



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**TESIS**

**RELACION ENTRE TIEMPOS DE COAGULACION PROLONGADOS Y DEFICIENCIAS  
POCO FRECUENTES DE FACTORES DE COAGULACION, FRECUENCIA Y  
CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA  
DRA. MAGALY GARCIA GONZALEZ**

**TUTOR DE TESIS  
DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA**



**CIUDAD DE MEXICO**

**2020**



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.

**RELACION ENTRE TIEMPOS DE COAGULACION PROLONGADOS Y DEFICIENCIAS  
POCO FRECUENTES DE FACTORES DE COAGULACION, FRECUENCIA Y  
CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA**



**DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA Y TUTOR DE TESIS**

## INDICE

I.	RESUMEN.....	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	5
III.	MARCO TEÓRICO.....	6
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	20
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
VI.	HIPÓTESIS.....	22
VII.	OBJETIVO GENERAL.....	23
VIII.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
IX.	MATERIALES, MÉTODOS Y DISEÑO.....	24
X.	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	26
XI.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
XII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
XIII.	RESULTADOS.....	29
XIV.	DISCUSIÓN.....	35
XV.	CONCLUSIONES.....	38
XVI.	BIBLIOGRAFIA.....	39
XVII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	42
XVIII.	ANEXOS .....	43

## I. RESUMEN

**INTRODUCCION:** Los trastornos poco comunes de factores de coagulación trastornos poco comunes de la coagulación, incluyendo las deficiencias de factores de coagulación fibrinógeno, factor (F) II, FV, FV y FVIII, FVII, FX, FXI, FXII, FXIII y deficiencias congénitas combinadas de factores vitamina K dependientes, no son bien caracterizados clínicamente y no cuentan con estrategias terapéuticas bien establecidas. Al respecto, en la última década se ha logrado un progreso significativo en el entendimiento de las bases genéticas de la mayoría de los trastornos poco comunes de la coagulación, lo que ha incrementado el potencial desarrollo de una correlación genotípica/fenotípica y consecuentemente, una optimización de las estrategias de tratamiento.

**OBJETIVOS:** Determinar la frecuencia general y específica de las deficiencias hereditarias de factores de coagulación diferentes al VIII, IX y FvW. Analizar el comportamiento clínico de los casos encontrados con respecto al nivel de actividad de los factores deficientes.

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio observacional, transversal, retrospectivo. Se identificaran la frecuencia de deficiencias poco comunes de factores de coagulación y su relación con alteraciones en tiempos de coagulación y manifestaciones de sangrado. Utilizando las variables seleccionadas para el estudio se elaborara una base de datos. El análisis estadístico se llevara a cabo usando el software electrónico SPSS versión 21), donde se calcularan las frecuencias absolutas y se expresaran en forma de proporciones. El análisis de frecuencia será determinado en porcentajes para obtener la tendencia central y asimetría mediante la teoría de probabilidad de Curtois y plasmado gráficamente en sectores e histogramas.

**RESULTADOS:** Se estudiaron un total de 332 pacientes en los cuales solo 178 pacientes fueron enviados por tiempos de coagulación prolongados, después de analizar sus antecedentes clínicos y los resultados de sus pruebas de coagulación en el 80.4% (143) se descartó una alteración primaria de la coagulación. La deficiencia del factor XII fue la más encontrada 57.1% (20), seguida de la deficiencia del factor VII 31.4% (11), deficiencia de factor V 2.9% (1), deficiencia de factor X 2.9% (1), deficiencia combinada II, V, X 2.9% (1). La epistaxis es la principal manifestación de hemorragia encontrado en los pacientes con deficiencias poco comunes de factores de coagulación, la cual se presentó en el 48.5 % (17), siempre con una presentación leve, con una mayor frecuencia en pacientes con deficiencia de factor XII.

**CONCLUSIÓN:** La causa más común de la detección de estos pacientes que represento el motivo de valoración por el servicio de hematología pediátrica del Instituto nacional de Pediatría fue el hallazgo de pruebas de coagulación basales prolongados, siendo el TTPa el más frecuentemente alterado.

## II. INTRODUCCIÓN

Las deficiencias poco comunes de factores de la coagulación son trastornos hemorrágicos en los que uno o más de los otros factores (factores I, II, V, V+VIII, VII, X, XI o XIII) faltan o no funcionan adecuadamente. El conocimiento que se tiene de estos trastornos es menor porque se diagnostican muy raramente. De hecho, muchos de ellos solo se han descubierto durante los últimos 40 años. La frecuencia mundial de la deficiencia congénita de estos factores es realmente muy baja y difícil de establecer. En cuanto a la literatura internacional, se cuentan con tasas estimadas de prevalencia, datos que han sido extraídos a partir de grandes registros multicéntricos y cohortes históricas, con reportes de prevalencias estimadas entre 1 en 500000 a 1 en 2000000 por total de habitantes dependiendo del factor que sea estudiado. Dorantes reporta que entre las enfermedades hemorrágicas hereditarias de niños mexicanos, se encontró una frecuencia estimada de 0.1% de estas deficiencias hereditarias en la población pediátrica, identificándose entre los factores de coagulación deficientes con mayor frecuencia el más común fue el FvW con un 30.3%, seguido de FXII con un 29%, factor VII con un 18%, factor X 1.4 %, factor VII 0.4%, siendo el resto de las deficiencias menos frecuentes, debido a la metodología de dicho estudio en donde se analizaron resultados de laboratorio, queda sin explorar el componente clínico y terapéutico de estos casos de deficiencias.

### III. MARCO TEORICO

La enfermedad de Von Willebrand, las hemofilias A,B y la deficiencia de factor XI son trastornos congénitos de la coagulación más frecuentes con una tasa de prevalencia estimada en la población general entre 1 Y 0.001% (1).

Sin embargo existen trastornos poco comunes de la coagulación, incluyendo las deficiencias de factores de coagulación fibrinógeno, factor (F) II, FV, FV y FVIII, FVII, FX, FXI, FXII, FXIII y deficiencias congénitas combinadas de factores vitamina K dependientes.

Las deficiencias poco comunes de factores de la coagulación son trastornos hemorrágicos en los que uno o más de los otros factores faltan o no funcionan adecuadamente. El conocimiento que se tiene de estos trastornos es menor porque se diagnostican muy raramente. De hecho, muchos de ellos solo se han descubierto durante los últimos 40 años (2).

Estas deficiencias de factores de coagulación son transmitidas con un patrón autosómico recesivo en su gran mayoría aunque algunos casos de deficiencia de FXI y disfibrinogenemia son de transmisión autosómica dominante. Estas enfermedades son reportadas en la mayoría de las poblaciones, con un patrón homocigoto o dobles heterocigoto con una tasa de incidencia que varía entre 1 en 500000 en el caso de la deficiencia de FXIII. Las frecuencias relativas varían entre poblaciones, siendo mayor donde los matrimonios consanguíneos o la endogamia son comunes, con un incremento en la frecuencia de mutaciones génicas específica (3).

Se cuenta con el reporte de datos epidemiológicos obtenidos de dos grandes ensayos clínicos multicéntricos conducidos por la federación Mundial de hemofilia y otro por la Red Europea de Trastornos poco comunes de Coagulación, en los cuales se confirmó que las deficiencias más prevalentes corresponden a los factores VII y XI, representando 39% y 26%, respectivamente, seguido de las deficiencias de Fibrinogeno, FV y FX con una prevalencia de 8-9%, FXIII de 6% y la deficiencia combinada de FV y FVIII de un 3%. EL menos prevalente fue el FII con un aproximado de 1% (3) (4).

Dada esta baja prevalencia, los trastornos poco comunes no son bien caracterizados clínicamente y no cuentan con estrategias terapéuticas bien establecidas. Al respecto, en la última década se ha logrado un progreso significativo en el entendimiento de las bases genéticas de la mayoría de los trastornos poco comunes de la coagulación, lo que ha incrementado el potencial desarrollo de una correlación genotípica/fenotípica y consecuentemente, una optimización de las estrategias de tratamiento. Como se ha expuesto en los grandes estudios de cohorte de estos paciente, los objetivos de desarrollar estudios de este tipo de enfermedades son el de recolectar toda la información epidemiológica de la prevalencia, diagnóstico y caracterización genotípica de ser posible, de caracterizar el tipo y severidad de las manifestaciones de sangrado, entender estrategias terapéuticas actuales, así como documentar posibles complicaciones de la enfermedad subyacente y su tratamiento respectivo (1).

Para fines de su estudio se ha utilizado el sistema de clasificación de la gravedad establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como se describe de la siguiente manera: (5)

### **CLASIFICACION DE LA GRAVEDAD DEL SANGRADO DE ACUERDO A LA OMS**

GRAVEDAD CLINICA	DEFINICION
ASINTOMATICO	Sin episodios de sangrado documentados
HEMORRAGIA GRADO I	Sangrado que ocurrió después de un trauma o ingesta de fármacos (fármacos antiplaquetarios o terapia anticoagulante).
HEMORRAGIA GRADO II	Sangrado menor espontaneo : hematomas, equimosis, heridas pequeñas, sangrado de cavidad oral, epistaxis y menorragia
HEMORRAGIA GRADO III	Sangrado mayor espontaneo: Hematoma intramuscular que requirieron hospitalización. Hemartrosis, sangrado de sistema nervioso central, gastrointestinal y de cordón umbilical.

MANIFESTACIONES CLINICAS: Los síntomas clínicos entre los pacientes con trastornos poco comunes de la coagulación varían significativamente entre los distintos trastornos y entre cada paciente, aun cuando presenten la misma deficiencia. Comúnmente los pacientes heterocigotos para la deficiencia no manifiestan tendencia al sangrado. El sangrado mucocutáneo y el sangrado asociado a procedimientos quirúrgicos han sido las manifestaciones más frecuentes con un reporte de hasta un 20% de los pacientes, mientras que hematomas y hemartrosis postraumática son muy raramente reportados en las deficiencias de FVII y FX. Las mujeres con trastornos poco comunes de la coagulación, merecen una atención y cuidado especial, dado el riesgo aumentado de presentar sangrados específicos, entre ellos, la menorragia, el aborto espontáneo y el sangrado durante el parto han sido reportados en aproximadamente un 20% de todas las mujeres con algún trastorno poco común de la coagulación, además de estos, sangrados ginecológicos, que se pueden encontrar asociados a quistes ováricos, hemorrágicos, endometriosis, hiperplasia endometrial, pólipos y fibromas, además que el propio embarazo y el parto representan un particular reto diagnóstico y terapéutico, impactando de forma significativa en la calidad de vida de estas pacientes (2,5-8).

Existen dos alternativas de tratamiento para los trastornos poco comunes de la coagulación, a demanda, y profilácticos. El tratamiento a demanda usualmente es prescrito por hematólogos dada la poca frecuencia de sangrados y generalmente se manejan con plasma fresco congelado (PFC), ácido épsilon-aminocaproico, ácido tranexámico, crioprecipitados, concentrado de complejo protrombínico activado y no activado y factor VII recombinante (6).

Es importante dar una mención especial a los pacientes con deficiencia de factor FXI, ya que a diferencia de otras deficiencias de factores de coagulación, la deficiencia de factor XI rara vez se presenta con sangrado espontáneo, en su lugar suele encontrarse secundario a trauma o cirugía; esta situación, sumada a la falta de correlación entre la severidad clínica y los niveles plasmáticos de FXI, así como el riesgo de trombosis asociado al reemplazo terapéutico hacen particularmente difícil el tratamiento de estos pacientes (6).

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO: Las pruebas estándar de tamizaje del sistema de coagulación, evalúan la integridad básica del proceso de coagulación; la sensibilidad en la evaluación de la velocidad y la extensión de la coagulación se ve limitada en los casos con niveles de actividad de factor muy disminuidos (2).

EL abordaje por estudios de laboratorio de los trastornos poco comunes de la coagulación comienza con estudios de tamizaje de la vía de coagulación, el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de protrombina (TP). Un estudio de TTPa prolongado con un TP normal, sugiere deficiencia de factor Xi, una vez descartadas las deficiencias de FVIII, FIX y FXII, cuya frecuencia es superior y de forma inversa, una prueba de TP prolongada con TTPa normal, obliga a descartar una deficiencia en el FVII, mientras que una prolongación en ambos estudios, conduce a la detección intencionada de deficiencias en FV, FV + FVIII, FX, protrombina y fibrinógeno. Todas las pruebas de coagulación dependientes de la formación de fibrina como el punto final, son necesarias para evaluar la deficiencia de fibrinógeno, por lo tanto además de las pruebas de TP y TTP debe llevarse a cabo la prueba de tiempo de trombina (TT), cuya prolongación acentuada en combinación con el resto de las pruebas alteradas, es altamente sugestivo de deficiencia de fibrinógeno.

Una vez hecha la detección de alteración en las pruebas generales de coagulación, la conducta a seguir es realizar estudios de dilución y corrección para excluir la presencia de proteínas inhibitoras. Cuando se detecta que en las pruebas de corrección con plasma control se obtiene acortamiento en la prueba, se realiza la determinación específica de factores de coagulación para identificar la deficiencia. Es esencial la realización de estudios antigénicos contra factores de coagulación específicamente para las deficiencias cuantitativas de fibrinógeno y protrombina, para clasificar y tratar de forma apropiada a estos pacientes con disfibrogenemia o disprotrombinemia, ambos asociados con un riesgo trombotico incrementado. En el caso específico de la deficiencia del factor XIII, las pruebas basales de coagulación, TP, TTPa, fibrinógeno, cuenta plaquetaria y tiempo de sangrado con normales y su única forma de detección es mediante la determinación específica de la actividad del factor. Esta determinación cuantitativa se debe realizar mediante la liberación de amonio durante una reacción de transglutaminasa o incorporación de aminos radioactivos a proteínas, en donde se requiere de plasma libre de amonio independiente del generado por FXIIIa que podría

llevar a resultados incorrectos en el rango de deficiencia del factor (< 5-10%). Una vez detectada la actividad disminuida de FXIII, se determina el subtipo de factor deficiente (FXIII-A o FXIII-B), mediante estudios inmunológicos, para asegurar una clasificación y tratamiento apropiados. Existen además, pruebas disponibles de solubilidad del coagulo incrementada con uso de dilución en ácido acético o monocloroacético, sin embargo no es una prueba cuantitativa o estandarizada y solo detecta niveles mayores al 5%, lo que resulta en una subestimación del diagnóstico.

Existen pruebas diseñadas para evaluar la capacidad global hemostática (prueba de generación de trombina y tromboelastografía) que pueden proveer una evaluación más precisa de la hemostasis in vivo y la respuesta al tratamiento y es posible que tengan una mejor utilidad en la predicción fenotípica del tipo de deficiencia, en la medida en que cuenten con una evaluación más efectiva de la generación de trombina, formación del coagulo en sangre total y/o polimerización de fibrina, por lo que recientemente estas pruebas han sido utilizadas para evaluar la coagulación en los trastornos poco comunes de la coagulación como las deficiencias específicas de factor V y factor XI. (2,10)

## **DEFECTOS DEL FIBRINÓGENO**

El fibrinógeno es una molécula grande, formada por dos mitades idénticas, cada una compuesta de tres cadenas de proteínas (A alfa, B beta, y gama). Los genes de estas proteínas están ubicados en el cromosoma 4. La trombina escinde al fibrinógeno con la liberación de los fibrinopéptidos A y B, produciendo un monómero de fibrina que luego se polimeriza y se estabiliza por la acción del factor XIII. El fibrinógeno también desempeña un papel en la agregación plaquetaria normal. Las anormalidades del fibrinógeno pueden ser: Afibrinogenemia (Ausencia de fibrinógeno), hipofibrinogenemia (nivel reducido de fibrinógeno, con estructura normal), disfibrinogenemia (Fibrinógeno estructuralmente anormal). En la práctica puede ser difícil distinguir entre la hipo y la disfibrinogenemia. Las formas leves probablemente son subdiagnosticadas. Los trastornos del fibrinógeno con manifestaciones hemorrágicas graves son poco comunes. Dos series de casos importantes, una de Irán (11) y

otra de Israel (12), describen hemorragia umbilical y hemorragia mucosa como los problemas hemorrágicos más comunes. La hemorragia musculoesquelética fue frecuente y se informó de hemorragia cerebral. Hay ciertos indicios de trastornos en la cicatrización de las heridas. La hemorragia es menos grave en la hipofibrinogenemia, pero puede ocurrir después de intervenciones invasoras. Las mujeres con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia presentan mayor riesgo de aborto, lo cual sugiere que el fibrinógeno desempeña un papel en la implantación. La profilaxis con concentrado de fibrinógeno durante el embarazo puede mejorar los resultados y prevenir hemorragias posparto (13). De manera paradójica, también hay informes de trombosis en algunas personas con afibrinogenemia, no relacionada con la terapia de reemplazo; el mecanismo no es claro. Hay poca literatura sobre la disfibrinogenemia y lo que hay consiste principalmente en informes de casos o análisis moleculares. El cuadro clínico es muy variable; en una recopilación de 250 casos se informó de hemorragia en el 26%, trombosis en el 21%, y ausencia de síntomas en el 53%. Un análisis de pacientes con disfibrinogenemia y trombosis demostró una relación inequívoca de la trombosis con 26 mutaciones diferentes (14). Las pruebas de coagulación serán prolongadas en proporción a la reducción de fibrinógeno. Es importante excluir causas adquiridas de hipofibrinogenemia. Los estudios familiares a menudo son útiles. El tiempo de trombina es la prueba más sensible para la disfibrinogenemia. El diagnóstico depende de que se documente una diferencia entre los ensayos de fibrinógeno funcional y antigénico. En pacientes con trombosis, deben excluirse otras causas de trombofilia mediante una prueba de detección de trombofilia. En algunos laboratorios pueden realizarse pruebas genéticas. Tratamiento: Los concentrados de fibrinógeno se describen en las directrices de tratamiento del Reino Unido (RU), recientemente publicadas (15). La semivida del fibrinógeno infundido es de 3-5 días (basado en datos para adultos). El crioprecipitado es una buena fuente de fibrinógeno, pero tiene la grave desventaja de no estar tratado para inactivar virus transportados por la sangre. En personas con afibrinogenemia, se recomienda la terapia de reemplazo antes de una cirugía (en una serie (16), hubo hemorragia postoperatoria en el 40% de quienes no recibieron tratamiento), lo cual debería ser suficiente para producir un incremento del fibrinógeno a un nivel de por lo menos 1 g/l, a fin de garantizar la hemostasia. La administración de dosis adicionales dependerá de la vigilancia clínica y de laboratorio, y su objetivo debe ser lograr un nivel mínimo de >0.5 g/l. No está claro si los bebés diagnosticados

con afibrinogenemia requieren profilaxis primaria, pero la ocurrencia de HIC en neonatos puede ser un indicador. El tratamiento de la disfibrinogenemia es menos claro (17) y los problemas se abordan en las directrices del RU para el tratamiento de trastornos de la coagulación poco comunes (18). En personas con riesgo trombótico, puede ser indicada la profilaxis con anticoagulantes, además de la terapia de reemplazo, dependiendo de las circunstancias clínicas.

## **DEFICIENCIA DE PROTROMBINA**

El factor II (FII) es una carboxilasa dependiente de la vitamina K, sintetizada en el hígado. Es una glucoproteína de una sola cadena, con cuatro dominios. El factor Xa (FXa) la activa en la superficie de las plaquetas, liberando un péptido activador (fragmento 1.2) al momento de la escisión. La deficiencia de FII es muy poco común; se calcula que es de 1 en 2 millones en la población general. La deficiencia puede ser hipoprotrombinemia (nivel reducido de una molécula normal, tipo 1) o disprotrombinemia (actividad reducida, pero antígeno normal, tipo 2). Una deficiencia total puede ser incompatible con la vida (letal en ratones genomanipulados). Sólo se ha informado de un pequeño número de casos a escala mundial (19), y la serie más grande (14 pacientes) es de Irán (20). La deficiencia grave se relacionó con niveles de 4-10%, y las manifestaciones hemorrágicas más comunes fueron hemartrosis y hematoma muscular. Dos pacientes presentaron hemorragia umbilical que puso en peligro sus vidas y uno presentó HIC. La literatura informa de otros cinco casos de HIC. El cuadro clínico en la disprotrombinemia es más variable.

**DIAGNOSTICO:** Tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) serán prolongados, pero esto puede ser mínimo y depende del reactivo. Los ensayos del FII pueden realizarse mediante varios métodos y debe tenerse especial cuidado con los bebés (18).

**TRATAMIENTO:** No hay productos aprobados para el tratamiento de la deficiencia de protrombina, pero varios concentrados de factor contienen FII (15). A falta de éstos, el plasma fresco congelado (PFC) inactivado viralmente es una fuente potencial de FII.

## **DEFICIENCIA DE FACTOR V**

El factor V (FV) es una glicoproteína grande, con una secuencia homóloga en 40% a la del factor VIII (FVIII) en los dominios A y C, y una estructura general similar. El FV está codificado en el cromosoma 1 y se produce en hepatocitos y megacariocitos. Las plaquetas contienen cerca del 20% del FV circulante. Se ha informado de defectos tanto cuantitativos como cualitativos. La deficiencia de FV es poco común y ocurre en 1 persona de 1 millón entre la población general. Los individuos con deficiencias graves tienen niveles de FV de presentan una tendencia hemorrágica ligeramente grave que aparece en la infancia con propensión a moretones y hemorragias en membranas mucosas, particularmente epistaxis. También puede haber hemorragias articulares y musculares, pero generalmente menos que en casos de hemofilia A. Se ha informado de HIC en bebés y varios de los casos incluidos en la literatura se han complicado por el desarrollo de inhibidores después del tratamiento con plasma.

DIAGNOSTICO: Tanto el TP como el TPPA son prolongados, y el diagnóstico se confirma realizando un ensayo del FV. También debería realizarse un ensayo del FVIII para descartar una deficiencia combinada.

TRATAMIENTO No hay concentrados que contengan FV. El PFC, de preferencia inactivado viralmente, es el tratamiento preferido (21). Se ha informado que el nivel hemostático mínimo es de 15 UI/dl (20). Pueden necesitarse grandes cantidades de plasma (21). La transfusión de plaquetas (con FV en los gránulos) puede ser provechosa. Se ha informado de neonatos con HIC; por lo tanto, es prudente vigilar atentamente a bebés y realizar un ultrasonido craneal durante los primeros días de vida.

## **DEFICIENCIA COMBINADA DE FACTORES V Y VII**

La deficiencia combinada de FV y FVIII es de particular interés por ser el primer trastorno de la coagulación atribuible a defectos genéticos ajenos a los genes de los mismos factores de coagulación, como lo indicaron los patrones hereditarios. El trastorno es causado por el transporte anormal a través del retículo endoplasmático, debido a un defecto en el ERGIC-53, codificado en el cromosoma 18 (22,23). Por lo general, los niveles de factor no son menores a 1 UI/dl, de modo que las hemorragias espontáneas son poco comunes. Éstas ocurren

después de cirugías y extracciones dentales; las mujeres pueden presentar menorragia y hemorragia posparto.

DIAGNOSTICO: Tanto el TP como el TPPa son prolongados, siendo el último desproporcionadamente largo. Los niveles de FV y FVIII generalmente se encuentran entre 5 y 20 UI/dl.

TRATAMIENTO: Deben corregirse los niveles tanto de FV como de FVIII, usando PFC para que el FV alcance un nivel de >25 UI/dl, y concentrado de FVIII como fuente de FVIII a fin de elevar el nivel a 25 UI/dl en caso de intervenciones menores, y a >50 UI/dl en caso de intervenciones mayores o episodios hemorrágicos. No se ha informado de HIC en neonatos.

## **DEFICIENCIA DE FACTOR VII**

El FVII es una de las glicoproteínas dependientes de la vitamina K y está codificado en el cromosoma 13. La deficiencia de FVII es el más frecuente de los trastornos de la coagulación poco comunes, pero el diagnóstico del estado heterocigoto se complica por la considerable variación de los niveles entre la población normal, debido a causas tanto hereditarias (polimorfismos del gen F7) (24), como adquiridas (grasa proveniente de la dieta, edad, obesidad, etc.). Además, el reactivo (fuente de tromboplastina) puede afectar considerablemente los resultados del ensayo. Existe una correlación relativamente mala entre el nivel de FVII y la amplia variedad de manifestaciones hemorrágicas (25). Las hemorragias en membranas mucosas, incluyendo epistaxis y menorragia, son comunes. Algunos pacientes con deficiencia grave han sufrido HIC, a menudo durante el periodo neonatal, o hemorragias articulares. Ocasionalmente, los pacientes presentan trombosis paradójica, la cual no se comprende (24).

DIAGNOSTICO: El TP es prolongado, pero las demás pruebas de detección son normales. El FVII se somete a prueba mediante un ensayo de una etapa, a base de protrombina. La tromboplastina humana puede proporcionar una mejor reflexión de niveles in vivo que tromboplastinas animales. Las muestras de sangre no deberían almacenarse en hielo antes

de realizar el ensayo, ya que esto podría inducir la activación en frío del FVII y causar una sobreestimación del nivel.

**TRATAMIENTO** Las personas con deficiencia heterocigota no tienen un riesgo anormal de hemorragia. Los concentrados de FVII derivados de plasma e inactivados viralmente se encuentran disponibles y son eficaces. También se han utilizado concentrados de factor IX (FIX) y de complejo de protrombina que contienen FVII, pero éstos conllevan riesgo de trombosis y ya no se recomiendan. El factor VIIa (FVIIa) recombinante es el tratamiento preferido (15), y ya está aprobado para el tratamiento de este padecimiento (18). La dosis requerida es mucho menor que la usada en pacientes con inhibidores del FVIII; de 15 a 30 ug/kg parecen ser eficaces. La semivida del FVII es corta y el tratamiento debe administrarse cada 2-4 horas. El nivel hemostático es probablemente 10-15 UI/dl. Para estrategias de tratamiento, favor de consultar las directrices de la OMCHRU (18). En familias en las que se sabe que ambos padres tienen deficiencia heterocigota, la preparación para el parto de un recién nacido probablemente afectado incluye la elaboración cuidadosa de un plan de tratamiento en colaboración con el obstetra y el pediatra, y evitar el parto con instrumentos. Un recién nacido gravemente afectado corre el riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) durante el periodo neonatal.

## **DEFICIENCIA DE FACTOR X**

El factor X (FX) es una proteasa dependiente de la vitamina K, y desempeña un papel clave en el sistema de la coagulación, siendo la primera enzima del sistema común y el más importante activador de la protrombina. Junto con el factor Va y las membranas fosfolípídicas, el FXa acelera 280,000 veces la conversión de protrombina a trombina. El gen se encuentra en el cromosoma 13, cerca del gen del FVII, con el que está estrechamente relacionado. El FX se sintetiza en el hígado. Se calcula que la frecuencia general de deficiencia grave es de 1 persona en 1 millón entre la población general. Si bien la mayoría de los heterocigotas no presentan ningún síntoma, algunos tienen una tendencia hemorrágica importante. La deficiencia grave de FX (FX <1 UI/dl) es por lo

general un trastorno de la coagulación grave. Conlleva un riesgo particular de HIC durante el periodo neonatal; por lo tanto, cuando se sabe que ambos padres son heterocigotas, debe prepararse un plan de manejo del parto y vigilarse estrechamente al bebé para detectar HIC. La epistaxis es particularmente común, y 50% de las mujeres presentan menorragia. Las hemorragias articulares pueden causar artropatías graves. Debe considerarse el tratamiento profiláctico para la deficiencia grave de FX. La deficiencia leve de FX se define con valores de 6-10 UI/dl y puede descubrirse por accidente. Es probable que las personas con más de 10 UI/dl que no presentan historial hemorrágico a pesar de la deficiencia hemostática no requieran terapia de reemplazo.

**DIAGNOSTICO:** Tanto el TP como el TPPA son prolongados, y la deficiencia se confirma con un ensayo del FX. Hay varios métodos de ensayo disponibles (basados en el TP o en el TPPa, cromogénicos, inmunológicos). Los resultados pueden variar dependiendo de la fuente de tromboplastina utilizada, y los ensayos cromogénicos pueden dar resultados positivos en algunas variantes disfuncionales del FX.

**TRATAMIENTO:** Se cree que el nivel hemostático postoperatorio del FX es de 10-20 UI/dl, y que la semivida del FX infundido es de 60 horas. No hay concentrados de FX, pero los concentrados de complejo de protrombina contienen FX y son eficaces. 1 UI/kg de FX eleva el nivel de FX en 1.5%. Estos concentrados están relacionados con un riesgo trombótico y deben utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo adicionales (26). Los niños que presentan hemorragias articulares repetidas podrían beneficiarse del tratamiento profiláctico una o dos veces por semana. El PFC, de preferencia inactivado viralmente, es una alternativa. Dado que la semivida in vivo varía en diferentes personas, el tratamiento normal y la dosis postoperatoria deben guiarse siempre por la medición de los niveles.

## **DEFICIENCIA DE FACTOR XI**

El factor XI (FXI) es una serina proteasa dimérica cuya función en la coagulación es reclutar la vía intrínseca del factor luego de que la vía del factor tisular ha generado la trombina. La tendencia hemorrágica puede depender de los niveles de otros factores de coagulación como el FVIII: C y el factor von Willebrand (FvW). El gen está en el cromosoma 4. La deficiencia de

factor XI es la más frecuente entre los trastornos poco comunes. Esta deficiencia es particularmente común en los judíos asquenazí, entre los que el porcentaje de portadores es del 8-9%. En esta población, la mayoría de los individuos tienen una o dos de dos mutaciones particulares: un codón de terminación en el exón 5 (tipo II), y una mutación sustitutiva en el exón 9 (tipo III) que produce una secreción reducida de la molécula. En otras poblaciones las mutaciones son más variables, pero se han señalado mutaciones fundadoras entre los ingleses (hasta en el 1-2% de la población) y los vascos. Los heterocigotas con FXI a menudo tienen un riesgo hemorrágico que no puede predecirse adecuadamente mediante el nivel de FXI: C (27). Las mujeres pueden presentar menorragia y hemorragia posparto. Las personas con deficiencias graves (FXI <10 UI/dl) presentan una leve tendencia hemorrágica posterior a cirugías, especialmente en áreas con alto potencial fibrinolítico como boca, nariz y tracto genito-urinario. Las hemorragias espontáneas son poco comunes y la hemartrosis no es característica. El trastorno pocas veces se presenta durante el periodo neonatal.

**DIAGNOSTICO:** El TPPa es prolongado (dependiendo del reactivo) y el diagnóstico se establece con el ensayo de FXI. El límite inferior del rango normal es alrededor de 60-70 UI/dl; por ende, el defecto puede no detectarse con el TPPa. No obstante, debe tenerse cuidado ya que los heterocigotas pueden presentar hemorragia excesiva después de cirugía y parto.

**TRATAMIENTO:** El tratamiento no es sencillo, en parte debido a la tendencia hemorrágica variable y a los riesgos relacionados con los concentrados de FXI actualmente disponibles. Dichos concentrados se han relacionado con riesgo de trombosis, principalmente en pacientes mayores con otros factores de riesgo. El PFC, de preferencia inactivado viralmente, es una alternativa, pero podrían requerirse grandes cantidades. No está claro cuál es el nivel hemostático, si bien un nivel de 30 UI/dl es probablemente adecuado para cirugía, en casos de deficiencia grave. Para quienes padecen una deficiencia leve y tienen un historial de hemorragias con un nivel basal superior a este, es razonable fijarse como objetivo un nivel de 70 UI/dl. Por lo tanto, el tratamiento óptimo variará dependiendo de las circunstancias individuales. Otra alternativa de tratamiento es el FVIIa recombinante, pero en un estudio piloto también se informó de episodios trombóticos (28). Las extracciones dentales pueden controlarse con ácido tranexámico oral nada más, aun en quienes padecen deficiencia grave.

Durante el parto, el concentrado de FXI es la terapia adecuada para mujeres con deficiencia grave.

## **DEFICIENCIA DE FACTOR XII**

La deficiencia de factor XII (FXII) no genera un trastorno de la coagulación. La deficiencia de FXII (heterocigota) es común entre la población caucásica en general (2.3% de los donantes de sangre) y es la causa más común de un TPPA 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. La deficiencia de FXII esté relacionada con episodios trombóticos (29), pero un análisis reciente FXII ha sido apreciado por ser un factor de crecimiento que puede influir en la reparación de lesiones tisulares y la angiogénesis. Estos estudios combinados sugieren que FXII puede convertirse en un objetivo farmacológico para reducir el riesgo de trombosis arterial y promover reparación celular después de lesión, sin influir en la hemostasia (30).

## **DEFICIENCIA DE FACTOR XIII**

La deficiencia de factor XIII (FXIII) es poco común y se calcula en 1 persona por millón de la población general. Como en el caso de los otros trastornos poco comunes, los heterocigotas son asintomáticos. El FXIII es un tetrámero con dos cadenas 'a' (en las que se encuentra el sitio de escisión de la trombina y un sitio de unión del calcio) y dos cadenas 'b' que se escinden cuando se activa el FXIII; en otras palabras, la unidad 'b' es portadora de la unidad activable 'a'. La molécula activada estabiliza luego a la fibrina, al entrecruzar las cadenas alfa y gama mediante la formación de enlaces lisina-glutamina. El inhibidor de la alfa<sub>2</sub>-plasmina se enlaza también a las cadenas 'a' de fibrina mediante el FXIIIa. De manera interesante, las

subunidades tienen diferentes sitios de síntesis y ubicación. Las subunidades 'a' se localizan en plaquetas y megacariocitos, placenta, útero y macrófagos; mientras que las unidades 'b' se sintetizan en el hígado. Por lo tanto, el trasplante de hígado cambia la subunidad 'b' a la del donante, mientras que la unidad 'a' permanece sin cambios; y en caso de trasplante de médula ocurre lo contrario. El gen de la subunidad 'a' del FXIII está en el cromosoma 6, y el gen de la 'b' está en el cromosoma 1. La mayoría de las mutaciones relacionadas con la deficiencia de FXIII que han sido descritas son de la unidad 'a' (32). El trastorno presenta considerable heterogeneidad molecular y, por lo tanto, gravedad clínica variable, lo cual abordan Anwar et al. (32). Las personas afectadas tienden a presentar hemorragias excesivas del muñón umbilical y corren el riesgo de padecer HIC, la cual podría presentarse durante el periodo neonatal. También son comunes extensos moretones y hemorragias cutáneas, y los pacientes pueden padecer hemorragias musculares y articulares. El embarazo con frecuencia está relacionado con aborto, a menos que se administre tratamiento profiláctico.

**DIAGNOSTICO:** Todas las pruebas de coagulación estándar dan resultados normales. La solubilidad del coágulo se incrementa con trombina y suspensión en ácido acético al 2%, que es más sensible que la solubilidad en urea. Hay varios métodos para la medición del FXIII disponibles comercialmente, pero la rareza de este trastorno implica que los laboratorios no están familiarizados con esta prueba y podría ser recomendable enviar muestras a un laboratorio especializado para obtener una confirmación.

**TRATAMIENTO:** Debido al alto riesgo de HIC, debería ofrecerse profilaxis a las personas con deficiencia grave. Hay concentrado de FXIII disponible y, dada la larga semivida del FXIII, sólo es necesario administrarlo cada 4-6 semanas. Otras fuentes de FXIII son el PFC, el crioprecipitado y el plasma almacenado. Debido a la dificultad para medir los niveles de FXIII, es difícil hacer recomendaciones sobre niveles mínimos o niveles hemostáticos para cirugía.

#### **IV. JUSTIFICACION**

El conocimiento de la frecuencia de asociación entre alteración en los tiempos de coagulación y deficiencias poco comunes de factores de coagulación nos permitirá realizar un abordaje integral en los pacientes pediátricos.

El conocer la frecuencia y expresión clínica de los trastornos poco comunes de la coagulación en la población pediátrica nos permitirá estimar un número aproximado de casos atendidos por año y de esta forma determinar los recursos necesarios para su diagnóstico.

Este conocimiento permitirá estimar la probabilidad de que un paciente tenga un tipo específico de deficiencia e intervenir de forma anticipada en casos de traumatismos o procedimientos quirúrgicos.

## V. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trastornos pocos comunes de la coagulación incluyen las deficiencias hereditarias de factores de coagulación como fibrinógeno, Factor (F) II, V, V + VIII, VII, X, XI, XII, XIII. 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 podrá generar un índice de sospecha más elevado y por ende el diagnóstico más precoz en pacientes pediátricos que corren el riesgo de padecer hemorragias graves, particularmente hemorragia intracraneal. En la mayoría de los casos, una alteración de pruebas iniciales de coagulación (pruebas de tamizaje que evalúan el sistema de coagulación de forma global), son el motivo de atención en el servicio de Hematología Pediátrica. En la literatura internacional se ha reportado que estas deficiencias hereditarias se presentan con una baja prevalencia, por lo que en el primer y segundo nivel de atención puede presentar un reto su diagnóstico y tratamiento ya que el desarrollo de un consenso para la clasificación y tratamiento de estos desordenes, se ha visto obstaculizado por la falta de información suficiente acerca de su epidemiología, dificultando por lo tanto el reconocimiento de los pacientes afectados.

## **VI. HIPOTESIS**

La prolongación en los tiempos de coagulación puede estar relacionada a deficiencias de factores de coagulación siendo importante determinar cuales se asocian a deficiencias poco comunes de factores de coagulación para disminuir riesgo de sangrado y optimizar tratamientos.

El patrón de presentación de la deficiencia de factor VII se espera que sea principalmente en forma de sangrados de cavidad oral y asociados a procedimientos dentales. En el caso de la deficiencia del FXII se presentara con grados variables de alargamiento de TTPa sin manifestarse con sangrados. La deficiencia de factor XIII se presentara de forma asintomática. De los otros factores deficientes esperamos identificar un patrón de presentación clínica característico.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

- 1.- ¿Existe relación entre tiempos de coagulación prolongados y deficiencias poco frecuentes de factores de coagulación en pacientes pediátricos valorados en el servicio de hematología pediátrica del instituto nacional de pediatría?
- 2.- ¿Cuál es la frecuencia de las deficiencias congénitas de factores de coagulación diferentes al VIII, IX y FvW?
- 3.- Existe relación entre cada deficiencia de factores de coagulación con algún patrón específico de presentación clínica?

## **VIII. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la relación de casos que presentan alteración en las pruebas iniciales de coagulación con deficiencias poco comunes de factores de coagulación.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Determinar la frecuencia general y específica de las deficiencias hereditarias de factores de coagulación diferentes al VIII, IX y FvW.

Analizar el comportamiento clínico de los casos encontrados con respecto al nivel de actividad de los factores deficientes.

## **IX. MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

OBSERVACIONAL, TRANSVERSAL, RETROSPECTIVO

**LUGAR:** INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

### **POBLACION O UNIVERSO DE ESTUDIO**

- Pacientes atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica por alteración en los tiempos de coagulación y en quienes se haya diagnosticado deficiencia de factores de coagulación diferentes a los factores VII, IX, FvW.

## **CRITERIOS DE INCLUSION.**

- Pacientes pediátricos de géneros femenino y masculino de 0 a 18 de edad atendidos en el servicio de Hematología pediátrica en el periodo comprendido entre enero de 2014 a diciembre 2019 con alteración en los tiempos de coagulación.
- Pacientes en quienes se realizaron pruebas de coagulación para llegar al diagnóstico definitivo de una deficiencia hereditaria de los factores de coagulación diferente a FVIII, FIX y FvW mediante el resultado de dos determinaciones consecutivas inferiores del rango normal de actividad del factor específico.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes con diagnóstico de Hemofilia A, B o enfermedad de von Willebrand.
- Pacientes con tiempos de coagulación dentro de parámetros normales.
- Detección de proteínas inhibidoras adquiridas de la coagulación.

## X. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES DE ESTUDIO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE ESCALA DE MEDICION
DEFICIENCIA DE FACTORES DE COAGULACION	Es la disminución en el nivel de actividad de determinados factores de coagulación, estimado en porcentaje de actividad con un rango d	Se consideran deficientes aquellos pacientes a quienes se les determino un porcentaje de actividad del factor en estudio inferior al rango normal, en por lo menos 2 determinaciones	Cualitativa Nominal dicotómica: Deficiencia presente/ ausente
NIVEL DE DEFICIENCIA	Grado de deficiencia en la actividad de un factor de coagulación específico expresado en porcentaje	Se tomara el porcentaje de actividad del factor deficiente	Cuantitativa discontinua: porcentaje de actividad del factor de coagulación.
ALTERACION EN LAS PRUEBAS DE COAGULACION	Las pruebas iniciales de coagulación son estudios de escrutinio que evalúan de forma global el sistema de la coagulación.	Se tomaran como índice de referencia la prolongación de cada tiempo de coagulación con respecto al plasma testigo	Cualitativa nominal dicotómica: Si/No
GRADO DE SANGRADO	Gravedad del sangrado, en gravedad y frecuencia de sangrados.	Se asignaran categorías de la severidad clínica del sangrado.	Cualitativa nominal dicotómica: Presentes/ausentes.
EDAD AL DIAGNOSTICO	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo de vida del paciente expresado en años y meses al momento del diagnostico	Cuantitativa: Edad expresada en años y meses.

## **XI. ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis estadístico fue realizado utilizando Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Windows versión 22.0, IBM Corp.). Se estableció la frecuencia de las enfermedades por deficiencia hereditaria de factores de coagulación, la cual se calculó con el numerador correspondiente al número total de pacientes con trastornos de la coagulación por deficiencias específicas de factores de coagulación y como denominador el total de pacientes atendidos por sospecha de coagulopatía por pruebas de coagulación alteradas. Al grupo con alteración se le determinó la frecuencia simple y relativa en porcentajes para las diferentes características estudiadas, se hizo una tabla comparativa de los pacientes estudiados. Los niveles de deficiencia fueron resumidos en promedios y varianzas utilizando media y medianas.

## **XII. CONSIDERACIONES ETICAS**

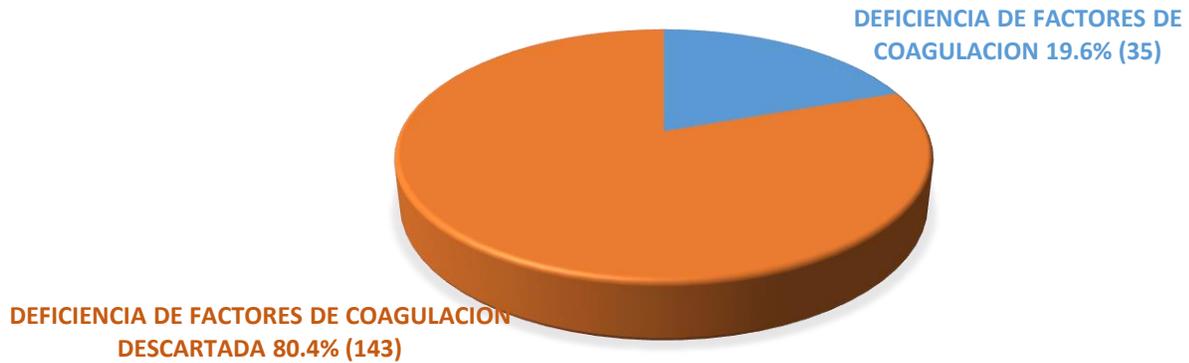
El presente estudio no implica riesgo para los participantes en el estudio debido a que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos ya que se revisaron expedientes de los pacientes valorados en el servicio de Hematología Pediátrica. Tomando en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, así como los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada por las siguientes asambleas: 18ª asamblea medica mundial, Tokio, Japón, octubre de 1983. La 41ª asamblea médica mundial celebrada en Hong Kong en septiembre de 1989. La 48ª asamblea general realizada en Sudáfrica en octubre de 1996, la 52ª asamblea general de Edimburgo, Escocia en octubre del 2000, la 59ª asamblea general de Seúl, Corea en octubre de 2008 y la 64ª asamblea general realizada en el año 2013 en Fortaleza, Brasil. El estudio se realizó de acuerdo a los lineamientos de la Ley General de Salud en materia de investigación tomando en cuenta los artículos del 13 al 16 donde debe prevalece el criterio de respeto al ser humano en su dignidad y con protección de sus derechos y bienestar. Los investigadores nos comprometimos a guardar confidencialidad de los datos al no identificar a los pacientes en presentaciones o divulgación de resultados y utilizando un número de folio para su identificación en la base de datos. El protocolo fue sometido al comité de investigación ética del hospital para su aprobación.

### **XIII. RESULTADOS**

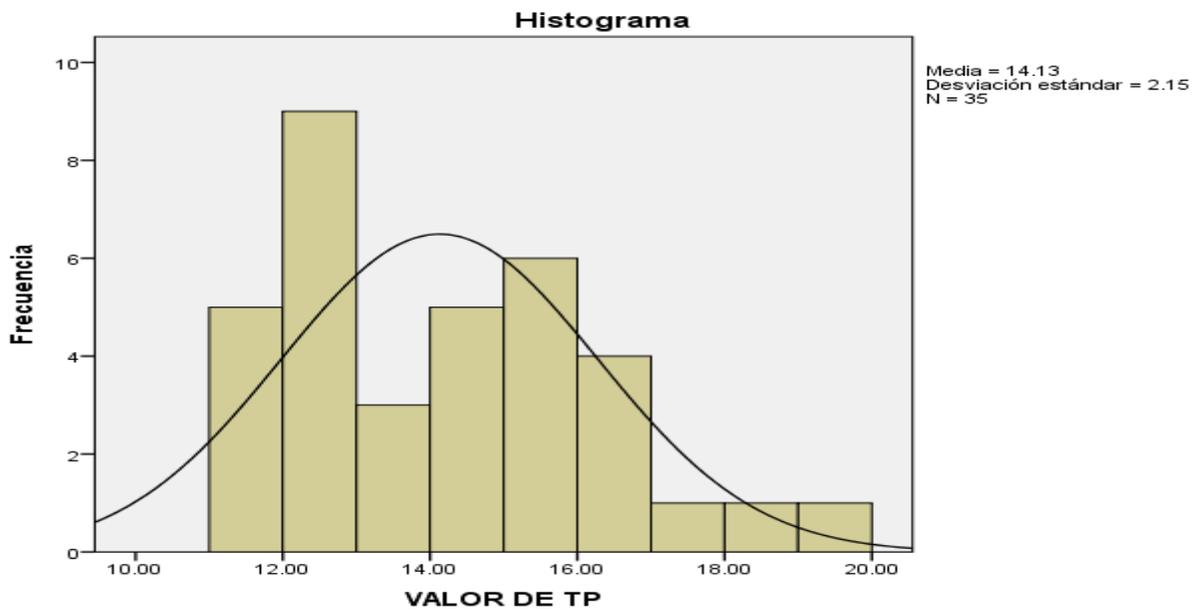
Durante el periodo comprendido entre junio 2014 a junio 2019 se analizaron un total de 332 pacientes que fueron valorados en el servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría por probable coagulopatía. Esto a partir del diagnóstico de captura en el informe diario de consulta externa, interconsultas e ingresos al servicio, siendo los principales diagnósticos de referencia: probable coagulopatía, trastornos de la coagulación, discrasia sanguínea y tiempos de coagulación prolongados. Se encontraron un total de 179 paciente enviados para valoración diagnostica con motivo de valoración por tiempos de coagulación prolongados de los cuales se excluyó 1 paciente ya que no se tuvo acceso al expediente físico.

De los 332 pacientes que fueron enviados por tiempos de coagulación prolongados, después de analizar sus antecedentes clínicos y los resultados de sus pruebas de coagulación en el 80.4% (143) se descartó una alteración primaria de la coagulación. Estos cambios en las pruebas de coagulación de este grupo de pacientes se atribuyeron a errores en la fase preanalítica diagnostica o secundaria a alguna patología subyacente corroborada a través de la información recabada en el expediente clínico. Solo en 35 (19.6%) se logró identificar una deficiencia primaria de proteínas de la coagulación, como se observa en el grafico 1.

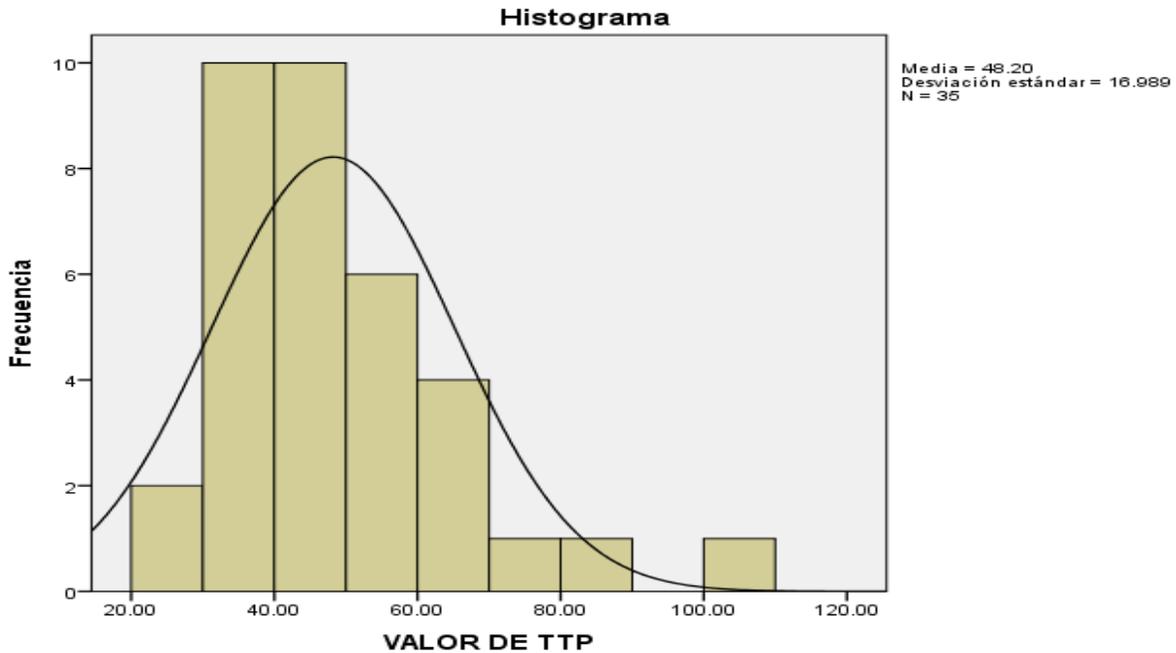
## PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE FACTORES DE COAGULACION EN PACIENTES CON TIEMPOS DE COAGULACION PROLONGADOS



La media de niveles de TP fue de 14.12 segundos con una desviación estándar de 2.15 con un valor mínimo y máximo de 11.2 a 19.7 segundos (**Grafica 2**).

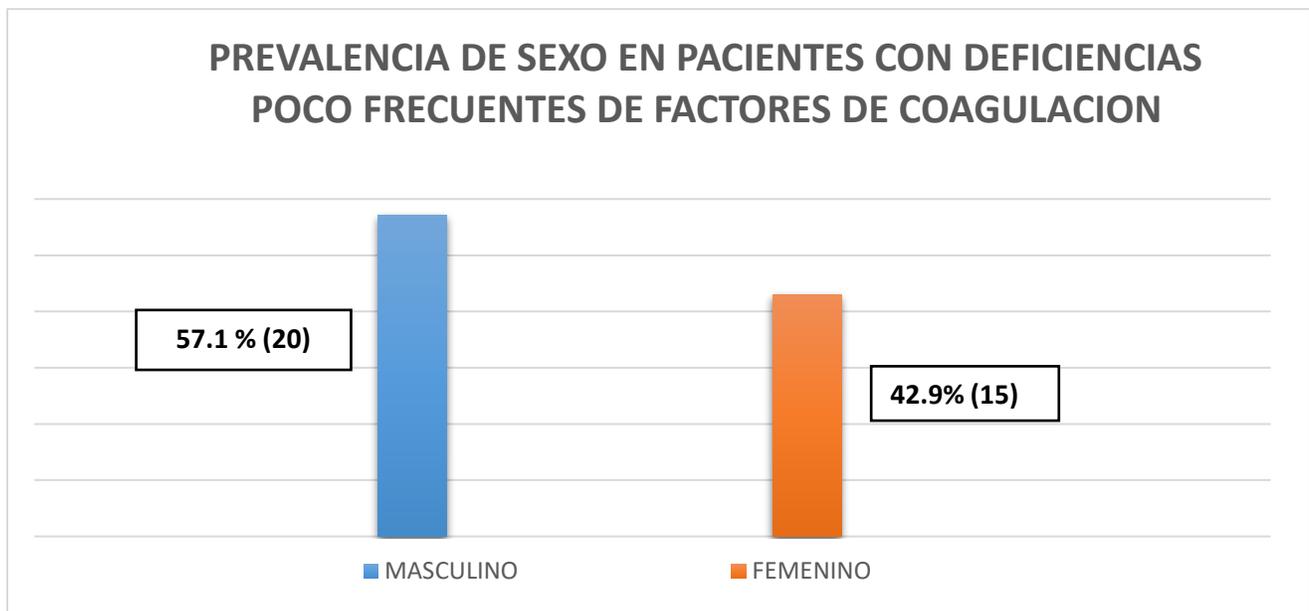


La media de niveles de TTPa fue de 48.20 segundos con una desviación estándar de 16.988 con un valor mínimo y máximo de 27 a 101.7 segundos (**Grafica 3**).

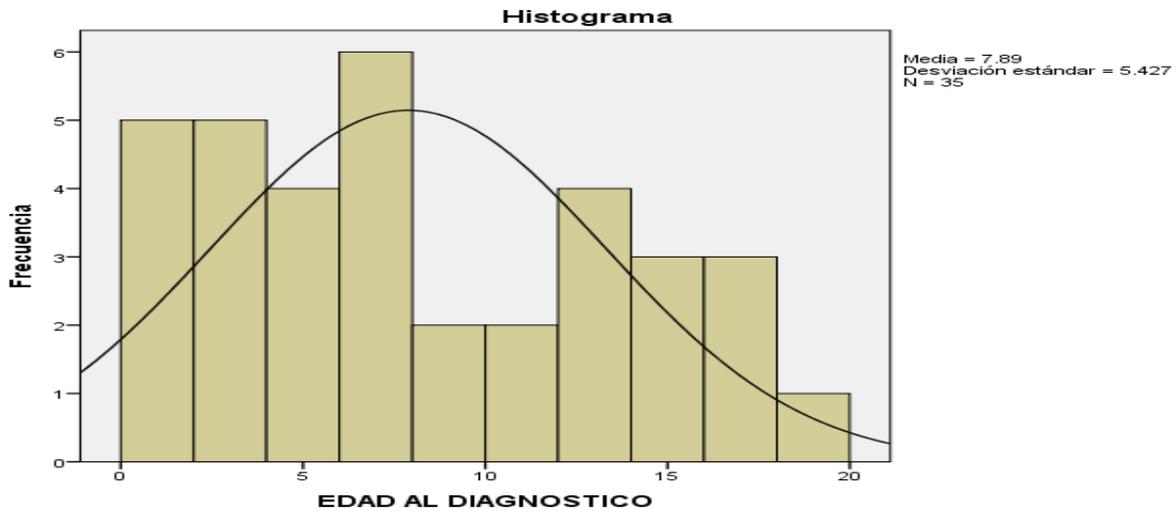


En los pacientes con tiempos de coagulación prolongados en los que se documentó deficiencias pocos frecuentes de factores de coagulación se observó una prevalencia de 57.1% (20) en el sexo masculino y 42.9% (15) para el sexo femenino.

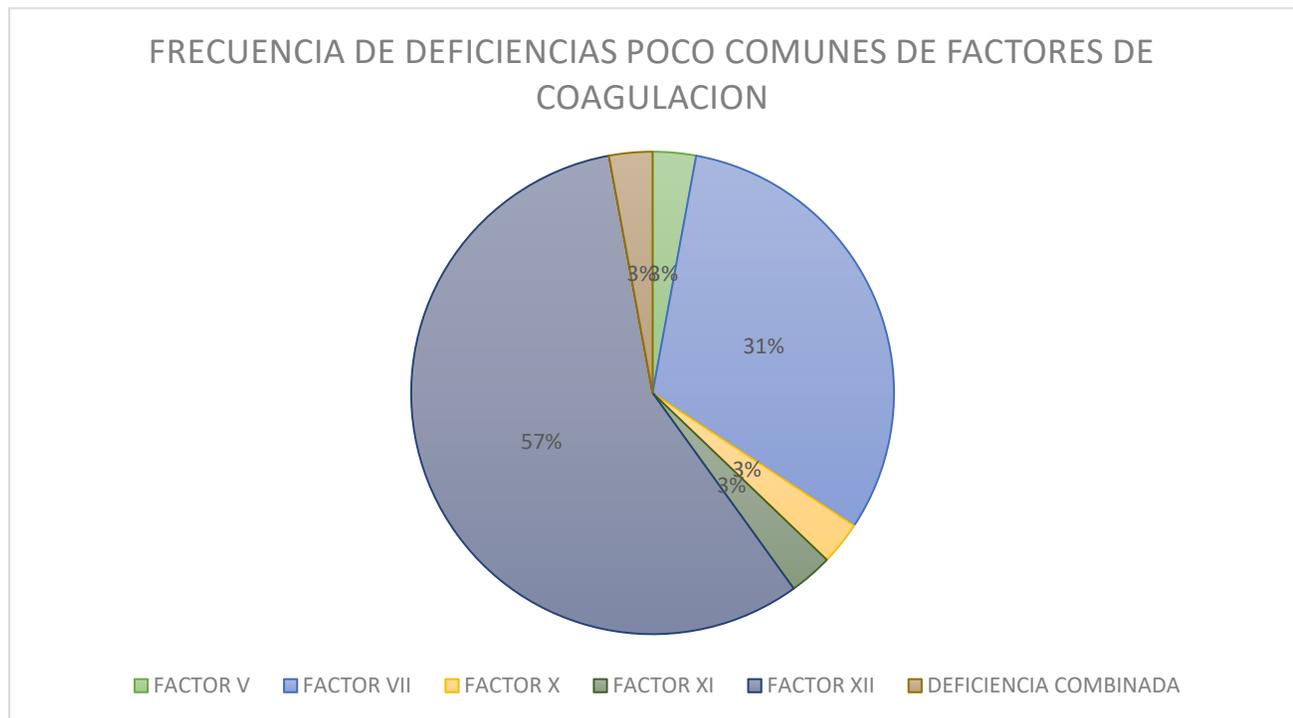
GRAFICO2. PREVALENCIA DE SEXO EN PACIENTES CON DEFICIENCIAS POCO FRECUENTES DE FACTORES DE COAGULACION



La media de edad fue de 7.89 años con una desviación estándar de 5.427 con un valor mínimo y máximo de edad de 1 a 18 años (**Grafica 3**).



La frecuencia relativa de las deficiencias poco comunes de factores de coagulación tuvo la siguiente distribución observada en el grafico 4.



La deficiencia del factor XII fue la más encontrada 57.1% (20), seguida de la deficiencia del factor VII 31.4% (11), deficiencia de factor V 2.9% (1), deficiencia de factor X 2.9% (1), deficiencia combinada II, V, X 2.9% (1).

De los pacientes con deficiencia de factor XII 57.1% (20), 40% (8) fueron del género masculino vs 60% (12) femenino, en estos pacientes solo el 15% (3) presentaron manifestaciones clínicas con hemorragia leve, el 85% (17), no presentaron manifestaciones de hemorragia. El promedio del porcentaje de nivel de actividad de factor XII fue 35.4%, con un valor mínimo 9.8% y máximo de 45.9%.

Para la deficiencia del Factor VII 36.3% (4) fueron del género femenino vs 63.7% (7) masculino, de los cuales 72.7% (8) presentaron manifestaciones clínicas con hemorragia leve, el 27.2 % (3), no presentaron manifestaciones de hemorragia. El promedio del porcentaje de nivel de actividad de factor XII fue 31.7 %, con un valor mínimo 23.9 % y máximo de 46.4%. La epistaxis es la principal manifestación de hemorragia encontrado en los pacientes con deficiencias poco comunes de factores de coagulación, la cual se presentó en el 48.5 % (17), siempre con una presentación leve, con una mayor frecuencia en pacientes con deficiencia de factor XII, Tabla 1.

TABLA 1. CORRELACION ENTRE EL NIVEL DE DEFICIENCIA Y GRAVEDAD DE SANGRADO

PACIENTE	DEFICIENCIA	GRAVEDAD DEL SANGRADO	TIPO SANGRADO	DE PORCENTAJE DE ACTIVIDAD
1	FACTOR XII	LEVE	EPISTAXIS	34.6%
2	FACTOR XII	LEVE	EPISTAXIS	40.2%
3	FACTOR XII	LEVE	EPISTAXIS	37.6%
4	FACTOR XII	LEVE	EPISTAXIS	45.6%
5	FACTOR XII	LEVE	HEMORRAGIA MUCOCUTANEA	36.2%
6	FACTOR XII	LEVE	EPISTAXIS	42.4%
7	FACTOR XII	LEVE	EPISTAXIS	37.7%
8	FACTOR XII	LEVE	EPISTAXIS	36.2%
9	FACTOR XII	LEVE	EPISTAXIS	16.9%
10	FACTOR XI	MODERADO	HEMORRAGIA POSTQUIRURGICA	2.6%
11	FACTOR X	MODERADO	HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO	17.4%
12	FACTOR VII	LEVE	EPISTAXIS	23.9%
13	FACTOR VII	LEVE	EPISTAXIS	37.8%
14	FACTOR VII	LEVE	EPISTAXIS	33.10%
15	FACTOR VII	LEVE	EPISTAXIS	41.6%
16	FACTOR VII	LEVE	EPISTAXIS	34.8%
17	FACTOR VII	LEVE	EPISTAXIS	42.8%

## **XIV. DISCUSIÓN**

En el presente estudio se analizaron todos los pacientes enviados para valoración por tiempos de coagulación prolongados al servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría hospital pediátrico de tercer nivel de atención en un periodo de 5 años, con lo cual se logró estimar la frecuencia de deficiencias poco comunes de factores de la coagulación de 19.6% del total de pacientes analizados.

Esta información difiere a la documentada en la literatura internacional donde se mencionan frecuencias menores al 3 %, sin embargo la mayoría de estos reportes tratan de estudios multicentricos con base poblacional, a diferencia del presente estudio el cual se realizó en un hospital de concentración de tercer nivel el cual se un centro de referencia a nivel nacional de pacientes que requieren atención de subespecialidades.

Además que solo se analizaron los pacientes enviados para valoración por un probable trastorno de coagulación y no a la población pediátrica en general.

En cuanto a la prevalencia de las deficiencias poco comunes de factores de coagulación documentamos la deficiencia de factor XII como la más frecuente con una prevalencia de 57.1% (20), seguida de la deficiencia del factor VII 31.4% (11), deficiencia de factor V 2.9% (1), deficiencia de factor X 2.9% (1), deficiencia combinada II, V, X 2.9% (1). Prevalencia distinta a la publicada a nivel internacional en donde se menciona la deficiencia de factor VII como la más frecuente. Sin embargo esta prevalencia es muy similar a lo reportado en series publicadas en el 2005 y un estudio realizado en el 2016 en el Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza" (40), en donde el análisis de 97 pacientes pediátricos atendidos por coagulopatía en un periodo de 5 años, menciona una prevalencia de 59.7% para la deficiencia de Factor XII, seguidos del factor VII con 16.4%.

Estos datos probablemente relacionados a que la mayoría fueron pacientes semejantes a los analizados en el presente estudio.

Todos valorados por tiempos de coagulación prolongados en pruebas basales en pacientes asintomáticos.

En cuanto a la expresión y asociación clínica de las deficiencias con hemorragia se documentó un 34.3% de los pacientes con datos de hemorragia, la mayoría con hemorragia leve en la escala de gravedad clínica de hemorragia de la OMS y dos casos de hemorragia moderada como se muestra en la tabla 1. La mayoría fueron estudiados por el hallazgo de pruebas basales de coagulación persistentemente prolongadas.

La deficiencia más significativa en frecuencia que encontramos fue de factor XII, esta deficiencia es común entre la población caucásica y en nuestro medio es la etiología más frecuente de un TTP prolongado, como hallazgo casual durante pruebas basales de coagulación y generalmente es asintomática. Esto se debió a que el factor XII se agrupa dentro de los factores de contacto (junto con precalicreina y cininogeno de alto peso molecular), con un papel determinante en la activación de la vía intrínseca y por tanto de las bases moleculares de la prueba TTPa, sin embargo con una función secundaria por si solo en el proceso de hemostasia y con importantes funciones en proceso de inflamación.

Existen reportes recientes que refutan la mayor tendencia a la trombosis en pacientes con deficiencia de Factor XII. En este estudio se identificó un paciente con deficiencia severa de este factor (actividad 9.8%) con trombosis en subclavia derecha quien al contar con otros factores de riesgo protrombotico diverso no fue posible establecer una asociación significativa de esta manifestación clínica con la deficiencia de este factor. Entre la información documentada sobre la frecuencia de errores en la fase preanalítica como causa del hallazgo de prolongación en los tiempos de coagulación, Favalaro y colaboradores encontraron hasta en un 0.3% del total de los estudios de coagulación. Ellos demostraron errores en todas las fases, con mayor prevalencia (55 a 60%) en la fase preanalítica. Esta información también fue similar con lo encontrado en este estudio.

De acuerdo a estos resultados es importante comentar que del total de los pacientes enviados para valoración por sospecha de coagulopatía ante tiempos de coagulación

prolongados, en el 80.4 %, se explicó por errores de la fase preanalítica, errores en la interpretación o secundario a patología subyacente.

Esta información es importante ya que puede influir en la toma de decisiones erróneas, como el envío del paciente a otra valoración, retraso en el manejo oportuno de paciente, retraso de cirugías programadas, ansiedad en los padres, además desde el punto de vista económico por lo costos que implica la atención médica innecesaria y estudios de coagulación específicos. Este problema representa un área de oportunidad para la educación médica en la interpretación de pruebas de coagulación en pacientes pediátricos, así como mejorar las técnicas las técnicas correctas en la toma y procesamiento de muestras en los estudios de coagulación.

## **XV. CONCLUSION**

1.- Los errores en la fase preanalítica o analítica en los estudios de coagulación representan una causa importante de errores en la solicitud de atención médica por sospecha de coagulopatía, en el presente estudio represento un 80.4% del total de los pacientes estudiados.

2.- La causa más común de la detección de estos pacientes que represento el motivo de valoración por el servicio de hematología pediátrica del Instituto nacional de Pediatría fue el hallazgo de pruebas de coagulación basales prolongados, siendo el TTPa el más frecuentemente alterado.

La prevalencia de la deficiencia de factores de coagulación diferentes al VIII, IX y Factor de Von Willebrand representa 19.6% (35), siendo en orden de frecuencia deficiencia de factor XII 57.1% (20), seguida de la deficiencia del factor VII 31.4% (11), Factor V 2.9% (1), Factor X 2.9% (1), deficiencia combinada II, V, X 2.9% (1).

El género más frecuentemente afectado es el masculino, encontrado en los casos de deficiencia de Factor XII, Factor VII y Factor XI.

3.- Las manifestaciones hemorrágicas en los pacientes con deficiencia corroborada de factores de coagulación se presentaron en el 48.5% (17) de los pacientes, la mayoría fueron epistaxis leves, solo un paciente con deficiencia severa de Factor XI presento hemorragia moderada manifestada como hemorragia de sangrado tubo digestivo.

## **XVI. BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- 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, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004; 2:248-56
- 2.- Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* 2002; 8:308-21.
- 3.- Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: Diagnosis and treatment. *Blood*. 2015; 125 (13):2052-2061.
- 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 Hematol* 2012; 29: 48-54.
- 5.- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni S, Halimeh S, Faeser B, et al. 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.
- 6.- James P, Salomon O, Mikovic D, Peyvandi F. Rare bleeding disorders – bleeding assessment tool, laboratory aspects and phenotype and therapy of FXI deficiency *Haemophilia* 2014; 20: 71-75.
- 7.- Peyvandi F, Di Michele D, Bolton –Maggs PHB, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A, et al. Classification of rare bleeding disorders based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1938-43.
- 8.- Abdelwahab M, Khaddah N. Rare Coagulation disorders: A study of 70 cases in the Egyptian population, *Haemophilia* 2012; 18: 364-398.
- 9.- Peyvandi F, Garagiola I, Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited disorders in women. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 236-245.

- 10.- Bolton –Maggs PHB, Favaloro EJ, Hilarp A, Jennings I, Kohler HP. Difficulties and pitfalls in the laboratory diagnosis of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012; 18: 66-72.
11. Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenaemia. *Br J Haematol* 1999; 107:204-6.
- 12.-Fried K, Kaufman S. Congenital afibrinogenemia in 10 offspring of uncle-niece marriages. *Clin Genet* 1980; 17:223-7.
- 13.- Kobayashi T, Kanayama N, Tokunaga N, Asahina T, Terao T. Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenaemia. *Br J Haematol* 2000; 109:364-6.
- 14.- Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995; 73:151-61.
- 15.- United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; 9:1-23.
- 16.- Roberts HR, Stinchcombe TE, Gabriel DA. The dysfibrinogenaemias. *Br J Haematol* 2001; 114:249-57.
- 17.- Girolami A, Scarano L, Saggiorato G, et al. Congenital deficiencies and abnormalities of prothrombin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9:557-69.
- 18.- Bolton-Maggs PH, Perry D, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders - review with guidelines for management from the UKHCDO. *Haemophilia* 2004; 10:593-628.
19. Girolami A, Scarano L, Saggiorato G, et al. Congenital deficiencies and abnormalities of prothrombin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9:557-69.
- 20.- Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999; 82:1207-14.

- 21.- Horowitz MS, Pehta JC. SD Plasma in TTP and coagulation factor deficiencies for which no concentrates are available. *Vox Sang* 1998; 74 (Suppl 1):231-5.
- 22.- Nichols WC, Seligsohn U, Zivelin A, et al. Mutations in the ER-Golgi intermediate compartment protein ERGIC-53 cause combined deficiency of coagulation factors V and VIII. *Cell* 1998; 93:61-70.
- 23.- Neerman-Arbez M, Johnson KM, Morris MA, et al. Molecular analysis of the ERGIC-53 gene in 35 families with combined factor V-factor VIII deficiency. *Blood* 1999; 93:2253-60
- 24.- Perry DJ. Factor VII Deficiency. *Br J Haematol* 2002; 118:689-700.
- 25.-Peyvandi F, Mannucci PM, Asti M, et al. Clinical manifestations in 28 Italian and Iranian patients with severe factor VII deficiency. *Haemophilia* 1997; 3:242-246.
- 26.- Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999; 95:S13-7.
- 27.- Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EG. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds—a clinical and laboratory study. *Thromb Haemost* 1995; 73:194-202.
- 28.- O'Connell N, G P, et al. Prevention of surgical bleeding with recombinant factor VIIa in patients with factor XI deficiency. *Blood* 2002; 100:697a.
- 29.- Halbmayr WM, Mannhalter C, Feichtinger C, Rubi K, Fischer M. [Factor XII (Hageman factor) deficiency: a risk factor for development of thromboembolism. Incidence of factor XII deficiency in patients after recurrent venous or arterial thromboembolism and myocardial infarction]. *Wien Med Wochenschr* 1993; 143:43- 50.
- 30.-Evi Stavrou and Alvin H. Schmaier. Factor XII: What Does It Contribute To Our Understanding Of The Physiology and Pathophysiology of Hemostasis & Thrombosis *Thromb Res.* 2010 March; 125(3): 210–21

## XVII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	X									
MARCO TEORICO ANTECEDENTES PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA		X	X	X						
JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS /GENERAL Y ESPECÍFICOS)					X					
MATERIAL Y MÉTODOS					X					
PLAN DE ANÁLISIS					X					
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN		X	X	X	X					
PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN					X	X	X			
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN							X	X		
REDACCIÓN DE LA TESIS									X	
PRESENTACIÓN DE TESIS										X

**XVIII. ANEXO HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

<b>HOJA DE RECOLECCION DE DATOS</b>					
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA					
<b>“RELACION ENTRE TIEMPOS DE COAGULACION PROLONGADOS Y DEFICIENCIAS POCO FRECUENTES DE FACTORES DE COAGULACION, FRECUENCIA Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”</b>					
Nombre del paciente: _____					
Fecha: _____					
Sexo: (F) (M)      Edad: _____      Núm. Expediente: _____					
MOTIVO DE VALORACION: _____					
Antecedentes Personales de hemorragia : SI _____ NO _____					
TIPO, INTENSIDAD Y FRECUENCIA DE HEMORRAGIA					
	SI	NO	LEVE	MODERADO	GRAVE
PURPURA					
HEMATOMAS					
GASTROINTESTINAL					
HEMATURIA					
POLIMENORREA					
EXTRACCION DENTAL					
GINGIVORRAGIA					
EPISTAXIS					
HEMARTROSIS					
OTROS					
PRUEBAS DE COAGULACION					
TP _____ TP TESTIGO _____ TTPa _____ TTPa TESTIGO _____					
CORRECCIONES CON PLASMA SI _____ NO _____					
NIVEL DE ACTIVIDAD DE FACTORES DE COAGULACION					
FACTOR DE COAGULACION DEFICIENTE: _____ ACTIVIDAD DE FACTOR: _____					
Realizo cuestionario: _____					