

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

FRECUENCIA DE DEFICIENCIAS HEREDITARIAS DE
FACTORES DE LA COAGULACIÓN DIFERENTES DE LOS
FACTORES VIII Y IX EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
PEDIATRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO
NACIONAL "LA RAZA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

P E D I A T R I A M E D I C A

P R E S E N T A :

DR. CESAR ARMANDO RAMIREZ PEREZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ



MÉXICO, D.F.

2005

m. 348397



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"LA RAZA"





Dr. José Luis Matamoros Tapia

Director de Educación e Investigación Médica
de la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza IMSS

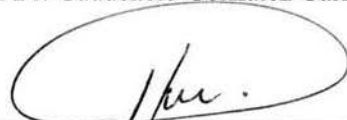


Dr. Jorge Enrique Menabrito Trejo

Jefe de la División de Pediatría
de la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza IMSS

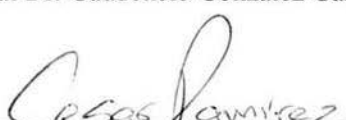

Dr. Mario González Vite

Profesor titular del curso de Pediatría Médica
de la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza IMSS



Dra. Elva Jiménez Hernández

Asesor de Tesis
Médico adscrito al servicio de Hematología Pediátrica
de la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza IMSS



Dr. Cesar Armando Ramírez Pérez

Residente de Pediatría Médica
de la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza IMSS

AGRADECIMIENTOS

- A mi **Padre Francisco** por ser mi máximo ejemplo.
- A mi **Madre Aída** por ser mi máximo apoyo.
- A mis **hermanos Paco y Beba** por su amor incondicional.
- A mi **Tio José** por siempre estar ahí.
- A mi sobrina **Marianita** el mayor estímulo para seguir adelante
- A mi novia **Janeth** por todo su amor.
- A la **Dra. Elva Jimenez** por su amistad y apoyo.
- A mis amigos, profesores y a los niños

INDICE

Resumen	5
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	18
Objetivos	19
Pacientes, materiales y métodos	20
a) Criterios de selección	
b) Variables	
c) Análisis estadístico	
Resultados	22
Discusión	25
Conclusiones	32
Bibliografía	33
Figuras	37
Tablas	39
Anexos	44

RESUMEN

Frecuencia de Deficiencias Hereditarias de Factores de la Coagulación Diferentes de los Factores VIII y IX en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza.

De las deficiencias de las proteínas del plasma que participan en la coagulación, se conoce que las hemofilias A, B y la enfermedad de von Willebrand son las más frecuentes. Sin embargo se han descrito deficiencias o anormalidades de los demás factores de la coagulación. En las últimas dos décadas se ha obtenido grandes avances en el conocimiento de estas deficiencias; como el mecanismo de la coagulación mediante el estudio de la relación estructura-función de cada una de éstas proteínas, también se ha facilitado la comprensión de la heterogeneidad genética de los defectos, su relación con la expresión fenotípica clínica, su prevalencia que se reporta entre 1 caso en 500 000 a 1 en 2 000 000 de habitantes, aunque difiere en cada país.

JUSTIFICACIÓN: A pesar de los avances en el conocimiento de estas patologías y lo descrito en la literatura, en México solo existen reportes de casos aislados, en la población atendida en el servicio de Hematología Pediátrica no se conoce la frecuencia de estas deficiencias para que se pueda incidir en el diagnóstico correcto y en el tratamiento oportuno.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: ¿Cuál es la frecuencia de las deficiencias hereditarias de factores de la coagulación diferentes al VIII y IX en la población atendida en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General CMNR?

OBJETIVO: Conocer la frecuencia de las deficiencias de factores de la coagulación diferentes al VIII y IX en la población atendida en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General CMNR.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se revisaron los expedientes clínicos de los paciente con diagnóstico de deficiencias de factores de la coagulación que se atendieron en el Servicio de Hematología pediátrica entre enero del 2004 y abril del 2005 que reunieron los criterios de inclusión.

TIPO DE ESTUDIO: transversal descriptivo.

VARIABLE: Frecuencia de las Deficiencias de los factores de la coagulación diferentes al VIII y IX.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS: Edad y sexo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se utilizó estadística descriptiva para variables nominales expresada en proporción o porcentaje y para las variables cuantitativas se resumirán mediante percentiles como mediana.

RESULTADOS. De un total de 54 000 muestras estudiadas en el laboratorio de hemostasia se encontró el 0.1% de frecuencia de deficiencias de Factores de la coagulación diferentes al VIII y IX, la más común fue el FvW (30.3%), seguido del FXII (29%), Factor VII(18%) el resto de las deficiencias fueron menos frecuentes.

CONCLUSIONES. La frecuencia de las deficiencias de los factores diferentes al VIII y IX, estuvo acorde con lo reportado en la literatura excepto la deficiencia de Factor XII que fue más alta en nuestra población, además de la frecuencia tan elevada de sangrados (38%) que no es lo habitual en esta deficiencia, por lo general presentan trombosis, para conocer el problema real de las deficiencias nuestro estudio puede servir de base para plantear estudios de prevalencia o de incidencia, así mismo contar con mayores recursos en el laboratorio de hemostasia para diagnósticos más precisos.

MARCO TEÓRICO

De las deficiencias de las proteínas del plasma que participan en la coagulación, se conoce que las hemofilias A, B y la enfermedad de von Willebrand son las más frecuentes. Sin embargo se han descrito deficiencias de otros factores de la coagulación ¹.

En las últimas dos décadas se ha obtenido grandes avances en el conocimiento de estas deficiencias; como el mecanismo de la coagulación mediante el estudio de la relación estructura-función de cada una de éstas proteínas, también se ha facilitado la comprensión de la heterogeneidad genética de los defectos, su relación con la expresión fenotípica clínica y su prevalencia que es de 1 en 500 000 a 1 en 2 000 000 de habitantes, aunque difiere en cada país ². Se heredan de forma autosómica recesiva o dominante, su estudio molecular y funcional ha permitido reconocer dos formas de deficiencias de los factores de coagulación: disminución en la cantidad (deficiencia tipo 1) y alteración funcional de la molécula (deficiencia tipo 2) ³.

Los defectos congénitos de la molécula del fibrinógeno se clasifican según su etiopatogenia en dos grandes grupos: a) disminución en la síntesis de la proteína denominados afibrinogenemia cuando el nivel plasmático y en las plaquetas es muy bajo o indetectable e hipofibrinogenemia cuando la concentración es $> 20\text{mg/dl}$ ⁴. La afibrinogenemia es rara y ha sido descrita en solo 150 familias ⁵. La tendencia hemorrágica es muy variable aunque puede ser moderada y menos sintomática que la hemofilia, se ha observado sangrado por el cordón umbilical, mucosas, sistema nervioso central, ruptura esplénica

aparentemente espontánea y en mujeres menorragia, abortos espontáneos y hemoperitoneo por hemorragia del cuerpo lúteo, el 20% de los pacientes presentan hemartrosis y el sangrado postraumático o postoperatorio puede ser grave. En la hipofibrinogenemia las manifestaciones hemorrágicas son leves. En la disfibrinogenemia el 55% de los pacientes son asintomáticos, el resto puede cursar con trombosis y/o hemorragias de intensidad variable, más acentuados en los casos homocigotos o dobles heterocigotos, otras manifestaciones referidas son las dehiscencias de suturas, cicatrización defectuosa y abortos espontáneos ⁶.

Para el diagnóstico se encuentran prolongados los tiempos de protrombina (TP), de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de trombina (TT), el tiempo de sangrado está aumentado, la concentración de fibrinógeno es baja y en el caso de la disfibrinogenemia la molécula es disfuncional, se han descrito más de 250 variantes. Desde el punto de vista molecular se han detectado varias deleciones y sustituciones de aminoácidos, principalmente en la cadena A α .

La deficiencia de protrombina es el más raro de las coagulopatías congénitas, hay dos categorías la hipoprotrombinemia o verdadera deficiencia y la disprotrombinemia. El nivel indetectable en el plasma de protrombina es incompatible con la vida. En la hipoprotrombinemia los valores de actividad biológica y antigénica son similares, en el homocigoto varía entre 1 y 25 U/dl y en el heterocigoto de 50 a 60U/dl, se han descrito hasta ahora 20 pacientes. Las hemorragias se correlacionan con la intensidad del defecto, pueden cursar con hemorragia intracraneal, gastrointestinal y hemartrosis postraumáticas, en las mujeres menorragia y hemoperitoneo por ruptura del cuerpo lúteo ⁷. Para el

diagnóstico están prolongados el TP y TTPa, el TT es normal, además de la determinación cuantitativa y funcional de la protrombina.

La deficiencia de Factor V fue descrita por Owren en 1947, como “Parahemofilia” y se observa con frecuencia consanguinidad. La mayoría de los casos son por deficiencias verdaderas (deficiencia tipo 1), hasta ahora se han identificado un total de 26 mutaciones distintas ⁸.

La tendencia hemorrágica no siempre se correlaciona con la intensidad del defecto, los homocigotos generalmente con menos de 10% de actividad presentan sangrado postraumático y espontáneo como epistaxis, gingivorragia, en mujeres menorragia y rara vez presentan hemartrosis y hemorragia intracraneal, se han reportado casos con tromboembolismo en un 5% ⁹. El diagnóstico se establece por prolongación en el TP y TTPa, la cuantificación del factor V y su nivel antigénico, en algunos casos el tiempo de sangrado se encuentra prolongado, esto se debe a la relación entre el FV y las plaquetas.

La deficiencia de Factor VII es la más común de los desordenes de la coagulación que se heredan como autosómicas recesivas, la mayoría de los casos tienen conjuntamente niveles bajos de actividad funcional de FVII y antigénico ¹⁰. Es importante mencionar que los niveles de FVII varían significativamente en la población general y son influenciados por factores como: el sexo, la edad, niveles de colesterol, triglicéridos y polimorfismos genéticos ¹¹.

El cuadro clínico es variable, el sangrado se observa con frecuencia en mucosas, posterior a extracción dental o cirugía y puede ser grave en pacientes

con menos de 3%, en quienes se observan hemartrosis, hemorragia intracraneal e incluso sangrado perinatal y por el cordón umbilical. La variabilidad clínica depende de cómo la mutación afecta la interacción con el factor tisular, ya que se ha descrito sangrado posterior a extracción dental en pacientes con 50% de actividad. Para el diagnóstico el TP se encuentra prolongado, la cuantificación del FVII o la determinación antigénica alterados, el diagnóstico diferencial incluye deficiencia de vitamina K y hepatopatías.

La deficiencia de Factor X fue descrita simultáneamente por Telfer en el paciente Prower y por Hougie en el paciente Stuart. La deficiencia clásica es la tipo 1, 25% de los pacientes tienen variantes funcionales con exceso de antígeno, se han definido más de 17 mutaciones o pequeñas deleciones en ambos tipos de deficiencias, los pacientes con deficiencia grave generalmente son homocigotos o doble heterocigotos ¹².

La tendencia hemorrágica se correlaciona con el nivel de FX, en casos con deficiencia grave menos de 1% las manifestaciones son similares a las mencionadas en la hemofilia y se presentan desde el nacimiento con sangrados del cordón umbilical y del sistema nervioso central, las deficiencias leves pueden cursar con menorragia y epistaxis frecuentes, algunos heterocigotos presentan marcada tendencia hemorrágica y ésta puede deberse a la disminución de la actividad enzimática del FX o a una inhibición de la fase de coagulación por el FX mutante que puede competir con el normal ¹³. El TP y el TTPa están prolongados y el tiempo de coagulación inducido por veneno de Russell también está prolongado, disminución del nivel de F X o alteración antigénica.

La deficiencia de factor XI fue descrita por Rosenthal en 1953, se observa con mayor frecuencia en el pueblo judío Ashkenazi (8%).

Hasta el momento todos los defectos se asocian a una producción disminuida o ausente de la proteína (deficiencia tipo 1), se han identificado aproximadamente 28 mutaciones diferentes ¹⁴.

La relación entre el nivel de FXI en el plasma y la tendencia de sangrado no está claro como en las otras deficiencias, generalmente los pacientes con nivel de 1% o menos de FXI presentan sangrados solamente después de traumatismo o cirugía, el cuadro hemorrágico tiende a ser moderado y localizado en sitios con mayor actividad fibrinolítica como: la orofaringe, nariz, vejiga y útero, se ha visto que el genotipo II/III cursan con niveles de FXI más bajos y mayor tendencia hemorrágica (15). Es importante descartar deficiencias combinadas principalmente con Enfermedad de von Willebrand en casos de deficiencias leves con hemorragias importantes. La pobre relación entre el nivel plasmático del FXI y la tendencia hemorrágica no está clara, una posibilidad es que la investigación común basada en el TTPa usada in vitro para medir la actividad del FXI, no refleja las propiedades de la proteína que son más importantes para la hemostasia in vivo, otros postulan que diferentes grados de la interacción defectuosa del FXI con las plaquetas que no es revelado por el TTPa y puede ser la explicación de la pobre correlación entre el sangrado y el grado de deficiencia de FXI ¹⁶.

El Diagnóstico se basa en el TTPa prolongado y la cuantificación del FXI, los niveles normales son entre 72 y 130%, niveles por debajo de 15% se encuentra en homocigotos y en heterocigotos se reporta entre 20 y 70%, para

alcanzar una hemostasia adecuada, se requieren niveles entre 20 a 30% de actividad¹⁷.

La deficiencia de Factor XII fue descrita en 1955 por Ratnoff y Colopy, en el paciente Hageman que murió de tromboembolismo pulmonar en 1968 y su prevalencia reportada en la literatura varía del 2.3 al 2.9%^{18,19}. Aunque la mayoría de los casos cursan con deficiencia tipo 1, se han identificado defectos moleculares y funcionales en 5 variantes con exceso de antígeno. Clínicamente los pacientes no presentan sangrados anormales, solo hay casos esporádicos reportados con tendencia hemorrágica, la deficiencia de FXII más bien se asocia a trombosis especialmente en los homocigotos, en sitios poco frecuentes como la vena central de la retina en pacientes con FXII entre 27 y 34%, esta deficiencia también puede ser causa de abortos habituales, se han descrito alteraciones del sistema fibrinolítico que afectan los niveles de t-PA y u-PA. El diagnóstico se basa con la prolongación del TTPa y la cuantificación del FXII.

La deficiencia congénita del FXIII fue descrita por Duckert en 1960. Los pacientes con deficiencia homocigota muestran ausencia total o casi total de la subunidad A en el plasma y células, mientras que la subunidad B solo está parcialmente disminuida, es la denominada deficiencia tipo2, también existe la tipo 1 con disminución de la subunidad B²⁰.

Las manifestaciones hemorrágicas pueden comenzar desde el nacimiento con sangrado del cordón umbilical (80%) y hemorragia intracraneal (20%) con elevada mortalidad. El sangrado postraumático es tardío y recurrente, con cicatrización defectuosa, también se puede llegar a observar hemartrosis, y en

mujeres menorragia, hemoperitoneo y abortos espontáneos. Se ha descrito en heterocigotos sangrado anormal, posterior a traumatismo, cirugía o posparto. En este sentido se cree que se necesita 30% de actividad de FXIII para producir entrecruzamiento de las cadenas alfa y garantizar estabilidad del coagulo contra la fibrinólisis y la degradación proteolítica.

Con respecto a la base molecular se han detectado cerca de 20 mutaciones que explican la deficiencia de la subunidad A y que se encuentran en forma homocigota o doble heterocigoto ²¹.

El diagnóstico de la deficiencia de FXIII se sospecha en casos con hemorragias y pruebas de hemostasia normales, la deficiencia se determina con la prueba de solubilidad del coagulo en 5 mg/l de urea o en ácido monoacético.

Se conoce un grupo de deficiencias combinadas familiares, donde la transmisión es provocada por un defecto en un gen único o en un mecanismo regulador común. La más frecuente de estas deficiencias combinadas son la del FV y VIII.

Los pacientes con deficiencia de FV y FVIII tienen niveles bajos de los dos factores de la coagulación usualmente entre 5 y 20% (deficiencia tipo I), cada uno transmitido con diferente patrón de herencia (autosómico recesivo para el FV y ligado al cromosoma X para el FVIII). Por muchos años se desconocía el mecanismo molecular de la asociación de la deficiencia de estos dos factores. Recientemente se ha identificado el defecto molecular en un gen en el cromosoma 18q, que altera un paso común en la biosíntesis de estos factores

estructuralmente homólogo; se cree que el defecto afecta una proteína del compartimiento retículo endoplásmico y Golgi, que es importante para el transporte celular de estos factores.

Se han descrito dos mutaciones diferentes, una inserción que produce detección prematura en la traducción y una mutación de empalme.

Los pacientes presentan sangrados leves; predomina la epistaxis, menorragia y sangrado posterior a extracción dental, episodios de sangrados graves, particularmente en tejidos blandos son raros, la presencia concomitante de dos defectos de la coagulación no aumenta la tendencia hemorrágica observada en cada defecto por separado. Para el diagnóstico el TP y el TTPa se encuentran prolongados y la disminución del FV y FVIII. Es importante el diagnóstico diferencial con deficiencias combinadas adquiridas por la presencia de anticuerpos circulantes que se llega a observar en enfermedades autoinmunes como en el lupus eritematoso sistémico ²².

Existen otras deficiencias combinadas (II, VII, IX y X) de proteínas y el grado de actividad varía para cada factor, la tendencia hemorrágica es leve en la mayoría de los casos. Se transmiten en forma autosómica recesiva. El defecto radica en el mecanismo de carboxilación de los radicales de ácido glutámico de estas proteínas.

Para el diagnóstico el TP y TTPa están prolongados y cuando se determinan los factores se encuentran deficientes los dependientes de Vitamina K, es importante el diagnóstico diferencial con intoxicación con anticoagulantes

orales, la respuesta al tratamiento con vitamina K es variable, si es necesario se utiliza PFC.

Existen otras deficiencias combinadas tales como: FVIII-IX, VII-VIII, VII-IX-XI, IX-XII transmitidas en forma autosómica dominante con un cuadro hemorrágico variable, existen otras mas pero son muy raras. Es importante el estudio familiar para determinar la forma de herencia del defecto especialmente si hay consanguinidad en la familia. Así como descartar la posibilidad que fuesen adquiridas.

La Enfermedad de vonWillebrand es una enfermedad hemorrágica hereditaria, causada por una alteración cuantitativa o cualitativa del Factor von Willebrand (FvW), que se transmite con carácter autosómico dominante, y menos frecuente recesivo y constituye un grupo heterogéneo de trastornos, con una gran diversidad de fenotipos que varían en gravedad, aunque predominan las formas leves ²³. A lo largo del tiempo se han propuestos diferentes clasificaciones de la EvW. Cabe destacar que el trastorno puede cursar con una gran variabilidad en las concentraciones de FvW, lo que en ocasiones dificulta el diagnóstico ²⁴. Es la alteración hemorrágica hereditaria más frecuente, su distribución es mundial, afecta a ambos sexos, su incidencia no se conoce con exactitud debido a su variabilidad clínica de presentación. Se considera que aproximadamente 1% de la población puede tener algún tipo de defecto hereditario del FvW. Sin embargo la mayoría de estos defectos son leves o asintomáticos. El tipo I, que se hereda como autosómico dominante y acontece cerca del 80% de todos los tipos de EvW. El tipo II o en cualquiera de sus variantes es menos común 15-20% y el tipo III es muy raro 0.5-5/millón ²⁵.

La prevalencia solo se conoce de algunos países como en los Estados Unidos y en la mayoría de países Europeos es de 1.4-1.6/millón (Weiss et al 1982a, Mannucci et al 1984a) valores más altos significativamente fueron reportados por Escandinavos y población seleccionada en el Medio Oriente (Berliner et al 1986) (26). En Latinoamérica, Jiménez y cols. informan una incidencia de 1.1% de EvW en Costa Rica (27). En México no se conoce solo existen algunos reportes como el de Ambriz y cols. de 60 casos en 24 familias estudiadas²⁸.

La enfermedad suele manifestarse como un trastorno hemorrágico leve, y la hemorragia puede ser grave solo después de un traumatismo o procedimiento quirúrgico, las manifestaciones más características incluyen epistaxis, equimosis, hematomas, hemorragias prolongadas por heridas banales, hemorragias en la cavidad oral después de extracciones dentarias, amigdalectomía y menorragia. Los hematomas de partes blandas son raros, al igual que las hemartrosis. Cabe señalar que se observa una gran variabilidad en la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas, incluso en una misma familia, la ausencia de sangrado no excluye el diagnóstico ya que aproximadamente la mitad de los casos documentados de pacientes con EvW tipo 1 o 2 no suele haber antecedente de sangrado. La EvW se sospecha en un paciente con evidencia clínica de sangrado de mucosas (epistaxis, gastrointestinal, menorragia) o sangrado anormal posterior a extracción dental o quirúrgico o como hallazgo de un tiempo de sangrado alargado y un TTPa prolongado como estudio preoperatorio, el antecedente familiar es frecuente.

Las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico son de dos tipos las que se utilizan para establecer el diagnóstico y las que definen el tipo de EvW.

El tiempo de sangrado es de baja sensibilidad y especificidad, en un mismo paciente puede alternar con períodos de normalidad, al igual que el TTPa en los casos leves y que solo se hace evidente en las diluciones, la cuenta de plaquetas es normal excepto en el subtipo 2B que pueden estar disminuidas ³⁰.

Los estudios genéticos permiten identificar las mutaciones y polimorfismos que, además de completar el diagnóstico, facilitan el consejo genético ³¹. Es importante tener en cuenta que el FvW es un reactante de fase aguda cuya concentración plasmática se incrementa con la edad, ejercicio físico, embarazo, estrés, consumo de tabaco, con la administración de algunos fármacos y en algunas enfermedades, debido a estos factores el diagnóstico de la EvW es difícil ya que pueden variar de acuerdo al estado del paciente ³².

La exclusión de la EvW se basa en la repetida observación de resultados normales y en la congruencia entre los niveles de antígeno del FvW (FvW:Ag) y el cofactor de ristocetina (FvWRCo); este último parámetro valora uno de los aspectos funcionales del FvW. Por otra parte se considera que el nivel plasmático de FvW en sujetos del grupo O es un 25% inferior que en otros grupos sanguíneos ³³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN.

Se han descrito deficiencias o anormalidades de todos los factores de la coagulación. En los últimos veinte años se han obtenido grandes avances en el conocimiento de estas deficiencias como el mecanismo de la coagulación mediante el estudio de la relación estructura-función de cada una de estas proteínas, también se ha facilitado la comprensión de la heterogeneidad genética de los defectos, su relación con la expresión fenotípica clínica, la frecuencia no se conoce con precisión, es variable en cada país, en México no encontramos reportes de estudios de poblaciones, solo algunos de casos aislados. En nuestro servicio no se conoce la frecuencia de estas deficiencias que son importantes para incidir en el diagnóstico preciso y tratamiento oportuno ya que pueden poner en riesgo la vida del paciente.

PROBLEMA.

¿Cuál es la frecuencia de las deficiencias hereditarias de factores de la coagulación diferentes al VIII y IX en pacientes pediátricos del Servicio de Hematología del CMN La Raza?.

OBJETIVO

General:

Conocer la frecuencia de las deficiencias hereditarias de factores de la coagulación diferentes al VIII y IX en pacientes pediátricos del Servicio de Hematología del CMN La Raza.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

UNIVERSO DE TRABAJO: expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Deficiencias de los Factores de la Coagulación diferentes a los Factores VIII y IX que se atendieron en el servicio de hematología del HGGG CMNR, en el período comprendido entre Enero de 2004 y Abril de 2005.

DISEÑO.

Tipo de estudio: transversal descriptivo.

Criterios de inclusión:

Expedientes clínicos de: Pacientes de 0 a 16 años con diagnóstico de Deficiencias Hereditarias de factores de la coagulación diferentes al VIII y IX

Ambos géneros

Atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica en el período entre enero de 2004 y abril de 2005.

Criterios de no inclusión:

Niños con hemofilia A y B.

Criterios de eliminación:

Expedientes de pacientes que no reúnen los criterios de inclusión.

VARIABLES DE ESTUDIO

Frecuencia de casos con deficiencia de Factores de la coagulación diferentes al VIII y IX: Definición conceptual: El número de casos de la enfermedad, que existen en un momento dado en relación con el total de la población estudiada.

Definición operacional: Se registraron los casos que tenían Diagnóstico de Deficiencia de Factores de la Coagulación diferentes al VIII y IX. Se consideraron deficientes aquellos pacientes que se les determinó el porcentaje de actividad plasmática de los factores y se encontraban por abajo del rango normal de 50 a 150 % cuando menos en dos determinaciones.

Tipo de variable: Nominal.

Indicador: ausente, presente

Variables Demográficas: edad y sexo

ANALISIS ESTADÍSTICO: Se utilizó estadística descriptiva para variables nominales expresada en proporción o porcentaje y para las variables cuantitativas se resumieron mediante promedios. Los datos se presentan en tablas y gráficas.

RESULTADOS

Se determinó la frecuencia general de las Deficiencias de los factores de la coagulación en relación a todas las muestras estudiadas en el laboratorio de Hemostasia en el período comprendido entre enero del 2004 y abril del 2005, durante este tiempo se recibieron 54 0000 muestras que correspondieron a pacientes con diferentes diagnósticos aunque el 60% correspondieron a pruebas de escrutinio como parte de estudios preoperatorios, De las 54 000 muestras Inicialmente se encontraron 66 casos con alteraciones de la coagulación de los cuales 8 fueron excluidos ya que en una segunda determinación los resultados se encontraron dentro de rangos normales descartándose alteración en la coagulación, los otros dos, uno con deficiencia de factores de la coagulación secundario a Lupus Eritematoso Generalizado y otro con Tromboastenia de Glanzmann Para el análisis se incluyeron 56 casos con diagnóstico de deficiencia hereditaria de factores de la coagulación diferentes del VIII y IX (tabla 1). 37 pacientes (66%) correspondieron al género masculino, 19 (34%) al femenino (figura 1).

La media de edad fue de 9 años 6 meses, con una edad mínima de 7 meses, y máxima de 16 años.

La frecuencia de Deficiencias Hereditarias de Factores de la Coagulación diferentes al VIII y IX fue la siguiente: 17 pacientes (30.3%) con Enfermedad de von Willebrand , 10 (17.8%) con deficiencia de Factor VII, 6 pacientes (17.8%) con deficiencia de factor X, 4 pacientes (7.1%) con deficiencia de

factor XI, 16 pacientes (28.5%) con deficiencia de factor XII y 3 pacientes (5.3%) con deficiencias combinadas. (Figura 2, tabla 1).

La deficiencia más frecuente en nuestro estudio fue la Enfermedad de von Willebrand: de los 17 pacientes; 11 (64.7%) corresponden al género masculino y 6 (35.3%) al género femenino, con una media de edad de 9.4 años. De los 17 pacientes solo cinco tenía antecedente familiar de sangrado: padres o hermanos

El principal tipo de sangrado fue epistaxis en ocho pacientes, seguido de hiperpolimenorrea en dos pacientes, equimosis en uno y gingivorragia en otro, y cuatro con sangrados múltiples (tabla 3).

La Deficiencia más común después de la Enfermedad de von Willebrand que encontramos en nuestro estudio fue la de factor XII: 16 pacientes; ocho (50%) correspondieron al género masculino y 8 (50%) al género femenino. La media de edad 7.4 años, mínima 8 meses y máxima 16 años. De los 16 casos, solo uno tuvo antecedente familiar de sangrado que fue el padre, cinco han cursado con epistaxis frecuente y un paciente con sangrados múltiples. Ningún paciente presentó sintomatología relacionada con trombosis. El promedio de actividad del factor XII fue de 37.5% (tabla 5).

La siguiente Deficiencia en orden de frecuencia fue de factor VII: 10 pacientes; 50% del género masculino y 50% del género femenino, la mediana de edad fue de 9.3 años, 2 pacientes con antecedente familiar de sangrado, un paciente fue el padre y en otro la madre y una hermana.

Un paciente se le diagnóstico su deficiencia por presentar epistaxis y melena. El promedio de porcentaje de actividad de Factor VII fue de 32.1% (tabla 4).

Deficiencia de Factor X: fue en seis pacientes, de los cuales todos (100%) correspondieron al género masculino, mediana de edad 10.6 años. De estos pacientes tres con antecedente familiar de sangrado, y cuatro pacientes presentaban epistaxis frecuentes. El promedio de porcentaje de actividad del factor X fue de 28.6%.

Deficiencia de Factor XI: se encontraron cuatro pacientes del sexo masculino, con una edad promedio de 8 años. Un paciente tuvo antecedente familiar de sangrado (padre) y un paciente tuvo como presentación epistaxis. El promedio de actividad del factor XI fue de 33.7%.

Deficiencias combinadas: Tres pacientes tuvieron este tipo de deficiencias, el 100% fueron del sexo masculino, con una edad promedio de 8.8 años. Ninguno tuvo antecedente familiar de sangrado, un paciente con Deficiencia de Factores II y XI presentaba sangrados múltiples (hemartrosis, hematomas, hematuria, sangrado de tubo digestivo).

Las deficiencias combinadas correspondieron a Factor II y XI, Factor XI y XII y Factor VII y XII. El promedio general de actividad de los factores fue de 35.5%.

Ninguno de los pacientes tuvieron antecedentes de consanguinidad, 37% sin antecedentes de sangrado, se estudiaron por alteración en estudios preoperatorios.

DISCUSIÓN

Cuando un niño presenta sangrado externo o interno surgen diversas interrogantes en busca de la causa, entre los que se incluyen sangrado espontáneo, traumático o algún problema hematológico.

En estos casos se recomienda realizar su historia clínica completa con énfasis en las características del sangrado, si existe alguna lesión, como ocurrió y si esta explica el grado de hemorragia. Siempre debe tenerse la sospecha de maltrato infantil cuando hay sangrado o hematomas significativos sin antecedente de traumatismo o con una historia inconsistente con la severidad de las lesiones, o bien el sangrado corresponde a una forma de presentación de algún problema hematológico. También debe interrogarse acerca del consumo de medicamentos, particularmente de anticoagulantes.

El antecedente personal de sangrado es una información muy valiosa, y debe interrogarse específicamente desde el nacimiento incluyendo la presencia de cefalohematoma, sangrado anormal del cordón umbilical o hematomas por aplicación de inyecciones intramusculares. Los niños activos normalmente tienen equimosis en las rodillas y codos, pero no deben de presentarlas en áreas no expuestas. La presencia de sangrado mucocutáneo persistente como gingivorragia, epistaxis, y equimosis, puede ser indicativo de trombocitopenia, desorden plaquetario o Enfermedad de von Willebrand.

Otra información que es muy útil es la presencia de sangrado al morderse la lengua o una herida que requiere maniobras fuera de lo común para detener el sangrado; en las niñas un indicador puede ser la cantidad de menstruación. No

debemos olvidar que el sangrado también puede ser por disfunción hepática, enfermedad renal o malabsorción.

El antecedente familiar de sangrado puede ser evidente y se encuentra más a menudo en los desórdenes hereditarios ligados al cromosoma X como la Hemofilia A o B. Sin embargo también existen hasta un 30% de mutaciones de novo en los cuales la historia familiar de sangrado es negativa.

La edad y el género del paciente también son útiles para identificar las posibles causas del sangrado. Los trastornos ligados al cromosoma X como la Hemofilia A y B usualmente ocurren en varones.

La etnia y la consanguinidad también deben investigarse ya que algunos desórdenes son más frecuentes en algunos grupos como la deficiencia de Factor XI en los descendientes de Judíos Ashkenazy y en consanguíneos son más frecuentes los trastornos recesivos.

Al realizar el examen físico del niño debe valorarse su estado general. Si el niño presenta equimosis debe ponerse especial atención en la distribución y tamaño de las equimosis, la evolución de las mismas, así como edema o abrasión de los tejidos circundantes. Pueden observarse equimosis de diferente tiempo de evolución tanto en el maltrato infantil, como en la diátesis hemorrágica. La distribución del sangrado puede ser indicativa del diagnóstico como en la Púrpura de Henoch-Schonlein que presenta púrpura simétrica en las superficies de extensión ocasionada por vasculitis por lo tanto sus pruebas de coagulación son normales.

La presencia de petequias puede ayudar a diferenciar los problemas plaquetarios. Las articulaciones que se encuentran con aumento de volumen y dolorosas pueden ser hemartrosis como las observadas en la Hemofilia, pero el dolor articular también puede observarse en leucemia aguda o neuroblastoma.

El estudio hematológico del niño con sangrado que puede ser atribuido a maltrato, debe de ser lo menos traumático posible y proporcionar el máximo de información. El protocolo de estudio inicial debe estar orientado hacia el diagnóstico de las causas más comunes de sangrado y excluir o confirmar algunas de las causas más raras. Deberá continuarse la investigación si no se encuentra explicación para el sangrado. Este protocolo de estudios se realizará mediante una muestra de sangre obtenida por venopunción cuidadosa analizada sin demora por manos expertas, ya que es bien sabido que existen alteraciones de los resultados por las técnicas e instrumentos utilizados. Un ejemplo claro de lo anterior es la contaminación de la muestra por fluidos o burbujas de aire que ocasionan la activación *in vitro* que altera los resultados de las pruebas de coagulación incluyendo la cuenta de plaquetas.

Si la muestra de sangre es tomada de un catéter heparinizado esto puede resultar en prolongación del TTPa.

Los estudios de escrutinio deben incluir Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa), Tiempo de Trombina (TT), fibrinógeno, así como Biometría Hemática completa y frotis sanguíneo, de acuerdo a los resultados de estas pruebas se encaminará el estudio para el diagnóstico de certeza. Es importante señalar que los resultados deben ser comparados con los rangos específicos por edades.

El tiempo de sangrado es un procedimiento invasivo que requiere una pequeña incisión en el antebrazo y a pesar de que muestra la integridad de la interacción plaqueta-endotelio, es innecesario en las etapas iniciales del estudio del paciente.

Es importante señalar que algunos trastornos como la EvW pueden presentar sangrado y tener resultados de laboratorio normales.

La causa más común de alteración en la cuenta de plaquetas es la Púrpura Trombocitopénica Inmune.

La Hemofilia A y B son las causas más comunes de desórdenes hereditarios de sangrados anormales severos y ambos cursan con TTPa prolongado y disminución de niveles de Factor VIII y IX respectivamente.

La deficiencia de vitamina K o el uso de warfarina prolongan el TP y en ocasiones también el TTPa dependiendo de la severidad de la deficiencia y el grado de anticoagulación.

Debe sospecharse la administración de heparina cuando se encuentran TTPa y TT prolongados que puede confirmarse mediante la prueba de Reptilasa en la cual el fibrinógeno es convertido directamente en fibrina, reacción que no es inhibida por la heparina.

Las causas menos comunes de sangrado en un niño con resultados de laboratorio normales incluyen alteración funcional de las plaquetas así como deficiencias de factores de la coagulación como el Factor XIII.

Otras alteraciones hereditarias que cursan con alteración en el número y en la morfología de las plaquetas son los síndromes de Bernard-Soulier o Wiskott Aldrich.

En las deficiencias de factores II, V y X se prolongan el TP y el TTPa, en la deficiencia de factor VII sólo se prolonga el TP, las deficiencias de factores XII, XI, VIII, IX y factor vW se prolonga el TTPa Una vez que contamos con los resultados de las pruebas de escrutinio se procede a la realización de pruebas específicas para la determinación del diagnóstico preciso como en el caso de las deficiencias de Factores de coagulación, se debe realizar la determinación funcional y antigénica para definir si la deficiencia es de tipo 1 o 2, en el caso de nuestro laboratorio solo se realiza el porcentaje de actividad del factor por lo tanto no se puede precisar el tipo de Deficiencia si es 1 o 2, al igual que la alteración genética molecular.

Este estudio presenta la frecuencia de las deficiencias hereditarias de factores de la coagulación diferentes de los Factores VIII y IX en 54 000 muestras de pacientes que acudieron a estudio por diversos motivos en el período mencionado. La frecuencia encontrada en este estudio fue de 0.1% la cual es elevada probablemente por que incluimos a la Enfermedad de von Willebrand que es la más común de todas las enfermedades hemorrágicas, además es un Hospital de tercer nivel de atención que funciona como centro de referencia de casos con problemas específicos ocasionando sesgos. Para conocer el

problema real lo ideal sería la realización de estudios de Prevalencia o Incidencia.

Después de la enfermedad de vW en la literatura se reporta la Deficiencia de Factor VII como la más común de los desórdenes de la coagulación hereditarios diferentes de la hemofilia, sin embargo en nuestro estudio la que ocupó el segundo lugar fue la deficiencia de FXII, y lo relevante fue que de los 16 pacientes 6 presentan sangrado, algo que no es habitual en esta deficiencia es muy raro que el paciente sangre, por lo general cursan con trombosis, por lo que es necesario rectificar dicha deficiencia, probablemente cursen con alguna combinación como de FvW como se han reportado algunos casos.

En la Deficiencia de Factor VII por razones no conocidas los niveles plasmáticos no concuerdan con la intensidad de la hemorragias, algunos pacientes con niveles muy bajos de Factor VII prácticamente son asintomáticos, mientras otros pacientes con niveles casi normales presentan sangrados considerables (Triplett et al, 1985) como epistaxis, gingivorragia, menorragia incluso de SNC (Peyvandi et al, 1997; Mariani et al, 1998), en nuestro estudio de 10 pacientes con Deficiencia de Factor VII solo uno presentó sangrado como epistaxis y de tubo digestivo alto.

La Enfermedad de vW fue la más común de las deficiencias (30.3%), con antecedente familiar de sangrado en el 41%, y todos con TTPa prolongado que fue lo que motivó su estudio, en nuestro laboratorio solo contamos con determinación de la porción antigénica del FvW, y no contamos con la determinación del cofactor de Ristocetina ni la determinación de multímeros

para diagnóstico preciso y clasificación del tipo de vW, lo que en un momento dado puede dificultar el manejo de los pacientes.

El resto de las deficiencias fueron más raras, solo llama la atención en las deficiencias combinadas que fueron 6 casos (10.7%) mayor a lo reportado Peyvandi en el 2000 reporta la prevalencia de los desórdenes hereditarios en diferentes poblaciones como Irán, Italia y el Reino Unido encontrando entre otras, deficiencias de fibrinógeno, protrombina, Factor V y Factor XIII. En el presente estudio no encontramos ningún caso de deficiencias de los Factores antes mencionados, pudiendo tener relación con la etnia y algunos otros factores demográficos que no podemos establecer en este estudio.

Muchos pacientes cursan con sangrados principalmente epistaxis y pruebas de hemostasia normales que nunca se llega a encontrar la causa, lo que demuestra que existen alteraciones finas que probablemente aún no conocemos y que las pruebas de hemostasia con que contamos no son capaces de detectarlas.

CONCLUSIONES

1. Las deficiencias hereditarias de factores de la coagulación diferentes de los factores VIII y IX en la población pediátrica son patologías poco comunes.
2. La frecuencia encontrada de las deficiencias hereditarias de factores de la coagulación diferentes al VIII y IX es de 0.1%.
3. La deficiencia hereditaria de Factores de la Coagulación diferentes del VIII y IX más común encontrada en este estudio es la Enfermedad de von Willebrand, con una frecuencia de 30.3%.
4. Las restantes deficiencias en orden decreciente de presentación son: Deficiencia de Factor XII, VII, X, XI y deficiencias combinadas.
5. Es importante tener en mente estas enfermedades ante un paciente con alteraciones de las pruebas de coagulación o sangrado como epistaxis, para realizar los estudios pertinentes y un diagnóstico oportuno.
6. Para conocer la realidad del problema se requieren estudios de Prevalencia o de incidencia que no contamos con estos en nuestro País.
7. Es importante contar con mayores recursos en el laboratorio de hemostasia del Hospital para contar con pruebas específicas y precisar los diagnósticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peyvandi F, Suga S, Akhavan S and Mannucci PM. Rare coagulations deficiencies. *Haemophilia* 2002; 8: 308-21
2. Thomas A. The Bleeding child; is it NAI? *Archives of Disease Childhood* 2004; 12: 1163-1167
3. Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulations disorders. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1380-1
4. Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and Thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol* 1999; 107: 204-6
5. Ra'anani P, Levi Y, Varon D, et al. Congenital afibrinogenemia with bleeding, bone cysts and antibodies to fibrinogen. *Harefuah* 1991;121(9):291-3
6. Asselta R, Suga S, Spena S, et al. Congenital Afibrinogenemia: mutations leading to premature termination codons in fibrinogen alpha-chain gene are not associated with the decay of the mutant mRNAs. *Blood* 2001; 98: 3685-92
7. Akhavan S, Mannucci PM, Lak M, et al. Structural analysis of nine novel mutations in patients with protrombin deficiencies. *Thromb Haemost* 2000; 84: 987-97
8. Lak M, Sharifian R, Peyvandi F, Mannucci PM. Symptoms of inherited factor V deficiency 25 Iranian patients. *Br J Haematol* 1998; 103: 1067-9
9. van Vijk R, Nieuwenhuis K, van den Berg M, et al. Five novel mutations in the gene for human blood coagulation factor V associated with tipo 1 factor V deficiency. *Blood* 2001; 98: 358-67

10. Mariani G, Mazzucconi MG, Factor VII congenital deficiency: Clinical picture and classification of the variants. *Haemostasis* 1993; 13: 169-74
11. Peyvandi F, Jenkins PV, Mannucci PM, et al. Molecular Characterization and Three-dimensional Structural analysis of mutations in 21 unrelated families with inherited factor VII deficiency. *Thromb haemost* 2000; 84: 250-7
12. Perry DJ. Factor X and its deficiency States. *Haemophilia* 1997; 3: 159-72
13. Cooper DN, Millar DS, Wacey A, pemberton S, tuddenhan EGD. Inherited factor X deficiency: molecular genetics and pathophysiology. *Thromb Haemost* 1997; 78: 161-72
14. Bolton-Maggs P, Wan-Yin B, McGraw A, Slack J, Kernoff PBA. Inherited and bleeding in factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1988; 69: 521-8
15. Lack M, Peyvandi F, Mannucci PM. Factor XI (FXI) deficiency: Clinical manifestations and complications of replacement therapy in 38 Iranian patients. *Thromb Haemost* 2001; July Suppl: abstract p 1131
16. Sun M-F, Baglia FA, Ho D, et al. Defective binding of factor XI- N248 to activated human platelets. *Blood* 2001; 98: 125-9
17. Seligsohn U. Factor XI deficiency. *Thromb Haemost* 1993; 70: 68-71
18. Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, et al. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population: evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. *Thrombosis and Haemostasis* 1994;71(1):68-72
19. Yamada H, Kato EH, Ebina Y, et al. Factor XII deficiency in women with recurrent miscarriage. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2000;49(2):80-3
20. Miloszewski KJA. Factor XIII deficiency. *Br J Haematol* 1999; 107: 468-84

21. Ichinose A. Physiopathology and regulation of factor XIII. *Thromb Haemost* 2001; 86: 57-65
22. Naerman-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: 2253-66
23. Federice AB. Genetic and molecular diagnosis of von Willebrand disease, *Haemophilia* 2000; 16(suppl.2):1-12
24. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. von Willebrand Factor and von Willebrand disease. *Blood* 1987; 70: 895-904
25. Rodeghiero F, Castoman c, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69: 454-9
26. Mannucci PM, Bloom AI, Larrieu M, et al. Artherosclerosis and von Willebrand factor. Prevalence of severe von Willebrand's disease in western Europe and Israel. *Br J haematol* 1984; 57: 163-9
27. Jiménez C, estudio epidemiológico de la enfermedad de von Willebrand en escolares en Costa Rica. Puebla México. XVI Jornada Anual de la Agrupación mexicana para el Estudio de la Hematología 1995
28. Ambriz FR, Aviles A, Reyna MP, et al. Enfermedad de von Willebrand. Informe de 60 casos en 24 familias en México. *Rev Med IMSS* 1984; 22:241
29. Martínez MC, Viveros SM. Enfermedad de von Willebrand. En *Manual de Hemostasia y Trombosis*. México. Ed. Prado 1996.p.189-206
30. Batlle J, torea J, Rendal E, López MF. The problem of diagnosing von Willebrand disease. *J Inter Med* 1997; 242(suppl 740): 121-8
31. Nitu-Whalley IC, Lee CA, Griffioen A, Jenkins PV, Pasi KJ. Type 1 von Willebrand disease a clinical retrospective study of the diagnosis, the

- influence of the ABO blood group and the role of the bleeding history. *Br J Haematol* 2000; 108: 259-64
32. Kadir RA, Economide DL, Sabin CA, Owens O, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1991; 351: 485
33. Rodeghiero F. von Willebrand disease; Still an intriguing disorder in the era of molecular medicine. *Hemophilia* 2002;8 : 292-300 .

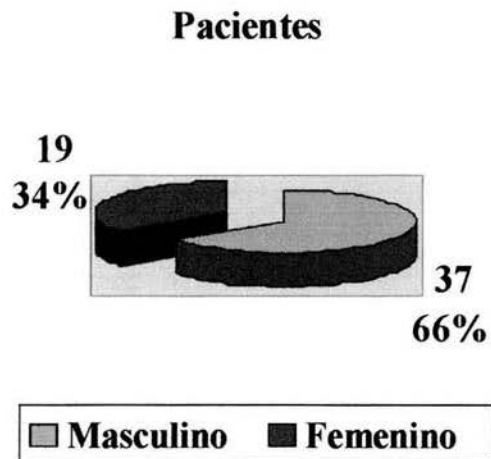


Figura 1. Muestra la distribución por género de los pacientes con deficiencias de factores de la coagulación.

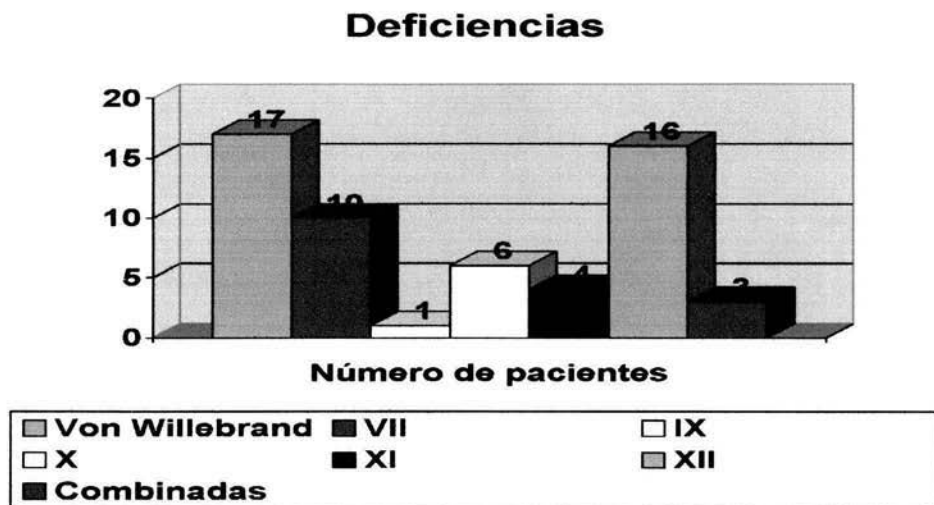


Figura 2. Muestra las Deficiencias de Factores de la Coagulación encontradas.

Tabla 1. . Muestra las diferentes deficiencias encontradas y las características de los pacientes.

Deficiencia	Número	Edad promedio meses	Edad mínima meses	Edad máxima meses	Sexo masculino	Sexo femenino	% factor promedio	% mín	% máx
VW	17	112	25	180	11	6			
VII	10	111	22	168	5	5	32.1	9	44
X	6	127	60	180	6	0	28.6	1	43
XI	4	96	72	144	4	0	33.7	26	41
XII	16	89	8	192	8	8	37.5	23	49
Combinada	3	105	7	190	3	0	35.5	5	48

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 2. Frecuencia de Deficiencias hereditarias de factores de la coagulación

Diagnóstico	Frecuencia
Enfermedad de von Willebrand	30.3%
Deficiencia de factor VII	17.8%
Deficiencia de factor X	10.7%
Deficiencia de factor XI	7.1%
Deficiencia de factor XII	28.5%
Deficiencias combinadas	5.3%

Tabla 3. Pacientes con Enfermedad de von Willebrand.

Paciente	Edad	Sexo	AHF	Tipo de sangrado
1	13 a	M	4 Hermanos	Epistaxis
2	2 a	M	No	Epistaxis
3	4 a	M	No	No
4	13 a	F	Hermano	Hiperpolimenorrea
5	5 a	F	No	Epistaxis
6	7 a	M	Padre	Equimosis, Gingivorragia, Epistaxis
7	4 a	F	Padre	Epistaxis
8	10 a	F	No	Epistaxis
9	13 a	M	No	Epistaxis
10	11 a	M	No	Melena, Epistaxis
11	12 a	M	No	Melena, Epistaxis
12	8 a	F	No	Equimosis
13	14 a	M	Padre, hermana	Gingivorragia
14	15 a	F	No	Hiperpolimenorrea
15	5 a	M	No	Gingivorragia, Epistaxis
16	5 a	M	Madre	Epistaxis
17	16 a	M	Hermano	Equimosis, Epistaxis

Tabla 4. Pacientes con deficiencia de Factor VII

Paciente	Edad	Sexo	AHF	Sintomatología	% F VII
1	1 a	M	Madre	No	44
2	3 a	F	No	No	44
3	12 a	F	No	No	40
4	11 a	F	No	No	35
5	12 a	M	No	No	34
6	10 a	M	No	No	32
7	12 a	F	Padre, hermanas	Melena, epistaxis	26
8	5 a	M	No	No	24
9	12 a	M	No	No	23
10	14 a	F	No	No	9

Tabla 5. Pacientes con deficiencia de Factor XII

Paciente	Edad	Sexo	AHF	Sintomatología	% F XII
1	8 a	M	No	No	49
2	2 a	F	No	No	49
3	1 a	M	No	No	46
4	1 a	M	No	No	44
5	7 a	M	No	No	44
6	9 a	F	No	No	39
7	9 a	M	No	Epistaxis	36
8	16 a	M	No	Epistaxis	35
9	9 a	F	No	No	35
10	8 a	F	No	Epistaxis	34
11	8 a	F	No	No	34
12	12 a	F	No	Epistaxis	34
13	8 m	M	No	No	33
14	15 a	F	Padre	Hiperpolimenorrea, epistaxis	32
15	6 a	F	No	No	29
16	5 a	M	No	Epistaxis	23

ANEXO 1

HOJA DE CAPTURA DE DATOS.

Fecha: _____

Datos generales.

Nombre completo: _____ Domicilio: _____

Teléfono: _____

Afiliación: _____ Clínica: _____ Delegación: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Hospital y motivo de envío: _____

AHF de sangrado: si ___ no ___ Madre ___ padre ___ abuelo paterno ___ abuelo materno ___ hermanos ___ hermanas ___
 tios paternos ___ tias maternas __, primos paternos __, primos maternos __, otros

especifique _____

Consanguinidad de los padres: si ___ no ___

AP de sangrado :si ___ no __, diagnostico probable _____

Diagnostico establecido _____

Enfermedades o Tx médicos o quirúrgicos asociados _____

Tipo de sangrado e intensidad:

sitio	Si	No	Leve	Moderado	Grave
Púrpura					
Equimosis					
Hematomas					
Hematemesis					
Hematoquezia					
Melena					
Hematuria					
Hiperpolime- norrea					
HIC					
Extracción Dental					
Gingivorragia					
Epistaxis					
hemartrosis	rodillas	Tobillos	Codos	Otros	

Pruebas de hemostasia

Cuenta plaquetaria _____

Tiempo de sangrado _____ normal 4-6 minutos (Ivy)

Adhesividad plaquetaria _____ %

Retracción de coagulo _____

Agregación plaquetaria _____

TP Problema _____ testigo _____

TTP Problema _____ testigo _____

TT Problema _____ testigo _____

Diluciones: Problema/testigo _____ correcciones problema/testigo _____

TP 1:2 _____ 1:4 _____ 1:8 _____ 1:2 _____ 1:4 _____ 1:8 _____

TTP 1:2 _____ 1:4 _____ 1:8 _____ 1:2 _____ 1:4 _____ 1:8 _____

TT 1:2 _____ 1:4 _____ 1:8 _____ 1:2 _____ 1:4 _____ 1:8 _____

INR _____

Cuantificación de factores (normal 50-150% de actividad)

I _____ Inhibidores _____

II _____ Proteína C _____

V _____ Proteína S _____

VII _____ antitrombina III _____

VIII _____ fibrinolisis _____

IX _____ plasminógeno (glu) _____

X _____ plasminógeno (lys) _____

XI _____ t-PA _____

XII _____ u-PA _____

XIII _____ alfa-2 antiplasmina _____

Precalicerina PAI-1 _____

CAPM _____ lisis de euglobulinas _____

Pruebas para establecer el Dx de EVW

Tiempo de sangrado: _____ TTPa: _____ FvW:Ricof _____

FvW:Ag _____ FVIII:C _____

PFA-100 (analizador de la FP): _____ Gpo ABO: _____