



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE FACTOR XII Y SU DESENLACE
CLÍNICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN PERIODO DE 5 AÑOS EN
LA UMAE CMN LA RAZA**

TESIS

DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN:
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTADA POR:
DR. EDUARDO PEDRO MATÍAS

ASESORES DE TESIS:
M. EN C. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Q.B.P. MARÍA EUGENIA ARIAS CORONA
JEFE DE LA SECCIÓN DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS



R-2015-3502-136

México D.F. 2015



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por su apoyo incondicional y acompañarme en este camino.

A la doctora Elva Jiménez, por todo su apoyo, por la paciencia de ser mi maestra, por el cariño y calidez que brinda de manera incondicional y por ser un ejemplo admirable a seguir.

A la doctora Berenice Sánchez, por la ayuda y guía mostrada siempre teniendo presente el lado humano.

A los niños, que son la razón de ser de esta profesión y nos dan un motivo, sin los cuales sería imposible lograrlo.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

M. en C. Elva Jiménez Hernández
ASESOR DE TESIS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Dr. Eduardo Pedro Matías
Residente
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

INDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS.....	13
HIPÓTESIS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
VARIABLES DE ESTUDIO.....	16
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS.....	30

RESUMEN

TÍTULO. PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE FACTOR XII Y SU DESENLACE CLÍNICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN PERIODO DE 5 AÑOS EN LA UMAE CMN LA RAZA

MARCO TEÓRICO. El factor XII (FXII) de coagulación es una serina proteasa de 80 k-Da que se sintetiza en el hígado, su vida media es de 50-70 horas, forma parte del sistema de contacto. El factor XII desempeña un rol importante en la formación del coágulo y fibrinólisis in vitro, su función in vivo ha sido objeto de discusión.

La deficiencia de FXII puede ser congénita o adquirida. La deficiencia congénita usualmente se transmite de forma autosómica recesiva y es la causa mas común de TTPa prolongado.

Las causas por las que se estudia la actividad del factor XII son variables, generalmente es por TTPa prolongado en el 60% de los casos, pruebas de escrutinio de trombofilia y sospecha de otras alteraciones de coagulación.

La deficiencia de FXII se considera cuando la actividad es menor al 50%. La prevalencia de esta deficiencia no se conoce con precisión, la mayoría de los estudios comprende reporte de casos, solo Endler et al. reportan una prevalencia de 23%. Y clasificaron: deficiencia moderada con actividad del 10 al 50% y grave menor de 10%.

En nuestro país no se cuenta con estudios de prevalencia de la deficiencia de FXII y su repercusión clínica en la edad pediátrica.

OBJETIVO. Conocer la prevalencia de la deficiencia de factor XII y su desenlace clínico en pacientes pediátricos en periodo de cinco años en el CMN "La Raza".

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo. Se incluirá a todos los pacientes pediátricos a los que se les realizó pruebas de coagulación y determinación de FXII entre abril de 2010 y abril de 2015.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se realizó análisis descriptivo. Se captaron los datos en la hoja de recolección de datos y se vaciaron en la hoja de cálculo en programa Excel.

Se calculó la prevalencia de deficiencia de FXII en la población general a la que se realizó pruebas de coagulación como denominador y como numerador aquellos pacientes que tuvieron deficiencia de FXII. Los datos se presentarán en proporciones y porcentajes, se mostraran en tablas y gráficas.

RESULTADOS. Se realizaron un total de 9716 pruebas de coagulación en el periodo comprendido entre 2010 y 2015, de estos 317 pacientes se les determinó actividad de FXII por TTPa prolongado, de los cuales 204 pacientes tuvieron actividad del factor XII menor al 50%, lo que corresponde a una prevalencia de 2%.

De los 204 pacientes con deficiencia de FXII. En 183 (89.7%) con actividad de Factor XII entre 31% y 49% que correspondieron a deficiencia leve y en 21 (10.2%) tuvieron actividad entre 10% y 30% que corresponde a deficiencia moderada. Ninguno de los casos presentó deficiencia grave o menor al 10%.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES. En nuestra estudio obtuvimos una prevalencia de 2%, muy por abajo a lo reportado Endler et al. Esto se pudiera explicar que ellos incluyeron pacientes con un rango muy amplio de edad (0-96 años) que probablemente muchas de las deficiencias de FXII fueron adquiridas a diferencia de nuestro estudio incluyó población pediátrica y que en su mayoría pudieran ser congénitas.

De los 204 pacientes con deficiencia de FXII en 194 (95%) tuvieron TTPa prolongado por lo que no se puede generalizar que nuestra población tenga valores de FXII diferentes o menores a otras como se ha referido en un estudio mexicano en población adulta.

Es importante señalar que la prolongación del TTPa por deficiencia de FXII ocurre *in vitro* sin repercusión clínica durante la edad pediátrica ya que 96% no tuvo ningún desenlace clínico.

MARCO TEÓRICO

La hemostasia es un mecanismo de defensa que protege al organismo de la trombosis o de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular. Clásicamente se ha dividido en hemostasia primaria, en la que participan fundamentalmente el endotelio vascular y las plaquetas a través de los procesos de adhesión, reclutamiento, activación y agregación. La fase secundaria es aquella donde participan los factores plasmáticos de la coagulación para la formación de fibrina. (1)

En la década de 1960, se propuso el modelo de coagulación en “cascada” enzimática compuesta por una serie de etapas secuenciales, en las que la activación de un factor de coagulación activa al siguiente. Este esquema sigue siendo útil para explicar las pruebas de laboratorio empleadas en monitorizar la hemostasia, como el tiempo de protrombina (TP) para la vía extrínseca y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) para la vía intrínseca. (1)

En el modelo actual, la coagulación se lleva a cabo en cuatro etapas interrelacionadas: La fase de iniciación que tiene lugar a nivel de células productoras de factor tisular (FT), como fibroblastos o monocitos que conduce a la activación de los factores X, IX y pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso de activación. La fase de amplificación se lleva a cabo en la superficie de las plaquetas, que son activadas por la trombina generada y se acumulan factores y cofactores en su superficie, permitiendo el ensamblaje necesario para que tenga lugar las reacciones enzimáticas. Y la fase de propagación se lleva a cabo por proteasas que se combinan con los cofactores en la superficie plaquetaria promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que favorecen la formación de monómeros de fibrina. Y finalmente la fase de terminación donde se forma la fibrina polimerizada (1). Para tener una red de fibrina eficiente y resistente se requieren los factores plasmáticos (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII) y el factor tisular (FT). (2)

Como parte de las reacciones de defensa del organismo hacia los gérmenes patógenos intervienen los mecanismos proinflamatorios y procoagulantes para limitar el daño tisular y fibrinolíticos para restaurar la hemostasia posterior a la infección o daño tisular; por ejemplo la sepsis da lugar a reacciones inflamatorias excesivas que originan activación de la coagulación, dando lugar a alteraciones tales como coagulación intravascular diseminada, ruptura de placas ateroscleróticas cuando existen, síndrome de dificultad respiratoria y cuadros semejantes a lupus eritematoso sistémico. Esto es a consecuencia de la liberación de interleucinas de fase aguda, aumento del factor tisular mediado por factor de necrosis tumoral (TNF) y disminución de la expresión de la proteína C. (3)

Las alteraciones en la coagulación plasmática se deben a deficiencias de los factores que pueden ser cuantitativos o tipo 1 y cualitativas o tipo 2 y también se clasifican como primarias o secundarias. (2)

Desde la década de 1960 se identificó que la medición de la concentración sérica de las proteínas de coagulación por técnicas de inmunoquímica y fisicoquímica determinadas en Unidades/ml de plasma son comparables a los resultados que se determinan mediante porcentaje de actividad. (4)

Para un diagnóstico y clasificación apropiados es necesario determinar con certeza la actividad plasmática del factor deficiente. Los valores de referencia de actividad de los factores de coagulación, los establecen las compañías que producen los reactivos necesarios para realizar las pruebas. Estas compañías por lo regular no son mexicanas y sus valores de referencia oscilan de 50 a 150% o de 60 a 150%, dependiendo de la casa comercial que produce los reactivos. Dichos valores se deben de tomar con reserva ya que pueden variar en las diferentes poblaciones. Tal es el caso de México, donde se ha reportado diferencias para la concentración de factores hemostáticos, como es el Factor XII que en estudios de población indígena y mestiza, los valores de referencia son menores: 40-170% y 36-159% respectivamente. (2).

El factor XII de coagulación o factor de Hageman es una serina proteasa de 80 k-Da que se sintetiza en el hígado, su vida media es de 50-70 horas, forma parte del sistema de contacto junto con precálicreína, FXI, cinogéno de alto peso molecular y el inhibidor de esterasa C1 (5), su concentración plasmática es variable, se ha reportado en la mayoría de los estudios 30 microgramos/ml o expresado en unidades de 0.17 - 0.83 U/ml. El factor XII se activa al ponerse en contacto con superficies cargadas negativamente como la colágena, el FXIIa puede iniciar la activación del FXI. El factor XII desempeña un rol importante en la formación del coágulo y fibrinólisis *in vitro*, su función *in vivo* ha sido objeto de discusión. (6). Las funciones en las que se ha propuesto la participación del FXII *in vivo* son activación del sistema cinina-callicreína, formación de fibrina dependiente de FXII, activación de las plaquetas y su participación en la fibrinólisis. (7-11)

Los individuos con deficiencias graves de los factores del sistema de contacto por lo general no presentan hemorragia espontánea o asociada a lesión, incluso no se recomienda transfusión de plasma cuando son sometidos a procedimientos quirúrgicos, ya que se ha observado su capacidad hemostática normal. (5, 12). Otros reportes vinculan el sistema de contacto en la fisiopatología de trombosis asociada a catéter, aunque por lo regular se acompañan de otros factores protrombóticos. (13)

Las causas por las que se estudia la actividad del factor XII son variables, usualmente es por tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado (en 60% de los casos), pruebas de escrutinio de trombofilia y sospecha de otras alteraciones de coagulación. (6)

La deficiencia de FXII no se ha descrito con precisión, se considera deficiente cuando la actividad del FXII es menor al 50%, en la mayoría de los estudios solo son reportes de casos, solo encontramos el estudio de Endler et al. quienes estudiaron una población de 8936 pacientes de 0 a 96 años de edad, con una prevalencia de 23%. Y establecieron la siguiente clasificación: deficiencia moderada con actividad del 10 al 50% y grave menor de 10%. La deficiencia de factor XII usualmente se transmite por herencia autosómica

recesiva. La deficiencia adquirida se ha asociado frecuentemente a síndrome nefrótico. La deficiencia congénita de FXII es la causa más común de TTPa prolongado sin hemorragia tanto en niños como en adultos. La cuenta de plaquetas, tiempo de hemorragia, tiempo de protrombina y tiempo de trombina son normales en pacientes con deficiencia aislada de FXII. (14-18)

En el mismo estudio de Endler et al. se reportó que la deficiencia de FXII entre 10 y 30% se asoció cuatro veces más a riesgo de mortalidad general comparado con el grupo control. Aunque no se excluyó otros factores que pudiesen estar asociados a la deficiencia de FXII tales como anticoagulante lúpico, anticuerpos contra FXII o enfermedad hepática en estado terminal (6).

En nuestro centro en un estudio previo (datos no publicados) en una población de 166 pacientes con TTPa prolongado, solo el 10.6% fue secundario a FXII con valores por debajo de lo reportado como normales. Sin embargo desconocemos el desenlace clínico como puede ser hemorragia, trombosis u otro. Por lo que se propone el presente estudio para conocer la prevalencia de los valores de FXII por debajo de lo normal, como causa de TTPa prolongado y su desenlace clínico en niños o que la prolongación del TTPa sólo ocurra *in vitro* sin ninguna repercusión *in vivo*, por lo que no habría ninguna justificación del uso de plasma en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las causas por las que se estudia la actividad del FXII son variables, usualmente es por TTPa prolongado como estudio de escrutinio en 60% de los casos, estudio de trombofilia u otras alteraciones de coagulación. (6).

La deficiencia de FXII no se ha descrito con precisión, se considera deficiente cuando la actividad del FXII es menor al 50%, en la mayoría de los estudios solo son reportes de casos, solo encontramos el estudio de Endler et al. quienes estudiaron una población de 8936 pacientes de 0 a 96 años de edad, con una prevalencia de 23%. Y establecieron la siguiente clasificación: deficiencia moderada con actividad del 10 al 50% y grave menor de 10%.

En nuestro país se ha mencionado que la deficiencia de Factor XII es mayor en comparación a otras poblaciones, como se refiere en el estudio de Hernández-Juárez y cols. realizado en población adulta indígena y mestiza, quienes encontraron valores de referencia menores a los rangos establecidos por casas comerciales no mexicanas, lo que pudiera considerarse que hay una mayor frecuencia en la deficiencia de Factor XII, como un factor de riesgo asociado a trombosis en población mexicana. Sin embargo no hay estudios en población pediátrica en cuanto a la prevalencia de FXII, ni se conoce el desenlace clínico. Por lo que planteó la siguiente pregunta de investigación.

¿CUÁL ES PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE FACTOR XII Y SU DESENLACE CLÍNICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN PERIODO DE 5 AÑOS EN LA UMAE CMN LA RAZA?

JUSTIFICACIÓN

Como ya se mencionó la prevalencia de la deficiencia de Factor XII y su repercusión clínica no se conoce con precisión. Así como la clasificación de acuerdo a los niveles de porcentaje de actividad.

En población mexicana se han encontrado niveles de factor XII por debajo de lo considerado como normal entre 50 y 150% de actividad, en otras poblaciones establecidas por casas comerciales de reactivos de coagulación. Lo que pudiese corresponder a dos teorías: la primera que verdaderamente en nuestra población haya un incremento en la deficiencia de FXII y mayor riesgo protrombótico, y la segunda que nuestros valores de referencia sean diferentes a otras poblaciones. Sin embargo esta última si fuese real el TTPa no estuviera prolongado. De la misma manera la causa más común de TTPa prolongado se reporta hasta el 60% por niveles bajos de FXII. En nuestro medio es frecuente que al reportarse TTPa prolongado se transfunde plasma fresco, exponiendo a los pacientes los riesgos que conllevan a las transfusiones. Es por eso que planteó el presente estudio para conocer la prevalencia de la deficiencia de FXII en población pediátrica, como causa de TTPa prolongado y su repercusión clínica. Y de esta forma dar recomendaciones más precisas sobre el manejo de los pacientes con dicha deficiencia. Así mismo comparar nuestros resultados con lo reportado en la literatura nacional e internacional.

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer la prevalencia de la deficiencia de factor XII y su desenlace clínico en pacientes pediátricos en un periodo de cinco años en el CMN "La Raza".

Objetivos específicos

Conocer el porcentaje de actividad del FXII por lo menos en dos determinaciones y valores de TTPa.

Conocer el desenlace clínico de cada uno de los pacientes con deficiencia de FXII

Conocer la prevalencia de la deficiencia de FXII

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA (Ha)

La prevalencia de la deficiencia de FXII (<50% de actividad) es mayor del 23% (6).

HIPÓTESIS NULA (Ho)

La prevalencia de la deficiencia de FXII es igual al 23%

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Es un estudio transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes pediátricos a los que se realizó pruebas de coagulación en el CMN La Raza del IMSS, en el período comprendido entre abril de 2010 a abril de 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes menores de 16 años de edad

Ambos géneros

Pacientes pediátricos a los que se les realizó pruebas de coagulación y se realizó determinación del FXII en el periodo señalado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Aquellos pacientes que tengan resultados confusos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos que se les realizó estudios de coagulación en el periodo señalado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó análisis descriptivo. Se captaron los datos en la hoja de recolección de datos y se vaciaron en la hoja de cálculo en programa Excel.

Se calculó la prevalencia de deficiencia de FXII en la población general a la que se realizó pruebas de coagulación como denominador y como numerador aquellos pacientes que tuvieron deficiencia de FXII. Los datos se presentan en proporciones y porcentajes, se muestran en tablas y gráficas.

Los datos se analizaron en programa SPSS versión 20.

VARIABLES DE ESTUDIO

PREVALENCIA

Definición conceptual: Es la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o periodo determinado. La prevalencia de una enfermedad es el número total de personas que presentan un atributo o enfermedad en un momento o durante un periodo dividido por la población en ese punto o en la mitad del periodo. Cuantifica la proporción de personas en una población que tienen una enfermedad y proporciona una estimación de la proporción de sujetos que tengan la enfermedad en ese momento.

Definición operacional: Se verificó en la base de datos del laboratorio de hemostasia y trombosis, el expediente clínico de cada paciente y posteriormente en las hojas impresas de laboratorio o en el sistema electrónico pacientes pediátricos a los que se les realizó pruebas de coagulación y se realizó la determinación del FXII en el periodo señalado.

Tipo de variable: Cuantitativo

Escala de medición: Discreta

Indicador: Porcentaje

DEFICIENCIA DE FXII

Definición conceptual: Deficiencia del factor XII de la vía intrínseca de coagulación hereditario o adquirido por abajo del 50% de su valor normal. Se considera moderada 10 a menos de 50% y grave cuando la actividad del factor es menor a 10% (6) cuando menos en dos determinaciones .

Definición operacional: Se verificó en la base de datos del laboratorio de hemostasia y trombosis, el expediente clínico de cada paciente y posteriormente en las hojas impresas de laboratorio o en el sistema electrónico se consideró deficiencia cuando se reportó por abajo del valor mínimo que sirve como rango de referencia.

Tipo de variable: Cualitativo

Escala de medición: Nominal dicotómico

Indicador: Presente/ausente

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO (TTPa)

Definición conceptual: Es una prueba que se fundamenta en la medición del tiempo que tarda en coagular el plasma en presencia de una tromboplastina parcial activada, mediante una sustancia de contacto más la presencia de calcio. Refleja la integridad global del sistema intrínseco de coagulación, Es sensible y se prolonga con las deficiencias de factores VIII, IX, XI, XII, precalicreina, cininógeno de alto peso molecular, factor von Willebrand hereditarias o adquiridas. inhibidores específicos e inespecíficos y a la administración de heparina de alto peso molecular. El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Se considera prolongado cuando sobrepasa el nivel esperado con respecto a un testigo y de acuerdo a la edad del paciente.

Definición operacional: Se verificó en el expediente clínico de cada paciente y posteriormente en las hojas impresas de laboratorio o en el sistema electrónico y se verificó si estuvo prolongado cuando hay diferencia de más de 5 segundos con respecto al testigo.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Indicador: Normal/prolongado

HEMORRAGIA

Definición conceptual: Extravasación de sangre a causa de una lesión directa o indirecta de un vaso arterial o venoso. Las hemorragias pueden ser internas o externas; en el primer caso, la sangre se vierte a las cavidades orgánicas, como en el estómago o sobre los mismos órganos; en el segundo caso, la sangre se vierte fuera del cuerpo. Las hemorragias también se pueden clasificar según la sangre extravasada sea de una vena o una arteria. La sintomatología de las hemorragias varía según el órgano o zona afectada (hematemesis, hemoptisis, melena, etc.) y según la intensidad de las pérdidas de sangre.

Definición operacional: Se verificó en el expediente clínico de cada paciente y/o en el sistema electrónico si es positivo o negativo el antecedente de hemorragia.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Indicador: Positivo/negativo

TROMBOSIS ASOCIADA A CATETER

Definición conceptual. La trombosis asociada a la colocación de catéteres venosos centrales (CVC) se define como un trombo mural que se extiende desde el catéter en la luz y que lleva a oclusión parcial o total del catéter. La incidencia de trombosis relacionada con CVC aumenta de manera significativa con los días de hospitalización y permanencia del mismo. Los catéteres venosos periféricos de localización central son utilizados para la administración de distintos tratamientos y monitorización hemodinámica

Definición operacional: Se verificó en el expediente clínico de cada paciente y/o en el sistema electrónico si es positivo o negativo el antecedente de trombosis asociada a catéter y si estuvo relacionada con deficiencia de F XII y se registró en la hoja de recolección de datos.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Indicador: Presente/ausente

TROMBOSIS EN OTROS SITIOS

Definición conceptual: Obstrucción local del flujo de sangre por una masa en algún vaso arterial o venoso, los tejidos irrigados por este vaso sufren isquemia. Hay un desequilibrio en la inducción de un tapón hemostático en el lugar de la lesión, llevando una inapropiada activación de los procesos homeostáticos normales como la formación de trombos en la vasculatura no lesionada o la oclusión trombótica de un vaso tras una lesión menor. La aparición de trombosis está relacionada con lesiones de la pared vascular, disminuciones del riego sanguíneo o alteraciones en la coagulación.

Definición operacional: Se verificó en el expediente clínico de cada paciente y/o en el sistema electrónico si es positivo o negativo el antecedente de trombosis asociado a deficiencia de F XII.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Indicador: Positivo/negativo

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

EDAD.

Definición conceptual: Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad.

Definición operacional: Se verificó en el expediente clínico de cada paciente y/o en el sistema electrónico al momento de su estudio.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: continua

Indicador: años

SEXO.

Definición conceptual. Característica biológica que distingue al hombre y la mujer.

Definición operacional. Se verificó en el expediente clínico de cada paciente y/o en el sistema electrónico y se asentará en la hoja de datos.

Tipo de variable. Cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica.

Indicador: Hombre, mujer

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos, el sistema electrónico y la base de datos del laboratorio de hemostasia y trombosis de los pacientes menores de 16 años de ambos sexos a todos los que se les realizó estudios de coagulación en el periodo señalado. Se revisaron los valores de TTPa y la determinación de actividad de la del factor XII. En los casos deficientes se verificó el desenlace clínico.

Los datos se vaciaron en la hoja de recolección de datos y posteriormente en una hoja de cálculo de Excel y se analizaron en programa SPSS versión 20.

El protocolo se registró en el comité de Investigación de nuestro Hospital, el cual fue revisado y una vez aceptado se procedió a la recolección y análisis de datos. Este estudio sirve como trabajo de Tesis para obtener el grado de especialista en Hematología pediátrica del investigador asociado, se presentará en congresos de Pediatría, Hemostasia y trombosis y de Hematología, se publicará de preferencia en revista indizada.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de abril de 2010 a abril de 2015 se realizaron 9716 pruebas de coagulación en su mayoría como estudios preoperatorios en el laboratorio de hemostasia y trombosis de la UMAE CMN La Raza. De estos se les realizó determinación de la actividad de FXII a 317 pacientes de los cuales 204 pacientes tuvieron Factor XII menor al 50% que se considera como deficiencia (se muestra en la Figura 1).

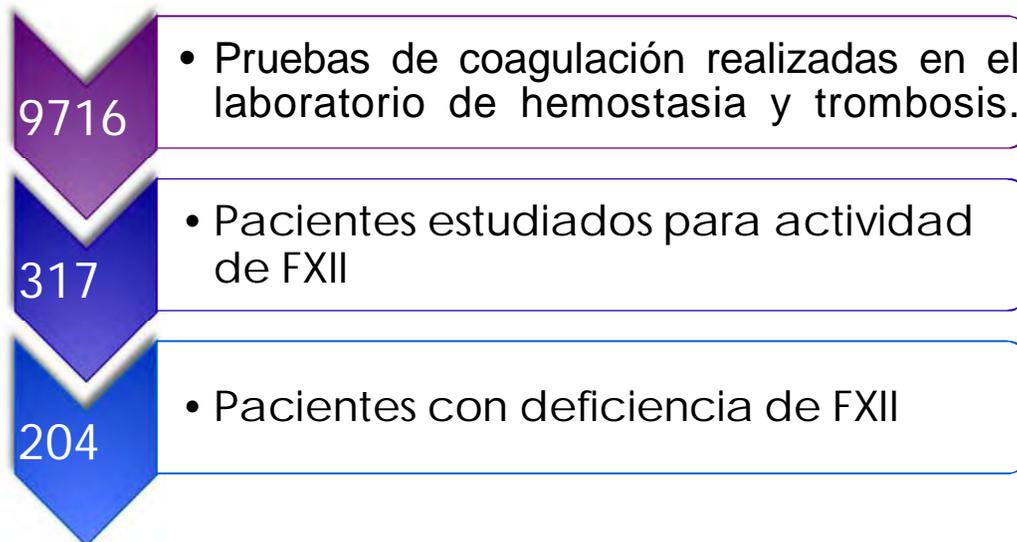


Figura 1. Distribución de los pacientes estudiados

Del total de las 9716 pruebas de coagulación realizadas. Solo 204 pacientes tuvieron actividad del factor XII menor al 50%, lo que corresponde a una prevalencia de 2% (se muestra en la Figura 2).

De los 317 pacientes a los que se les realizó determinación de actividad de FXII por un TTPa prolongado, 204 (64.4%) tuvieron actividad menor al 50%.

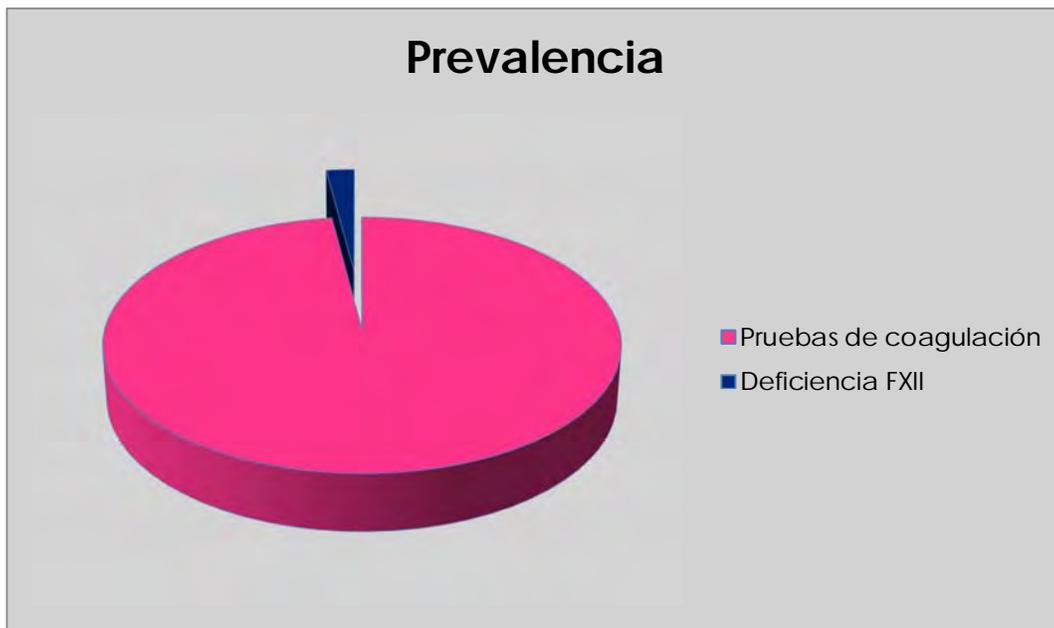


Figura 2. Prevalencia de la deficiencia de FXII

La deficiencia de FXII fue mas común en el sexo masculino (62.2%) que en el femenino (37.7%). De acuerdo al grupo de edad, fue mayor en el grupo de >10 años (49%) como se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes (N=204)

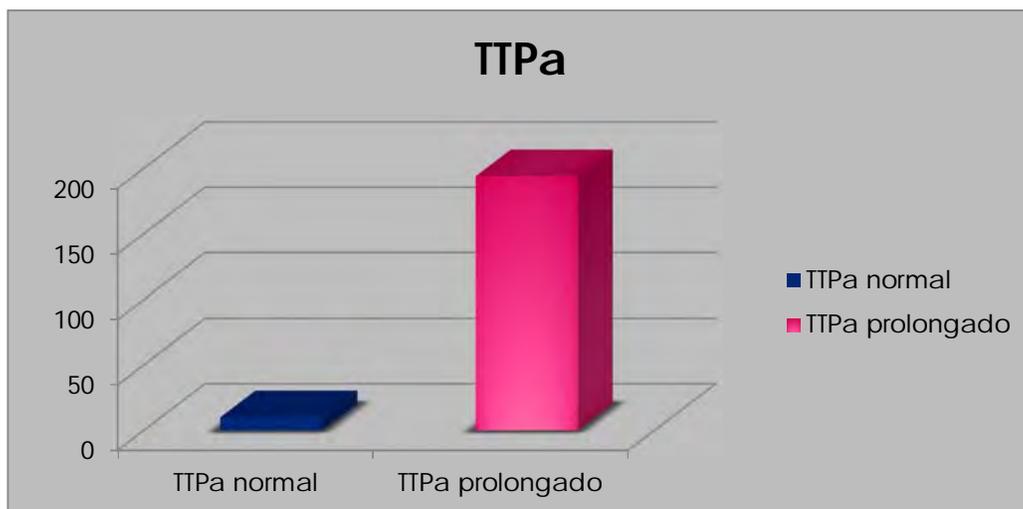
	n	%
SEXO		
Hombre	127	62.2
Mujer	77	37.7
EDAD		
< 1 año	3	1.47
1-5 años	39	19.1
6-9 años	62	30.3
>10 años	100	49.0

De los 204 pacientes analizados por deficiencia de FXII. En 183 (89.7%) con actividad de Factor XII entre 31% y 49% que correspondieron a deficiencia leve y en 21 (10.2%) tuvieron actividad entre 10% y 30% que corresponde a deficiencia moderada. Ninguno de los casos presentó deficiencia grave (como se muestra en el cuadro 2).

Cuadro 2. Pacientes con deficiencia de FXII (N=204)

% de actividad	n	%
Deficiencia Leve 31-49 %	183	89.7
Deficiencia moderada 10-30%	21	10.2
Deficiencia grave <10%	0	0

De los 204 pacientes, 194 (95%) tuvieron TTPa prolongado, 10 (4.9%) tuvieron TTPa normal.



Del total de los 204 pacientes analizados 7 (3.4%) presentaron manifestación hemorrágica. De estos 6 (2.9%) presentaron epistaxis, 5 de ellos tuvieron deficiencia Leve con actividad entre 31 y 49% y 1 con deficiencia moderada con actividad de 29.3%. En uno (0.49%) se refirió manifestación hemorrágica con hematomas y hemartrosis con deficiencia moderada de FXII de 27.53%. No hubo casos asociados a trombosis (como se muestra en el Cuadro 3).

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas (N=204)

	n	%
Epistaxis	6	3.4
Hematomas y hemartrosis	1	0.49
Trombosis	0	0

DISCUSIÓN

La deficiencia de FXII no se ha descrito con precisión, se considera deficiente cuando la actividad del FXII es menor al 50%, en la mayoría de los estudios solo son reportes de casos, solo encontramos el estudio de Endler et al. quienes estudiaron una población de 8936 pacientes de 0 a 96 años de edad, con una prevalencia de 23%. Y establecieron la siguiente clasificación: deficiencia moderada con actividad del 10 al 50% y grave menor de 10%. La deficiencia de FXII puede ser congénita o adquirida. La deficiencia congénita usualmente se transmite de forma autosómica recesiva y es la causa más común de TTPa prolongado. (14-18)

Las causas por las que se estudia la actividad del factor XII generalmente son por TTPa prolongado en el 60% de los casos, o como pruebas de escrutinio de trombofilia y sospecha de otras alteraciones de coagulación. (6)

De los pacientes a los que se les realizaron pruebas de coagulación por el laboratorio de Hemostasia y trombosis en el CMN La Raza en el periodo comprendido de abril de 2010 a abril de 2015. La prevalencia en nuestra población de deficiencia de FXII es de 2%, muy por debajo de los reportado por Endler et al. se pudiera explicar porque nuestra población es puramente pediátrica a diferencia de ellos, donde su población de estudio con una rango muy amplio de edad (0 a 96 años) lo que en su mayoría muy probablemente fueron adquiridos. A diferencia de la nuestra que pudieran ser congénitas.

De los pacientes con deficiencia de FXII 127 (62.2%) fueron hombres, el predominio de la deficiencia en hombres podría asociarse a que muchos pacientes son referidos para su estudio de los servicios quirúrgicos y hay patologías propias de este sexo como son las del aparato urogenital.

La distribución por grupo de edad de los pacientes analizados mostró predominio de los mayores de 10 años (49%) que también podría estar asociado a que es el grupo de edad que mayormente se estudia por abordaje prequirúrgico.

Se ha referido como factor pronóstico la actividad del factor XII de 10-30%(6). De los pacientes analizados (N=204) 183 (89.7%) tuvieron deficiencia leve con actividad entre 31 y 49% y en 21 (10.2%) se tuvo actividad entre 10% y 30% que corresponde a deficiencia moderada. No hubo pacientes con deficiencia grave, la cual se considera muy rara. Como está reportado en la literatura.

En población mexicana se han encontrado niveles de factor XII por debajo de lo considerado como normal entre 50 y 150% de actividad, en otras poblaciones establecidas por casas comerciales de reactivos de coagulación (2). En nuestro estudio se plantearon dos teorías: la primera que verdaderamente en nuestra población haya un incremento en la deficiencia de FXII y mayor riesgo protrombótico, y la segunda que nuestros valores de referencia sean diferentes a otras poblaciones. Sin embargo esta última si fuese real el TTPa no estuviera prolongado. De la misma manera la causa más común de TTPa prolongado se reporta hasta el 60% por niveles bajos de FXII. De los pacientes estudiados (N=204) en 194 (95%) tuvieron TTPa prolongado, por lo que no se puede generalizar que nuestra población tenga valores de referencia distintos de otras poblaciones.

La deficiencia de FXII se ha vinculado en la fisiopatología de trombosis asociada aunque por lo regular se acompañan de otros factores protrombóticos. (13) De los pacientes analizados ninguno presentó trombosis, lo que refleja que la deficiencia de FXII por si sola no se asocia a trombosis cuando menos en la edad pediátrica.

De las manifestaciones hemorrágicas se han reportado como extremadamente raras. En nuestro estudio del total de pacientes analizados (N=204) 6 pacientes (3.4%) presentaron epistaxis, asociada a deficiencia moderada, y en un paciente (0.49%) con hematomas y hemartrosis se asoció con deficiencia de FXII con actividad de 27.53%, en este caso quizá haya asociación con otra alteración de la coagulación que hasta ahora no se ha podido identificar, ya que su comportamiento clínico es muy grave y amerita transfusión frecuente

de plasma y más recientemente se ha estado manejando con Factor VII recombinante.

De acuerdo a nuestros resultados, observamos que la prolongación del TTPa es común que sea por deficiencia leve o moderada de FXII. Y comúnmente no se asocia a hemorragia ni trombosis, por lo que no se justifica el uso indiscriminado de Plasma Fresco prequirúrgico.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la deficiencia de FXII fue de 2% en el periodo de estudio. Es bajo comparado con población no puramente pediátrica
2. La deficiencia de FXII fue mas común en el sexo masculino en 62.2%
3. La deficiencia de FXII predomina en el grupo de edad >10 años en 49%.
4. El 89.7% de los paciente tuvo deficiencia leve con actividad de Factor XII entre 31% y 49% y el 10.2% tuvo deficiencia moderada actividad entre 10% y 30%.
5. Ninguno de los casos presentó deficiencia grave o menor al 10%.
6. El 95% de los pacientes con deficiencia de FXII se asocia a TTPa prolongado
7. El 3.4% de los pacientes se asoció con manifestación hemorrágica
8. No hubo casos reportados de trombosis ni se asoció a otras patologías

REFERENCIAS

1. Páramo JA, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Revista Médica Universidad Navarra* 2008; 53: 19-23.
2. Hernández JJ, Moreno HM, Ricardo MT, García GA, García LE, Hernández LJ y cols. Valores de referencia para la actividad de factores hemostáticos en la población mexicana. *Revista de investigación clínica* 2014; 66: 252-260.
3. Kenne E, Renne T. Factor XII: a drug target for safe interference with thrombosis and inflammation. *Drug Discovery Today* 2014; 19: 1459-1564.
4. Jackson DP. Hereditary disorders of blood coagulation due to defective and deficient synthesis of protein. *Department of medicine The Johns Hopkins University and Hospital* 1970; 1: 114-123.
5. Björkqvist J, Nickel K, Stavrou E, Renne T. In vivo activation and functions of the protease factor XII. *Thrombosis and Haemostasis* 2014; 112: 868-875.
6. Endler G, Marsik C, Jilma B, Schickbauer T, Quehenberger P, Mannhalter C. Evidence of a U-shaped association between factor XII activity and overall survival. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2007; 5: 1143-1148.
7. Renne T, Schmaier A, Nickel K, Blomback M, Maas C. In vivo roles of factor XII. *Blood* 2012; 22: 4296-4303.
8. Hoffman M, Pawlinski R. Hemostasis: Old system New Players New directions. *Thrombosis Research* 2014; 133: 1-2.
9. Cheng Q, Tucker E, Pine M, Sisler I, Matafonov A, Sun M. A role for factor XIIa-mediated factor XI activation in thrombus formation in vivo. *Blood* 2010; 116: 3981-3989.
10. Stavrou E, Schmaier A. Factor XII: What does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis and thrombosis. *Thrombosis Research* 2010; 125: 210-215.
11. Willemin WA, Huber I, Furlan M, Lammle B. Functional characterization of an abnormal factor XII molecule. *Blood* 1991; 78: 997-1004.
12. Vizcaino M, Cruz M, Arevale E, Fernández A. Pronóstico materno y perinatal en el embarazo con deficiencia de FXII. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2012; 77: 18 - 23.

13. Schmaier A. Physiologic activities of the contact activation system. *Thrombosis research* 2014; 133: 41-44.
14. Riley R. Factor XII deficiency. *Thrombosis Research* 2005; 83; 514-516.
15. Schloesser M, Zeerleder S, Lutze G, Halbmayer W, Hofferbert S, Hinney B, et al. Human Factor XII Gene. *Blood* 1997; 90: 3967-3977.
16. Barrio J, Peris V, Asensio I, Molina I, López F, García V. Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado no sospechado en cirugía de urgencia. Orientación diagnóstica y terapéutica. *Revista Española de anestesiología* 2002; 49: 424-427.
17. Aubin N. Factor XII Deficiency. *Canadian Hemophilia Society* 2004; 10:1-11
18. Martinez Murillo C. Factores de riesgo para trombosis. *Revista de hematología* 2005; 6: 1-8.