UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

Prevalencia de los trastornos heredados infrecuentes de la fase fluida de la hemostasia (THIFFH) en una clínica de hemofilia en México.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

DR. CLEMENTE SALVADOR GARCÍA TUNALES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR. ABRAHAM SALVADOR MAJLUF CRUZ

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE DE 2017

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Investigador Responsable:

- Dr. Clemente Salvador García Tunales. Médico Residente de Patología Clínica, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional, La Raza, I.M.S.S. Jacarandas S/N Col. La Raza, Del. Azcapotzalco. Ciudad de México. Matricula 98368609. Telefono: 5543536218, correo electrónico: csgt_21@hotmail.com

Investigador Principal:

- Dr. Abraham Salvador Majluf Cruz. Médico Especialista en Hematología, Dr. en Ciencias Médicas, Investigador Titular B, Unidad de Investigación en Hemostasia y Trombosis, Hospital General Número 1, Carlos McGregor Sánchez Navarro I.M.S.S., Gabriel Mancera No. 222 entre Romero de Terreros y Nicolás San J, Col. Del Valle, C.P. 03100, Ciudad de México, Teléfono: 56395822, correo electrónico: amajlufc@gmail.com

Tabla de Contenido

ABREVIATURAS 4

RESUMEN 5

INTRODUCCIÓN. 6

Modelo clásico de la hemostasia. 7

Modelo celular de la hemostasia. 7

Genotipo y fenotipo. 16

Abordaje diagnóstico. 17

- **Deficiencia de fibrinógeno.** 19
- **Deficiencia de FII.** 20
- **Deficiencia de FV.** 20
- **Deficiencia de FVII.** 21
- **Deficiencia de FX.** 22
- **Deficiencia de FXI.** 22
- **Deficiencia de FXIII.** 23

JUSTIFICACIÓN. 24

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. 25

HIPOTESIS. 25

OBJETIVO. 26

METODOLOGÍA. 26

RESULTADOS. 29

DISCUSIÓN. 34

CONCLUSIÓN. 37

BIBLIOGRAFIA. 38

ABREVIATURAS

THIFFH: Trastornos heredados infrecuentes de la fase fluida de la hemostasia.
FMH: Federación Mundial de Hemofilia
EN-RBD: Red de Trabajo Europea de los Trastornos de la Coagulación Poco Frecuentes
FII: Factor II
FV: Factor V
FVII: Factor VII
FVIII: Factor VIII
FX: Factor X
FXIII: Factor XIII
TTPa: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado
TP: Tiempo de Protrombina
TT: Tiempo de Trombina
HGR CMSN: Hospital General Regional Carlos MacGrégor Sánchez Navarro
UIMTHA: Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis.

RESUMEN

Antecedentes: Los THIFFH se definen como trastornos monogénicos causados por deficiencia de uno o varios factores de la fase fluida de la hemostasia que afectan a menos de 5/10,000 habitantes. La rareza de estos trastornos y su complejidad diagnostica, ocasionan que tanto, el cirujano y el hematólogo, subestimen la existencia de los THIFFH, sin embargo, con no poca frecuencia, son una causa importante de problemas hemorrágicos sobre todo dentro del quirófano. Esta subestimación de datos, ocasionan que el país, no tenga registros adecuados, ni confiables acerca de los THIFFH.

Materiales y métodos: Se trató de un estudio de incorporación de conveniencia, retrospectivo, longitudinal, descriptivo, para conocer la prevalencia de THIFFH en la Clínica de Hemofilia del HGR CMSN. Para ello se realizó un análisis retrospectivo de la información con que se cuenta en la UIMTHA y en la Clínica de Hemofilia del HGR CMSN desde el 1 de enero de 2001 hasta el día 31 de diciembre de 2017 (17 años). Se incluyeron a todos los pacientes que hubieran sido enviados a la UIMTHA, para ser estudiados por la presencia de alteraciones en las pruebas de coagulación (TP, TTPa y cuenta de plaquetas).

Resultados: De todos los casos estudiados, 266 (48.63%) fueron hombres y 281 (51.37%) fueron mujeres. La edad media de los pacientes (mediana,rangos) fue de 34.5 años (1-66) para los hombres y de 38.5 años (2,71) para las mujeres. La edad al inicio de los síntomas hemorrágicos (mediana, rangos) fue de 19.5 años (1-54) para los hombres y para las mujeres de 22.5 años (1-60). Alrededor del 80% de los pacientes analizados mostraron síntomas hemorrágicos, siendo el más frecuente las hemorragias con traumatismo mínimo (42-49%) y las petequias (38-39%), de un 9 a 12 % de los pacientes contaban con una historia familiar de hemorragia, la Enfermedad de von Willebrand fue el diagnóstico más frecuentemente encontrado (38.3-43.1%) y de los THIFFH la deficiencia del factor X (11%) y del factor VII (6.4-8.6) fueron las más frecuentes.

INTRODUCCIÓN.

La hemostasia es el proceso fisiológico que detiene la hemorragia en el sitio de una lesión mientras que mantiene el flujo sanguíneo normal en otras partes de la circulación. La pérdida sanguínea se detiene por la formación de un tapón hemostático. El endotelio vascular mantiene una superficie anticoagulante que sirve para mantener la sangre líquida pero si el vaso se lesiona, los componentes de la matriz subendotelial se exponen a la sangre. Varios de estos componentes activan dos procesos de la hemostasia para iniciar la formación del coágulo compuesto principalmente por plaquetas y fibrina. Este proceso está estrechamente regulado de manera que se activa luego de pocos segundos después de una lesión y permanece localizado en el sitio de la misma (1-3).

Existen dos componentes principales de la hemostasia. La hemostasia primaria se refiere a la vasoconstricción y formación del tapón plaquetario. La secundaria se refiere al depósito de fibrina insoluble la cual se genera por la actividad proteolítica de los factores de la fase fluida de la hemostasia (fenómeno antes conocido como “cascadas de coagulación”). Esta fibrina insoluble forma una malla que se incorpora en y alrededor del tapón plaquetario, fortaleciéndolo y estabilizándolo. Estos dos procesos ocurren simultáneamente y se enlazan mecánicamente. La fibrinólisis también juega un papel importante en la hemostasia (1).

Múltiples mecanismos anticoagulantes regulan y controlan estos sistemas para mantener la fluidez de la sangre en ausencia de una lesión pero también generan un coágulo proporcional a la magnitud de la lesión. El equilibrio adecuado entre los sistemas procoagulante y anticoagulante es crítico para prevenir la hemorragia o la trombosis patológicas (2,3).

La fase fluida de la hemostasia genera una red de fibrina insoluble que fortalece y estabiliza al coágulo plaquetario. El objetivo de esta fase es convertir una proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en otra insoluble, la fibrina. La conversión depende de la trombina y la formación de ésta se explica por dos modelos, uno que tiene una utilidad en los ensayos *in vitro* y uno más reciente que se acerca más a un modelo *in vivo* (1-3).

Modelo clásico de la hemostasia.

En 1964, Davie y Ratnoff propusieron un modelo de hemostasia basado en una cascada secuencial de activación de una serie de proteínas denominadas factores de la coagulación (F) la cual culminaba con la formación de trombina. En este modelo se propuso la existencia de dos vías de activación de la hemostasia denominadas vía intrínseca y extrínseca. La intrínseca agrupaba la activación secuencial de los factores XII, XI, IX y VII mientras que la extrínseca incluía la participación del FVII. Ambas vías convergen en la activación del FX, el cual, en unión con el FV activado (a) convertían la protrombina (FII) en trombina (Figura 1). Este modelo es razonablemente bueno para explicar la activación *in vitro* a través del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo parcial de tromboplastina parcial activada (TTPa) los cuales corresponden a las vías extrínseca e intrínseca, respectivamente. Sin embargo, este modelo es inadecuado para explicar las vías fisiológicas de la hemostasia *in vivo*. Por esta razón se propuso un nuevo modelo el cual es denominado modelo celular de la hemostasia (2,4,5).

Modelo celular de la hemostasia.

De acuerdo al modelo celular, la fase fluida de la hemostasia se desarrolla en tres fases simultáneas sobre diferentes superficies celulares. La primera o de iniciación se lleva

acabo en células portadoras de factor tisular (FT) (endotelio-subendotelio). En la segunda o de amplificación, el sistema se prepara para la producción a gran escala de trombina y, finalmente, en la tercera fase o de propagación todo ocurre en la superficie plaquetaria (5,6).

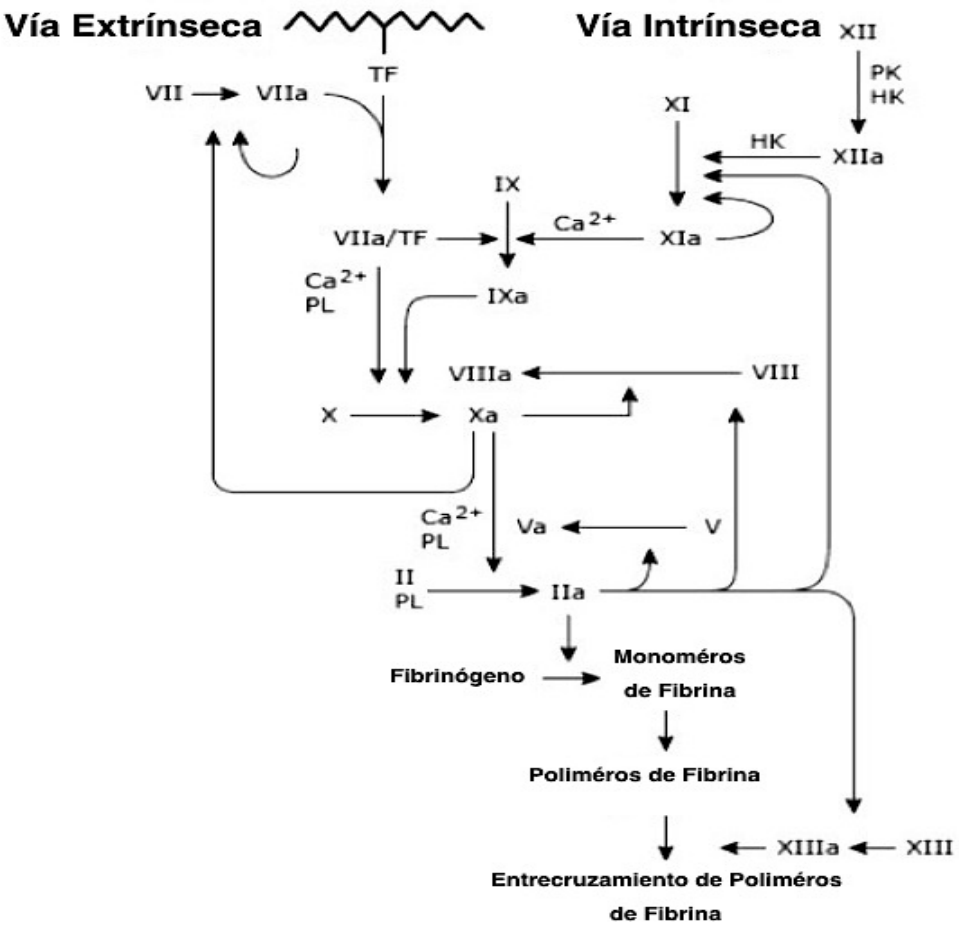

Figura 1. Representación esquemática de la cascada de la coagulación resaltando el papel de la vía del FT en el inicio de la fase fluida de la hemostasia. La interacción entre las vías y el papel de la trombina en el mantenimiento de la cascada por la activación por retroalimentación de los factores hemostáticos (2).

Fase de activación.

El FT es una proteína de membrana que se expresa en las células extravasculares que rodean los vasos sanguíneos (fibroblastos, células musculares lisas), endotelio y leucocitos. Es el único factor que normalmente no está presente en la sangre y su síntesis se encuentra bajo control transcripcional, activándose en respuesta al trauma, inflamación y estímulos hormonales. El FVII circula en la sangre predominantemente como molécula inactiva y sus funciones, a concentraciones fisiológicas, son virtualmente nulas en ausencia del FT. Una vez que se expresa el FT en la superficie celular, forma un complejo con el FVIIa e iniciar la fase fluida de la hemostasia al convertir al FX en FXa y al FIX en FIXa. Ambos factores juegan distintos papeles en las subsecuentes reacciones de la fase fluida de la hemostasia.

El FXa permanece cercano al FT que expresó inicialmente la célula en su superficie y es allí mismo donde el FXa interactúa con su cofactor el FV, el cual puede provenir de los monocitos. El complejo Xa-Va convierte al FII en trombina, reacción que nuevamente se lleva en la cercanía del FT celular, sin embargo, la cantidad de trombina generada en este paso es muy pequeña. A pesar de ello, esta cantidad de trombina es suficiente para:

- Activar las plaquetas.
- Disociar el factor de von Willebrand (FvW) del FVIII.
- Activar los factores V y VIII.

Esta cantidad de trombina, aunque es insuficiente para la formación de un coágulo de fibrina estable si lo es para llevar al sistema a la siguiente explosión de generación de trombina. El FXa responsable de iniciar esta generación de trombina es regulado negativamente a través del inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) (7,8).

Fase de amplificación.

El FIXa es formado por su interacción con el complejo FT-VIIa. Posteriormente, se une a la superficie de la plaqueta activada donde este factor se une al FVIIIa. Este complejo recluta posteriormente al FX que se encuentra en fase soluble y lo convierte en FXa. Luego, el FXa unido a la plaqueta interactúa con el FVa y convierte al FII en trombina en cantidades suficientes para formar un coágulo de fibrina. El FVIIIa y el FVa provienen de la pequeña cantidad inicial de trombina encontrada en el ambiente del FT que se encuentra sobre las células y se unen a la plaqueta activada antes de unirse al FIX (7,8).

Fase de propagación.

En esta fase se presenta un cambio de localización de los procesos que generan trombina, esto es, de la célula portadora de FT a la plaqueta activada. La expresión de fosfolípidos plaquetarios amplifica la generación de trombina. La trombina generada condiciona la proteólisis de fibrinógeno y la formación de monómeros de fibrina que se polimerizan para consolidar al coágulo inicial de plaquetas. La trombina a su vez activa al FXIII lo que da mayor estabilidad al coágulo. Esta fase también se caracteriza por la activación del sistema de retroalimentación negativa a través de la activación de la antitrombina, del sistema de la proteína C y del IVFT (5,7).

En el modelo clásico de la cascada de la coagulación se propone al FXI como el único activador del FIX. En el modelo celular, el FXIa suplementa la actividad del complejo FVIIa/FT para producir FIXa (Figura 2). El FXII no es requerido, un mecanismo de activación del FXI independiente del FXII ya que la trombina generada inicialmente es capaz de activar el FXI. Si se compara con el FXII, la trombina es un activador muy lento

del FXI *in vitro*. Sin embargo, se sabe que polímeros aniónicos tales como el sulfato dextrán y la heparina aceleran la activación del FXI por trombina. Los polímeros aniónicos de grupos fosfatos (polifosfatos) están presentes en muchos tejidos y son liberados de los gránulos densos plaquetarios después de que estas son activadas. *In vitro*, los polifosfatos plaquetarios aumentan la activación del FIX por trombina varios miles de veces sugiriendo que son un cofactor importante para la activación del FXI *in vivo*.

Trastornos heredados infrecuentes de la fase fluida de la hemostasia (THIFFH).

Los THIFFH se definen como trastornos monogénicos causados por deficiencia de uno o varios factores de la fase fluida de la hemostasia diferentes de los factores responsables de la enfermedad de von Willebrand (EvW), y de los que ocasionan la hemofilia A o hemofilia B (FVIII y FIX, respectivamente). En los países occidentales, un trastorno se define como "raro" cuando afecta a <5/10,000 habitantes. Se considera que las hemofilias A y B y la EvW son los trastornos heredados más frecuentes y representan 95 a 97% de todas las deficiencias de factores heredables. Las deficiencias restantes representan entre 3 y 5% de todas las deficiencias hereditarias con una prevalencia que va de 1/500,000 para el FVII hasta 1/2,000,000 para las deficiencias de FII y FXIII. En regiones o sociedades donde la consanguineidad es común, estos trastornos son mucho más frecuentes y en conjunto alcanzan prevalencias mayores que la de la hemofilia B, convirtiéndose en un problema de salud.

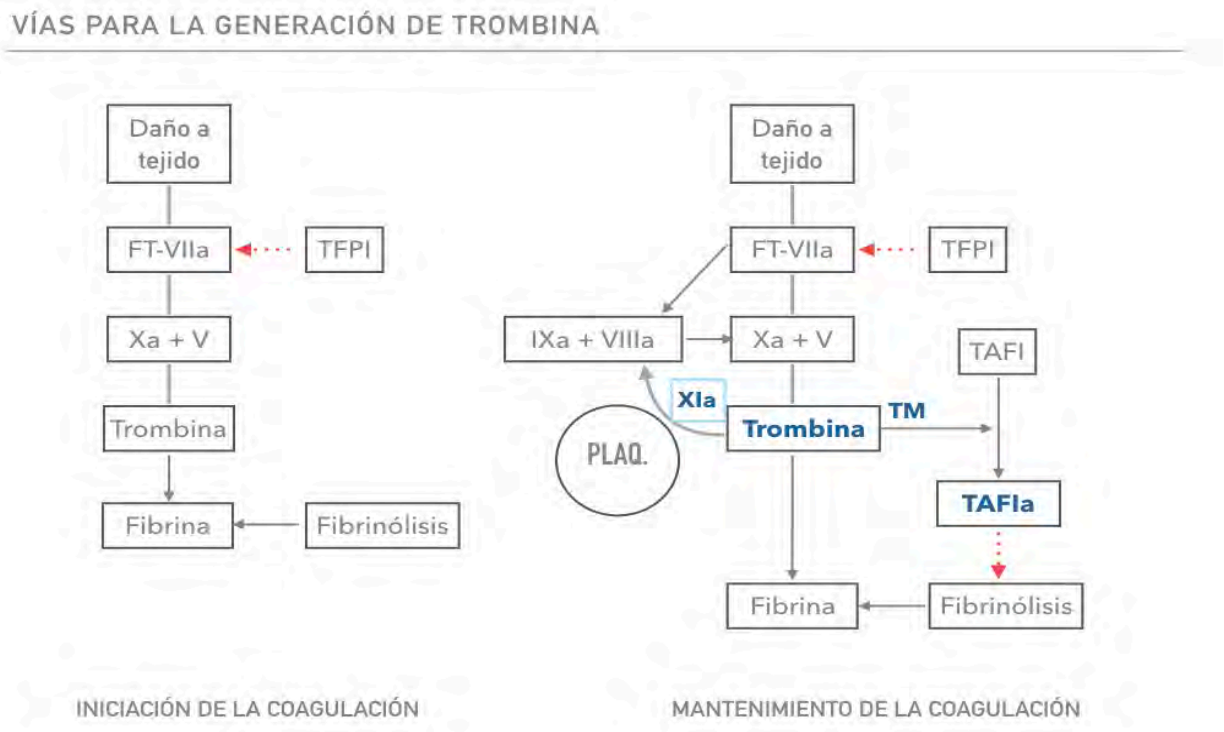

Figura 2. Ilustra las dos vías para la generación de trombina *"in vivo"*. Las vías de activación se muestran en flechas negras y las vías inhibidoras en rojas interrumpidas. La vía del lado izquierdo ilustra la generación inicial de trombina; la del lado derecho cómo se mantiene la coagulación a través de un circuito de retroalimentación. (11)

La recolección de datos de los pacientes afectados por estos trastornos, en especial, en países en vías de desarrollo, es limitada debido a la heterogeneidad biológica y la variabilidad de la presentación clínica. La evaluación de la distribución mundial de los THIFFH se basa en dos trabajos. Uno fue conducido por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) y el otro fue llevado a cabo dentro de la red de trabajo europea de los trastornos de la coagulación poco frecuentes (EN-RBD). La FMH inició la colección de datos en 2004 y el proyecto EN-RBD inicio en 2007. Los datos de ambos trabajos confirmaron que las deficiencias del FVII y FXI son las más prevalentes, representando

39% y 26% respectivamente del total de la población afectada seguidas por las deficiencias de fibrinógeno, FV y FX (8-9%), FXIII (6%), y las deficiencias de FV y FVIII (3%). El trastorno más raro fue la deficiencia de FII (1%). Sin embargo, estos estudios globales no reflejan la distribución real ya que casi 50% de la información proviene de Europa. La falta de información y respuestas detalladas puede ser debida al número limitado de registros nacionales confiables especialmente en países en vías de desarrollo donde los factores económicos, políticos y sociales llevan a que los pacientes no sean adecuadamente diagnosticados y tratados (12-14).

RBD	Afibrinogenemia, hipo- y disfibrinogenemia.	Deficiencia de Protrombina	Deficiencia FV	Deficiencia combinada de FV y FVIII	Deficiencia FVII	Deficiencia FX	Deficiencia FXI	Deficiencia FXII	Deficiencia de factores dependientes de Vit. K
Principales manifestaciones hemorrágicas en deficiencias severas	AFIBRINOGENEMIA: Común: Cordón Umbilical, Epixtasis Abortos en el primer trimestre Menos Común: Piel Gastro-intestinal (GI) Tracto genito-urinario Sistema Nervioso Central (SNC) Menorragia Poco Común: Musculo-esquelético	Común: Hematomas subcutáneos y musculares. Hemorragias pos-traumática prolongadas, Mucosas, Hematrosis, Menorragia. Menos Común: Pos-quirurgica. Poco Común: GI SNC	Común: Epixtasis Menorragia Piel Mucosas Pos-quirúrgica. Menos Común: Cordón Umbilical Hematomas Hemartrosis Raro: GI SNC	Común: Moretones con facilidad Epixtasis Hemorragia gingival pos-quirúrgica Hemorragia pos-extracción dental Pos-circunsicional Menorragia Pos-parto Poco Común: Hemartrosis Cordón Umbilical Raro: SNC GI	Común: Moretones con facilidad Epixtasis Hemorragia Sangrado de encias Menorragia Pos-quirúrgico Menos Común: Hemartrosis Hematoma Hematuria SNC GI	Común: Sangrado de cordón umbilical, Epixtasis, Menorragia, Hemartrosis, Pos-traumática, Pos-quirúrgica. Menos Común: SNC GI Hematuria	Común: Cavidad oral, Pos-quirúrgica, Menorragia.	Común: Cordón Umbilical, SNC Equimosis, Hematomas subcutáneos, Cavidad oral, Pos-traumática, Menorragia, Abortos espontáneos, Intraperitoneales. Manos Común: Pobre cicatrización, Hemartrosis, Hematomas musculares, Epixtasis, GI Pos-quirúrgicos	Común: Intracraneal (al nacimiento) Cordón Umbilical, Tejidos blandos retroperitoneales, Moretones con facilidad, Mucocutáneos, Pos-quirúrgicos, los niños pueden presentar anomalías esqueléticas.
Riesgo de trombosis	Afibrinogenemia: Reportada Disfibrinogenemia: Reportada	En disprotrombinemia debida a mutación g20210a y asociado a un ligero incremento de protrombina circulante, existe un riesgo significantemente mayor a desarrollar enfermedad tromboembolica.	——	——	Episodios trombóticos, especialmente trombosis de venas profundas, pos-tratamiento (3-4% de los pacientes), trombosis espontánea puede ocurrir.	——	Se han reportado casos de infarto de miocardio y trombosis venosa. (idiopáticos o después de la infusión de FXI)	——	Aunque los niveles de las proteínas C/S están disminuidos no existen reportes de trombosis arterial o venosa.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de los THIFFIH graves (12).

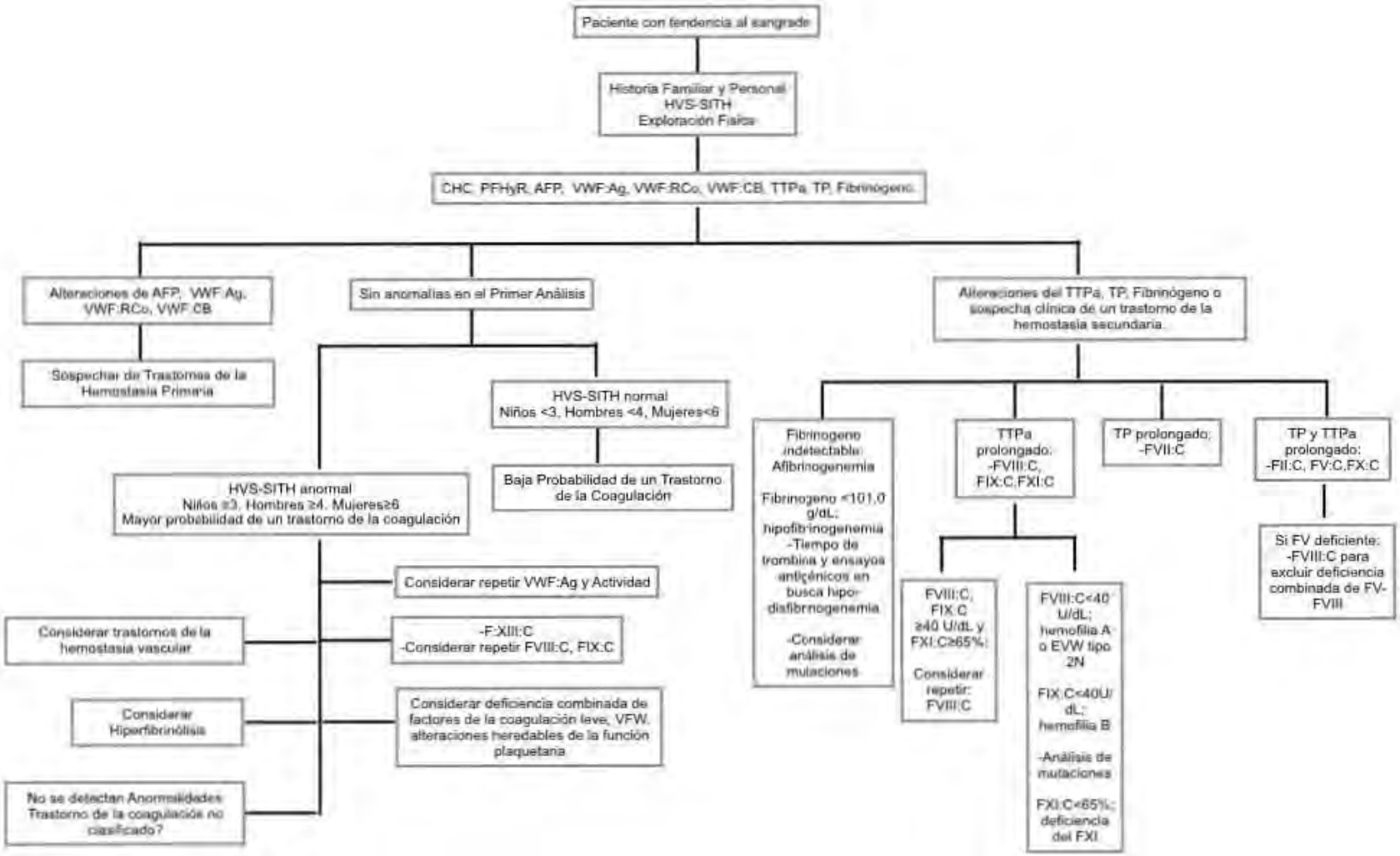
Paciente con tendencia al sangrado
Historia Familiar y Personal
HVS-SITH
Exploración Física
CHC, PFHyR, AFP, VWF:Ag, VWF:RCo, VWF:CB, TTPa, TP, Fibrinógeno
Alteraciones de AFP, VWF:Ag, VWF:RCo, VWF:CB
Sospechar de Trastornos de la Hemostasia Primaria
Sin anomalías en el Primer Análisis
HVS-SITH normal
Niños <3, Hombres <4, Mujeres<6
Baja Probabilidad de un Trastorno de la Coagulación
HVS-SITH anormal
Niños ≥3, Hombres ≥4, Mujeres≥6
Mayor probabilidad de un trastorno de la coagulación
Considerar repetir VWF:Ag y Actividad
Considerar trastornos de la hemostasia vascular
-F:XIII:C
-Considerar repetir FVIII:C, FIX:C
Considerar Hiperfibrinólisis
Considerar deficiencia combinada de factores de la coagulación leve, VFW, alteraciones heredables de la función plaquetaria
No se detectan Anormalidades
Trastorno de la coagulación no clasificado?
Alteraciones del TTPa, TP, Fibrinógeno o sospecha clínica de un trastorno de la hemostasia secundaria
Fibrinogeno indetectable: Afibrinogenemia
Fibrinogeno <101,0 g/dL: hipofibrinogenemia
-Tiempo de trombina y ensayos antigénicos en busca hipo-disfibrinogenemia
-Considerar análisis de mutaciones
TTPa prolongado:
-FVIII:C, FIX:C,FXI:C
FVIII:C, FIX:C ≥40 U/dL y FXI:C≥65%:
Considerar repetir: FVIII:C
FVIII:C<40 U/dL; hemofilia A o EVW tipo 2N
FIX:C<40U/dL: hemofilia B
-Análisis de mutaciones
FXI:C<65%: deficiencia del FXI
TP prolongado:
-FVII:C
TP y TTPa prolongado:
-FII:C, FV:C,FX:C
Si FV deficiente:
-FVIII:C para excluir deficiencia combinada de FV-FVIII

Figura 3. Abordaje diagnóstico para los trastornos de la fase fluida de la hemostasia. Herramientas de valoración de hemorragia (HVH), Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (SITH), biometría hemática completa (CHC), pruebas de funcionamiento hepático y renal (PFHR), análisis de función plaquetaria (AFP), antígeno del FvW (VWF:Ag), cofactor de ristocetina-VWF (VWF:RCo), prueba de unión al colágeno (VWF:CB) (18).

La rareza de estos trastornos ha dificultado el estudio clínico-patológico de la enfermedad además de que su diagnóstico por laboratorio implica grandes retos. Las manifestaciones clínicas de los pacientes varían significativamente entre los diferentes trastornos y entre pacientes aún si están afectados con el mismo desorden. Una comparación entre los síntomas en pacientes con THIFFH se muestra en la Tabla 1 (15-18).

Los individuos heterocigóticos comúnmente no manifiestan tendencia hemorrágica. Las manifestaciones clínicas de THIFFH son generalmente menos graves que las de las hemofilias A y B aunque pueden variar de leves a graves. Una excepción es la deficiencia del FX, el más grave de los THIFFH, ya que puede semejar a la hemofilia A o B. La afibrinogenemia y las deficiencias del FVII y FXIII también asociarse a hemorragia grave o a problemas gíneco-obstétricos. Estas deficiencias también pueden conducir a la aparición temprana de síntomas que amenazan la vida, tales como hemorragias del cordón umbilical y/o del sistema nervioso central las cuales se asocian a una alta morbimortalidad que se puede presentar poco después del nacimiento como en la deficiencia de FVII. Otros síntomas graves, como el hemoperitoneo recurrente durante la ovulación, hemartrosis de extremidades que ponen en peligro y hematomas de tejidos

blandos, se producen con mayor frecuencia en pacientes con deficiencias de FII, FX y FXIII.

Común a todos los THIFFH es la ocurrencia de hemorragia excesiva en caso de procedimientos invasivos como la circuncisión y las extracciones dentales. La hemorragia de la mucosa (en particular epistaxis), es una característica relativamente frecuente mientras que la menorragia también está presente en más de la mitad de las mujeres con THIFFH más graves. La menorragia, el aborto espontáneo y la hemorragia durante el parto vaginal aparecen hasta en el 20% de las mujeres con cualquiera de las deficiencias. Las mujeres con THIFFH requieren atención específica ya que además de las hemorragias comunes, también pueden sufrir hemorragias ginecológicas. Más allá de la menorragia, la mujer afectada tiene un mayor riesgo de quistes ováricos hemorrágicos, endometriosis, hiperplasia endometrial, pólipos y fibromas. El embarazo y el parto son desafíos particulares: abortos involuntarios y hemorragia durante el embarazo y en el postparto se han informado con frecuencia en algunas deficiencias (16,18-20).

Genotipo y fenotipo.

La mayoría de los THIFFH son expresados fenotípicamente por una reducción en las concentraciones plasmáticas de los factores de la fase fluida de la hemostasia medidos mediante ensayos funcionales o inmunoensayos (también llamados deficiencias tipo I). Los defectos cualitativos se caracterizan por una concentración normal o ligeramente disminuidas del antígeno del factor, pero con una actividad funcional muy baja o indetectable (también llamados deficiencias tipo II) son menos frecuentes. Los rasgos

recesivos heredables de los trastornos de la fase fluida de la hemostasia se deben en la mayoría de los casos a mutaciones de los genes que codifican para el factor hemostático correspondiente. Existen algunas excepciones como en el caso de las deficiencias combinadas FV y FVIII, de los factores dependientes de la vitamina K (FII, FVII y FX), los cuales son causados por mutaciones que codifican proteínas involucradas en el transporte intracelular del FV y FVIII y en genes que codifican enzimas involucradas en las modificaciones postraduccionales y en el metabolismo de la vitamina K (18).

Abordaje diagnóstico.

Aunque la mayoría de los trastornos hemorrágicos graves, tales como las hemofilias moderadas a graves, es frecuentemente bien diagnosticada, el diagnóstico de los trastornos hemorrágicos poco frecuentes representa un reto para el clínico ya que alrededor de 20% de la población aparentemente sana ha sufrido algún tipo de hemorragia en su vida. Por esta razón, se debe evitar tanto el sub o el sobre-diagnóstico de estos trastornos. Los pacientes con alteraciones hemorrágicas deben recibir tratamiento apropiado mientras que debe evitarse exponer al individuo sano a complicaciones potenciales por la terapia hemostática. Por lo tanto, es importante valorar al paciente con tendencia hemorrágica con una historia familiar y personal detallada.

En las últimas décadas se han desarrollado herramientas diagnósticas estandarizadas que sistemáticamente valoran las hemorragias y que permiten el diagnóstico de los trastornos de la fase fluida de la hemostasia. Las escalas de hemorragia son cuestionarios que asignan puntajes a cada síntoma hemorrágico y permiten valorar la probabilidad de que el paciente padezca un trastorno de la hemostasia. Existen varios de

estos pero a partir del 2010 la SITH recomienda el uso de su herramienta de valoración de hemorragia (HVH-SIHT) para el diagnóstico de los trastornos hemorrágicos. El HVH-SIHT se ha usado tanto en adultos como en niños y valora 14 síntomas diferentes de hemorragia, del 0 al 4. Los valores anormales para este cuestionario son ≥3 para niños, ≥4 hombres adultos y ≥6 para mujeres adultas (21).

Diagnóstico por laboratorio.

Siempre se requiere una biometría hemática completa, descartar la presencia de alteraciones endocrinas incluyendo enfermedades tiroideas y síndrome de Cushing así como nefro y hepatopatías ya que todas ellas pueden ocasionar un trastorno hemostático adquirido requiriendo una investigación por laboratorio. El abordaje diagnóstico de un paciente en el cual se sospecha que sufre un trastorno hemostático se resume en la Figura 3. Primero deberán realizarse pruebas globales de escrutinio y basado en los resultados obtenidos deberán realizarse pruebas más específicas.

El abordaje inicial para el diagnóstico de los THIFFH comienza a través de pruebas hemostáticas que incluyan al TTPa y el TP. Un TTPa prolongado acompañado de un TP normal sugiere deficiencia del FXII, FXI, FIX o FVIII. Un patrón anormal en el TP con TTPa normal sugiere una deficiencia del FVII mientras que la prolongación de ambas pruebas nos conduce a investigar deficiencias combinadas del FV y FVIII, FX, FV, FII o fibrinógeno. Todas las pruebas de los factores hemostáticos dependen de la formación de fibrina por lo que como punto final se evalúa la deficiencia de fibrinógeno de ahí que, además del TP y del TTPa, es necesario evaluar el tiempo de trombina (TT). Toda prueba hemostática anormal debe seguirse con las pruebas de diluciones y correcciones para

excluir la presencia de un inhibidor. Luego de excluir la presencia del inhibidor se realizan pruebas específicas para identificar la deficiencia de cada factor (22,23).

Deficiencia de fibrinógeno.

Trastorno autosómico recesivo o dominante en el cual existen defectos cuantitativos (afibrinogenemia o hipofibrinogenemia) o cualitativos (disfibrinogenemia) en las cadenas polipeptídicas Aα, Bβ o γ que conforman el fibrinógeno lo cual lleva a una disminución de la funcionalidad del mismo. La hipodisfibrinogenemia describe una deficiencia con defectos tanto cualitativos como cuantitativos. La afibrinogenemia tiene una prevalencia estimada de 1/1,000,000 y no existen estimaciones confiables respecto a la prevalencia de la disfibrinogenemia. La afibrinogenemia es causada por variaciones en los genes FGA, FGB, y FGC, los cuales codifican las cadenas Aα, Bβ o γ, del fibrinógeno respectivamente. La afibrinogenemia se asocia con mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas; la hipofibrinogenemia está ligada generalmente a mutaciones heterocigotas. La disfibrinogenemia se asocia a mutaciones heterocigotas en los genes FGA, FGB, y FGC, las cuales se agrupan en dominios funcionales específicos. La afibrinogenemia y usualmente la hipofibrinogenemia se manifiestan con TP, TTPa y un TT prolongados y una actividad ausente o reducida del fibrinógeno cuantificado por el método de Clauss. Existe una reducción concordante del fibrinógeno antigénico determinado por inmunoensayos, pruebas gravimétricas o mediante la medición del peso del coágulo seco. Los ensayos que miden el fibrinógeno coagulable total son una alternativa que puede asistir al diagnóstico de los subtipos de deficiencias. La disfibrinogenemia puede manifestarse con un TP y/o un TTPa prolongado dependiendo del reactivo de la prueba y la metodología. El TT y el tiempo de reptilasa se encuentran

generalmente prolongados y existe una reducción en la actividad del fibrinógeno por el método de Clauss, típicamente de 0.1 a 0.8 g/l. Debido a que la disfibrinogenemia está asociada con un defecto funcional selectivo en la actividad del fibrinógeno, el fibrinógeno antigénico o el fibrinógeno coagulable total no se encuentran reducidos. No existe asociación entre la actividad del fibrinógeno y el fenotipo clínico, pero algunos genotipos correlacionan con hemorragias o trombosis (17,22-24).

Deficiencia de FII.

Trastorno autosómico recesivo en el cual este factor presenta una actividad reducida ocasionada por defectos cuantitativos (hipoprotrombinemia) o cualitativos (disprotrombinemia) en la proteína. Su prevalencia estimada es 1/2,000,000 y es causada por variaciones del gen FII. Existe una pobre asociación entre el genotipo F2 y el fenotipo clínico. La deficiencia se manifiesta con TP y TTPa prolongados y actividad disminuida por ensayo de una etapa basados en el TP aunque los resultados varían por los reactivos utilizados. El FII antigénico plasmático evaluado por inmunoensayo distingue entre hipo y disprotrombinemia. Las pruebas de hemostáticas de punto final que utilizan veneno de víbora *Echis carinatus* y *Echis taipan* pueden diferenciar algunas variantes de disprotrombinemia. La deficiencia adquirida del FII puede ocurrir en el síndrome de hipoprotrombinemia-anticoagulante lúpico el cual requiere de diluciones séricas para distinguirla de una F2D primaria (17,22,23).

Deficiencia de FV.

Trastorno autosómico recesivo en donde la actividad del FV está reducida por defectos cuantitativos y muy raramente por cualitativos. Su prevalencia es de 1/1,000,000. El FV se sintetiza principalmente en hígado, circula en plasma como una cadena polipeptídica

simple de 330KDa el cual es el procoagulante inactivo. Aunque, la mayor parte del FV está presente en el plasma, casi 20% se encuentra en los gránulos α plaquetarios. El FV es activado por trombina o FXa para formar un cofactor no enzimático que activa al FX (complejo protrombinasa). Su deficiencia se asocia con variaciones en el gen y las mutaciones usualmente anulan la expresión proteica. Existe una correlación pobre entre el genotipo F5 y el fenotipo de la deficiencia. Se manifiesta como un TP y un TTPa prolongado y actividad de FV disminuida por TP. El antígeno del FV evaluado por inmunoensayo es necesario para distinguir entre deficiencia cualitativa o cuantitativa. La presencia de inhibidores del FV se ha descrito luego de usar plasma fresco congelado o después de la exposición al FV bovino presente en la trombina tópica (17,23).

Deficiencia de FVII.

Trastorno autosómico recesivo en el cual existe una actividad disminuida del FVII la cual es causada por defectos cuantitativos o cualitativos de la proteína. La prevalencia mundial es de 1/500,000. Casi 99% del FVII circula como un zimógeno inactivo y 1% como FVIIa el cual se une al FT en los vasos lesionados. El complejo TF-FVIIa genera más FVIIa a partir del FVII y activa tanto al FX y FIX para permitir la generación de trombina en pequeña cantidad durante la fase de iniciación de la fase fluida de a hemostasia. La deficiencia es debida a variaciones raras del gen del FVII. Las alteraciones más comunes ocurren en el promotor, intrón 7 y exón 8 las cuales ocurren en 30% de algunas poblaciones y afectan la actividad basal del FVII. Estas pueden causar variabilidad clínica y de laboratorio pero aisladas no son suficientes para reducir la actividad del FVII a niveles asociados con hemorragia. Su deficiencia se manifiesta con un TP prolongado, TTPa normal y actividad del FVII reducida determinada por TP. La

elección de la tromboplastina puede afectar los resultados del TP y de la actividad del FVI. Se requiere inmunoensayo para medir el FVII antigénico y distinguir entre trastornos cualitativos y cuantitativos (17,23,24).

Deficiencia de FX.

Trastorno autosómico recesivo en el cual hay una actividad reducida del FX por defectos cualitativos o cuantitativos en la proteína. Tiene una prevalencia mundial de 1/1,000,000. El FX se activa en la fase de iniciación por el complejo TF-FVIIa y durante la fase de amplificación por el complejo tenasa. El FXa y su cofactor, el FV, forman el complejo protrombinasa (7). La deficiencia aparece por variaciones en el gen y típicamente se manifiesta con TP y TTPa prolongados y actividad reducida del FX. La cuantificación del antígeno FX mediante inmunoensayo distingue entre defectos cualitativos o cuantitativos. La deficiencia adquirida va de 9 a 14% de los casos con amiloidosis, después de una infección, exposición a fármacos y en cáncer. En los casos raros mediados por inmunidad, la deficiencia adquirida se distingue de la heredada usando estudios de mezcla de TP o TTPa. Sin embargo, en la amiloidosis y en la mayoría de los entornos, la deficiencia adquirida se diferencia clínicamente (17,23).

Deficiencia de FXI.

Puede ser autosómica recesiva o dominante y en la cual hay una actividad reducida del FXI plasmático causada por defectos cualitativos o muy raramente por cuantitativos de la proteína. Se estimado una prevalencia de los defectos autosómicos recesivos de 1/1000,000 y las autosómicas dominantes de 1/30,000 en el mundo. Esto debe tomarse con precaución ya que existen variantes negativas dominantes con fenotipos clínicos y de laboratorio en heterocigotos. La prevalencia es mayor entre judíos y en otras

poblaciones. El FXI circula en la sangre como zimógeno que se activa sobre la superficie plaquetaria por la trombina en la fase de iniciación. El FXI activado aumenta la activación del FIX manteniendo una generación constante de trombina (7). El FXI también permite la generación de trombina después de la formación del coágulo lo que lleva a activar al inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI). La deficiencia es causada por variaciones en el gen (18). En la población judía Askenazi, 1/11 individuos son heterocigotos y 1/450 son homocigotos o heterocigotos compuestos para dos variaciones comunes del gen F11 que reduce la expresión de la proteína FXI. Algunas variaciones son dominantes porque causan la retención intracelular de dímeros del FXI. La deficiencia se manifiesta como prolongación del TTPa y actividad reducida del FXI. La medición antigénica por inmunoensayo es necesaria para distinguir trastornos cualitativos o cuantitativos (17,23). Los inhibidores del FXI después de la terapia de reemplazo del FXI se han descrito en varias series de casos, todos homocigotos para la variación en la Glu 135* en el gen del FXI, la cual es común entre judíos Askenazi. Estos inhibidores pueden elevar el riesgo de hemorragia quirúrgica y reducir la respuesta a la terapia de reemplazo de FXI y pueden detectarse en estudios de mezclas de TTPa y cuantificarse con ensayos Bethesda modificados (15,25-28).

Deficiencia de FXIII.

Trastorno recesivo autosómico en el cual hay una actividad reducida del FXII plasmático causada por defectos cuantitativos o raramente por defectos cuantitativos de la subunidad A del FXIII y menos frecuentemente por defectos cuantitativos de la subunidad B. Tiene una prevalencia mundial de 1/2,000,000. El FXIII circula en el plasma como heterotetrámero constituido por dos subunidades catalíticas A y dos subunidades

acarreadoras B; en plaquetas y monocitos se encuentra como homodímero de la subunidad A. El FXIII se activa por la trombina para generar subunidades A libres activadas las cuales se entrecruzan covalentemente con cadenas de fibrina, aumentando la firmeza del coágulo, y entrecruzan la fibrina con α2-antiplasmina para reducir la fibrinolisis. También contribuye a la reparación de tejidos y a la implantación embriónica. La deficiencia es causada por variaciones en el gen que codifica la subunidad A o en el gen que codifica la subunidad B. Existe una pobre correlación entre los genotipos y el fenotipo. La deficiencia se manifiesta con TP, TTPa y TCT normales pero con una actividad plasmática reducida determinado mediante pruebas de liberación de amonio o incorporación de aminas. El inmunoensayo para ambas subunidades es necesario para diferenciar deficiencias de la subunidad A de la subunidad B y para identificar variantes de deficiencias cualitativas. La detección de actividad baja del FXIII plasmático pero no en lisados plaquetarios sugiere deficiencia de la subunidad B. La prueba de solubilidad del coágulo es sensible sólo a deficiencia grave y no se recomienda como diagnóstica. Esta deficiencia generalmente se puede distinguir de la adquirida clínicamente. La deficiencia adquirida autoinmune se detecta por estudios de mezcla y mostrando la actividad preservada en lisados plaquetarios (17,23,24,29).

JUSTIFICACIÓN.

Aunque la atención hacia las hemofilias A y B ha estado siempre presente desde hace más de un siglo, las demás hemofilias hereditarias también son importante y, con no poca frecuencia, son una causa importante de problemas hemorrágicos sobre todo en el quirófano. Esto se debe a que, generalmente, en la evaluación preoperatoria o clínica, no se hace un buen análisis de los tiempos de coagulación. Aunado a esto, incluso en

hematólogo, no piensa en que pueden existir otras hemofilias además de las tradicionales. Derivada del pobre sistema de investigación que tenemos en nuestro país y como para la mayor parte de los estados patológicos, no tenemos ni idea de que ocurre con estos fenómenos. En México no existe NINGUNA evidencia acerca de los THIFFH. Por lo tanto, aunque en el mundo, aunque existe información muy general y escasa sobre los THIFFH, debe tenerse en cuenta que:

1. Las encuestas globales destinadas a proporcionar datos epidemiológicos sobre los THIFFH no dan una imagen real de la distribución de estos trastornos en el mundo ya que aproximadamente 50% de los datos se refieren a pacientes europeos.
2. Los datos específicos recogidos hasta ahora en los registros nacionales aún no son suficientes para indicar que curso de acción es necesario tomar para mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento de los THIFFH.
3. Los datos no son homogéneos y en gran parte son inadecuadas para cualquier análisis estadístico o para proporcionar pautas diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la prevalencia de los THIFFH en una Clínica de Hemofilia en México?

HIPOTESIS.

Por ser un estudio descriptivo no se requiere de hipótesis.

OBJETIVO.

Conocer la prevalencia de THIFFH en una Clínica de Hemofilia en México.

Objetivos particulares.

1. Seleccionar a los pacientes con sospecha de un trastorno hemostático.

2. Identificar y clasificar a los pacientes con un trastorno hemostático diferente de las hemofilias A y B.

3. Establecer si existen diferencias en la prevalencia de los THIFFH entre hombre y mujeres.

METODOLOGÍA.

Diseño del estudio. Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, para conocer la prevalencia de THIFFH en la Clínica de Hemofilia del HGR CMSN.

Ubicación temporal y espacial. El análisis retrospectivo se hizo de la información con que se cuenta en la UIMTHA y en la Clínica de Hemofilia del HGR CMSN desde el 1 de enero de 2008 hasta el día 30 de junio de 2017 (10 años).

Selección de la muestra.

Tamaño. Se incluyeron a todos los pacientes que fueron enviados a la UIMTHA en el periodo de estudio para ser estudiados por la presencia de alteraciones en las pruebas de coagulación (TP, TTPa y cuenta de plaquetas).

Grupo de estudio. Pacientes de cualquier edad y de ambos sexos que presentaron alteraciones en las pruebas de coagulación en el periodo de estudio antes mencionado.

Criterios de selección de la muestra.

Criterios de inclusión. Hombres o mujeres de cualquier edad y de ambos sexos y que fueron estudiados en el periodo antes mencionado por haber presentado alteraciones en las pruebas de coagulación.

Criterios de no inclusión. Pacientes con hepatopatía o nefropatía o bajo tratamiento antitrombótico de cualquier tipo. Pacientes de los cuales no pudo recabar la información necesaria de su expediente. Pacientes en los cuales se encontraron elementos para descartar coagulopatías adquiridas. Pacientes en los cuales las muestras de estudio no fueron de calidad óptima.

Criterios de exclusión.

Mujeres embarazadas. Pacientes con información incompleta. Pacientes en los que no se haya terminado el proceso de estudio.

Descripción de variables.

Independiente. Concentración plasmática de un factor hemostático. Sexo del paciente.

Dependientes.

a. Diagnóstico definitivo del THIFFH. b. Cuadro clínico hemorrágico del paciente.

De confusión.

Ninguna.

Definición operacional de las variables.

a. Concentración plasmática de un factor hemostático. Disminución de la concentración en plasma de alguno de los factores hemostáticos que se requieren para la formación de fibrina. Evaluado en una escala cuantitativa ordinal: % de actividad del factor hemostático en comparación con una mezcla de plasma de donadores.

b. Sexo del paciente. Estado biológico determinado genéticamente y dependiente de la presencia de cromosomas XX o XY. Evaluado en una escala categórica: hombre, mujer.
c. Diagnóstico definitivo del THIFFH. Nombre de la hemofilia que depende de la presencia de una concentración baja de un factor hemostático específico. Evaluado en una escala categórica: deficiencia de los factores II, V, VII, VIII, IX, X, XI o XII.
d. Cuadro clínico hemorrágico del paciente. Conjunto de signos y síntomas relacionados con hemorragia que se encuentran presentes en cada paciente. Cada signo o síntoma será evaluado en una escala cualitativa nominal de acuerdo a su presencia en el enfermo: si, no.

Tamaño de la muestra. Este fue un estudio de incorporación por conveniencia. Se incluyeron a todos los pacientes estudiados en la UIMTHA en el lapso comprendido anteriormente.

Procedimiento. Se analizaron los resultados de todos los pacientes estudiados en los últimos 17 meses por alteraciones en las plaquetas o en los tiempos de coagulación. Del expediente de cada paciente se obtuvieron sus datos generales: edad, sexo, antecedentes heredofamiliares y personales de hemorragia, cuadro clínico e indicación para ser estudiado. A todos los pacientes se les hizo siempre una biometría hemática para tener la cuenta de plaquetas, el TP, el TTPa y, ocasionalmente un tiempo de trombina (TT) mediante las técnicas coagulométricas ampliamente evaluadas, aceptadas y realizadas en el mundo. En algunos casos se hizo una prueba de solubilidad del coágulo con la técnica descrita para establecer la deficiencia de FXIII. A los pacientes que tuvieron alteraciones en las pruebas y que no tuvieron ninguna evidencia de ser portadores de un fenómeno patológico adquirido asociado, se procedió a realizar, cuando así lo requerían,

la cuantificación del fibrinógeno por técnica de Clauss o la dosificación de los factores mediante técnicas coagulométricas perfectamente estandarizadas y aceptadas en la literatura y en la práctica clínica habitual: FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI y FXII.

Análisis estadístico. Para describir las características generales de los grupos se empleó estadística descriptiva. Para saber si existían diferencias entre las prevalencias de los diferentes THIFFH en nuestra población entre hombres y mujeres se empleó una prueba de T de student. Los resultados fueron significativos si $p<0.05$.

Consideraciones éticas. Este es un estudio de riesgo mínimo ya que sólo requirió análisis de los datos del expediente clínico y resultados de laboratorio con que ya se cuenta en la UIMTHA. Sin embargo, el proyecto fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud del HGR CMSN siguiendo las normas tanto nacionales como internacionales para investigación clínica y aplicada en humanos: Ley de General de Salud, artículos 20, 100, 103 y pertinentes; declaración de Helsinki revisada, código de Nuremberg.

RESULTADOS.

Durante los casi 10 años del periodo de estudio, se estudiaron un total de 706 pacientes en la Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis del IMSS los cuales tenían como diagnóstico de envío una probable alteración de la fase fluida de la hemostasia. De esta muestra se descartaron 108 pacientes por diferentes razones: insuficiencia hepática, historia de enfermedades autoinmunes con presencia de un inhibidor de la fase fluida de la hemostasia, uso de algún tipo de anticoagulante, insuficiencia renal grave, cáncer y embarazo. Debido a estas razones, la muestra se redujo a 598 pacientes de los cuales, 51 fueron eliminados debido a cuestiones técnicas: mala calidad de las muestras, contaminación de las mismas, muestreo fuera de la

menstruación (en el caso de mujeres en edad fértil). Al final, el análisis se realizó en 547 cuyas características generales se muestran en la Tabla 2.

Como se puede apreciar en esta tabla, prácticamente no existieron diferencias en las variables analizadas entre mujeres y hombres. La única diferencia significativa fue en relación a la frecuencia de hemartrosis la cual fue mayor para los hombres. Las demás manifestaciones hemorrágicas excepto, por supuesto, las propias de la mujer, fueron iguales entre amos grupos. Cabe subrayar la edad al diagnóstico y la edad al inicio de los síntomas en ambos grupos ya que, en ambos casos, son bajas en relación a la población general. Esto no es de extrañar si se considera que se trata de poblaciones con problemas hereditarios de la fase fluida de la hemostasia.

Como puede apreciarse también, el porcentaje de diagnósticos clínicos previos fue mayor en los hombres, sin embargo, la confirmación de tales diagnósticos fue similar entre ambos grupos. Por otra parte, aunque un porcentaje cercano al 27% de los pacientes llegaron a la unidad con un diagnóstico por laboratorio, este diagnóstico se confirmó en un porcentaje muy bajo de los mismos casos. Para finalizar, baste mencionar que un porcentaje importante de los paciente no tenían manifestaciones clínicas (alrededor del 17.5% de todos los casos) y que casi el 10% no tenía historia familiar de hemorragia. En los casos sin manifestaciones clínicas aparentes, la gran mayoría (94%) la sospecha de una alteración ocurrió luego de realizar estudios generales con fines preoperatorios o de estudio general.

Tabla 2. Características generales de los pacientes.

	Hombres (n = 266)	Mujeres (n = 281)	P
Edad (años) (mediana, rangos)	34.5 (1-66)	38.5 (2-71)	NS
Edad al inicio de los síntomas hemorrágicos (mediana, rangos)	19.5 (1-54)	22.5 (1-60)	NS
Síntomas hemorrágicos (n, %)	219 (82.3)	230 (81.8)	
Hiperpolimenorrea	0	74 (32)	NA
Equimosis	64 (29)	64 (28)	NS
Epistasis	68 (31)	58 (25)	NS
Petequias	83 (38)	90 (39)	NS
Hemorrágica asociada a cirugía	46 (17)	41 (15)	NS
Hemorragia por procedimiento dental	18 (8)	26 (11)	NS
Hematrosis	13 (6)	5 (2)	0.045
Hematomas musculares	13 (3)	5 (2)	NS
Hemorragia con traumatismo mínimo	107 (49)	97 (42)	NS
Otros	11 (5)	14 (6)	NS
Hemorragia posparto	0	16 (7)	NA
Gingivorragia	31 (14)	39 (17)	NS
Hematuria	13 (3)	12 (5)	NS
Hemorragia gastrointestinal	11 (5)	7 (3)	NS
Ninguno	47 (17.7)	51 (18.2)	NS
Historia familiar de hemorragia (n, %)	20 (9)	28 (12)	NS
Diagnóstico en familiar directo (n, %)	4 (2)	7 (3)	NS
Diagnóstico clínico previo (n, %)	70 (32)	48 (21)	0.03
Diagnóstico clínico previo confirmado (n, %)	37 (17)	46 (20)	NS
Diagnóstico por laboratorio previo (n, %)	35 (16)	44 (19)	NS
Diagnóstico por laboratorio previo confirmado (n, %)	26 (12)	35 (15)	NS

La Tabla 3 muestra los resultados de las pruebas realizadas y los diagnósticos finales de los enfermos. Se puede apreciar que la Enfermedad de von Willebrand fue el diagnóstico más frecuentemente encontrado en esta revisión. Asimismo, se puede observar que la frecuencia de este padecimiento fue significativamente mayor en las mujeres vs. hombres. La frecuencia de la deficiencia de FVIII no fue, para nuestra sorpresa, significativamente mayor en el género masculino. Este hallazgo se debió a que se encontraron un número inesperado de mujeres con hemofilia A leve (antes erróneamente diagnosticadas como "portadoras"). En relación a la deficiencia de FIX, no fue posible hacer ningún análisis ya que no encontramos mujeres con este tipo de deficiencia. Por lo demás, como puede apreciarse en la Tabla 3, la frecuencia de los demás diagnósticos de hemofilia fue similar en ambos grupos. Debe hacerse notar que, excepto en un paciente con hemofilia A, las deficiencias descritas en este trabajo fueron siempre moderadas (en un porcentaje menor) y leves (la gran mayoría de los pacientes). Es menester recalcar que en un porcentaje de pacientes cercano al 10% de la muestra total, no se pudo hacer diagnóstico alguno a pesar de que se hicieron todas las pruebas disponibles.

Tabla 3. Características generales de los pacientes.

	Hombres (n = 266)	Mujeres (n = 281)	P
Prueba prolongada (n, %)			
TTPa	199 (74.8)	204 (75.6)	NS
TP	24 (9.0)	21 (7.5)	
TTPa + TP	43 (16.1)	56 (19.9)	NS
Anemia	77 (29)	(28)	NS
Trombocitopenia	19 (7)	(10)	NS
Diagnósticos por laboratorio (n, %)*			
Deficiencia de fibrinógeno	1 (0.4)	0 (0)	NS
Deficiencia de factor II	10 (3.7)	7 (2.5)	NS
Deficiencia de factor V	14 (5.3)	10 (3.6)	NS
Deficiencia de factor VII	23 (8.6)	18 (6.4)	NS
Deficiencia de factor VIII	6 (2.2)	3 (1.1)	NS
Deficiencia de factor IX	2 (0.8)	0 (0)	NA
Deficiencia de factor X	30 (11.3)	32 (11.4)	NS
Deficiencia de factor XI	10 (3.7)	12 (4.3)	NS
Deficiencia de factor XII	44 (16.5)	51 (18.1)	0.05
Deficiencia de factor XIII	1 (0.4)	0 (0)	NS
Enfermedad de von Willebrand	102 (38.3)	121 (43.1)	0.05
Sin diagnóstico	24 (9.0)	30 (10.7)	NS

*: en todos los casos, las deficiencias encontradas fueron leves o moderadas. Sólo en un paciente se hizo el diagnóstico de hemofilia A grave.

DISCUSIÓN.

En el ámbito hematológico, no es infrecuente que se piense que el término hemofilia se refiera exclusivamente a las deficiencias de los factores VIII (hemofilia A) y IX (hemofilia B. Asimismo, es común considerar que la gravedad de estos pacientes está dad exclusivamente por la concentración de cada uno de estos dos factores. Hoy sabemos que esto no es así y que, en gran medida, esta percepción limitada del término hemofilia hereditaria está determinada por los intereses de las casas comerciales que se dedican a la producción de los factores VIII y IX. Más aún, en muchos casos, la concentración hereditaria del factor (genotipo), no determina la gravedad del estado hemorrágico del paciente (fenotipo). Hoy sabemos que existen varias razones para este divorcio el cual es cada vez más frecuentemente observado.

Por primera vez en México, hemos tratado de analizar en una serie grande de pacientes con trastornos hemorrágicos, la frecuencia de las hemofilias heredadas denominadas hasta ahora “raras”. Como se puede apreciar en los resultados, estas hemofilias distan mucho de ser “raras” cuando se compara con las dos hemofilias tradicionalmente consideradas como las más importantes. Por mucho, la Enfermedad de von Willebrand representa el trastorno hemofílico heredado más frecuente y, desgraciadamente, poca atención se ha puesto a esta enfermedad en nuestro país. Además de la pobre percepción de la importancia que se tiene de esta enfermedad, sobre todo en las generaciones de hematólogos más viejas, debe mencionarse que el diagnóstico de la enfermedad es complicado y costoso, por lo tanto, poco accesible. Sin embrago, es un

hecho que se trata de un problema de salud importante que debe atenderse de inmediato en México.

Si se observan con detenimiento los resultados, la gran mayoría de estos pacientes descritos, tienen un fenotipo denominado leve o moderado. Este concepto es muy aplicable a las hemofilias A y B tanto que, durante años, la clasificación ha sido ampliamente utilizada en México y en el mundo ya que predice con mucha sensibilidad y especificidad la evolución clínica del paciente en base a la concentración del factor deficiente: leve >5%, moderada entre 1-5% y grave <1%. Sin embargo, hasta donde sabemos, esta clasificación nunca ha sido evaluada ni estandarizada para las demás deficiencias de los factores hemostáticos. Siendo así, para las demás deficiencias hereditarias de los factores hemostáticos, clasificarlas como leves, moderadas o graves es un tanto arbitrario. Más aún, es un hecho que esta clasificación es completamente inútil para la Enfermedad de von Willebrand en la cual, claramente, existe una completa disparidad entre las concentraciones plasmáticas del factor en cuestión y el fenotipo hemorrágico de los enfermos, aunque también debe mencionarse que la fisiopatología de la hemorragia asociada a esta enfermedad es completamente diferente a las demás.

¿Porque son importantes las consideraciones previas? Básicamente porque en esta serie de casos, excepto un paciente con hemofilia A grave, en todos los demás casos, las deficiencias fueron mayormente leves y algunas moderadas. Pudiera criticarse o ponerse en duda la importancia de los resultados que se muestran sin embargo, deben tomarse en cuenta varios puntos importantes. En primer lugar, como se aprecia en la Tabla 2, la gran mayoría de estos enfermos tenían síndromes hemorragíparos de larga evolución,

algunos de ellos francamente importantes tanto que, como se aprecia en la Tabla 3, un buen porcentaje tenían anemia en el momento del estudio. En segundo lugar y de manera muy importante, 16% de todos los enfermos tenían antecedente de algún tipo de hemorragia transoperatoria o postquirúrgica. Este dato es muy importante porque la traducción de este dato es que la evaluación hemostática de los pacientes no fue la adecuada. No olvidar que estamos hablando de pacientes con deficiencias hereditarias en los cuales dicha deficiencia estaba presente desde el momento de su nacimiento a diferencia de las alteraciones adquiridas (fundamentalmente inhibidores hemostáticos) las cuales pueden aparecer en cualquier momento en la vida de un sujeto. Aunque ni en los países desarrollados existe una manera 100% confiable para hacer el análisis hemostático de un paciente, es evidente que en nuestro país estas deficiencias están siendo obviadas siendo podría especularse que este tipo de errores ocurre con mucha más frecuencia de lo esperado. Cuando un paciente con una hemofilia leve pero no diagnosticada es sometido a un procedimiento quirúrgico, las consecuencias pueden ser graves o incluso mortales (tal como ocurrió en algunos pacientes de esta muestra). Además de las implicaciones éticas y de salud de este tipo de problemas de diagnóstico imprimen, no debe obviarse los costos económicos que implican las hemorragias quirúrgicas las cuales, desgraciadamente debían ser evitables en un porcentaje importante de los casos.

Por lo antes expuesto, es necesario que no sólo se alerte al hematólogo acerca de estos problemas sino en general al médico de cualquier especialidad o nivel de atención ya que todos encaran, tarde o temprano, los problemas hemostáticos. Por supuesto, la sospecha diagnóstica debe ir siempre confirmada por medio de un diagnóstico de laboratorio

certero. Por lo tanto, además del aumento de la conciencia médica acerca de estos problemas, también es críticamente necesario que se dote al laboratorio clínico de las herramientas diagnósticas adecuadas. Esto, desgraciadamente, no ocurre en la mayoría de los hospitales públicos en México.

CONCLUSIÓN.

En base a los resultados descritos en este estudio, es factible sugerir que el término ampliamente utilizado “hemofilias heredadas raras” sea obsoleto. De hecho, se trata de deficiencias mucho más frecuentes que las hemofilias A o B aunque su connotación no sea el de “graves”. La trascendencia de estos fenómenos parece importante en nuestro país por lo cual debe alertarse aún más al médico acerca de su existencia e impacto pero también al laboratorio clínico para que esté preparado, al menos con las pruebas hemostáticas básicas para objetivar el diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA.

1. García-Chávez J, Carrillo-Esper R, Majluf-Cruz A. Fisiología del sistema de coagulación. Gac Med Mex 2007;143:7-9.

2. Riddel JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP. Theories of Blood Coagulation. J Pediatr Oncol Nurs 2007;24:123-131.

3. Gale AJ. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. Toxic Pathol 2011;39:273-280.

4. Davie EW. A brief historical review of the waterfall/cascade of blood coagulation. J Biol Chem 2003;278:50819-50832.

5. Hoffman, M. A cell-based coagulation model of and the role of factor VIIa. Blood Rev 2003;17(Suppl 1):S1-S5.

6. Sucker C, Zotz RB. The cell-based coagulation model. In: Marcucci CE, Schoettker P, editors. Perioperative hemostasis Coagulation for Anesthesiologists. Springer-Verlag; Heidelberg: 2015. pp. 3–11

7. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang JY, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. Haemophilia 1998;4:331-334.

8. Bahuleyan B. Hemostasis: cell based theory. J Phys Pharm Adv 2015;5:1-6.

9. Smith S. The cell-based model of coagulation. J Vet Emerg Crit Care. 2009;19:3-10.

10. He R, Chen D, He S. Factor XI: Hemostasis, thrombosis, and antithrombosis. Thromb Res 2012;129:541-550.

11. Gailani D, Gruber A. Factor XI as a Therapeutic Target. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016;36:1316-1322.

12. Palla, R., Peyvandi F. Rare bleeding disorders: Diagnosis and management. Blood. 2015;125:2052-2061.

13. Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, de Moerloose P. Rare bleeding disorders. Haemophilia 2012;18:148-153.

14. Peyvandi F, Menegatti M, Palla R. Rare bleeding disorders: Worldwide efforts for classification, diagnosis, and management. Semin Thromb Hemost 2013;39:579-584.

15. James P, Salomon O, Mikovic D, Peyvandi F. Rare bleeding disorders - bleeding assessment tools, laboratory aspects and phenotype and therapy of FXI deficiency. Haemophilia 2014;20:71-75.

16. Peyvandi F, Spreafico M. National and international registries of rare bleeding disorders.

Blood Transfusion . 2008;6(Suppl2):s45-s48

17. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014 Nov;167(3):304–326.

18. Boender, J., Kruip, M. J. H. A. & Leebeek, F. W. G. A diagnostic approach to mild bleeding

disorders. J Thromb Haemost 2016 Aug;14(8):1507-16

19. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. Thromb Res 2004;114:409-414.

20. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and

reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997;73(1):31–36.

21. Rodeghiero F., Castaman G. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: An international, multicenter study. J. Thromb. Haemost. 2005;3:2619–3626

22. Bolton-Maggs PHB. The rare inherited coagulation disorders. Pediatr Blood Cancer 2012;60:S37-S40.

23. Kitchen S, McCraw A. Diagnosis of Haemophilia and other Bleeding disorders, A laboratory manual. The World Federation of Hemophilia Laboratory Sciences Committee 2010; 05-105.

24. de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. Haemophilia 2016;22:61-65.

25. Santoro R, Prejanò S, Iannaccaro P. Factor XI deficiency. Blood Coag Fibrinol 2011:22:431-435.

26. Bolton-Maggs, P. H. B. Factor XI deficiency - Resolving the enigma? American Society of Hematology Educational Program 2009;97-105.

27. Gailani D, Gruber A. Factor XI as a therapeutic target. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016;36:1316-1322.

28. Bauduer F., de Raucourt E. Factor XI replacement for inherited factor XI deficiency in routine clinical practice: Results of the HEMOLEVEN prospective 3-year postmarketing study. Haemophilia. 2015;21:481–489.

29. Dorgalaleh A, Tabibian S, Hosseini S, Shamsizadeh M. Guidelines for laboratory diagnosis of factor XIII deficiency. Blood Coag Fibrinol 2016;27:361-364.