



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

REGISTRO: R-2016-3502-45

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

**PREVALENCIA DE LAS DEFICIENCIAS
DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN DIFERENTES A
HEMOFILIA Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND
EN NIÑOS DE 0 A 16 AÑOS DE EDAD ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
EN EL PERIODO DE ENERO 2010 A DICIEMBRE DE 2014**

AUTORES:

**AUTOR PRINCIPAL:
DRA. NORA NANCY NUÑEZ VILLEGAS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA**

**AUTOR ASOCIADO:
DR. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ RUIZ
RESIDENTE DE PEDIATRIA DE CUARTO AÑO
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA**

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACION EN SALUD
U.M.A.E. H.G. "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
C.M.N. LA RAZA

MC. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
U.M.A.E. H.G. "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
C.M.N. LA RAZA

DRA. NORA NANCY NUÑEZ VILLEGAS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIATRICA
U.M.A.E. H.G. "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
C.M.N. LA RAZA

DR. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ RUIZ
MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE PEDIATRIA
U.M.A.E. H.G. "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
C.M.N. LA RAZA

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Nora Nancy Núñez Villegas Médico especialista en Hematología Pediátrica

Médico adscrito al servicio de Hematología Pediátrica

U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, C.M.N. "LA RAZA"

Teléfono: (553)5700900

E- mail: nancydra.0124@gmail.com

Matricula: 10139737

INVESTIGADOR ASOCIADO:

Dr. Miguel Angel Rodríguez Ruiz Residente de cuarto año de Pediatría

Pediatría

U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, C.M.N. "La Raza"

Teléfono: (555)1654479

E-mail: mikaelo_2@hotmail.com

Matricula: 98163275

IDENTIFICACION DE LA INSTITUCION:

U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza

Centro Médico Nacional "La Raza"

Servicio de Hematología Pediátrica



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3502** con número de registro **13 CI 09 002 252** ante COFEPRIS

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **17/03/2016**

DRA. NORA NANCY NUÑEZ VILLEGAS

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

PREVALENCIA DE LAS DEFICIENCIAS DE LOS FACTORES DE COAGULACION DIFERENTES A HEMOFILIA Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN NIÑOS DE 0 A 16 AÑOS DE EDAD ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DR. GUADENCIO GONZALEZ GARZA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA" EN EL PERIODO DE ENERO 2010 A DICIEMBRE DE 2014

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3502-45

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

INDICE

RESUMEN	1
MARCO TEORICO.....	3
JUSTIFICACIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
OBJETIVO GENERAL	12
HIPOTESIS	13
MATERIAL Y METODOS	14
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	19
ANALISIS ESTADISTICO	20
ASPECTOS ÉTICOS	21
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	22
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIONES.....	29
CONCLUSIONES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35
ANEXOS	38

I. RESUMEN

TITULO: PREVALENCIA DE LAS DEFICIENCIAS DE LOS FACTORES DE COAGULACION DIFERENTES A HEMOFILIA Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN NIÑOS DE 0 A 16 AÑOS DE EDAD ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”, EN EL PERIODO DE ENERO 2010 A DICIEMBRE DE 2014

Autores: Núñez Villegas Nora Nancy, Rodríguez Ruiz Miguel Angel.

Introducción:

Los trastornos de la coagulación poco comunes son anormalidades hemostáticas hereditarias que pueden presentar considerables dificultades de diagnóstico y tratamiento.

La frecuencia de estos trastornos en la población general es baja (excepto en el caso de la deficiencia de factor XI). La deficiencia homocigota varía de 1 en 500,000 para la deficiencia de factor VII, a 1 en 2 millones para la deficiencia de protrombina. La prevalencia de estos trastornos está muy influenciada por la mezcla racial de la población.

Todos los trastornos son heredados de manera autosómica y, excepto en el caso de la deficiencia de factor XI, por lo general no presentan manifestaciones clínicas importantes en individuos heterocigotos. Es más probable encontrar deficiencias graves en poblaciones en las que es común el matrimonio entre parientes consanguíneos y, en casos raros, las personas pueden heredar más de un trastorno.

Los trastornos hemostáticos secundarios abarcan las deficiencias congénitas o adquiridas de los factores de la coagulación. Entre los trastornos congénitos, la hemofilia A (HA) y la hemofilia B (HB) son los más comunes, que

resultan de las deficiencias del factor VIII (FVIII) y el factor IX (FIX), respectivamente. Las deficiencias heredadas de otros factores de la coagulación que pueden manifestarse con hemorragias, ocurren con mucha menor frecuencia y por lo tanto se hace referencia a las mismas colectivamente como trastornos de la coagulación poco comunes (TCPC).

Estos trastornos consisten en deficiencias heredadas cuantitativas o funcionales de los factores I es decir, fibrinógeno (FI), II (FII), V (FV), VII (FVII), X (FX), XI (FXI) y XIII (FXIII) y deficiencias combinadas de factores, más notablemente de FV y FVIII y de factores vitamina K dependientes. Dada la naturaleza congénita de estas condiciones, se pueden presentar con sangrado en la lactancia o la infancia.

La identificación de estos trastornos es desafiante por su rareza, sus variables y a menudo indistinguibles presentaciones clínicas, y la frecuente falta de antecedentes familiares para sugerir un trastorno de la coagulación hereditario.

Mientras que se sabe mucho sobre la presentación clínica y el manejo de la Hemofilia A y Hemofilia B en niños, la información similar relativa a los trastornos de la coagulación poco comunes es relativamente limitada en general, así como en la literatura pediátrica, en gran parte debido al pequeño número de niños identificados con estos trastornos.

II. MARCO TEORICO

PREVALENCIA DE LAS DEFICIENCIAS DE LOS FACTORES DE COAGULACION DIFERENTES A HEMOFILIA Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN NIÑOS DE 0 A 16 AÑOS DE EDAD ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA” EN EL PERIODO DE ENERO 2010 A DICIEMBRE DE 2014

Los trastornos de la coagulación poco comunes son anomalías hemostáticas hereditarias que pueden presentar considerables dificultades de diagnóstico y tratamiento. La frecuencia de estos trastornos en la población general es baja (excepto en el caso de la deficiencia de factor XI).¹ La deficiencia homocigota varía de 1 en 500,000 para la deficiencia de factor VII, a 1 en 2 millones para la deficiencia de protrombina (FII).²

La prevalencia de estos trastornos está muy influenciada por la mezcla racial de la población. Por consiguiente, el diagnóstico y la vigilancia de las personas afectadas podrían requerir investigaciones fenotípicas y moleculares especializadas que no se encuentran ampliamente disponibles.³ Puede haber una variación considerable en los patrones de hemorragias entre las personas afectadas, debidos por lo menos parcialmente a la variabilidad del nivel molecular en los trastornos de la coagulación poco comunes. Todos estos trastornos son heredados de manera autosómica recesiva y, excepto en el caso de la deficiencia de factor XI, por lo general no presentan manifestaciones clínicas importantes en individuos heterocigotos.⁴ Es más probable encontrar deficiencias graves en poblaciones en las que es común el matrimonio entre parientes consanguíneos y, en casos raros, las personas pueden heredar más de un trastorno.³ En Irán se han elaborado informes sistemáticos para varios trastornos; no obstante, no queda claro qué tan representativos puedan ser los descubrimientos clínicos para otras poblaciones y mutaciones.⁵

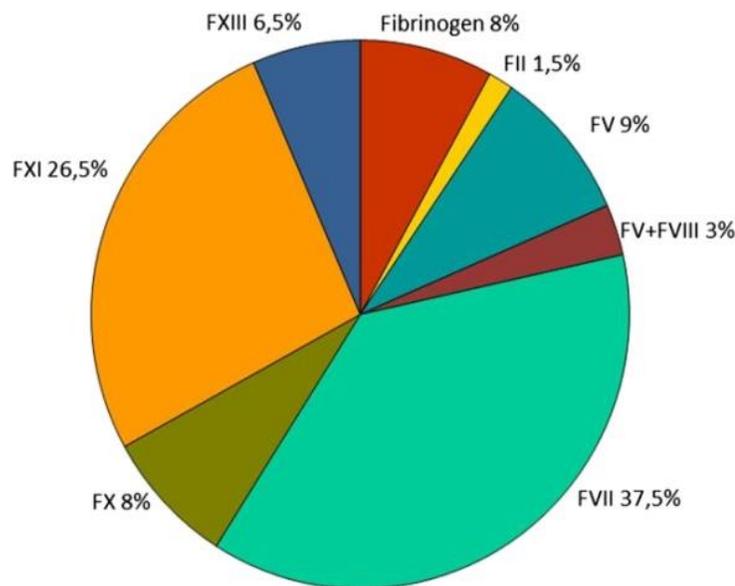
Los síntomas de sangrado son comunes en niños sanos, pero ocasionalmente indican una enfermedad hemorrágica adquirida o congénita, los trastornos raros o poco comunes de la coagulación comprometen inherentemente la deficiencia de los factores I (deficiencias congénitas de fibrinógeno), FII, FV, FVII, FX, FXI y FXII y los factores dependientes de vitamina K, estos trastornos siempre se manifiestan durante la infancia, en forma de episodios recurrentes o hemorragias que amenazan la vida principalmente en el periodo neonatal, las manifestaciones clínicas varían dentro de los mismos trastornos de coagulación y por lo tanto puedan ser indistinguibles uno de otro.⁶ Los resultados de los estudios de coagulación iniciales, especialmente el tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado, son siempre útiles para la detección potencial de la deficiencia de factores, con la excepción de la deficiencia de factor XIII.⁷

El sangrado anormal o patológico ocurre en el contexto de anormalidades congénitas o adquiridas en la hemostasia normal, el cual consiste de tres procesos básicos: a) hemostasia primaria, la cual culmina en la formación del tapón plaquetario, la hemostasia secundaria, que comprende los procesos de coagulación y estabilización del mismo y c) la fibrinólisis. Los niños afectados con trastornos primarios hemostáticos, cursan con anormalidades cualitativas y cuantitativas de las plaquetas y de factor de Von Willebrand, además de trastornos de fibrinólisis excesiva.⁸ En el contexto de los trastornos secundarios de la coagulación o hemostasia se encuentran los trastornos congénitos como la Hemofilia A y la Hemofilia B los más comunes resultando de la deficiencia de factor VIII y IX respectivamente.⁶

Los trastornos poco comunes de la coagulación abarcan del 3 al 7% de todos los trastornos hereditarios de la coagulación, presentes en niños. Con una prevalencia de 1 persona sintomática por cada 500,000 habitantes, de entre estos trastornos de coagulación la deficiencia de factor VII es la más común, constituyendo del 30 al 50% de todos los trastornos poco comunes de la coagulación, incluido en las series publicadas, seguidos por la deficiencia de factor XI, que representa del 23 al 39% en varios registros multinacionales.⁹ Los menos

frecuentes corresponden a las deficiencias de factor II y XIII con una prevalencia aproximada de 1 por cada 2 millones.¹⁰

La evaluación de la distribución mundial de los trastornos poco comunes de la coagulación se basa en dos grandes encuestas que recogen datos epidemiológicos, uno es llevado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) y otro es la Red Europea de los trastornos de coagulación poco comunes, los cuales iniciaron su recolección de datos en 2004 y 2007 respectivamente. Los datos encontrados confirmaron que las deficiencias de los factores VII y XI son los más frecuentes, representando el 39% y 26% respectivamente de la población total afectada, seguido por deficiencia de fibrinógeno, factor V y X (8% y 9%), factor XIII (6%) y factor V combinado con factor VIII (3%), el desorden más raro fue la deficiencia de factor II (1%).¹¹



Distribución mundial de los trastornos poco comunes de la coagulación derivados de los resultados de la FMH y RETPCC. ¹¹

Disorder	Worldwide prevalence	Gene(s) involved	EN-RBD disease severity			Clinical-laboratory correlation
			Severe	Moderate	Mild	
Fibrinogen deficiency (F1D)	1:1 million (AR) Unknown (AD)	<i>FGA, FGB, FGB</i>	Undetectable	0.1–1 g/l	>1 g/l	Strong
Prothrombin deficiency (F2D)	1:2 million	<i>F2</i>	Undetectable	≤0.1 iu/ml	>0.1 iu/ml	Strong
Factor V deficiency (F5D)	1:1 million	<i>F5</i>	Undetectable	<0.1 iu/ml	≥0.1 iu/ml	Weak
Factor VII deficiency (F7D)	1:0.5 million	<i>F7</i>	<0.1 iu/ml	0.1–0.2 iu/ml	>0.2 iu/ml	Weak
Factor X deficiency (F10D)	1:1 million	<i>F10</i>	<0.1 iu/ml	0.1–0.4 iu/ml	>0.4 iu/ml	Strong
Factor XI deficiency (F11D)	1:1 million (AR) 1:30 000 (AD)	<i>F11</i>	–	–	–	Very weak
Factor XIII deficiency (F13D)	1:2 million	<i>F13A, F13B</i>	Undetectable	0.3 iu/ml	≥0.3 iu/ml	Strong
Factor V + VIII deficiency (F5F8D)	1:1 million	<i>LMAN, MCDF2</i>	<0.2 iu/ml	0.1–0.4 iu/ml	>0.4 iu/ml	Weak
Vitamin K dependent coagulation factor deficiency (VKDCFD)	1:1 million	<i>GGCX, VKORC1</i>	–	–	–	Weak

Tabla. 1 Resumen de las características de los trastornos poco comunes de la coagulación. Los criterios de laboratorio para definición de enfermedad severa son propuestos por la Red Europea de los trastornos raros de la coagulación, en los cuales no existe una sugerencia específica de actividad para estos trastornos.¹²

AR (Autosómica recesivo), AD (Autosómica Dominante).

La distribución mundial de los trastornos de coagulación pocos frecuentes a través de las diferentes regiones es diferente a la de hemofilia, el cual es más o menos la misma a través del mundo.¹³ La distribución diferencial de estas deficiencias de factores de coagulación raras en los países en desarrollo también puede ser debido al hecho de que en varias partes, las instalaciones de diagnóstico no están disponibles.¹³

Otra diferencia importante es que en algunas de las deficiencias de los factores de coagulación, incluso los individuos heterocigotos sangran y las manifestaciones de sangrado no correlacionan directamente con los niveles de factor.¹⁴

En el registro norteamericano de los trastornos raros de coagulación, donde se incluyen las deficiencias de factores II, V, VII, X, XIII, fibrinógeno y disfibrinogenemia, este registro fue establecido para obtener información acerca de la prevalencia de la enfermedad, frecuencia de genotipo, eventos diagnósticos, manifestaciones clínicas, estrategias de tratamiento y profilaxis, así como las

complicaciones relacionadas y el tratamiento de las mismas. El cuestionario utilizado fue aplicado en 225 centros de tratamiento de hemofilia en USA y Canadá, del 26% de los centros que respondieron la encuesta, se diagnosticaron 294 individuos con uno o más de los trastornos poco comunes o raros de la coagulación incluidos en esta encuesta (4.4% de los niños registrados entre 0 y 18 años [200/4583] y 2.4% de los adultos [94/3809]). La distribución étnica para cada trastorno de coagulación fue similar para la población norteamericana, con excepción de una gran desproporción de deficiencia de factor II en latinos. La coagulopatía mas común fue la deficiencia de factor VII, sin embargo, 40% de los pacientes homocigotos fueron asintomáticos. Las deficiencias de factor X y XIII causaron la mayoría de los eventos de sangrado severo. Los sitios más comunes de sangrado en estos trastornos de coagulación fueron la piel y membranas mucosas.¹⁵

La mayoría de los individuos con algún trastorno poco común de la coagulación fueron caucásicos, a excepción para la deficiencia de factor II (62% Latinos). El resultado para los cuatro grupos étnicos comparados en la encuesta, se muestra en la tabla 2, donde se observa una distribución étnica significativamente diferente entre la población norteamericana ($P < 0.0001$) y los latinos y otros.¹⁵

	Caucasian (%)	African-American (%)	Latino (%)	Asian (%)	Others (%)
Factor II	25	0	62	0	12
Factor VII	57	23	13	3	4
Factor X	57	17	20	0	5
Factor V	67	5	20	2	5
Factor XIII	62	6	19	3	9
Fibrinogen disorders	75	19	0	0	6
Dysfibrinogenemias	85	0	0	8	7
% US Population	76	12	8.2	3	0.8
% all RBDs	61	13	19	2	5

Tabla 2. Porcentaje de distribución para cada deficiencia de factor y para todos los trastornos raros de la coagulación comparado con la información del censo de los EE.UU, mostrándose un claro predominio de deficiencia de factor II en la raza latinoamericana, abarcando el 19% de todos los TPCC en esta población.¹⁵

En el reporte de resultados de la Red Europea de Trastornos Raros de la Coagulación, el objetivo fue identificar la relación entre los niveles de actividad de los factores de coagulación y la severidad de los episodios de sangrado en los pacientes con un TPCC. El proyecto coordinado por la Universidad de Milán, donde se involucraron 13 países: Bélgica, Dinamarca, Alemania, Grecia, Francia, Irlanda, Italia, Serbia, Eslovenia, Turquía y el Reino Unido. Un total de 592 registros de pacientes con un TCPC fueron recolectados, en un periodo de tres años. Se incluyeron pacientes quienes presentaban episodios de sangrado o fueron identificados en pruebas preoperatorias.¹⁶

De los 592 registros, la edad media fue de 31 años (rango entre 7 meses a 95 años), con un 11% de los pacientes mayores de 60 años y 16% menores de 10 años, con una representación por sexo de 51% mujeres y 49% hombres, se encontró que la deficiencia de factor VII y XI fueron las más comunes, seguidas por las deficiencias de factor V, X, fibrinógeno y XIII, las deficiencias combinadas fueron raramente observados como deficiencia de factor V + factor VIII. Los episodios clínicos de sangrado fueron evaluados en 489 pacientes, del total 224 (45.8%) fueron asintomáticos y los que presentaron sangrado se identificaron con mayor frecuencia como sangrado espontaneo menor caracterizado por gingivorragia, equimosis, sangrado de cavidad oral o epistaxis (23.9%, 117 pacientes), y 87 pacientes como sangrado espontaneo mayor a nivel de articulaciones, SNC y gastrointestinal (17.8%). En un análisis de regresión lineal, se observó una fuerte asociación entre los niveles de actividad de los factores de coagulación y la severidad clínica del sangrado, principalmente para deficiencias de fibrinógeno, combinación de FV y FVIII y FXIII.¹⁶

La identificación temprana de los TCPC en niños es fundamental para garantizar un tratamiento óptimo de los eventos hemorrágicos y para mitigar cualquier riesgo de sangrado futuro.¹⁷⁻¹⁸ El sangrado puede ser grave, incluso mortal, y dada la naturaleza congénita de estos trastornos, los síntomas pueden comenzar durante el período neonatal o la infancia temprana. Los episodios hemorrágicos graves, incluyendo la hemorragia intracraneal, pueden estar

precedidos de eventos de sangrado relativamente menores, proporcionando una oportunidad para el diagnóstico antes de que ocurran.¹⁹⁻²⁰

La identificación de un niño con trastornos hemorrágicos puede resultar difícil, dada la frecuencia relativa de sangrado no patológico en las diversas edades y la presentación clínica variable de estos cuadros clínicos.²¹⁻²² La presencia de hemorragias menores o graves, el antecedente de consanguinidad y la historia familiar de sangrados deben hacer sospechar la presencia de un trastorno de la coagulación.²³⁻²⁴ La identificación precoz de los TCPC en niños ayudará al tratamiento adecuado de los mismos, evitando sangrados recurrentes y mejorando la calidad de vida del paciente.²⁵

III. JUSTIFICACIÓN

La identificación de estos trastornos de coagulación es desafiante por su rareza, sus variables y a menudo indistinguibles presentaciones clínicas, y la frecuente falta de antecedentes familiares para sugerir un trastorno de la coagulación hereditario. Mientras que se sabe mucho sobre la presentación clínica y el manejo de la Hemofilia A y Hemofilia B en niños, la información similar relativa a los trastornos de la coagulación poco comunes es relativamente limitada en general, así como en la literatura pediátrica, en gran parte debido al pequeño número de niños identificados con estos trastornos. La literatura predominantemente sobre este tema es de países europeos y norteamericanos, sin contar con una base de datos a nivel latinoamericano que nos puedan ofrecer una proporción de la cantidad de pacientes identificados con estos trastornos de coagulación catalogados como raros, por lo tanto este protocolo de investigación es una oportunidad para ofrecer un panorama en nuestro país de la cantidad de pacientes que padecen algún trastorno de este tipo, además para saber qué tipo de trastorno de coagulación diferente a Hemofilia A y B, así como Enfermedad de Von Willebrand es más frecuente en nuestro medio.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- Existen varios trastornos hemorrágicos poco comunes. Debido a que estas deficiencias son muy raras, es posible que en muchos casos no haya un tratamiento estándar, ni se puedan identificar de forma adecuada. Conocer la prevalencia de este tipo de enfermedades en nuestro hospital es indispensable para conocer una aproximación de los pacientes afectados que son atendidos en nuestra institución, para tomar medidas específicas y obtener un diagnóstico y tratamiento oportuno.
- ¿Cuál es la prevalencia de las deficiencias de los factores de coagulación diferentes a la Hemofilia y Enfermedad de Von Willebrand en niños de 0 a 16 años atendidos en la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” en el servicio de Hematología Pediátrica?

V. OBJETIVO GENERAL

- Se identificó la prevalencia de las deficiencias de los factores de coagulación diferentes a la Hemofilia y Enfermedad de Von Willebrand en niños atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica en una institución de tercer nivel durante el periodo comprendido de Enero de 2010 a Diciembre de 2014.

VI. HIPOTESIS

- Las deficiencias de los factores de coagulación en niños, catalogados como poco comunes, son más frecuentes que la Hemofilia y la Enfermedad de Von Willebrand.

VII. MATERIAL Y METODOS

- **Diseño del estudio:**

- Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.
 - Según la inferencia del investigador en el fenómeno que se analiza: OBSERVACIONAL
 - Según el control de las variables o el análisis y alcance de los resultados: DESCRIPTIVO.
 - Según el periodo y secuencia del estudio: TRANSVERSAL.
 - Según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registros de la información: RETROSPECTIVO.

- **Universo de trabajo:**

- Pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Hematología Pediátrica en la U.M.A.E Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del C.M.N. “La Raza”, en el período comprendido entre el 01 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2014.

- **Unidad de observación:**

- Pacientes con una deficiencia de coagulación diferentes a hemofilia y enfermedad de Von Willebrand atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica en el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” Dr. Gaudencio González Garza en el período comprendido de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2014.

- **Tamaño de la muestra y muestreo:**

- El muestreo fue de casos consecutivos.
- Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de deficiencias de coagulación diferentes a Hemofilia y enfermedad de Von Willebrand, que cumplieron con los criterios de inclusión.

- **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes entre la edad de 0 a 16 años atendidos en la consulta externa del servicio de Hematología Pediátrica en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, del Centro Médico Nacional “La Raza” en el período comprendido de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2014, que contaron con expediente clínico completo.

- **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes que no contaron con expediente clínico completo.

VARIABLES

Sociodemográficas	Clínicas	Bioquímicas
Genero	Eventos hemorrágicos	% de factores de coagulación
Edad	Fecha de diagnóstico	Tiempo de protrombina (TP)
		Tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa)
		Tiempo de Trombina (TT)

DEFINICIONES CONCEPTUALES

Variables Sociodemográficas

- Genero. Condición orgánica que distingue a hombres y mujeres
- Edad. Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta el momento de su defunción.

Variables Clínicas

- Eventos hemorrágicos: Suceso imprevisto caracterizado por la pérdida de sangre.
- Fecha de diagnóstico: Tiempo, determinado por el día, el mes y el año donde se recabaron datos para analizarlos e interpretarlos, lo que permite evaluar una cierta condición.

Variables Bioquímicas

- Factor de coagulación: Los factores de la coagulación son proteínas encargadas de controlar la hemostasia, circulan en la sangre sin estar activados. Cuando un vaso sanguíneo sufre una lesión se inicia la cascada

de la coagulación y cada factor de la coagulación se activa en un orden específico para dar lugar a la formación del coágulo sanguíneo. Los factores de la coagulación se identifican con números romanos. Cada factor de coagulación de la vía intrínseca (precalicreina, quininogeno de alto peso molecular, factores VIII, IX, XI y XII) pueden ser medidos por una etapa, basado en el método del TTPa.

**Referencia de valores para las pruebas de coagulación
en niños sanos con el analizador STA.³⁰**

	1 mes a 1 año	1 – 5 años	6 – 10 años	11 – 16 años
TTPa segundos	39.3 (35.1 – 46.3)	37.7 (33.6 – 43.8)	37.3 (31.8 – 43.7)	39.5 (33.9 – 46.1)
TP segundos	13.1 (11.5 – 15.3)	13.3 (12.1 – 14.5)	13.4 (11.7 – 15.1)	13.8 (12.7 – 16.1)
INR	1 (0.86 – 1.22)	1.03 (0.92 – 1.14)	1.04 (0.87 – 1.20)	1.08 (0.97 – 1.30)
Fibrinógeno	2.42 (0.82 – 3.83)	2.82 (1.62 – 4.01)	3.04 (1.99 – 4.09)	3.15 (2.12 – 4.33)

FACTORES DE COAGULACION

Factor II (%)	90 (62 - 103)	89 (70 - 109)	89 (67 - 110)	90 (61 -107)
Factor V (%)	113 (94 - 141)	97 (62 - 127)	99 (56 - 141)	89 (67 - 141)
Factor VII (%)	128 (83 - 160)	111 (72 - 150)	113 (70 - 156)	118 (69 - 200)
Factor VIII (%)	94 (54 - 145)	110 (36 - 185)	117 (52 - 182)	120 (59 - 200)
Factor IX (%)	71 (43 - 121)	85 (44 - 127)	96 (48 - 145)	111 (64 - 216)
Factor X (%)	95 (77 - 122)	98 (72 – 125)	97 (68 - 125)	91 (53 - 122)
Factor XI (%)	89 (62 - 125)	113 (65 - 162)	113 (65 - 162)	111 (65 - 139)
Factor XII (%)	79 (20 - 135)	85 (36 - 135)	81 (26 - 137)	75 (14 - 117)

- Tiempo de protrombina (TP): El rango normal varía dependiendo del laboratorio, pero generalmente es de 10 a 11 segundos. El TP mide la actividad de los factores I (Fibrinógeno), II (protrombina), V, VII y X. La prolongación aislada del TP puede reflejar alguna deficiencia de factor VII.
- Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa): el TTPa mide los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VIII, IX, X, XI y XII, precalicreina y el quininogeno de alto peso molecular, la deficiencia de cualquiera de los últimos tres factores puede resultar en una prolongación marcada del TTPa en ausencia de sangrado clínicamente significativo, la prolongación aislada

del TTPa en un paciente con sangrado clínico puede ser resultado de una deficiencia de factor VIII, IX o XI. El rango de referencia generalmente es de aproximadamente 26 a 35 segundos en niños.

- **Tiempo de trombina (TT):** la medición del TT induce la conversión de la trombina de fibrinógeno a fibrina. Mide la cantidad y la función de coagulación del fibrinógeno, tiene un control de 16 a 18 segundos.

DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

- **SOCIODEMOGRAFICAS**

- **Género:** Cualitativa, Nominal
- **Edad:** Cuantitativa, Continua

- **CLINICAS**

- **Eventos hemorrágicos:** Cualitativa, Nominal
- **Fecha de diagnostico:** Cuantitativa, Continua

- **BIOQUIMICAS**

- **% de factores de coagulación:** Cuantitativa, Continua
- **Tiempo de protrombina:** Cuantitativa, Continua
- **Tiempo parcial de tromboplastina activado:** Cuantitativa, Continua
- **Tiempo de trombina:** Cuantitativa, Continua

VIII. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

- El estudio se llevo a cabo durante el periodo comprendido entre los meses de Febrero y Marzo de 2016, se procedió a una revisión detallada de expedientes clínicos en el archivo del Hospital General. Así mismo se realizo revisión de notas de consulta externa (en sistema SICEH). Posterior a que se recabo la mayor cantidad de información posible, se reporto toda la información en la Hoja de recolección de datos (Ver anexo) y se hizo el análisis estadístico de los datos y se elaboraron conclusiones.

IX. ANALISIS ESTADISTICO

- Debido a que se trato de un estudio descriptivo, los datos se presentaron como frecuencias y porcentajes, para las variables cualitativas y como promedios y desviación estándar para las variables cuantitativas.
- La base de datos fue elaborada con el Excel 2010 de Microsoft en su versión para Windows Vista 7, donde se capturaron todas las variables. Y se analizaron con el programa SPSS 18.

X. ASPECTOS ÉTICOS

- El presente estudio no se contrapone con los lineamientos que en materia de investigación y cuestiones éticas se encuentran aceptados en las normas establecidas en la declaración del Helsinki (1975) por la 18va. Asamblea Medica Mundial y la modificada en la 52va. En Edimburgo, Escocia en Octubre de 2000 y sus posteriores modificaciones, en la Ley General de Salud de los Estado Unidos Mexicanos y en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
- Reglamento de la Ley General de Salud de los aspectos éticos de lo investigación en seres humanos.
- Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea objeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.
- De acuerdo a la Ley general de Salud en materia de investigación para la salud Título II, Capítulo I, artículo 17, el presente estudio se ubicó en la categoría I de la Ley general de salud 1997, el cual es un estudio sin riesgo y por lo tanto no requiere carta de consentimiento informado.

XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

- El Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN “La Raza”, es un hospital de tercer nivel que cuenta con el equipo necesario para realización de las pruebas bioquímicas en especial la determinación del porcentaje de los factores de coagulación para la evaluación y determinación de los pacientes con deficiencias de coagulación poco comunes.

XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

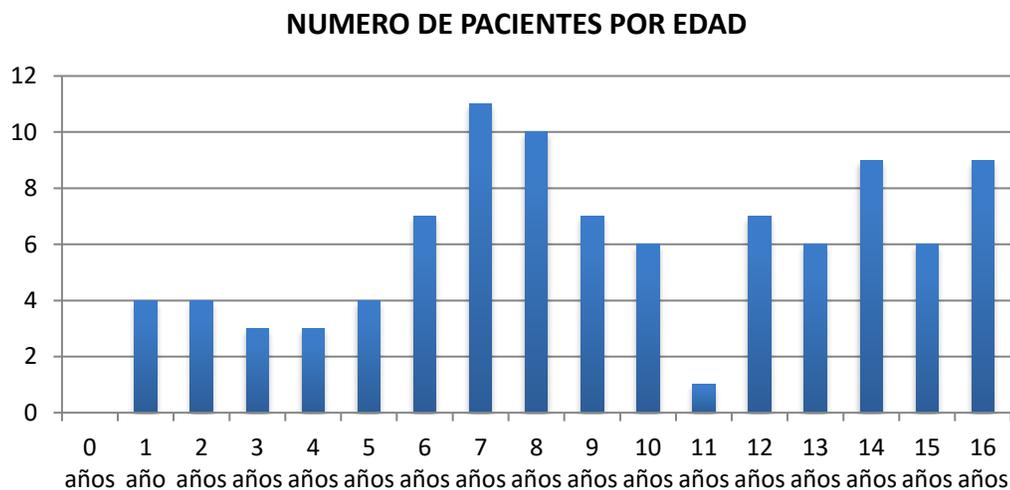
	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril
	2015	2015	2016	2016	2016	2016
Anteproyecto	★					
Elaboración de Protocolo		★				
Registro y Autorización CLIEIS			★	★		
Recolección de datos				★		
Análisis de los datos					★	
Conclusiones y elaboración de reporte final						★

XIII. RESULTADOS

- Se captaron 100 pacientes con trastornos de coagulación diferentes a Hemofilia y Enfermedad de Von Willebrand atendidos en la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del C.M.N. La Raza, de los cuales por criterios de inclusión se consideraron 97 ya que los tres restantes no contaban con el expediente clínico completo. Se encontró con la siguiente distribución por género.

MASCULINO	FEMENINO
64 (66%)	33 (34%)

- En la siguiente grafica se muestra la distribución obtenida en base a las edades de los pacientes, teniendo como rango de referencia 0 a 16 años. Con una edad media de 9.3 años y una desviación estándar de 4.39.



- Con un mayor predominio de pacientes de 7 años con un porcentaje de 11.34% (11), seguido de los pacientes de 8 (10) años, 14 (9) y 16 (9) años y con menor proporción en pacientes de 11 (1) años y ningún paciente menor de 1 año.

- En cuanto a la distribución de los pacientes de acuerdo a la deficiencia de factor, los resultados encontrados fueron se muestran en la siguiente tabla.

DISTRIBUCION POR DEFICIENCIAS DE FACTORES DE COAGULACION						
FI	FV	FVII	FX	FXI	FXII	COMBINADAS
1	7	16	2	8	58	5 (5.15%)
(1%)	(7.2%)	(16.4%)	(2.06%)	(8.24%)	(59.7%)	

- Se observo una mayor deficiencia de facto XII con un 59.7%, seguida de la deficiencia de factor VII 16.4%, posteriormente deficiencia de factor XI (8.24%) y V (7.2%), con menor proporción de la deficiencia de factor I (1%), y solo un 5% de pacientes con deficiencia combinada de factores, entre los cuales se encontró la combinación de las siguientes deficiencia FV/X, FV/XII, VII/XII y FXI/XII.
- Al hacer una comparación entre el número de pacientes, los valores de los tiempos de coagulación bajos para la edad y la deficiencia de los factores se encontró que el tiempo de coagulación con mayor prolongación fue el TTPa en un total de 80 (82%) de los 97 pacientes analizados, posteriormente el TP con un total de 32 pacientes y finalmente el TT con tan solo 11, la prolongación de los tiempos de coagulación se observo principalmente en los pacientes con deficiencia de factor XII, los cuales tenían alargamiento principalmente del TTPa, sin embargo a pesar de ser los pacientes con pruebas de coagulación con valores más prolongados, son los pacientes con menores eventos hemorrágicos a comparación de los pacientes con deficiencia de factor VII quienes tuvieron más eventos hemorrágicos y quienes tenían principalmente alargamiento del TP y del TTPa.

CORRELACION DEL NÚMERO DE PACIENTES EN BASE A LA DEFICIENCIA DE FACTOR DE COAGULACION Y LAS PRUEBAS DE COAGULACION ALARGADAS

	TP	TTPa	TT
DEF FI	0	0	0
DEF FV	8	9	1
DEF FVII	16	4	2
DEF FX	2	2	0
DEF FXI	1	9	0
DEF FXII	5	56	8
TOTAL	32	80	11

- De acuerdo a estas mismas pruebas, se puede observar en la siguiente tabla la media y desviación estándar obtenida para cada uno de los parámetros bioquímicos utilizados.

MEDIA Y DESVIACION ESTANDAR DE TP/TTPa/TT		
	MEDIA	DE
TP	19.92	8.52
TTPa	39.56	15.71
TT	23.33	5.66

- Respecto al porcentaje de coagulación obtenido de la medición de los factores de coagulación, el 100% de los pacientes registrados presentaron valores menores para la edad, de acuerdo a la referencia de valores para las pruebas de coagulación en niños sanos con el analizador STA, a continuación mostramos los promedios y su desviación estándar respectiva de cada uno de los factores que se encontraron por debajo de su valor normal para la edad.

	FI	FV	FVII	FX	FXI	FXII
MEDIA	146	31.4	37.3	19.5	36.8	37.5
DE	0	14.9	12.7	26.1	6.6	7.6

- De los resultados obtenidos se encontró que de los 97 pacientes, 5 de ellos presentaban deficiencia combinada de factores, en la siguiente tabla se muestran las deficiencias encontradas en dichos pacientes

DEFICIENCIA DE FACTORES	NUMERO DE PACIENTES
FV/FX	1
FV/FXII	1
FVII/FXII	1
FXI/FXII	2

- Sobre estos mismos resultados se observo que 4 de los 5 pacientes tuvieron eventos hemorrágicos a excepción de 1 paciente con deficiencia de FXI/FXII, de estos pacientes la media de edad fue de 10.6 con una desviación estándar de 5.89
- En base a los resultados de la medición de los porcentajes de actividad los 5 pacientes tuvieron valores por debajo del valor normal para la edad de los dos factores asociados
- Sobre los resultados obtenidos en sobre si presentaron o no eventos hemorrágicos, se logro apreciar que del total de los 97 pacientes, 34 presentaron eventos hemorrágicos representando el 35% de la muestra.
- De acuerdo a la relación de los eventos hemorrágicos con la deficiencia de factor de coagulación, se observo que el mayor predominio de eventos hemorrágicos fue en el grupo con deficiencia de factor VII con un total de 9

pacientes, representando un 26.4%, seguida de los pacientes con deficiencia de factor V y XI (20.5%) en la misma proporción, subsecuentemente deficiencia de factor XII (14.7%), combinadas (11.7%) y finalmente en misma proporción factor I y X (2.9%).

- Los eventos hemorrágicos encontrados en estos pacientes fueron principalmente epistaxis recurrente en su mayor frecuencia, además de otros tipos de hemorragias cutáneas y de mucosas (hematomas y gingivorragia), o encontrándose como hallazgo en los resultados paraclínicos, en una valoración prequirúrgica, la prolongación principalmente alargamiento del TTPa. Cabe mencionar que los pacientes que presentaron eventos hemorrágicos ninguno se considero grave o presento hemorragias que pusieran en riesgo la vida del paciente.

XIV. DISCUSIONES

De acuerdo a los estudios previamente revisados, se pudo observar que los trastornos poco comunes o raros de la coagulación abarcan del 3 al 7% de todos los trastornos hereditarios de la coagulación. Encontrándose una prevalencia de 1 persona sintomática por cada 500,000 habitantes, además se observo que entre estos trastornos, existe una mayor prevalencia de la deficiencia de factor VII, la cual llega a constituir del 30 al 50% de los trastornos poco comunes de la coagulación.

La evaluación de la distribución mundial de los trastornos poco comunes de la coagulación se basa principalmente en dos grandes encuestas que recaban datos epidemiológicos llevados por la Federación Mundial de Hemofilia y la Red Europea de los trastornos poco comunes de la coagulación y además del registro norteamericano de los trastornos raros de coagulación o poco comunes de la coagulación, en ellos se incluyen deficiencia de factores I, II, V, VII, X y XIII, sin incluir la deficiencia de factor XII. En el registro de la Red Europea de los trastornos poco comunes de la coagulación, se obtuvo una participación de 13 países donde se incluía a Bélgica, Dinamarca, Grecia, Francia, Irlanda, Italia, Serbia, Eslovenia, Turquía y El Reino unido con un registro total de 592 pacientes en un periodo de tres años, en este registro se incluían pacientes tanto adultos como pediátricos con un rango de edad entre 7 meses y 95 años. En cambio en el registro norteamericano de trastornos raros de la coagulación donde de igual forma se incluían a los pacientes con las mismas deficiencias de factores que en el reporte de la Red Europea, se aplico un cuestionario en 225 centros de tratamiento de hemofilia en USA y Canadá, de estos solo 58 respondieron la encuesta, diagnosticándose 294 pacientes con uno o más de los trastornos poco comunes de la coagulación donde también se incluían pacientes adultos, de los cuales 200 pacientes se encontraron entre la edad de 0 y 18 años y los adultos en total fueron 94 pacientes con el rango de edad entre 19 hasta 95 años este estudio llevado a cabo durante un periodo de 5 años.

Por nuestra parte encontramos en el registro de los pacientes atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica en la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del C.M.N. La Raza a 100 pacientes con un trastorno de coagulación diferente a Hemofilia y enfermedad de Von Willebrand, de estos solo 97 cumplió con los criterios de inclusión previamente mencionados en el diseño del estudio. Se abarcaron a todos los pacientes atendidos entre la edad de 0 a 16 años detectados solo en la consulta externa del servicio de Hematología Pediátrica, donde más de la mitad de los pacientes eran menores de 10 años, con una mayor prevalencia en los pacientes de 7 años, sobre la distribución de acuerdo al género se observó una mayor frecuencia de pacientes masculinos con un 66%, al contrario de la literatura internacional donde el mayor número de pacientes es representado por el género femenino. Como se puede apreciar al hacer una comparativa entre los estudios previamente analizados nosotros incluimos a los pacientes con deficiencia de factor XII. Dejando fuera a estos pacientes quienes tenían el mayor número y representaban el 59.7%, se observó que 39 pacientes tenían algún trastorno de los siguientes factores I, V, VII, X y XI, o alguna combinación entre ellos es importante mencionar que en nuestra institución no se realiza la determinación de factor XIII, por lo tanto no se pudo incluir también a estos pacientes, la recolección de los pacientes abarcó desde Enero de 2010 a Diciembre de 2014.

Se puede observar que la distribución de este tipo de enfermedades catalogadas como raras o poco comunes, en nuestro medio existen al menos una cantidad importante de pacientes afectados en algún factor de la coagulación, nuestro estudio solo incluía pacientes pediátricos, si tomamos en cuenta toda la muestra y se compara con la muestra obtenida por el estudio norteamericano, se obtuvo casi la mitad de los pacientes, en un mismo periodo de tiempo, y solo en esta U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del C.M.N. La Raza que es un centro de solo una institución de salud de nuestro país en este caso el Instituto Mexicano del Seguro Social. Por lo tanto es una proporción importante de pacientes que se encuentran afectados en nuestro país con alguno de estos trastornos de coagulación.

En base a la distribución por la deficiencia de factor de coagulación se logro apreciar que existe una mayor prevalencia de la deficiencia de factor XII representando el 59.7%, seguida de los pacientes con deficiencia de factor VII, XI, V, combinadas (FV/X, FV/XII, VII/XII y FXI/XII.), X y I en ese orden respectivamente. En base al estudio de la Federación Mundial de Hemofilia y la Red Europea de trastornos poco comunes de la coagulación, así como el reporte norteamericano de trastornos poco comunes de la coagulación, la deficiencia con mayor prevalencia a nivel mundial fue la deficiencia de factor VII, cabe destacar que en los datos analizados por nosotros en segundo lugar se encontraba esta deficiencia representando el 16.4% de la muestra, con menor prevalencia de las deficiencias de factores I, X y V, correlacionando nuestros datos con los encontrados en los reportes previamente mencionados

En nuestra base de datos se incluían los valores obtenidos de los tiempos de coagulación (TP, TTPa y TT) además del porcentaje de factor de coagulación, de acuerdo a la referencia de valores para las pruebas de coagulación en niños sanos con el analizador STA, de los 97 pacientes, 94 tuvieron un valor anormal de al menos alguna de las tres variables de tiempos de coagulación y el 100% tuvieron niveles bajos de los factores de coagulación afectados. Sin embargo esto no nos ayudo a correlacionar la predicción y gravedad de eventos hemorrágicos asociados a determinadas deficiencias de factores de coagulación.

Es de importancia hacer énfasis que la deficiencia de factor XII en muy raras ocasiones produce eventos hemorrágicos graves o anormales, la mayoría de la detección de estos trastornos es por hallazgo de una prolongación anormal de los tiempos de coagulación, de nuestros pacientes con este trastorno solo 14 de los 59 pacientes presentaron un evento hemorrágico en su mayoría por epistaxis no recurrente o como hallazgo en valoración preoperatoria al analizar los tiempos de coagulación. A comparación de los pacientes con deficiencia de factor VII 56% tuvieron episodios de sangrado de tipo epistaxis recurrente, sin llegar a eventos hemorrágicos que pusieran en riesgo la vida y el 100% de los pacientes con deficiencia de factor V tuvieron eventos hemorrágicos.

La deficiencia de factor XII no genera un trastorno de la coagulación como tal. La deficiencia de FXII (heterocigota) es común entre la población caucásica en general y es la causa más común de un TTPa prolongado inesperado durante las pruebas prequirúrgicas. La deficiencia grave de FXII es muy común entre los asiáticos, en los que por lo general es totalmente asintomática.

Debido a que los pacientes con trastornos combinados de deficiencia de factores coagulación presentaban deficiencia de dos factores, se analizaron de forma separada del total de los pacientes, de los resultados obtenidos se encontró que de los 97 pacientes, 5 de ellos presentaban deficiencia combinada de factores, de estos pacientes 4 presentaron eventos hemorrágicos y los cinco tuvieron prolongación del tiempo de trombina

La prevalencia de estos trastornos está muy influenciada por la mezcla racial de la población. Por consiguiente, el diagnóstico y la vigilancia de las personas afectadas podrían requerir investigaciones fenotípicas y moleculares especializadas que no se encuentran ampliamente disponibles. Puede haber una variación considerable en los patrones de hemorragias entre las personas afectadas, debidos por lo menos parcialmente a la variabilidad del nivel molecular en los trastornos de la coagulación poco comunes.

XV. CONCLUSIONES

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de las deficiencias de factores de coagulación diferentes a Hemofilia y Enfermedad de Von Willebrand en niños de 0 a 16 años atendidos en la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del C.M.N. La raza. Lográndose identificar a una cantidad significativa de pacientes con alguno de los trastornos catalogados como raros donde se incluyen deficiencia de factor I, V, VII, X, XI, XII y XIII y algunas deficiencias combinadas, en un periodo de cinco años.

La expresión clínica de los trastornos de la coagulación poco comunes es más variable que la de la hemofilia y puede presentar desafíos tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. La conciencia sobre un incremento en el riesgo de estos trastornos en grupos de población determinados generará un índice de sospecha más elevado y, por ende, el diagnóstico más precoz de recién nacidos gravemente afectados que corren el riesgo de padecer hemorragias serias, particularmente de hemorragia intracraneal.

Este tipo de trastornos catalogados como raros o poco comunes de la coagulación, en su mayoría son asintomáticos y la detección habitualmente es por el hallazgo de una prueba de coagulación alterada o por eventos hemorrágicos no graves, sin embargo debido a la mezcla racial, la consanguineidad y otros factores, existe un incremento en la población ya se únicamente portadora o con expresión clínica de la enfermedad, además por ser entidades raras, la sospecha diagnóstica es mínima o nula, como podemos observar el número de pacientes afectados en nuestro hospital abarca una población importante al compararla con la distribución mundial, por lo tanto es primordial que al menos los médicos pediatras estén capacitados para el saber que hacer al momento de encontrar una prueba de coagulación anormal, ya que no se observo pacientes con sangrados catalogados como graves, sin embargo el retraso en la detección oportuna de estos, implica un manejo inadecuado así como una terapia sustitutiva incorrecta sin lograr tener control del trastorno en curso.

Mientras que se sabe mucho sobre la presentación clínica y el manejo de la Hemofilia A y Hemofilia B en niños, la información similar relativa a los trastornos de la coagulación poco comunes es limitada en general, así como en la literatura pediátrica, en gran parte debido al pequeño número de niños identificados con estos trastornos. Por lo tanto sería importante completar con investigaciones fenotípicas y moleculares especializadas, sin embargo estas no se encuentran ampliamente disponibles. Además de que debemos tomar en cuenta que en nuestra investigación no se tomaron en cuenta a los pacientes con deficiencia de factor XIII, ya que en nuestra unidad no se realiza la determinación de dicho factor.

Al hacer una comparación del número de pacientes afectados por un trastorno poco común de la coagulación y de los pacientes con Hemofilia A y B, además de enfermedad de Von Willebrand, en nuestra institución contamos con un total de 184 pacientes con Hemofilia, por lo tanto se rechaza la hipótesis establecida, ya que el número de pacientes encontrados con trastornos poco comunes de la coagulación es menos, por lo tanto en esta unidad existe una mayor prevalencia de los pacientes con Hemofilia.

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Perry D, Pasi KJ. Trastornos de la coagulación poco comunes. *Haemophilia*. 2006; 39: 1 – 10.
2. Acharya SS. Rare Bleeding Disorders in Children: Identification and Primary Care Management. *Pediatrics*. 2013; 132: 882 - 92.
3. Eid SS, Kamal NR, Shubeilat TS, Wael AG. Inherited bleeding disorders: a 14-year retrospective study. *Clin Lab Sci*. 2008; 21: 210–214.
4. Fisgin T, Balkan C, Celkan T, Kilinc Y, Türker M, Timur C, et al. Rare Coagulation Disorders: A Retrospective Analysis of 156 Patients in Turkey. *Turk J Haematol*. 2012; 29: 48 – 54.
5. Shetty S, Shelar T, Mirgal D, Nawadkar V, Pinto P, Shabhag S, et al. Rare coagulation factor deficiencies: a countrywide screening data from India. *Haemophilia*. 2014; 20: 575 - 81.
6. Herrewegen F, Meijers J, Marjolein P, Heleen van Ommen C. The bleeding child. Part II: Disorders of secondary hemostasis and fibrinolysis. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 207 – 214.
7. Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RAS, Muszbek L, on behalf of the Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 1404 – 6.
8. Heleen van Ommen C, Marjolein P. The bleeding child. Part I: primary hemostatic disorders. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 1 – 10.
9. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and VIII deficiency. *Haemophilia*. 2008; 14: 1201 – 8.
10. Peyvandi F, Spreafico M. National and international registries of rare bleeding disorder. *Blood Transfus*. 2008; 6 (suppl 2): s45 – 48.
11. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015; 125: 2052 - 61.
12. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh W, Faeser B. Coagulation factor activity and Clinical bleeding severity in rare bleeding

- disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 615 – 21.
13. Peyvandi F, James P, Salomon O, Mikovic D. Rare Bleeding disorders. *Haemophilia.* 2014; 20: 71 – 75.
 14. Peyvandi F, Cattaneo M, Inbal A, De Moerloose P, Spreafico M. Rare bleeding disorders. *Haemophilia.* 2008; 14 (suppl3): 202 – 10.
 15. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. The north American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare bleeding disorder registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogeno and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 248 - 56.
 16. Naderi M, Tabibian S, Sadat HM, Alizadeh S, Karami H, Mahmoodi NH, et al. Rare bleeding disorders: a narrative review of epidemiology, molecular and clinical presentations, diagnosis and treatment. *J Pediatr Rev.* 2014; 2: 31 – 46.
 17. Berkouk-Redjimi Y, Fadela BM. Rare Congenital Coagulation Factor Deficiencies: Clinical Manifestations. *Open J Hematol,* 2014; 5 – 2.
 18. Romero I, et al. Revisión de los pacientes estudiados por coagulopatía en una unidad de Oncohematología. *An Pediatr.* 2015; 4: 8 – 15.
 19. Sarnaik A, Kamat D, Kannikeswaran N. Diagnosis and management of bleeding disorder in a child. *Clin Pediatr.* 2010; 49: 422 – 31.
 20. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PHB, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A, et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and Clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1938 – 43.
 21. Abolghasemi H, Shahverdi E. Umbilical bleeding: a presenting feature for congenital afibrinogenemia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015; 26: 834 – 5.
 22. Soucie JM, McAlister S, McClellan A, Oakley M, Su Y. The universal data collection surveillance system for rare bleeding disorders. *Am J Prev Med.* 2010; 38: S475 – 81.
 23. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *Br J Haematol.* 2014; 167:304 – 26.

24. Kemkes-Matthes B, Heidinger K, Kirsch-Altena A, Fischer R. Hemorrhagic disorders. *Internist*. 2012; 53: 833 – 42.
25. Bolton-Maggs P H B. The rare inherited coagulation disorders. *Pediatric blood & cancer*. 2013; 60(S1): S37 - S40.
26. Shetty S, Shelar T, Mirgal D, Nawadkar V, Pinto P, Shabhag S, et al. Rare coagulation factor deficiencies: a countrywide screening data from India. *Haemophilia*. 2014; 20: 575 – 81.
27. Ruiz-Saez A. Thrombosis in rare bleeding disorders. *Hematology*. 2012; 17: Suppl 1: S156 – 8.
28. Dasanu CA, Natale FO, DeSilva HN. Congenital combined deficiency of coagulation factors VII and II in a Young adult. *Conn Med*. 2010; 74: 581- 3.
29. Tugcu D, Salcioglu Z, Akcay Z, Sen SH, Aydogan G, Akici F, et al. How do we encounter rare factor deficiencies in children? Single-centre results from Turkey. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015; 26: 145 – 51.
30. Stuart H. Orkin, David G. Nathan, David Ginsburg, A. Thomas Look, David E. Fisher, Samuel Lux IV. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8va edicion. Boston, Massachussets. Elsevier; 2015.

XVII. ANEXOS

Hoja de recolección de datos

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**PREVALENCIA DE LAS DEFICIENCIAS
DE LOS FACTORES DE COAGULACION DIFERENTES A
HEMOFILIA Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND
EN NIÑOS DE 0 A 16 AÑOS DE EDAD ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL GENERAL DR. GUADENCIO GONZALEZ GARZA DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
EN EL PERIODO DE ENERO 2010 A DICIEMBRE DE 2014**

	FECHA DE DIAGNOSTICO	GENERO	EDAD	EVENTOS HEMORRAGICOS	TP	TTPa	TT	% Actividad del factor
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								