
Referencias bibliográficas.....	35
Anexos.....	36

RESUMEN

El Síndrome de Noonan es una patología cuyo origen se debe a una mutación principalmente del gen PTPN11, localizado en el cromosoma 12 cuya frecuencia se estima alrededor de 1 caso de cada 1000 a 2500 nacidos vivos aproximadamente y en la mayoría de los casos se hereda de forma autosómica dominante; sin embargo, se han descrito diferentes casos en los que la enfermedad aparece como una mutación *de novo*,¹

Se han documentado trastornos de la coagulación como parte del espectro de las alteraciones propias del síndrome sin embargo existe poca información al respecto, por lo que el presente estudio realizó la evaluación de 42 expedientes de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Noonan del Hospital Infantil de México Federico Gómez atendidos del 2000 al 2013 de los cuales sólo 19 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. De ellos se realizaron mediciones de hemoglobina, hematocrito, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, cuenta plaquetaria, factor VIII, factor IX, factor XI, factor de vonWillebrand así como tiempo de sangrado además de búsqueda referida en el expediente de historia previa de sangrado.

Los resultados reportaron lo siguiente respecto a los valores de hemoglobina se encontró que un 42.1% presentaron una cifra de hemoglobina anormal comparada con lo esperado para la edad. Trombocitopenia en un 21.1% de los pacientes; en cuanto a los tiempos de coagulación el 42.1% de pacientes presentaron tiempo de protrombrina prolongado. El tiempo de sangrado se observó fuera de valor normal en el 21.1% y finalmente en cuanto a los factores de coagulación se encontró que el factor VIII se reportó anormal en el 5.3%, siendo el 21.15% para el factor IX al igual que para el factor XI y de factor vonWillebrand.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan pertenece a un conjunto de enfermedades denominadas rasopatías ya que es ocasionado por mutaciones del sistema de proteínas encargadas de la señalización de la vía RAS/MAPK con un conjunto de manifestaciones características clásicamente descritas como la asociación de talla baja, dismorfias craneofaciales como hipertelorismo, ptosis palpebral, pabellones auriculares de implantación baja, cardiopatía congénita característicamente estenosis pulmonar valvular y miocardiopatía hipertrófica, malformaciones torácicas como *pectus excavatum* y *carinatum* y criptorquidia en los varones.²

En la última década los avances en genética molecular han permitido identificar los principales genes asociados a este síndrome así como las alteraciones que dichas mutaciones producen a nivel de diversos sistemas: endócrino, óseo, nervioso y hematológico entre otros, este último motivo de estudio en esta ocasión.

Por lo anterior, es importante no solo el diagnóstico clínico y molecular de estos pacientes sino un aspecto fundamental es la atención de los mismos ya que como lo sugiere la Academia Americana de Pediatría¹⁰ el manejo del Síndrome de Noonan es multidisciplinario debido a las múltiples comorbilidades asociadas al síndrome (hipotiroidismo, cardiopatías, alteraciones a nivel de la columna vertebral, discrasias sanguíneas, etc.) que en muchas ocasiones ameritan manejo no sólo médico sino también quirúrgico, sobre todo en lo que respecta a la patología cardíaca.

La presente tesis tiene como objetivo describir las principales alteraciones a nivel del sistema hematológico encontradas en los pacientes con Síndrome de Noonan de este hospital con la finalidad de demostrar la importancia de una atención integral de ellos desde el momento del diagnóstico, y en nuestro caso hacer hincapié en la necesidad de una valoración hematológica de manera rutinaria sobre todo en aquellos pacientes que amerite tratamiento quirúrgico correctivo.

MARCO TEÓRICO

El síndrome de Noonan (SN) es una patología con afección multiorgánica cuyas causas son de origen genético. Su nombre se debe a las publicaciones hechas por Jacqueline Noonan, un cardiólogo pediatra que en 1962 identificó nueve pacientes con características clínicas particulares.⁷

Etiología

El SN es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante con expresión variable. Aproximadamente 50% de los casos se deben a mutaciones en el gen PTPN11, lo cual produce una hiperactivación de la tirosinofosfatasa citoplasmática SHP2, la cual interviene en la vía de señalización intracelular RASMAPK implicada en el control del crecimiento, diferenciación, migración y apoptosis celular. Además existen otras mutaciones asociadas con otros genes como RAF1 y KRAS.

Se han descrito casos de *novo* y familiares, en los casos de *novo* el alelo mutado es de origen paterno, mientras que en los familiares la mayoría de las mutaciones proviene del lado materno.

El síndrome de Noonan también se ha clasificado dentro del grupo de patologías denominadas rasopatías. Esto debido a que los pacientes presentan mutaciones en las proteínas de la vía RAS/MAPK (*mitogen activated protein kinase pathway*) las cuales desempeñan un papel fundamental en la proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte celular. Estos genes deben su nombre a que fueron inicialmente identificados en muestras de tejido de cáncer de vejiga y pulmón como secuencias homólogas de los oncogenes de los virus de los sarcomas de las ratas v-Harvey (HRAS) y Kirsten (KRAS).³

Espectro clínico

Este síndrome compromete diversos órganos y sistemas por lo cual su abordaje es multidisciplinario y requiere un tratamiento integral.

Fenotipo facial

Los rasgos faciales son muy característicos: hipertelorismo, ptosis palpebral, epicanto y pabellones auriculares de implantación baja, rotados hacia atrás y con hélix grueso. El cuello es corto y ancho con implantación posterior baja del cabello. Estas características se hacen menos visibles con la edad y son menos evidentes en la vida adulta. En el recién nacido existe macrocefalia con frente amplia, la nariz es corta, tienen surco nasolabial profundo y labios gruesos, el cuello es corto con pliegues cutáneos.

El rostro en el adulto puede ser bastante común, sin embargo algunos tienen características típicas: ptosis, hipertelorismo, pabellones auriculares con rotación posterior e implantación baja. En los adultos mayores, los pliegues nasolabiales son mucho más marcados de lo que se espera para la edad de la persona.

Alteraciones cardiacas

Uno de los defectos más frecuentes es la estenosis de la válvula pulmonar, que se presenta en un 80% de los pacientes, acompañado de displasia de la válvula pulmonar y en ocasiones defectos del tabique interauricular. Aproximadamente el 50% de pacientes con SN tienen una desviación del eje hacia la izquierda, sin embargo pueden presentarse otras alteraciones como ensanchamiento del QRS, predominio de ondas S en precordiales izquierdas y ondas Q anchas y profundas.

Figura 1. Ensanchamiento del QRS



Figura 2. Predominio de ondas S en precordiales izquierdas

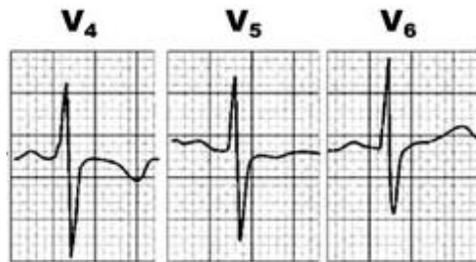
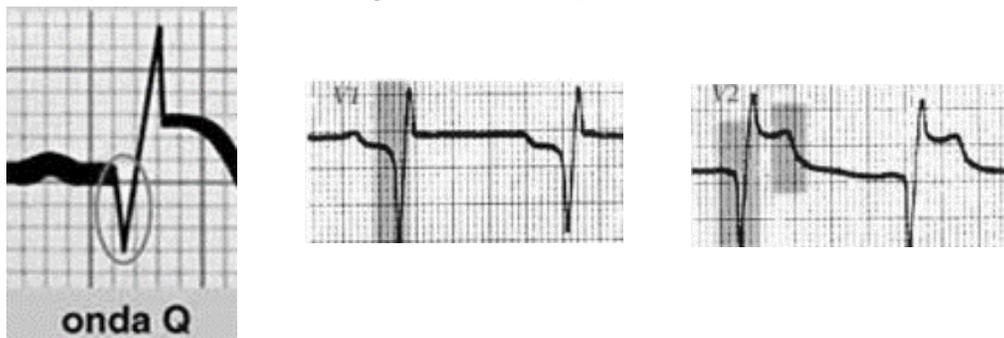


Figura 3. Ondas Q.



Además en un 20% se observa miocardiopatía hipertrófica especialmente frecuente en aquellos con mutaciones en RAF1. El tratamiento de estas alteraciones puede incluir el uso de medicamentos betabloqueadores, miomectomía quirúrgica o cirugía de válvula pulmonar. Las complicaciones más frecuentes son insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular derecha o incluso arritmias.

Alteraciones en el crecimiento.

Al nacer tanto el peso como la talla son normales, incluso el peso puede estar elevado debido a displasia linfática, sin embargo en muchos pacientes que además cursan con dificultades para la alimentación el peso puede mantenerse bajo durante el periodo de lactancia, recuperándolo en la mayoría de los casos alrededor de los 18 meses.

La talla en la infancia se sitúa en percentiles bajos de la normalidad, haciéndose más evidente en la adolescencia por la falta de pico puberal de crecimiento, por lo que estos pacientes suelen tener una talla baja en su mayoría, sin embargo existen casos en los que la estatura puede ser normal. Se han hecho múltiples estudios donde se ha utilizado hormona del crecimiento en pacientes con SN observando buenos resultados, siendo cautelosos en aquellos pacientes con miocardiopatía hipertrófica. La ganancia reportada ha sido mayor a 10 centímetros para ambos sexos, esto siempre y cuando el tratamiento con la hormona del crecimiento haya sido iniciado de manera temprana y sea de larga duración.

Alteraciones endócrinas

Es típico el retraso en la pubertad, sin embargo no siempre se presenta. La edad media del inicio de la pubertad se encuentra alrededor de los 13 y 14 años. Por ello, en algunos casos se ha considerado la inducción de la pubertad con uso de testosterona y estrógenos.

Se ha observado además presencia de hipotiroidismo y otras enfermedades autoinmunes, tales como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad celíaca, pero su frecuencia es desconocida y el porcentaje de casos no es mayor con respecto a la población general.

Alteraciones esqueléticas

Las anomalías torácicas más características son *pectum carinatum superior* y *pectus excavatum* inferior con aumento de la distancia intermamilar (75-95%). Un 15% desarrollan escoliosis. Otras anomalías esqueléticas son *cubitus valgus*, clinobraquidactilia, sinostosis radiocubital e hiperextensibilidad articular.

Alteraciones genitourinarias

Ocurren en el 10-11% de los pacientes, encontrando riñón único, dilatación de la pelvis renal y doble sistema colector. Hasta el 80% de los niños con SN tienen criptorquidia y disfunción de las células de Sertoli siendo ésta la causa probable de infertilidad en la edad adulta. La fertilidad en mujeres es normal.

Alteraciones hematológicas y en el sistema linfático.

Un 55% de los pacientes tienen mayor tendencia al sangrado, esto debido a que un número importante de los casos cursa con déficit de factores VIII, XI y XII; trombocitopenia, defectos en la función plaquetaria y tiempos de coagulación prolongados. Con menor frecuencia, también se ha informado que los factores IX y II son deficientes condicionando así un mayor riesgo de sangrado. La etiología de la trombocitopenia es probablemente multifactorial y puede estar asociada con defectos en la producción de plaquetas ocasionada a su vez por una disminución en megacariocitos.

En un 52 % de pacientes a los que se ha realizado ultrasonografía, se encuentra esplenomegalia aislada o asociada con hepatomegalia, la cual en algunos casos puede asociarse a trastornos mieloproliferativos. Se han observado recién nacidos con SN que presentan leucocitosis con monocitosis, trombocitopenia y hepatoesplenomegalia, con reporte de algunos casos de Leucemia mielomonocítica juvenil en algunos pacientes. En 1999, Choong reportó una serie de 40 pacientes con SN ingresados

durante un período de 10 años donde cuatro de ellos correspondiente al 10 % demostraron proliferación de monocitos la cual se resolvió espontáneamente, concluyendo que los pacientes con SN pueden tener una mayor incidencia de trastornos mieloproliferativos, que en la mayoría de los casos parece ser benigna, pero puede ser preleucémica, aunque el riesgo es relativamente bajo. Esto se ha relacionado con la mutación en el gen PTPN11 ya que este actúa como un oncogén en distintos tumores sobre todo en pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda, misma mutación que está presente en los pacientes con SN. ⁸

Existen trastornos en el desarrollo linfático que se manifiesta desde la edad fetal hasta adulta. La incidencia se estima en un 20% y se caracteriza por linfedema periférico, hidrops, quilotorax, derrame pleural, linfangiectasias, linfangiectasia intestinal, vasos linfáticos anómalos en la caja torácica, aplasia o ausencia del conducto torácico, hipoplasia de los vasos linfáticos ilíacos e inguinales y linfangiectasia testicular.

Diagnóstico

Dado las múltiples manifestaciones clínicas que existen en estos pacientes, se han establecido criterios diagnósticos que permiten hacer el diagnóstico de síndrome de Noonan e iniciar así el abordaje multidisciplinario de cada paciente, ya que existen otras entidades clínicamente muy similares como es el Síndrome de Turner, el Síndrome cardiofaciocutáneo, Costello, Leopard, Neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Aarskog – Scott con los cuales hay que hacer diagnóstico diferencial.

Tabla 1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL SÍNDROME DE NOONAN⁹

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL SÍNDROME DE NOONAN	
CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
1. Cara típica* 2. EPV, MHO y/o alt ECG 3. Talla < p3 4. <i>Pectum carinatum/excavatum</i> 5. Pariente 1er grado afectado 6. Tener todos los siguientes: - Retraso mental - Criptorquidia - Displasia linfática	1. Cara sugestiva 2. Otras alteraciones cardiacas 3. Talla < p10 4. Tórax ancho 5. Pariente de 1er grado sugestivo
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO si cumple: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 2 criterios menores o 3 criterios menores.	
*Hipertelorismo, desviación antimongoloide de fisuras palpebrales, orejas de implantación baja y rotadas. **EPV: estenosis valvular pulmonar MHO: miocardiopatía hipertrófica obstructiva, alteraciones ECG sugestivas como complejos QRS amplios con patrón predominantemente negativo en ejes precordiales izquierdos.	

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con Síndrome de Noonan consiste en un protocolo de manejo integral donde intervienen diversos especialistas debido a las múltiples complicaciones asociadas. No solo ello, sino además muchos pacientes con este diagnóstico ameritarán manejo quirúrgico a nivel cardiaco y seguimiento continuo para valorar su estado de salud.

En el 2010 la Academia Americana de Pediatría¹⁰ publicó la guía de manejo del Síndrome de Noonan donde recomiendan lo siguiente:

-
- Determinación genética de mutaciones. Búsqueda de la mutación PTPN11 por ser la más frecuente que en caso de ser normal, el fenotipo encontrado a la exploración clínica se debe utilizar para guiar la elección del próximo gen a secuenciar.
 - Evaluación cardíaca. Debe realizarse al momento del diagnóstico, incluyendo electrocardiograma y ecocardiograma con seguimiento periódico en búsqueda de afección. Es importante mencionar que algunos de ellos requerirán tratamiento como valvuloplastia con balón o cirugía correctiva; por lo que es de importancia seguir con reevaluación a largo plazo después del tratamiento quirúrgico.

Las personas sin enfermedad cardíaca en su evaluación inicial deberán tener una reevaluación cardíaca cada 5 meses y los adultos no deben dejar de tener evaluaciones cardíacas periódicas incluso si sus evaluaciones en la infancia o en la adolescencia fueron normales.

- Control de crecimiento, peso y talla. Los niños deben ser pesados y medidos periódicamente por el médico de atención primaria, con realización de curvas de crecimiento (tres veces al año en los primeros tres años de la vida y anualmente a partir de los cuatro años.) Los niños con desaceleración del crecimiento, talla baja o inferior a dos desviaciones estándar deberán tener seguimiento frecuente optimizando el estado nutricional y ser referido a un endocrinólogo pediatra con estudios de la función tiroidea. Los niños con evidencia de retraso de la pubertad también deben ser referidos a un endocrinólogo pediatra.
- Ecografía renal. Los pacientes incrementan su riesgo de infecciones de las vías urinarias si cuentan con anomalías estructurales presentes. Se sugiere profilaxis antibiótica en aquellos que se encuentre hidronefrosis o infección urinaria recurrente.
- Realización de Orquidopexia. Debe ser realizada si al año de edad los testículos no han descendido. Para ello se sugiere exploración física dirigida desde la primera consulta y ecografía testicular en caso necesario.

-
- Valoración por gastroenterología y nutrición pediátrica. Algunos pacientes presentan dificultades para la alimentación por reflujo, con vómitos recurrentes por lo que se sugiere envío al gastropediatra así como realización de pruebas serie esofagogastroduodenal y pHmetría, iniciando tratamiento según lo requiera.
 - Valoración hematológica: debe realizarse citometría hemática con diferencial así como tiempo de trombina y protrombina al momento de diagnóstico y 6 a 12 meses después del mismo, sobre todo en quienes existe historia de sangrado. También debe cuantificarse la actividad de los factores XI, factor XII, factor IX, el factor VIII, y von Willebrand. Si el paciente será sometido a procedimiento quirúrgico es importante determinar el tiempo de sangrado y la agregación plaquetaria. En la exploración clínica es importante la búsqueda de esplenomegalia y hepatoesplenomegalia y en caso de encontrarlas realizar los estudios previamente citados así como pruebas de función hepática. Evitar la aspirina y medicamentos que contengan aspirina.
 - Evaluación neurológica: realizar cribado del desarrollo psicomotor anualmente y pruebas neuropsicológicas en búsqueda de alguna alteración en el desarrollo neurológico con la finalidad de tratamiento oportuno. Será necesario realizar electroencefalograma y resonancia magnética así como remitir a Neurología en caso de crisis convulsivas, dolor de cabeza, debilidad, entumecimiento, falta de equilibrio, etc.)
 - Examen ocular: al diagnóstico y periódicamente por lo menos cada dos años.
 - Examen audiológico: anual, con tratamiento oportuno de las infecciones del oído para reducir al mínimo la pérdida de audición
 - Valoración ortopédica: anual por las deformaciones de la caja torácica, y la columna dorsal.
 - Revisión dental: desde el primer año y a partir de los 2 años visitas anuales con radiografía dental.

ANTECEDENTES

El síndrome de Noonan (SN) incluye dentro del amplio espectro de alteraciones clínicas, los trastornos hematológicos. Se ha demostrado que existe una relación entre los genes mutados que se encuentran en dicho síndrome y su asociación con las anormalidades hematológicas, dentro de las cuales se incluyen déficit de factores de coagulación (factor VIII, IX, XII), trombocitopenia, disfunción plaquetaria y prolongación de los tiempos de coagulación.

En 1988 de Haan et al. demostraron que los trastornos hemorrágicos en pacientes con Síndrome de Noonan pueden observarse desde un 50 hasta un 89%, refiriendo que un porcentaje amplio de los pacientes (10-42%) tendrá tanto una historia de sangrado positiva y un resultado de laboratorio hemostático anormal, esto asociado a una deficiencia del factor XI. ¹

En 1996, Massarano estudió a un grupo de pacientes con síndrome de Noonan para aclarar su tendencia al sangrado realizando mediciones de tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de sangrado, factores VIII, XI y XII, factor de von Willebrand y recuento plaquetario; demostrando que el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) se prolongó en el 56% de los casos asociado con niveles bajos de factores de coagulación, particularmente XI y XII. ²

Actualmente se han identificado mutaciones en siete genes asociadas de manera específica a diversas alteraciones hematológicas encontradas en el 60-70 % de los pacientes con síndrome de Noonan. Estos genes son PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1, BRAF, MEK1 (MAP2K1) y ANR los cuales codifican proteínas que forman parte de la vía de señalización RAS/MAPK (*mitogen activated protein kinase pathway*) las cuales desempeñan un papel fundamental en la proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte celular con un patrón de herencia autosómica dominante. ³

En el 2002, Kosaki et al. describieron mutaciones en el gen PTPN11 en siete pacientes japoneses con síndrome de Noonan el cual codifica una proteína con

función fosfatasa-tirosina las cuales fueron relacionadas con historia de sangrado prolongado y disfunción plaquetaria.⁴

En el 2003, Bertola et al. investigaron tiempo de sangrado y tiempo de protrombina (TP) en un grupo de 74 brasileños con SN, además de la historia de sangrado, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), recuento de plaquetas, tiempo de trombina y los niveles de factor XI observando resultados anormales en el 30% de los pacientes con deficiencias de factores de coagulación, especialmente factor XI, así como anomalías en el recuento de plaquetas. En el 60% de ellos se encontró una mutación en el gen PTPN11.⁵

Roberts et al. (2007) reportó que las mutaciones en el gen SOS1 pueden verse relacionadas con una alteración en el recuento de plaquetas.⁶

Existen otros estudios: Schubert et al. (2006) asocia la mutación en KRAS en con historia de lesiones equimóticas de fácil formación. Pandi et al. (2007) refiere alteraciones de la cuenta plaquetaria en pacientes con mutación en el gen RAF 1. De igual manera Ko et al. (2008) mencionan que la presencia de alteraciones génicas observadas en koreanos con síndrome de Noonan en los genes PTPN11, SOS1, KRAS y RAF 1 afectan la cuenta plaquetaria y por tanto incrementan el riesgo de sangrado.⁴

Finalmente, se ha demostrado con diversos estudios que del 20 hasta el 89% de los pacientes con Síndrome de Noonan presentan alteraciones hematológicas lo cual se traduce en un mayor riesgo de sangrado y cuyas manifestaciones clínicas pueden tener un gran espectro siendo leves (hematomas, epistaxis, etc.) o graves (hemorragias durante procedimientos quirúrgicos).⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome de Noonan es una patología que se atiende de manera frecuente en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, ya que por su complejidad amerita abordaje multidisciplinario, específicamente valoraciones por los servicios de Genética, Cardiología, Cirugía Cardiovascular entre otros ameritando en muchos de los casos procedimientos quirúrgicos correctivos principalmente cardiacos por estenosis valvular aórtica, estenosis pulmonar, disección aórtica, canal auriculoventricular, anomalía de Ebstein, tetralogía de Fallot o coartación aórtica por mencionar algunas, así como cirugías a nivel facial, ortopédicas, dental, etc.) por lo que debido a la frecuencia de éstos, así como parte del abordaje integral de estos pacientes es necesario el estudio y la caracterización de las alteraciones de la coagulación ya que se ha demostrado que la falta de tratamiento oportuno de estos pacientes puede incrementar las complicaciones secundarias a las discrasias sanguíneas (hemorragia).

En el hospital no existe información ni estadística propia sobre qué tan frecuentes son las alteraciones hematológicas en el grupo de pacientes con Síndrome de Noonan, ni está contemplado dentro de su abordaje la valoración hematológica ni los estudios de laboratorio necesarios para su tratamiento integral, lo cual de acuerdo a la Academia Americana de Pediatría establecido en la guía de diagnóstico y manejo del Síndrome de Noonan del 2010 debe realizarse al diagnóstico una valoración hematológica con toma de biometría hemática completa, tiempos de coagulación, factores de la coagulación, función plaquetaria y exploración en búsqueda de datos de sangrado así como historia previa, sobre todo en aquellos que ameritarán tratamiento quirúrgico.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las alteraciones de la coagulación observadas en pacientes con síndrome de Noonan atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos 13 años?

JUSTIFICACIÓN

El abordaje hematológico debe ser parte del manejo integral de todo paciente con Síndrome de Noonan ya que son frecuentemente sometidos a procedimientos quirúrgicos por alteraciones propias del síndrome.

Las consecuencias de una hemorragia grave resultan en múltiples transfusiones de componentes sanguíneos o tratamientos médicos que de no ser suficientes pueden llevar a la muerte dejándonos altos costos intrahospitalarios: alto consumo de hemoderivados, mayor días de hospitalización en terapia intensiva, realización de pruebas de coagulación especiales de manera frecuente, mayor exigencia a los familiares de donadores, mayor riesgo de muerte transoperatoria por hemorragias masivas.

Por lo anterior es indispensable como parte del abordaje integral la detección e identificación de las alteraciones de la coagulación en estos pacientes.

OBJETIVOS

GENERAL

- Describir las alteraciones de la coagulación en pacientes con Síndrome de Noonan atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos 13 años.

ESPECÍFICOS

- Describir la prevalencia de la alteración de tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activado en pacientes con Síndrome de Noonan
- Describir la prevalencia de trombocitopenia en pacientes con Síndrome de Noonan
- Describir la prevalencia de alteración en la actividad del factor VIII en pacientes con Síndrome de Noonan
- Describir la prevalencia de alteración en la actividad del factor IX en pacientes con Síndrome de Noonan
- Describir la prevalencia de alteración en la actividad del factor X en pacientes con Síndrome de Noonan
- Describir la prevalencia de alteración en la actividad del factor de vonWillebrand en pacientes con Síndrome de Noonan
- Describir la prevalencia de alteración en el tiempo de sangrado en pacientes con síndrome de Noonan
- Describir la prevalencia de anemia en pacientes con Síndrome de Noonan
- Identificar la coagulopatía más frecuente en los pacientes con Síndrome de Noonan

HIPÓTESIS

Los pacientes con Síndrome de Noonan presentan alteraciones hematológicas como trombocitopenia, déficit de factor VIII, IX, X, factor de vonWillebrand, mayor tiempo de sangrado, alteración del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activado, esto como resultado de las mutaciones genéticas asociadas a este síndrome.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Transversal prospectivo

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, prospectivo, transversal.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F.

POBLACIÓN

Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Noonan atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 2000 al 2013.

MUESTRA

La muestra está conformada por 19 pacientes que cuentan con el diagnóstico de Síndrome de Noonan atendidos del 2000 al 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de Síndrome de Noonan atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante los años 2000 al 2013.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que hayan fallecido.
- Pacientes con expedientes incompletos o donde no se encuentren los datos requeridos para la evaluación.
- Pacientes que a la revisión del expediente cuenten con un diagnóstico distinto al Síndrome de Noonan.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 20) se realizó el análisis de los datos del estudio.

Para responder a los objetivos se hizo una estadística descriptiva de todas las variables por medio de las frecuencias, proporciones y mediana cuando fue pertinente.

DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido la persona desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Se obtendrá información del expediente a partir de la fecha de nacimiento registrada en el mismo.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Conjunto de características fenotípicas, genéticas y conductuales que definen a una persona como hombre o mujer.	Se obtendrá información del expediente en base a las características fenotípicas registradas.	Cualitativa nominal	Femenino o Masculino
Hemoglobina	Complejo presente en el eritrocito integrado por la proteína globina que unida al hierro transporta oxígeno a los tejidos.	Cifra de hemoglobina que se encuentre en la biometría hemática expresado en mg/dL en el momento de la revisión del expediente con valores distintos de acuerdo a la edad de cada paciente.	Cualitativa dicotómica	Normal o anormal para la edad
Hematócrito	Porcentaje de volumen de la sangre que ocupan los eritrocitos	Cifra de hematocrito que se encuentre en la biometría hemática expresado en porcentaje en el momento de la revisión del expediente con valores distintos de acuerdo a la edad de cada paciente.	Cualitativa dicotómica	Normal o anormal
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de los megacariocitos que están involucrados en la	Cantidad de plaquetas encontradas en la biometría hemática expresada en mm ³ en el momento de la revisión del expediente considerándose un	Cualitativa dicotómica	Trombocitopenia o no trombocitopenia

	formación del coágulo.	rango normal de 150 a 320mil/mm ³ .		
Tiempo de protrombina	Prueba que evalúa la vía extrínseca de la coagulación que consisten en medir el tiempo de coagulación de un plasma citratado en presencia de tromboplastina y iones de calcio.	Resultado de la medición del tiempo de protrombina encontrado en el expediente al momento de la revisión expresado en segundos de acuerdo a la referencia de laboratorio.	Cualitativa dicotómica	Prolongado o no prolongado
Tiempo de tromboplastina parcial activado	Prueba que evalúa la vía intrínseca del sistema de coagulación que consiste en medir el tiempo de coagulación del plasma citratado en presencia de tromboplastina parcial, un activador y iones de calcio.	Resultado de la medición del tiempo de tromboplastina parcial activado encontrado en el expediente al momento de la revisión expresado en segundos de acuerdo a la referencia de laboratorio.	Cualitativa dicotómica	Prolongado o no prolongado
Factor VIII	Glucoproteína del plasma que participa como cofactor de la coagulación	Porcentaje de actividad del factor VIII reportado al momento de la revisión del expediente que debe encontrarse entre 50-200% del valor de referencia.	Cualitativa dicotómica	Normal o anormal
Factor IX	Proteína plasmática dependiente de vitamina K que actúa como proenzima de una de las serinas proteasas cuya función es adherir un enlace de arginina- isoleucina a la enzima factor X y así continuar con la cascada de la coagulación.	Porcentaje de actividad del factor IX reportado en el expediente al momento de la revisión cuyo valor debe encontrarse entre 50-200% del valor de referencia.	Cualitativa dicotómica	Normal o anormal
Factor XI	Proteasa de la serina que depende de la vitamina K.	Porcentaje de actividad del factor XI reportado en el	Cualitativa dicotómica	Normal o anormal

	que interactúa con superficies de membranas en presencia de calcio y participa en la cascada de la coagulación pues al activarse convierte la protrombina en trombina	expediente al momento de la revisión		
Factor von Willebrand	Proteína adhesiva que se une a las plaquetas y el subendotelio a fin de fomentar la adhesión plaquetaria además de anclar el factor VIII al sitio de lesión.	Porcentaje de actividad reportado en el expediente del factor VvW al momento de la revisión del expediente.	Cualitativa dicotómica	Normal o anormal
Tiempo de sangrado	Prueba que estudia la adhesión de las plaquetas al endotelio vascular y su capacidad para formar el trombo plaquetario que consiste en realizar una pequeña herida y medir el tiempo que tarda en dejar de sangrar.	Resultado de tiempo de sangrado encontrado en el expediente al momento de la revisión expresado en segundos considerándose anormal cuando exceda los 10 seg.	Cualitativa dicotómica	Normal o anormal
Antecedente de sangrado	Historia de sangrado a nivel de cualquier sistema u órgano o durante algún procedimiento terapéutico o quirúrgico.	Eventos de sangrado referidos en el expediente durante alguna valoración o consulta previa.	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se registró la información en una hoja de recolección de datos diseñada para este estudio. (Anexo 1) realizándose una base de datos con las variables edad, sexo, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, plaquetas, factor VIII, IX, XI, factor de von Willebrand, tiempo de sangrado y antecedente de sangrado. Se omitió la variable agregometría plaquetaria ya que es una prueba para la cual no se cuentan con recursos disponibles en el hospital.

RESULTADOS

Se revisaron 42 expedientes del archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez del periodo comprendido entre los años 2000 y 2013, que correspondían al diagnóstico de Síndrome de Noonan, de los cuales solo 19 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión pues 20 más contaban con un diagnóstico diferente (Síndrome de Silver Rusell, Síndrome velocardiofacial, Síndrome de Cornelia de Lange) y otros 3 no lograron localizarse en el archivo.

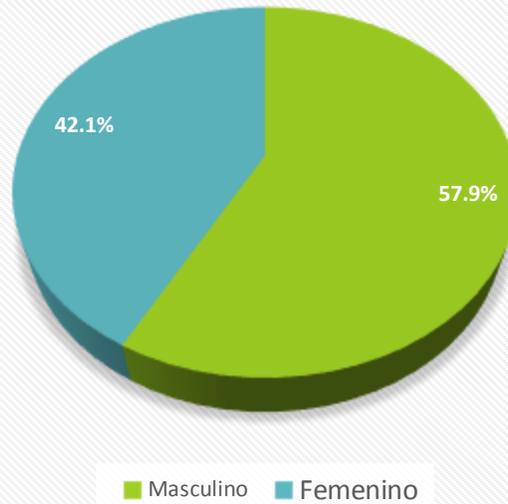
EDAD.

El rango de edad de los pacientes al momento de la revisión de expedientes fue de 36 a 144 meses (3 a 12 años) con una mediana de 72 meses, es decir 6 años.

SEXO.

En cuanto al sexo se encontraron 11 pacientes masculinos y 8 femeninos con la siguiente proporción:

PROPORCION DE PACIENTES CON SINDROME DE NOONAN SEGÚN SEXO



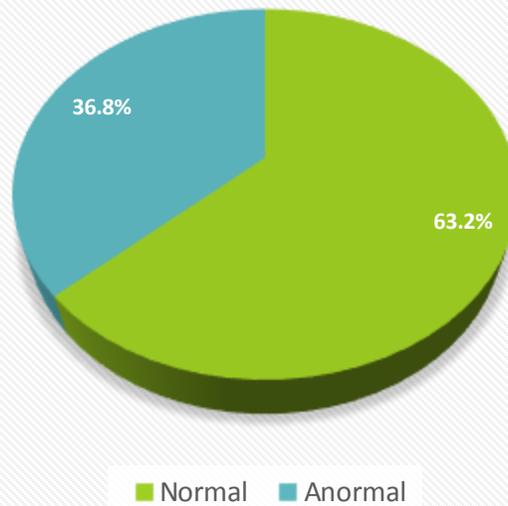
HEMOGLOBINA.

Los valores de hemoglobina fluctuaron de acuerdo a los parámetros según la edad de cada paciente encontrando que 11 pacientes es decir el 57.9% reportaron un valor normal esperado para la edad. El resto de los pacientes que corresponde a un 42.1% presentaron una cifra de hemoglobina anormal comparada con lo esperado para la edad con una distribución equitativa en cuanto al sexo, es decir cuatro mujeres y cuatro hombres.

HEMATOCRITO.

En cuanto al valor del hematocrito según la edad de cada paciente se encontró lo siguiente:

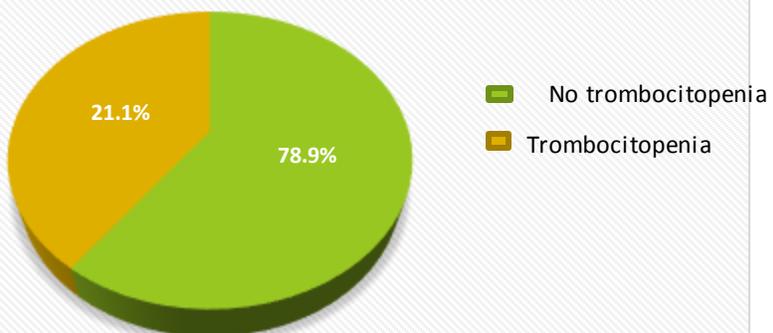
PROPORCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN SEGÚN CIFRA DE HEMATOCRITO



PLAQUETAS.

La cifra de plaquetas inicial varió entre 46 mil y 294 mil. Se dividió la muestra en trombocitopenia (cifra plaquetaria menor a 150mil/mm³) y no trombocitopenia (cifra plaquetaria mayor a 150mil/mm³), encontrando 4 pacientes con trombocitopenia (21.1%) y 15 pacientes con cuenta plaquetaria normal (78.9%).

PROPORCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN SEGUN CIFRA DE PLAQUETAS

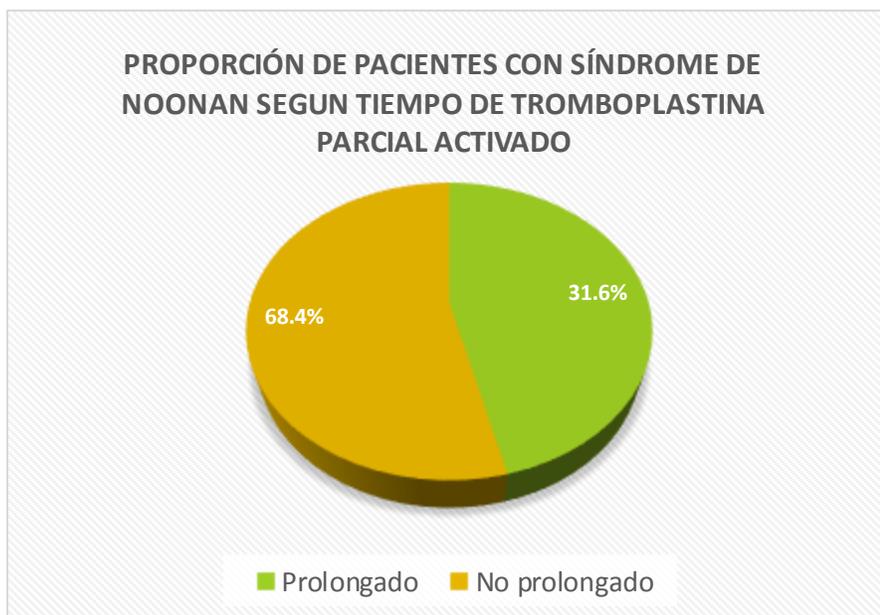


TIEMPO DE PROTROMBINA Y TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO.

En cuanto a los tiempos de coagulación, se tomó como valor de referencia el establecido por el laboratorio del hospital categorizándose como prolongado o no prolongado en ambas variables obteniendo lo siguiente:



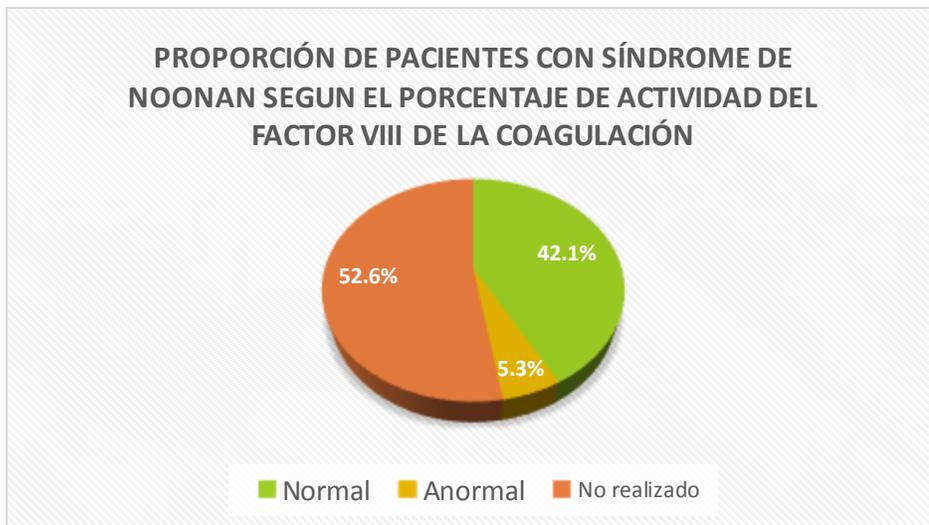
De este 42.1% de pacientes que presentaron tiempo de protrombrina prolongado corresponden tres al sexo femenino y cinco al masculino, en total 8 pacientes.



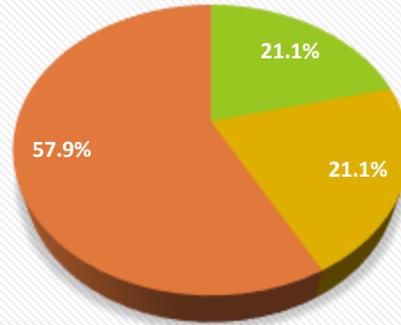
De igual manera en lo que respecta a los pacientes con tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado encontramos que son 6 pacientes (31.6%) cuya distribución es: dos del sexo femenino y cuatro del masculino.

FACTORES DE LA COAGULACIÓN.

Según el porcentaje de actividad de los factores de la coagulación se obtuvieron los siguientes resultados, categorizándose en normal o anormal para cada uno de los factores considerados como variables:

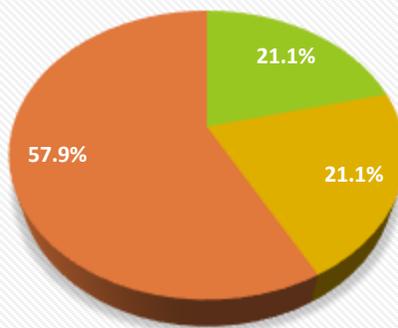


**PROPORCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN
SEGUN EL PORCENTAJE DE ACTIVIDAD DEL FACTOR IX DE LA
COAGULACIÓN**



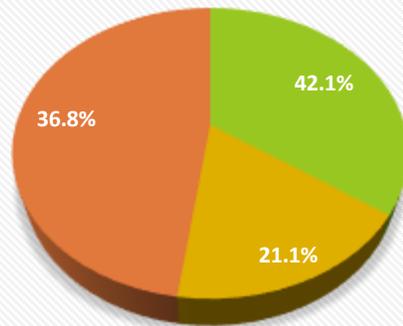
■ Normal ■ Anormal ■ No realizado

**PROPORCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN
SEGUN EL PORCENTAJE DE ACTIVIDAD DEL FACTOR XI DE LA
COAGULACIÓN**



■ Normal ■ Anormal ■ No realizado

**PROPORCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN
SEGUN EL PORCENTAJE DE ACTIVIDAD DEL FACTOR DE VON
WILLEBRAND**



■ Normal ■ Anormal ■ No realizado

TIEMPO DE SANGRADO.

En cuanto al tiempo de sangrado se observó que de los 19 pacientes solo 12 contaban con el estudio encontrándose un 42.1% dentro de parámetros normales y sólo cuatro pacientes correspondientes al 21.1% con un resultado anormal, a 7 pacientes restantes no se les realizó el estudio.

Además de los datos anteriores se obtuvo información adicional respecto a la presencia o no de cardiopatía en estos pacientes encontrando que 10 pacientes presentaron patología cardíaca lo que corresponde al 52.6% del total, siendo principalmente encontradas la estenosis valvular pulmonar y la comunicación interauricular.

En los pacientes del sexo masculino se documentó criptorquidia en cinco de ellos, correspondiente al 45.4% del total de dicho grupo.

Y finalmente se documentó antecedente de sangrado referido en el expediente como sangrado de mucosas a nivel de encías, epistaxis, equimosis o en tratamientos dentales en sólo 6 pacientes de los 19 estudiados correspondiendo al 31.5% del total.

DISCUSIÓN

Posterior a la revisión de expedientes, se encontraron 19 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para su estudio, ya que el resto contaba con un diagnóstico síndromático diferente excluyéndose pacientes con Síndrome velocardiofacial, Síndrome de Silver Rusell y Síndrome de Costello, descritos todos ellos en la literatura como principales diagnósticos diferenciales del Síndrome de Noonan, siendo considerados en algunos estudios espectros diferentes o variantes del mismo, pues algunos de ellos comparten mutaciones similares, es decir en el sistema RAS/MAPKS. En sólo 6 pacientes se encontraron resultados del cariotipo, pero en ninguno de ellos contaba con estudio genético molecular para determinar el tipo de mutación presente, lo cual sabemos es un estudio con el cual no cuenta el hospital y cuyo costo es elevado.

Entre los datos encontrados en la población estudiada, la edad más frecuentemente encontrada al momento de la revisión de expedientes fue de 6 años, lo cual en general nos permite inferir que el diagnóstico fenotípico probablemente es tardío, pues a edades tempranas puede pasar desapercibido durante la evaluación clínica del pediatra, debido a que algunas características fenotípicas suelen ser sutiles o requerir de mayor experiencia en la observación de las mismas.

En cuanto al sexo, encontramos un predominio del sexo masculino con un 51.9% en algunas literaturas descrito de la misma manera, es decir un mayor porcentaje de casos diagnosticados en hombres debido a la presencia de criptorquidia que al ser una alteración concomitante conlleva a una realización mayor de valoraciones y estudios agregados en comparación con las pacientes del sexo femenino. Sin embargo en otras literaturas se describe un porcentaje variable de casos sin predominio según el sexo. Sería entonces importante hacer hincapié en la realización del cariotipo

Los valores de hemoglobina que se analizaron demostraron que menos de la mitad de los pacientes, es decir un 42.1% presentaron una cifra de hemoglobina anormal comparada con lo esperado para la edad lo cual aunado con el reporte de hematocrito el cual también se reportó anormal en un 36.8% es decir también menos de la mitad de los pacientes presentaban al momento de la revisión del expediente criterios para definir presencia de anemia, la cual no se clasificó ya que no se evaluaron parámetros como volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media, tampoco se

indagó sobre causas probables de dicho trastorno como falta de aporte, sangrado asociado a procedimientos quirúrgicos, etc. ya que no fue el objetivo principal del estudio sin embargo considero sería importante el estudio mas específico de dicha alteración encontrada para el manejo oportuno recordando que estos pacientes son sometidos frecuentemente a procedimientos quirúrgicos cardiacos donde el sangrado es significativamente importante.

En cuanto a la cuenta plaquetaria se encontró que sólo 4 pacientes cursaban con trombocitopenia es decir sólo el 21.1%, teniendo a los 15 pacientes restantes, es decir más del 50% con valores plaquetarios normales, lo cual comparado con un estudio realizado por Bertola en el 2003, en donde se investigaron tiempo de sangrado, tiempo de protrombina y recuento de plaquetas en un grupo de 74 brasileños, obteniéndose resultados anormales en sólo el 30% de los pacientes; nos permite inferir que dicha alteración no será encontrada de manera frecuente en todos los pacientes con Síndrome de Noonan, esto debido a que existen algunas mutaciones asociadas de manera específica a la disminución en la cifra plaquetaria principalmente la encontrada en el gen SOS1, la cual quizá no se encuentra presente en los pacientes que incluimos en este estudio para la cual sería de suma importancia contar con estudios genéticos que nos permitieran establecer de manera clara esta asociación.

Otro punto importante es que, en el laboratorio de este hospital no se cuenta con la prueba de agregometría plaquetaria cuyo valor se fundamenta en el estudio de la función de adhesividad plaquetaria, ya que también se ha descrito que aunque muchos pacientes contarán con cuenta plaquetaria normal la capacidad funcional de las mismas puede verse alterada en muchos de ellos, punto que no se pudo valorar en este estudio.

En cuanto al tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activado se observa que menos del 50% de los pacientes presentaron prolongación de los mismos, encontrando mayor afectación del tiempo de protrombina con un 42.1% contra un 36.1% del tiempo de tromboplastina parcial activado esto no concordante con los estudios previamente reportados en donde se ha observado que más del 50% de los pacientes con Síndrome de Noonan tiene una anormalidad en cuanto a los valores principalmente del tiempo de

tromboplastina parcial activado. Por mencionar alguno, en 1996, Massarano estudió a un grupo de pacientes con síndrome de Noonan para aclarar su tendencia al sangrado realizando mediciones de tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de sangrado, factores VIII, XI y XII, factor de von Willebrand y recuento plaquetario; demostrando que el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) se prolongó en el 56% de los casos asociado con niveles bajos de factores de coagulación, particularmente XI y XII. Por lo anterior, sería importante realizar estudios que permitan identificar esta controversia en cuanto a la información obtenida ya que el tiempo de protrombina evalúa la vía intrínseca por lo que determinar niveles de vitamina K o buscar factores que estén alterados esta vía en los pacientes con Síndrome de Noonan sería importante.

Respecto a los factores de la coagulación se observó lo siguiente: para el factor VIII sólo el 5.3% presentó valores anormales respecto a la referencia, traducido como menor porcentaje de actividad, sin embargo este porcentaje es pequeño debido a que una gran mayoría de los pacientes no contaba con el estudio realizado, es decir el 52.6% lo cual pudiera dar pie a menor número de detección de casos con dicha alteración. Respecto al Factor IX ocurre lo mismo, el 57.9% de los pacientes no contaban con los resultados del estudio sin embargo el 21.1% presentó un porcentaje de actividad menor al normal. El factor de von Willebrand de igual manera no se realizó en un 36.8% de los pacientes, reportándose anormal en un 21.1%. Lo anterior no son resultados similares reportados en estudios de la coagulación en pacientes con Síndrome de Noonan donde se reporta que desde un 50 hasta un 89% presentará deficiencia de factores de la coagulación.¹ Sin embargo es importante considerar que a un número importante de pacientes aún no contaban con resultados de dichos estudios al momento de la revisión de los expedientes y que esto se deba a la falta de solicitud de los mismos en los servicios captados de manera inicial. A pesar de ello podemos corroborar que efectivamente cerca del 20% los pacientes estudiados presentan un porcentaje menor de actividad en alguno de los factores de la coagulación estudiados.

En cuanto al tiempo de sangrado solo el 21.1% se reportó con un resultado anormal, llama la atención que en sólo 6 pacientes se encontró historia de sangrado previo en

el expediente y de estos 6 la mitad presentó tiempo de sangrado anormal, lo cual es importante ya que podríamos inferir que el 50% de los pacientes que durante la consulta reporten sangrado a cualquier nivel realmente tendrán un resultado de laboratorio anormal.

CONCLUSIONES.

1. La prevalencia de Síndrome de Noonan en el Hospital Infantil de México Federico Gómez fue de 19 casos en los últimos diez años.
2. El sexo frecuentemente afectado con dicha patología fue el masculino.
3. El porcentaje de alteraciones de la coagulación encontradas en estos pacientes no concuerdan con la literatura universal, observando una prolongación mayor del tiempo de protrombina con respecto al de tromboplastina parcial activado, también se observó alteración en el porcentaje de actividad de los factores de la coagulación VIII, IX y XI pero este resultado no generalizable debido a que no todos los pacientes contaron con realización completa de estudios de los factores de la coagulación y resultados al momento de la revisión de expedientes.
4. Los pacientes con síndrome de Noonan pueden presentar en menor porcentaje un valor anormal de hemoglobina y hematocrito que sería importante caracterizar para establecer el grado y las características de la anemia.
5. Los pacientes que cuenten con un tiempo de sangrado anormal tendrán, en la mitad de los casos un antecedente previo de sangrado a cualquier nivel.
6. La trombocitopenia observada en estos pacientes fue similar a lo reportado en la literatura universal, sin embargo se requiere realizar agregometría plaquetaria para determinar función de las plaquetas en los paciente no trombocitopénicos.
7. Es importante realizar estudio genético molecular a los pacientes con Síndrome de Noonan para determinar asociaciones entre genes mutados y alteración de la coagulación observada.
8. Aunque no se trata de una enfermedad frecuente, es un padecimiento grave que debe tratarse en un tercer nivel de atención así como un abordaje multidisciplinario por las comorbilidades agregadas de estos pacientes.

-
9. Debemos realizar protocolos de investigación de forma continua para contribuir en el conocimiento de esta patología.
 10. El estudio realizado es meramente descriptivo .

ASPECTOS ÉTICOS

Por ser éste un estudio con base a la revisión de expedientes clínicos, se considera sin riesgo, motivo por el cual no fue necesario el consentimiento informado de participación de los pacientes y/o sus padres.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Debido a que la muestra es pequeña, solo puede considerarse éste un estudio con valor descriptivo y sin posibilidades de generalizar los resultados a toda la población con Síndrome de Noonan. Además muchos resultados dependen de la determinación de factores de la coagulación, estudios que no se realizaron de manera completa ni a todos los pacientes por lo que dichos resultados pueden no ser el reflejo real de la estadística en estos pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Marzo-Julio 2013	Agosto - Sept 2013	Octubre 2013	Nov - Enero 2013	Febrero - Junio 2014	Julio y Agosto 2014	Sept y Octubre 2014	Nov 2014	Dic - Feb 2015	Marzo y abril 2015
Selección del tema										
Revisión bibliográfica										
Elaboración del protocolo										
Aprobación del protocolo										
Valoración de pacientes CE de genética										
Valoración en CE de hematología y solicitud de estudios										
Recolección de resultados										
Elaboración de base de datos y captura de información										
Análisis estadístico										
Análisis de resultados										
Redacción de tesis final										

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Haan M, vd Kamp JJ, Briët E, Dubbeldam J. Noonan syndrome: partial factor XI deficiency; *Am J Med Genet.* 1988 Feb; 29 (2):277-82.
2. Massarano AA, Wood A, Tait RC, Stevens R, Super M. Noonan Syndrome: coagulation and clinical aspects. *Acta PaediatrIC.* 1996 Oct; 85(10):1181-5.
3. A. Hernández-Martín, A. Torrelo. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas, *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102:402-16.
4. Briggs BJ, Dickerman JD. Bleeding disorders in Noonan syndrome. *Pediatric Blood Cancer.* 2012 Feb; 58(2):167-72.
5. Bertola DR, et al. Hematological findings in Noonan syndrome. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* 2003. 58 (1):5-8,
6. Roberts AE, Araki T, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007 Jan; 39(1):70-4.
7. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new síndrome with congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1968; 116:373-80.
8. Swanson KD, Winter JM, Reis M, Bentires-Alj M, et al. SOS1 mutations are rare in human malignancies: implications for Noonan Syndrome patients. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008 Mar; 47(3):253-9.
9. Ballesta Martínez MJ, Guillén-Navarro E. Síndrome de Noonan. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010; 1: 56-63.
10. Noonan A. J, Pierpont M, Roberts A, et al. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics* 2010.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PACIENTE: _____ REGISTRO: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

Biometría hemática	Hb	Hto	Plaq
Tiempo de protrombina			
Tiempo de tromboplastina parcial activado			
Factor VIII			
Factor IX			
Factor X			
Factor de von Willebrand			
Tiempo de sangrado			
Antecedente de sangrado	SI	NO	
Criptorquidia	SI	NO	UNI / BILATERAL
Cardiopatía agregada	SI	NO	¿Cuál?

OTROS: _____

