



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
“DR. SILVESTRE FRENK FREUND”

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**PROTOCOLO DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN:**

**HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

“Análisis de las deficiencias congénitas de los factores de la coagulación II, V, VII, X, XI, XII, XIII y Fibrinógeno, su frecuencia y características clínicas”

**PRESENTA**

Dr. Adrián Santa Cruz Guillén

**ASESOR DE TESIS**

Dr. Benito Alejandro Bautista Martínez

**ASESOR METODOLÓGICO**

Dr. Mario Enrique Rendón Macías

Ciudad de México, Febrero del 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

---

**Dr. Jorge Alfonso Martín Trejo**

Profesor titular del curso de Hematología Pediátrica

---

**Dra. Julia Rocío Herrera Márquez**

Jefatura de la división de investigación en salud

---

**Dra. Karina Anastacia Solís Labastida**

Sinodal y profesor adjunto del curso

---

**Dr. Benito Alejandro Bautista Martínez**

Asesor de tesis

---

**Dr. Adrián Santa Cruz Guillén**

Residente de segundo año de Hematología Pediátrica

## **AGRADECIMIENTOS**

No podría comenzar de otra forma que agradeciendo a Dios por ponerme en el camino de la medicina, la profesión más hermosa del mundo. Por poner en este largo camino de mi formación a los mejores y más disciplinados maestros, que tan solo con su ejemplo han sacado lo mejor de mí a cada paso de esta carrera.

A mi familia y en particular a mis padres les agradezco su apoyo incondicional en cada uno de mis éxitos, de mis fracasos y de mis logros. Por apoyarme en mis decisiones para crecer en el ámbito profesional, aun cuando esto ha implicado alejarme de ellos. Un reconocimiento especial a mi abue Nena, quien sin lugar a dudas, desde el cielo sonrío feliz de que por fin he logrado concluir esta bonita enmienda de Dios; a ella le dedico cada uno de mis días de estudio, pues por la sonrisa y el bienestar de mis pacientitos, sé que perdonará cada minuto que pase lejos de su lado.

A mis compañeros, en quienes no solo he encontrado el apoyo en mi desarrollo como médico, sino que he formado firmes lazos de amistad que sé que perdurarán con el tiempo.

Un agradecimiento especial a Aline y Roberto, esos grandes ángeles que Dios puso en mi camino, cuya valiosa presencia ha hecho brillar mi vida en todo su esplendor, como nunca antes lo imagine posible.

Por último, a todos y cada uno de mis pequeños pacientes, la máxima expresión de la pureza y la inocencia, que en cada una de sus sonrisas de agradecimiento, me enseñan más de lo que podrían hacer muchos años más de estudio.

## INDICE

Resumen.....	5
Marco teórico.....	8
Antecedentes.....	25
Objetivos.....	29
Justificación.....	30
Material y métodos.....	31
Variables de estudio.....	34
Análisis estadístico.....	35
Aspectos éticos.....	36
Resultados.....	37
Discusión.....	41
Conclusiones.....	45
Cronograma de actividades.....	46
Referencias.....	47
Anexos.....	52

## **RESUMEN**

Título: Análisis de las deficiencias congénitas de los factores de la coagulación II, V, VII, X, XI, XII, XIII y Fibrinógeno, su frecuencia y características clínicas.

Introducción: De las deficiencias hereditarias de las proteínas de la coagulación, las Hemofilias A, B y la enfermedad de von Willebrand son las más frecuentes. Sin embargo, se han descrito deficiencias o anomalías en los demás factores de coagulación. Su prevalencia en términos generales se reporta entre 1 caso en 500,000 a 1 en 2, 000,000 de habitantes a nivel mundial, aunque difiere en cada país y en relación al factor que sea estudiado; el comportamiento clínico y la tendencia al sangrado de cada deficiencia de factor es distinta, por lo que es fundamental el estudio individual de las alteraciones en cada uno de los factores de coagulación, pues su pronóstico y tratamiento también serán distintos (1) (2).

Objetivo general: Determinar la frecuencia de las deficiencias de factores de coagulación englobados dentro de los trastornos poco comunes de la coagulación, mediante la identificación de disminución del nivel de actividad hemostática considerado normal en mínimo dos determinaciones consecutivas, en pacientes atendidos por motivo de alteración en las pruebas iniciales de coagulación, relacionado o no con manifestaciones de sangrado, en el servicio de Hematología Pediátrica, de la U.M.A.E Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2017.

### Objetivos específicos:

1. Analizar el comportamiento clínico de los casos encontrados, en manifestaciones de sangrado con respecto al nivel de actividad de los factores deficientes.
2. Clasificar los casos que presentaron alteración en las pruebas iniciales de coagulación y diferenciarlos de aquellos que se encontraron asociados a:
  - a) Defectos intrínsecos en la síntesis de factores de coagulación.
  - b) La presencia de proteínas inhibidoras de coagulación
  - c) Defectos en procesos pre-analíticos de las pruebas de coagulación.

Material y Métodos: Estudio observacional y retrospectivo. Se incluyeron pacientes atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI por alteración en las pruebas iniciales de coagulación, en quienes se haya diagnosticado deficiencia congénita de factores de coagulación diferentes al VIII, IX y FvW en un periodo comprendido entre Enero del 2010 y Diciembre del 2017. Para determinar la frecuencia de estas enfermedades se buscó el número de pacientes atendidos durante el periodo de estudio por pruebas de coagulación alteradas en registro diario de consulta externa, interconsultas y hospitalización, donde se revisó el nombre de los pacientes y se estableció la fecha de la primera consulta para evitar casos repetidos.

### Resultados:

1. Un total de 189 pacientes fueron atendidos por sospecha de coagulopatía por pruebas iniciales de coagulación alteradas, de los cuales en 44 pacientes se

identificó una deficiencia de las proteínas de la coagulación. Los casos positivos con diagnóstico de deficiencia primaria de las proteínas de la coagulación diferentes al factor VIII, IX y FvW fueron 44 pacientes de los 189 estudiados, por lo que se estima una frecuencia de 23.2%, siendo por orden de frecuencia el Factor XII (65.9%), Factor VII (20.4%), Factor XI (11.3%), Factor X (2.2%).

- a. El género más frecuentemente afectado es el masculino, siendo en los tres factores más frecuente.
  - b. El periodo de edad más común se encontró entre los 6 y 14 años.
  - c. La causa más común de la detección de estos pacientes, que representó el motivo de envío a la consulta de Hematología fue el hallazgo de pruebas de coagulación basales prolongadas, siendo el TTPa el más frecuentemente alterado.
2. Las manifestaciones hemorrágicas (constituidas en orden de frecuencia por epistaxis, polimenorrea, hematuria y hemorragia de SNC), que se presentaron en los pacientes con deficiencia probada fueron en solo 29%, la mayoría con presentación leve.

### Conclusion:

Los trastornos poco comunes de la coagulación se presentaron con una frecuencia de 23.2% en un hospital de tercer nivel como centro de referencia; para estimar su prevalencia se requieren estudios de base poblacional, sin embargo es posible destacar su baja frecuencia y que en su mayoría los pacientes son identificados por el hallazgo de pruebas iniciales de coagulación alteradas, ya que lo más común en su presentación es la ausencia de sangrados.

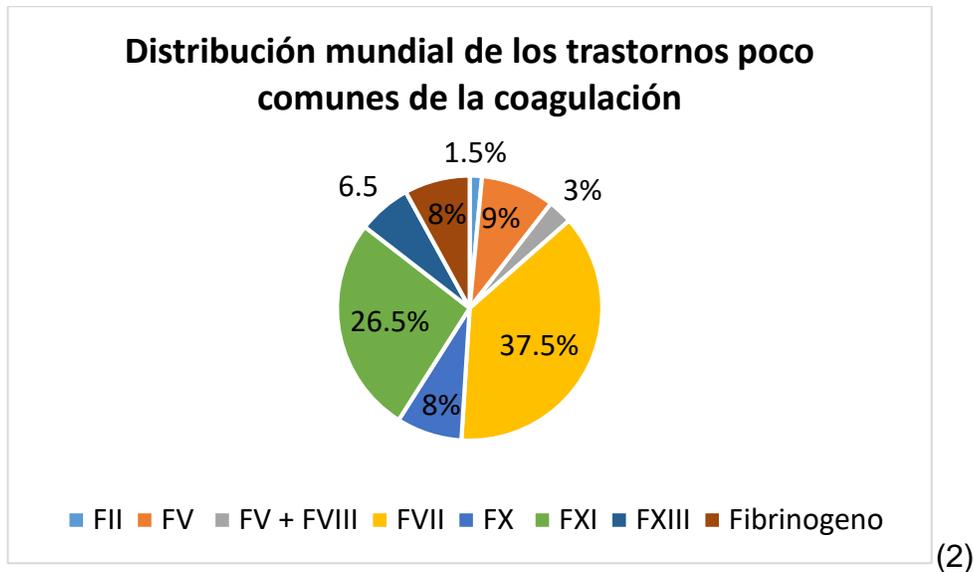
## **MARCO TEÓRICO:**

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

Sin embargo existen trastornos poco comunes de la coagulación, incluyendo las deficiencias de los factores de coagulación fibrinógeno, factor (F) II, FV, FV y FVIII, FVII, FX, FXI, FXIII y deficiencias congénitas combinadas de factores vitamina K dependientes, las cuales son condiciones transmitidas con un patrón autosómico recesivo en su gran mayoría aunque algunos casos de deficiencia de FXI y disfibrinogenemia son de transmisión autosómica dominante. Estas enfermedades son reportadas en la mayoría de las poblaciones, con un patrón homocigoto o doble heterocigoto con una tasa de incidencia que varía entre 1 en 500,000 en el caso de la deficiencia de FVII y hasta 1 a 2 en 3, 000,000 para la deficiencia de FXIII. Las frecuencias relativas varían entre las poblaciones, siendo mayor donde los matrimonios consanguíneos o la endogamia son comunes, con un incremento en la frecuencia de mutaciones génicas específicas (2).

Se cuenta con el reporte de datos epidemiológicos obtenidos de dos grandes ensayos clínicos multicéntricos conducidos por la Federación Mundial de Hemofilia, y otro por la Red Europea de Trastornos Poco Comunes de Coagulación, en los cuales se confirmó que las deficiencias más prevalentes corresponden a los factores VII y XI, representando 39% y 26%, respectivamente, seguido de las deficiencias de Fibrinógeno, FV y FX con una prevalencia de 8-9%, FXIII de 6%, y la deficiencia

combinada de FV y FVIII de un 3%. El menos prevalente fue el FII con un aproximado de 1%. (2) (3)



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

Para fines de su estudio se ha utilizado el sistema de clasificación de la gravedad establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como se describe de la siguiente manera: (4)

<b>Clasificación de la gravedad del sangrado de acuerdo a la OMS</b>	
<b>Gravedad clínica</b>	<b>Definición</b>
Asintomático	Sin episodios de sangrado documentados
Sangrado grado I	Sangrado que ocurrió después de un trauma o ingesta de fármacos (fármacos antiplaquetarios o terapia anticoagulante)
Sangrado grado II	Sangrado menor espontáneo: hematomas, equimosis, heridas pequeñas, sangrado de cavidad oral, epistaxis y menorragia
Sangrado grado III	Sangrado mayor espontáneo: Hematomas intramuscular que requirieron hospitalización, hemartrosis, sangrado de sistema nervioso central, gastrointestinal y de cordón umbilical.

(4).

Manifestaciones clínicas.

Los síntomas clínicos entre los pacientes con trastornos poco comunes de la coagulación varían significativamente entre los distintos trastornos y entre cada paciente, aún cuando presenten la misma deficiencia. Comúnmente los pacientes heterocigotos para la deficiencia no manifiestan tendencia al sangrado. El sangrado

mucocutáneo y sangrado asociado a procedimientos quirúrgicos han sido las manifestaciones más frecuentes con un reporte de hasta un 20% de los pacientes, mientras que hematomas y hemartrosis postraumática son muy raramente reportados en las deficiencias de FVII y FX. Las mujeres con trastornos poco comunes de la coagulación, merecen una atención y cuidado especial, dado el riesgo aumentado de presentar sangrados específicos, entre ellos, la menorragia, el aborto espontáneo y el sangrado durante el parto han sido reportados en aproximadamente un 20% de todas las mujeres con algún trastorno poco común de la coagulación, además de estos, sangrados ginecológicos, que se pueden encontrar asociados a quistes ováricos hemorrágicos, endometriosis, hiperplasia endometrial, pólipos y fibromas, además de que el propio embarazo y el parto representan un particular reto diagnóstico y terapéutico, impactando de forma significativa en la calidad de vida de estas pacientes. (2, 5 - 8).

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

Es importante dar una mención especial a los pacientes con deficiencia de Factor XI, ya que a diferencia de otras deficiencias de factores de la coagulación, la deficiencia de FXI rara vez se presenta con sangrado espontáneo, en su lugar, suele encontrarse secundario a trauma o cirugía; esta situación, sumada a la falta de correlación entre la

severidad clínica y los niveles plasmáticos de FXI, así como el riesgo de trombosis asociado al reemplazo terapéutico hacen particularmente difícil el tratamiento de estos pacientes. (6)

Diagnostico por laboratorio:

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

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

Una vez hecha la detección en la alteración en las pruebas generales de coagulación, la conducta a seguir es realizar estudios de dilución y corrección para excluir la

presencia de proteínas inhibidoras. Cuando se detecta que en las pruebas de corrección con plasma control se obtiene acortamiento en la prueba, se realiza la determinación específica de factores de coagulación para identificar la deficiencia. Es esencial la realización de estudios antigénicos contra factores de coagulación específicamente para las deficiencias cuantitativas de fibrinógeno y protrombina, para clasificar y tratar de forma apropiada a estos pacientes con disfibrogenemia o disprotrombinemia, ambos asociados con un riesgo trombotico incrementado. En el caso específico de la deficiencia del factor XIII, las pruebas basales de coagulación TP, TTPa, fibrinógeno, cuenta plaquetaria y tiempo de sangrado son normales, y su única forma de detección es mediante la determinación específica de la actividad del factor. Esta determinación cuantitativa se debe realizar mediante la liberación de amonio durante una reacción de transglutaminasa o incorporación de aminos radioactivas a proteínas, en donde se requiere de plasma libre de amonio independiente del generado por FXIIIa que podría llevar a resultados incorrectos en el rango de deficiencia del factor (<5-10%). Una vez detectada la actividad disminuida del FXIII, se determina el subtipo de factor deficiente (FXIII-A o FXIII-B), mediante estudios inmunológicos, para asegurar una clasificación y tratamiento apropiados. Existen además, pruebas disponibles de solubilidad del coagulo incrementada con uso de dilución en ácido acético o monocloroacético, sin embargo no es una prueba cuantitativa o estandarizada y solo detecta niveles mayores al 5%, lo que resulta en una subestimación del diagnóstico. (2,9)

Existen pruebas diseñadas para evaluar la capacidad global hemostática (prueba de generación de trombina y tromboelastografía) que pueden proveer una evaluación más

precisa de la hemostasis *in vivo*, y la respuesta al tratamiento, y es posible que tengan una mejor utilidad en la predicción fenotípica del tipo de deficiencia, en la medida en que cuentan con una evaluación más efectiva de la generación de trombina, formación del coágulo en sangre total y/o polimerización de fibrina, por lo que recientemente estas pruebas han sido utilizadas para evaluar la coagulación en los trastornos poco comunes de la coagulación como las deficiencias específicas de factor V y factor XI. (14, 15)

#### Deficiencia de Fibrinógeno.

La deficiencia de fibrinógeno es heterogénea, con dos fenotipos principales distinguidos, la disminución o ausencia de la proteína plasmática y/o plaquetaria que conduce a hipofibrinogenemia o afibrinogenemia, o reducción en la función llevando a disfibrinogenemia. Su producción es en el hígado a partir de tres cadenas polipeptídicas homologas: A $\alpha$ , B $\beta$ , y Y, para formar un hexámero de 340kDa. Los tres genes responsables de la síntesis de fibrinógeno son FGA, FGB y FGG respectivamente, en el cromosoma 4. Los pacientes con hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia usualmente se encuentran asintomáticos, sin embargo aquellos con afibrinogenemia comúnmente manifiestan sangrado en el periodo neonatal, presentándose hasta un 85% con sangrado del cordón umbilical. Existen algunos reportes de tromboembolismo en pacientes con afibrinogenemia, con o sin tratamiento sustitutivo, en relación a la propiedad del fibrinógeno de reclutar el exceso de trombina. Algunas mutaciones pueden predecir el comportamiento clínico de la deficiencia,

particularmente en el caso de la disfibrinogenemia, donde algunas variaciones genéticas se encuentran relacionadas con sangrado y otras con riesgo trombótico. (10) El tratamiento convencional de esta deficiencia es a demanda, pero ha sido descrito en casos con sangrado de sistema nervioso central, la efectividad en tratamiento profiláctico a largo plazo, con un esquema de profilaxis secundaria a base de la administración de fibrinógeno cada 7 a 14 días. La modalidad del tratamiento puede ser a base de plasma fresco congelado, crioprecipitados o concentrado de fibrinógeno, siendo este último, el tratamiento de elección. (11) (12).

#### Deficiencia de protrombina.

Es el trastorno de la coagulación más raro, con una prevalencia estimada de 1 en 2,000,000 de habitantes a nivel mundial. Se conocen dos fenotipos distintos, la hipoprotrombinemia con disminución en la proteína y en su actividad y la disprotrombinemia, con una síntesis normal de una proteína disfuncional. Es una glucoproteína dependiente de la vitamina K, de síntesis hepática, es el zimógeno de la serina proteasa  $\alpha$ -trombina, codificada por un gen localizado en el cromosoma 11. La deficiencia severa de protrombina (<5% de actividad) se caracteriza por sangrado grave. Los casos de disprotrombinemia suelen tener grados variables en la severidad del sangrado, pueden cursar asintomáticos o presentar sangrado tras procedimientos quirúrgicos. (2)

El tratamiento se requiere solo para los casos con deficiencia severa, en casos de sangrado o como profilaxis para procedimientos quirúrgicos. Dado que no existe un concentrado de protrombina, pueden ser utilizados el plasma fresco congelado o el

concentrado de complejo protrombinico, siendo este último preferido en casos de requerir mayores niveles de protrombina, para evitar la sobrecarga de volumen con el plasma fresco congelado, sin embargo, requiere estrecha monitorización dado el riesgo de tromboembolismo relacionado con el resto de los factores de coagulación dependientes de vitamina K contenidos en el complejo protrombinico. (13)

#### Deficiencia de Factor V:

El factor V tiene una función dual en el sistema de la coagulación, es un cofactor requerido por el complejo protrombinasa para la generación de trombina, y además contribuye con las proteínas anticoagulantes C y S en la regulación negativa de la actividad procoagulante del FVIII. Su síntesis es principalmente hepática, sin embargo existe evidencia de que también es sintetizado en megacariocitos y en plaquetas. El factor V es codificado por un largo y complejo gen de 80kb y 25 exones localizado en el cromosoma 1. (16)

La deficiencia severa típicamente se manifiesta a edades tempranas de la vida, con una presentación clínica heterogénea, aun en casos de nivel de deficiencia severa, los pacientes pueden no presentar sangrados como es esperado. Estudios recientes han apuntado un papel especial del factor V plaquetario como explicación a esta inconsistencia. Los megacariocitos pueden sintetizar Factor V, sin embargo, la mayoría del Factor V plaquetario es endocitado desde el plasma, para ser posteriormente modificado en el medio intracelular, lo que se sugiere le provee a este cofactor una mayor propiedad procoagulante que la forma plasmática, además que se sugiere que el

Factor V liberado en el medio local es menos susceptible a la inhibición, apoyando una hemostasis normal.

Cuando suele hacerse sintomática esta deficiencia, los pacientes cursan usualmente con sangrado al desprenderse el cordón umbilical, hemorragias mucocutaneas y del tracto gastrointestinal; epistaxis y menorragia son relativamente frecuentes. (16) (17)

En las deficiencias leves a moderadas suele ser suficiente el tratamiento de las hemorragias con terapia antifibrinolítica. El tratamiento de reemplazo de FV es a través de PFC ya que no se encuentra disponible un producto farmacéutico de concentrado de Factor V. Los concentrados plaquetarios representan una fuente alternativa de Factor V que ha sido utilizada en combinación con plasma fresco congelado. (18)

Deficiencia combinada de Factor V y Factor VIII:

Esta deficiencia se caracteriza por niveles bajos de forma concomitante de la actividad de ambos factores de coagulación y del nivel de antígeno (usualmente actividad de 5 a 20%). Es interesante notar que la deficiencia combinada de ambos factores no incrementa la tendencia al sangrado como lo hace la deficiencia de ambos factores por separado. La etiología de la deficiencia combinada de Factor V y Factor VIII se ha visto relacionada con mutaciones en el gen LMAN1, que codifica la proteína lectina de unión a manosa, una proteína transmembrana tipo 1 de 53 kDa, que actúa como chaperona en el transporte intracelular de ambos factores de la coagulación. También se ha visto relacionada con mutaciones en el gen MCFD2, un gen implicado en múltiples deficiencias de factores de coagulación, que actúa como cofactor de LMAN1. Los síntomas de este tipo de deficiencia usualmente son leves, con un predominio en la

formación fácil de hematomas, epistaxis y sangrado posterior a extracciones dentales, además de algunos reportes de mujeres afectadas que cursan con sangrado postparto y menorragia. Dada esta leve intensidad en el sangrado, el tratamiento usualmente es a demanda, y regularmente no requiere profilaxis. Los pacientes afectados pueden recibir tratamiento con PFC y con Desmopresina. Algunos casos más severos requieren terapia sustitutiva con FVIII. Aun no se encuentra disponible un concentrado de FVIII y FV, para lo cual debe tomarse en cuenta la diferencia en el tiempo de vida media de ambos factores (FV de 36 horas y FVIII de 10 a 14 horas). (19) (20)

#### Deficiencia de Factor VII:

La deficiencia de Factor VII es el trastorno de coagulación, de herencia autosómica recesiva más común, con una prevalencia estimada de 1 en 500,000, con un comportamiento clínico heterogéneo, que puede variar en gravedad hasta ser letal, leve o asintomático. El factor VII es una proteína de síntesis hepática, codificada por el gen F7, localizado en el cromosoma 13, a 2.8 kb de distancia del gen del cromosoma X. Los niveles de actividad y antígeno plasmático del factor se ven influenciados por factores genéticos y ambientales (sexo, edad, nivel de colesterol y triglicéridos). Los niveles de FVII también pueden ser modificados por polimorfismos en el gen F7. (21)

Fenotípicamente esta deficiencia es muy variable, y en algunos casos con deficiencia severa pueden cursar con sangrado leve, mientras que otros con niveles de factor similares pueden experimentar sangrados frecuentes. Los síntomas más frecuentes son epistaxis y menorragia, con sangrados que amenacen la vida o la función de algún órgano, siendo muy poco frecuentes, sin embargo con algunos reportes de frecuencia de sangrado en sistema nervioso central hasta de 16%. (22) Episodios trombóticos

también han sido reportados hasta en un 3 a 4% de pacientes con esta deficiencia, particularmente asociados con terapia de reemplazo y cirugía, aunque la trombosis espontánea también puede ocurrir. (23)

Entre las alternativas terapéuticas se ha descrito el plasma fresco congelado y el complejo protrombinico procoagulante, sin embargo la concentración de FVII en ambos es muy baja y no se ha considerado alternativas terapéuticas óptimas, por lo que los concentrados de FVII derivado plasmático y el FVII recombinante representan el mejor tratamiento considerado, siendo este último el tratamiento sustitutivo de elección, con efectividad en dosis tan bajas como 10 a 20 mcgr/kg. La profilaxis ha sido motivo de controversia por la corta vida media del FVII, pero se ha utilizado en casos con sangrado severo con grados variables de efectividad. (24)

#### Deficiencia de Factor X:

El factor X de la coagulación es una glucoproteína clave en el sistema de coagulación, pues es la primera enzima en la vía común de la formación de trombina. Su principal síntesis es hepática y es codificada por el gen F10, localizado en el cromosoma 13, a unas kilobases del gen F7. El sangrado en las personas con esta deficiencia puede ocurrir a cualquier edad, pero en casos de deficiencias graves (<1% de actividad), es frecuente el sangrado gastrointestinal, de sistema nervioso central y de cordón umbilical a edades tempranas. Su prevalencia en la población general se ha estimado tan baja como 1/1,000,000 habitantes, siendo mayor para distintas poblaciones, hasta 1,100,000 en población general japonesa (25). Los pacientes con deficiencia grave además comúnmente presentan hemartrosis y hematomas, epistaxis y menorragia. Se

ha reportado que la proporción de pacientes con deficiencia de FX que requieren tratamiento es mayor en comparación con otros trastornos poco comunes de la coagulación. (25) El tratamiento usualmente consiste en administrar complejo coagulante protrombinico. Desde el año 2012 fue desarrollado un concentrado de FIX/FX, que ha demostrado utilidad en la profilaxis de estos pacientes. (26)

#### Deficiencia de Factor XI:

La prevalencia estimada de la deficiencia severa de Factor XI se encuentra alrededor de 1 en un millón, aunque se ha demostrado mayor en judíos Askenazi, en quienes el estado heterocigoto se aproxima a un 8%. Su síntesis es principalmente hepática, aunque han sido descritas pequeñas cantidades en megacariocitos y plaquetas. La proteína es codificada por el gen FXI, localizado en el cromosoma 4 (27). Los síntomas más frecuentes son el sangrado de mucosa oral y el sangrado postquirúrgico, reportado hasta en más del 50% de los casos. En mujeres con deficiencia de FXI se ha reportado hasta un 70% de embarazos fallidos en quienes no estuvieron con profilaxis. No existe un punto de corte exacto entre el nivel plasmático de FXI y la tendencia al sangrado, como en otros de los trastornos poco comunes; por el contrario, se ha observado que el fenotipo del sangrado tiene mayor relación con el área lesionada que con el genotipo de la deficiencia, así, ha sido descrito que la lesión de áreas con una alta actividad fibrinolítica (tracto urogenital o cavidad oral tras una extracción dental o una amigdalectomía), incrementa de forma significativa el sangrado (49-67%) en comparación con la lesión a otras áreas con menor actividad fibrinolítica (1.5-40%). Usualmente los pacientes con un nivel de actividad del factor menor al 1% tienen un comportamiento clínico de sangrado leve, con una amplia variabilidad en la tendencia

al sangrado. Ni el antígeno de FXI ni el nivel de actividad correlacionan con la clínica de los pacientes, y las pruebas de coagulación con TTPa no son concluyentes (28) (29).

El tratamiento consiste en la administración de agentes antifibrinolíticos, PFC y concentrado de FXI. Los pacientes sin historia de sangrado, no requieren profilaxis (28–30).

#### Deficiencia de Factor XII:

La deficiencia del Factor XII y otros factores de contacto (precalicreina, cininogeno de alto peso molecular), no se encuentran asociados a manifestaciones de sangrado, por lo que estos factores aparentemente no juegan un papel fundamental en el proceso de hemostasia normal. Ya que estos factores se encuentran implicados en la iniciación del sistema de la coagulación por la vía intrínseca, su deficiencia grave se va a hacer manifiesta con una prolongación importante del TTPa, incluso más que el encontrado en pacientes hemofílicos, pero sin manifestaciones de sangrado. De forma paradójica ha habido un número de reporte de casos de tromboembolismo venoso o infarto miocárdico en pacientes deficientes de Factor XII, esta tendencia trombofílica ha sido atribuida a la reducida actividad fibrinolítica plasmática (36). En la revisión de la literatura en el reporte de 121 pacientes deficientes de FXII se encontró una incidencia de hasta 8% de tromboembolismo, incluyendo infartos al miocardio severos a edades tempranas (37). Sin embargo estos resultados han dado lugar a ensayos clínicos mayores en los que se han determinado mayores riesgos de hasta 10 a 20% de tromboembolismo en aquellos pacientes doble heterocigotos u homocigotos para la

deficiencia, no así para heterocigotos, en quienes no se ha identificado que la deficiencia de FXII represente un riesgo significativo de tromboembolismo. (37)

#### Deficiencia de Factor XIII:

El factor XIII es una transglutaminasa que funciona para entrelazar las cadenas de fibrina alfa y gama, dando como resultado, un incremento en la fuerza y la resistencia fibrinolítica del coagulo. El FXIII consiste en dos subunidades A catalíticas (FXIII-A), producidas en células de la medula ósea, y dos subunidades transportadoras B (FXIII-B), sintetizadas en el hígado, cuyos genes codificadores se encuentran localizados respectivamente en los cromosomas 6 y 1. Esta deficiencia, junto con la deficiencia de protrombina, es el trastorno poco común de la coagulación de transmisión autosómica recesiva con menor prevalencia, con una estimada de 1 en 2 millones. En esta enfermedad, los niveles plasmáticos de FXIII-A usualmente se encuentran extremadamente reducidos, mientras que la subunidad B se encuentra reducida, pero a niveles detectables. (30)

Los pacientes con deficiencia grave de FXIII-A suelen tener una tendencia al sangrado que comúnmente es grave que pone en riesgo la vida desde etapas tempranas de la vida, con sangrados al caer el cordón umbilical y de sistema nervioso central hasta en un 80 y 30% respectivamente. (31) En los casos severos, la profilaxis es factible, dado que con niveles de actividad de 2 a 5% es posible evitar la frecuencia de sangrados graves, y ya que cuenta con una vida media in vivo de 11 a 14 días requiere un reemplazo poco frecuente (una vez al mes o más) (30).

Cuando no se encuentra disponibilidad de concentrados de FXIII, se puede utilizar PFC o crioprecipitados como alternativas al tratamiento, siendo preferido este último componente sanguíneo por su mayor contenido de FXIII. En el año 2009 fue aprobado el uso de FXIII recombinante en países como Canadá, Suecia, Australia, la Unión Europea y Estados Unidos, dado que ha demostrado ser seguro y efectivo. (32)

Deficiencia de factores dependientes de Vitamina K:

Los factores vitamina K dependientes, II, VII, IX y X, requieren de una gama carboxilación en el residuo de ácido glutámico para llevar a cabo la función de unir Calcio y a su vez la adhesión a los fosfolípidos de las membranas. Este proceso es catalizado por la enzima hepática gamma-glutamylcarboxilasa, y su cofactor, la vitamina K reducida (KH<sub>2</sub>); durante la reacción, la KH<sub>2</sub> es convertida a epóxido de vitamina K, que es reciclada a KH<sub>2</sub> mediante el complejo enzimático Vitamina K epóxido reductasa. Disfunción hereditaria de las enzimas gamma-glutamylcarboxilasa o la epóxido reductasa, dan como resultado la síntesis de factores de coagulación no carboxilados, llevando a estos pacientes a una deficiencia combinada. Además, las proteínas C, S y Z requieren también de esta carboxilación, sin embargo, aunque los niveles de estas proteínas anticoagulantes se encuentran también disminuidos, no hay reporte de casos de trombosis secundarios a una deficiencia combinada de factores vitamina K dependientes.

Estas enzimas deficientes son codificadas por los genes GG CX localizado en el cromosoma 2 y del gen VKORC1 localizado en el cromosoma 16, respectivamente. La presentación clínica habitual de este grupo de deficiencias es en el neonato o el

lactante, con sangrado a la caída del cordón umbilical o hemorragia intracraneal. La administración rutinaria de Vitamina K a todos los recién nacidos puede retrasar el diagnóstico. Los pacientes afectados con una deficiencia severa pueden cursar además con deformidades esqueléticas como hipoplasia nasal y digital, punteado epifisiario y pérdida auditiva leve. En pacientes mayores presentan sangrado mucocutáneo y postquirúrgico.

El tratamiento debe iniciarse tan pronto se haga el diagnóstico, con Vitamina K1, sin embargo no siempre se lograra una corrección adecuada de los niveles de factores, quedando moléculas no carboxiladas, por lo que debe administrarse CCPa o PFC en casos de sangrado o intervención quirúrgica. (33)

Errores preanalíticos en el laboratorio de coagulación.

La imprecisión e inexactitud en las pruebas de coagulación puede ocurrir debido a variables preanalíticas, analíticas y postanalíticas. Los dos últimos en las últimas décadas han sido eliminados en gran medida gracias al avance tecnológico en equipos automatizados en los laboratorios de Hematología, sin embargo la variable preanalítica continua siendo un reto para la práctica clínica. Las variables preanalíticas principalmente conocidas pueden ser clasificadas en: muestras coaguladas, muestras insuficientes, muestra equivocada, error en el etiquetado. En estudios recientes se han atribuido hasta en 46 a 68% del total de los errores en los estudios de coagulación a la fase preanalítica. Estos errores representan un bajo pero no despreciable porcentaje del total de las pruebas de coagulación en el centro hospitalario de tercer nivel donde se realizó el estudio, donde se analizaron los resultados de 471,006 muestras recibidas

en el laboratorio de coagulación, donde se identificó una frecuencia de 0.28% para la variable más frecuente identificada que fue la de muestra coagulada. Existen otros reportes los cuales indican que los errores preanalíticos representan una causa importante de pruebas de coagulación alteradas en pacientes sin antecedentes de coagulopatía, que puede representar de 40 a 60% de los casos. (38, 39)

## ANTECEDENTES

En la revisión de la literatura se conocen dos estudios con una metodología similar al nuestro, el primero de ellos realizado en Hospital General “La Raza” en la Ciudad de México, en el cual se estudió la frecuencia de las deficiencias poco comunes de factores de coagulación diferentes al VIII y al IX a través del análisis del resultado de 54 000 estudios de laboratorio de coagulación, de niños atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica durante el año 2004 a 2005. En ese estudio se encontró una frecuencia estimada en 0.1% de estas deficiencias hereditarias en la población pediátrica, identificándose entre los factores de coagulación deficientes con mayor frecuencia el más común fue el FvW con un 30.3%, seguido del FXII con un 29% y factor VII con un 18%, siendo el resto de las deficiencias menos frecuentes; debido a la metodología de dicho estudio en donde se analizaron resultados de laboratorio, queda sin explorar el componente clínico y terapéutico de estos casos de deficiencias. (34)

Existe otro estudio realizado en Hospital General “La Raza” el cual consta del análisis de 97 pacientes pediátricos atendidos por motivo de pruebas de coagulación alteradas en un periodo de 5 años del 2010 al 2014, se mencionó una frecuencia 59.7% de deficiencia hereditaria de Factor XII seguido del Factor VII con 16.4%. Es de comentar que la metodología retrolectiva que se siguió para llevar a cabo dicha investigación fue similar a la planteada en el presente estudio, sin embargo el periodo de tiempo es corto lo que condiciona un menor número de casos analizado. Se puede mencionar que en ese estudio no fueron analizadas las posibles causas de los errores diagnósticos en el estudio del paciente con coagulopatía, dejando un campo de conocimiento no

explorado, con un importante impacto en la calidad y veracidad de los resultados del laboratorio de coagulación, y por tanto en la atención del paciente. (40)

En cuanto a la literatura internacional, se cuentan con tasas estimadas de prevalencia, datos que han sido extraídos a partir de grandes registros multicéntricos y cohortes históricas, con reportes de prevalencias estimadas entre 1 en 500 000 a 1 en 2 000 000 por total de habitantes dependiendo del factor que sea estudiado. Esta información es difícil de comparar con los resultados de los estudios realizados en nuestro país, y con los resultados esperados para el presente estudio, por tratar con estudios de base poblacional (2)

En los dos estudios mencionados fue posible concluir que a diferencia de lo reportado en la literatura internacional, en México la frecuencia de la deficiencia del factor XII fue mayor a la del factor VII y que en su mayoría corresponde a la detección incidental asociada a estudios basales de coagulación prolongados, siendo la expresión clínica en su mayoría, sin sangrado. (34, 40)

## **PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA**

Los trastornos poco comunes de la coagulación incluyen las deficiencias hereditarias de factores de coagulación como fibrinógeno, Factor (F) II, V, V + VIII, VII, X, XI, XII y XIII, y usualmente son enfermedades de muy baja prevalencia. En la mayoría de los casos, una alteración de pruebas iniciales de coagulación (pruebas de tamizaje que evalúan el sistema de coagulación de forma global), son el motivo de atención en el servicio de Hematología. En la literatura internacional se ha reportado que estas

deficiencias hereditarias se presentan con una baja prevalencia, por lo que en el primer y segundo nivel de atención puede representar un reto su diagnóstico y tratamiento, ya que el desarrollo de un consenso para la clasificación y tratamiento de estos desordenes, se ha visto obstaculizado por la falta de información suficiente acerca de su epidemiología, dificultando por lo tanto el reconocimiento de los pacientes afectados.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

1. ¿Cuál es la frecuencia de las deficiencias congénitas de factores de coagulación diferentes al VIII, IX y FvW en los pacientes atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica, en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2017 en el Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI?
2. ¿Existe una relación entre cada deficiencia de factores de coagulación con algún patrón específico de presentación clínica?
3. ¿Cuál es la frecuencia de errores preanalíticos como causa de pruebas iniciales de coagulacion alteradas en la atención del paciente con sospecha de coagulopatía?

## **HIPOTESIS DE TRABAJO**

1. La frecuencia estimada de casos en los últimos ocho años se encontrara entre un 0.5 a 1.5% de las consultas otorgadas por motivo de alteración en las pruebas basales de coagulación.
2. El patrón de presentación de la deficiencia de Factor VII se espera que sea principalmente en forma de sangrados en cavidad oral y asociados a procedimientos dentales. En el caso de la deficiencia del FXII se presentara con grados variables de

alargamiento del TTPa sin manifestarse con sangrados. La deficiencia del FXIII se presentara de forma asintomática. De los otros factores deficientes no se cuenta con un patrón de presentación clínica establecido.

3. La frecuencia de los errores preanalíticos identificados como causa de alteraciones entre las pruebas de coagulación iniciales, como motivo de atención, será entre un 50-60% del total de los pacientes estudiados.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la frecuencia general y específica de la deficiencia hereditaria de factores de coagulación diferentes al VIII, IX y FvW.

### Objetivos específicos:

1. Analizar el comportamiento clínico de los casos encontrados con respecto al nivel de actividad de los factores deficientes.
2. Clasificar los casos que presentaron alteración en las pruebas iniciales de coagulación y diferenciarlos de aquellos que se encuentren asociados a:
  - a) Defectos intrínsecos en la síntesis de factores de coagulación.
  - b) La presencia de proteínas adquiridas inhibitoras de coagulación.
  - c) Defectos en procesos pre-analíticos de las pruebas de coagulación.

## JUSTIFICACION

1. ¿Por qué? El conocer la frecuencia y los patrones de presentación clínica de los trastornos poco comunes de la coagulación, específicamente de la deficiencia congénita de factores de coagulación diferentes al factor VIII, IX y FvW en la población pediátrica nos permitirá estimar un número aproximado de casos atendidos por año y de esta forma determinar de forma estimada los recursos necesarios para su diagnóstico.
2. ¿Con qué objetivo? Este conocimiento permite estimar la probabilidad de que un paciente tenga un tipo específico de deficiencia e intervenir de forma anticipada en casos de traumatismos o procedimientos quirúrgicos.

## **MATERIAL Y METODOS**

Diseño del estudio: Observacional, transversal, retrospectivo.

Lugar: Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI de la Ciudad de México

Población o universo de estudio:

Pacientes atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica por alteración en las pruebas iniciales de coagulación y en quienes se haya diagnosticado deficiencia congénita de factores de coagulación diferentes a los factores VIII, IX y FvW en un periodo comprendido entre Enero del 2010 y Diciembre del 2017.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes pediátricos de géneros femenino y masculino, de 0 a 16 años con 11 meses de edad atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica, ya sea en hospitalización o en consulta externa, en el periodo comprendido entre Enero del 2010 y Diciembre del 2017.
2. Pacientes en quienes se realizaron pruebas de coagulación para llegar al diagnóstico definitivo de una deficiencia hereditaria de los factores de coagulación diferentes a FVIII, FIX y FvW mediante el resultado de dos determinaciones consecutivas inferiores del rango normal de actividad del factor específico (inferior al 50% de actividad).
3. Que el expediente cuente con los datos necesarios para la investigación, como historia clínica completa incluyendo antecedentes familiares y perinatales,

estudios de laboratorio de coagulación con determinación del nivel de actividad de factores de coagulación, así como manifestaciones clínicas de sangrado.

#### Criterios de exclusión:

1. Que en los pacientes se haya realizado diagnóstico de Hemofilia A, B o Enfermedad de von Willebrand.
2. Detección de proteínas inhibidoras adquiridas de la coagulación.
3. Identificación de cualquier causa secundaria de la deficiencia de las proteínas de la coagulación.

#### Procedimientos

Para determinar la frecuencia de estas enfermedades se buscó el número de pacientes atendidos durante el periodo comprendido entre Enero del 2010 y Diciembre del 2017 por motivo de estudios de coagulación alterados. Esto se obtuvo a través de las hojas de consulta externa y registro de ingresos e interconsultas en el servicio de Hematología, donde se revisó el nombre de los pacientes y se estableció la fecha de la primera revisión para evitar casos repetidos.

De cada uno de estos pacientes se revisó el expediente clínico electrónico para confirmar la persistencia de las pruebas de coagulación alteradas y así determinar si el paciente fue sujeto a la realización de pruebas específicas de coagulación.

Las notas médicas de los pacientes en quienes fue comentado que se determinó que las alteraciones en las pruebas de coagulación se correspondieron a un error de la fase

prenalítica fueron asignados a un grupo específico y se analizaron de forma independiente.

A los pacientes que contaron con los criterios de deficiencia de factores de coagulación se les obtuvieron características generales demográficas (edad, género, antecedentes familiares, antecedentes de consanguinidad), su expresión clínica en sangrados y resultados de las pruebas específicas de coagulación (como mínimo dos determinaciones consecutivas).

Los estudios específicos de coagulación solicitados en estos pacientes fueron estudios de coagulación con corrección con solución salina, corrección con plasma testigo, porcentaje de actividad de factores de coagulación específicos en dos determinaciones como mínimo.

Todos estos estudios fueron realizados en el laboratorio de Hemostasia de este hospital, con las técnicas convencionales.

La información fue vaciada en un formato de captura de datos de Excel y fue procesada mediante gráficos y tablas.

#### Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

<b>Variables de estudio</b>	<b>de</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable y Escala de</b>
<b>Deficiencia de Factores de coagulación VIII y no IX</b>	<b>de</b>	Es la disminución en el nivel de actividad de determinados factores de coagulación, estimado en porcentaje de actividad con un rango de normalidad aceptado entre 50 y 150% de actividad.	Se consideran deficientes aquellos pacientes a quienes se les determino un porcentaje de actividad del factor en estudio inferior al rango normal considerado de 50 a 150%, por lo menos en dos determinaciones consecutivas	Cualitativa Nominal dicotómica: Deficiencia presente/ausente
<b>Nivel de deficiencia</b>	<b>de</b>	Grado de deficiencia en la actividad de un factor de coagulación específico expresado en porcentaje.	Se tomara el porcentaje de actividad del factor deficiente.	Cuantitativa discontinua: porcentaje de actividad del factor de coagulación
<b>Alteración en las pruebas iniciales de coagulación</b>		Las pruebas iniciales de coagulación son estudios de escrutinio que evalúan de forma global el sistema de la coagulación.	Se tomaran como índice de referencia la prolongación de cada tiempo de coagulación con respecto al plasma testigo	Cualitativa nominal dicotómica: Si / No
<b>Grado de sangrado</b>	<b>de</b>	Gravedad del sangrado, en gravedad y frecuencia de sangrados.	Se asignaran categorías de la severidad clínica del sangrado de acuerdo al reporte del EN-RBD	Cualitativa ordinal: Se asignaran cuatro grados I, II, III y IV
<b>Defectos o errores preanalíticos en el procesamiento de las muestras</b>	<b>o</b>	Se refiere a errores en la fase preanalítica, la cual corresponde a todos los pasos en orden cronológico desde la solicitud del examen hasta el procesamiento de la muestra	Se consignara si fue identificado o no uno de los errores preanalíticos descritos por el medico a cargo en el expediente clinico, entre ellos, preparación del paciente, toma de la muestra, aforo del tubo, transporte.	Cualitativa nominal dicotómica: Presentes / ausentes
<b>Edad diagnostico</b>	<b>al</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Tiempo de vida del paciente expresado en años y meses al momento del diagnostico	Cuantitativa: Edad expresada en años y meses
<b>Antecedente familiar de sangrados</b>	<b>de</b>	Es la presencia de antecedentes positivos de sangrado en familiares	Se tomaran en cuenta familiares de segunda y tercera generación con historia de sangrados	Cualitativa dicotómica: Si / No
<b>Antecedente de consanguinidad</b>	<b>de</b>	Parentesco natural de una persona con otra u otras que descienden de los mismos antepasados	El antecedente de parentesco en común entre padres.	Cualitativa dicotómica: Si / No

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se estableció la frecuencia de las enfermedades por deficiencia hereditaria de factores de coagulación, la cual se calculó con el numerador correspondiente al número total de pacientes con trastornos de la coagulación por deficiencias específicas de factores de coagulación y como denominador el total de pacientes atendidos por sospecha de coagulopatía por pruebas de coagulación alteradas.

Al grupo con alteración se le determinó la frecuencia simple y relativa en porcentajes para las diferentes características estudiadas, se hizo una tabla comparativa de los pacientes estudiados.

Los niveles de deficiencia fueron resumidos en promedios y varianza utilizando media y medianas

## **ASPECTOS ÉTICOS:**

Se trata de una investigación sin riesgo debido a que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos ya que se revisaron expedientes de los pacientes atendidos en el servicio de Hematología, de acuerdo a lo establecido en el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

Los investigadores nos comprometimos a guardar la confidencialidad de los datos al no identificar a los pacientes en presentaciones o divulgación de resultados y utilizando un número de folio para su identificación en la base de datos. El proyecto fue sometido al comité de investigación ética del hospital para su aprobación.

## **RESULTADOS:**

Durante el periodo analizado un total de 291 pacientes fueron atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del CMN Siglo XXI para valoración de una posible coagulopatía. Esto a partir del diagnóstico de captura en los formatos de registros de consulta externa, interconsultas o ingresos del servicio, siendo los principales: coagulopatía, trastornos de la coagulación, deficiencias hereditarias de factores de la coagulación, discrasia sanguínea. De seis pacientes no se tuvo acceso al expediente clínico por lo que no fueron analizados.

Del total de los pacientes estudiados (285), fueron 132 (46.3%) enviados para valoración diagnóstica por motivo de presentar pruebas de coagulación alteradas. De los 132 pacientes que fueron estudiados por este motivo, después de analizar sus antecedentes, clínica y los resultados de sus pruebas de coagulación, en el 72.7% (96 pacientes) se descartó una alteración primaria de la coagulación; Estos cambios en las pruebas de coagulación de este grupo de pacientes se atribuyeron a errores en la fase preanalítica diagnóstica a través de la información que fue consignada por el médico en el expediente clínico. Entre estos errores: siete (7.2%) fueron atribuidos a una deficiente técnica en la toma de la muestra sin otra especificación y únicamente en tres (3.1%) se explicó por el inadecuado aforo del tubo con anticoagulante (uno de los pacientes con poliglobulia) y en el resto (74/96, 89.5%) no se identificó la causa; entre los cuales, 12 (12.5%) el envío fue por una interpretación errónea de estudios de coagulación normales.

Del total de los 285 pacientes atendidos en el servicio, solo 189 se cursaron con una coagulopatía, el número restante estuvo compuesto por pacientes cuyo diagnóstico fue

capturado como coagulopatía, pero tuvieron diagnóstico de otro trastorno de la coagulación, entre ellos los más frecuentes trombosis, estudio de trombofilia y trombocitopatias.

De los 189 pacientes con coagulopatía, en 44/189 el 23.2% se logró identificar una deficiencia primaria de proteínas de la coagulación. En el resto de los pacientes atendidos se pudo documentar alguna causa diferente o secundaria.

Como se observa en el grafico 1, 25 de los pacientes con coagulopatía primaria fueron masculinos (56.8%). La edad media fue de 9.5 años, con una edad mínima de 11 meses y máxima de 16 años.

En el grafico 2 se muestra la frecuencia relativa de las deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación diferentes al VIII y al IX. La deficiencia de Factor XII fue la más encontrada (29/44, 65.9%), seguida de la deficiencia de Factor VII (9/44, 20.4%), de Factor XI (5/44, 11.3%), de Factor X (1/44, 2.2%). En dos pacientes se identificaron deficiencias combinadas, uno con deficiencia de FXII y FvW, el otro con deficiencia de FXII y FXIII.

De los pacientes con deficiencia de Factor XII (65.9% de los casos), 65.5% fueron masculinos, su media de edad era de 12.9 años y en tres (10.3%) se identificó el antecedente de familiares con sangrados no asociados a deficiencias en las proteínas de la coagulación. El promedio del porcentaje de nivel de actividad de este factor deficiente fue de 30% (mínimo 11% y máximo 49%).

Para la deficiencia del Factor VII (20.4% de los casos), 77.7% fueron masculinos. Todos los pacientes que fueron atendidos por alteración en las pruebas globales de

coagulación y en la mayoría no se documentó sangrado significativo excepto en uno que cursó con hemorragia intracraneal. En ninguno se encontraron antecedentes de familiares con sangrado, ni consanguinidad. El paciente atendido por deficiencia grave asociada a prolongación del TP y hemorragia intracraneal como manifestación clínica que motivó la atención por Hematología. Recibió manejo con plasma fresco congelado cada 6 horas, se cohibió el sangrado, pero el paciente falleció por secuelas y complicaciones neurológicas. El promedio de porcentaje de actividad deficiente fue de 31.7% (mínimo 0.3% y máximo 48.5%).

Para el resto de las deficiencias (para FX un paciente y para FXI cinco pacientes) predominaron las mujeres en el caso del factor X y para el factor XI hombres con tres casos. Sus edades estuvieron entre 6 y 14 años, con una mediana de 10 años.

La epistaxis fue el principal síntoma mostrado por los pacientes con deficiencia de alguna proteína de la coagulación, la cual se presentó en el 25% de ellos (11/44); siempre con una presentación leve, con una mayor frecuencia para los deficientes de Factor XII como se muestra en la Tabla 1. Un paciente recién nacido mostró deficiencia grave de Factor VII y debutó clínicamente con hemorragia intracraneal. Dos pacientes (uno con deficiencia de FXII y uno de FVII), tuvieron hematuria microscópica detectada por uroanálisis. Solo una paciente con deficiencia de Factor XI se había reportado con hiperpolimenorrea. En ocho pacientes, se tuvo la indicación de transfusión de plasma fresco congelado en caso de requerir algún procedimiento quirúrgico. Otros tres pacientes deficientes de Factor VII tuvieron indicación de tratamiento con Factor VII recombinante por procedimientos quirúrgicos programados, sin complicaciones hemorrágicas presentadas.

Es de mencionar el caso de un paciente con deficiencia leve de Factor XII estudiado inicialmente por trombosis recurrentes. Este paciente, sin embargo, padecía insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. El manejo con anticoagulación oral resolvió las trombosis recurrentes.

En ningún paciente se documentó el antecedente de consanguinidad. Así mismo, por la historia clínica de ausencia de factores asociados con sus deficiencias, a todos se les catalogó como de origen congénito, aunado a la carencia de recursos para el diagnóstico molecular.

## **DISCUSION:**

En el presente estudio se analizó la totalidad de los pacientes atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica por motivo de trastornos en la coagulación, en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención en un periodo de ocho años; con ello logramos estimar una frecuencia de deficiencias primarias de la coagulación diferentes a los factores VIII, IX y FvW, en un 23.2% de los pacientes con coagulopatía demostrada, y 15.2% del total de pacientes analizados.

Esta información difiere de la reportada en la literatura internacional, donde se mencionan frecuencias menores a 0.1%, sin embargo la mayoría de estos reportes tratan de estudios multicéntricos con base poblacional (2), a diferencia del presente estudio el cual se realizó en un hospital de concentración de tercer nivel que funge como centro de referencia de pacientes que requieren atención de subespecialidades. Además de analizar únicamente pacientes atendidos por motivo de un trastorno de la coagulación, y no la población general.

En cuanto a la frecuencia de las deficiencias específicas encontramos el Factor XII como el más frecuente (65.9%), seguido del Factor VII (20.4%); proporción distinta a la conocida a nivel internacional donde se menciona el Factor VII como la deficiencia más frecuente (1,2). Sin embargo esta información es congruente a lo reportado en series publicadas en el 2005 (34), y una mas en el 2016. Esta última realizada en Hospital General La Raza (40) en donde el análisis de 97 pacientes pediátricos atendidos por coagulopatía en un periodo de 5 años, mencionó una frecuencia 59.7% de deficiencia de Factor XII seguido del Factor VII con 16.4%. Estos datos probablemente relacionados a que la mayoría fueron pacientes semejantes a los analizados en el

presente estudio. Todos atendidos por motivo de alteraciones en pruebas basales de coagulación en pacientes asintomáticos.

En cuanto a la expresión y asociación clínica de las deficiencias con sangrado se identificó un 29% de los pacientes con datos de sangrado, la mayoría leves en la escala de gravedad con excepción de un caso clasificado como grave o grado 3 como se muestra en la Tabla 2. La mayoría fueron estudiados por el hallazgo de pruebas basales de coagulación alteradas.

La deficiencia más significativa en frecuencia que encontramos fue de Factor XII, esta deficiencia es común entre la población caucásica (4, 6, 7) y en nuestro medio es la causa más común de un TTPa prolongado de forma inesperada durante pruebas basales de coagulación (40), y que la deficiencia grave aunque es rara, generalmente es asintomática. El motivo de esta situación se explica por el hecho de que el factor XII se agrupa dentro de los factores de contacto (junto con precalicreina y cininógeno de alto peso molecular), con un papel determinante en la activación de la vía intrínseca y por tanto de las bases moleculares de la prueba TTPa, sin embargo con una función secundaria por si solo en el proceso de hemostasia y con importantes funciones en procesos de inflamación.

Existen reportes recientes que refutan la mayor tendencia a la trombosis en los pacientes con deficiencia de Factor XII (36, 37); En este estudio llamó la atención la identificación de un paciente deficiente de este factor con trombosis de repetición, quien cursó con otros factores de riesgo protrombótico diversos y no fue posible establecer una asociación sólida de esta situación clínica con la deficiencia de este factor.

Entre la información conocida acerca de la frecuencia de errores en la fase preanalítica como causa del hallazgo de prolongación en estudios basales de coagulación, Favaloro y colaboradores (39) la encontraron hasta en un 0.3% del total de los estudios de coagulación. Ellos los demostraron en cualquier fase, aunque fue mayor (55 a 60%) en la fase preanalítica. Esta información es congruente con lo encontrado en este estudio.

Al respecto, es interesante enfatizar que del total de los pacientes enviados para ser atendidos por sospecha de coagulopatía ante una prolongación en tiempos de coagulación, cerca de un 50% se explicó por errores de la fase preanalítica o errores en la interpretación. Esta información es importante ya que lleva a tomar decisiones erróneas, como el envío del paciente a otra valoración, retraso en el manejo oportuno del paciente, retraso de cirugías programadas, generación de ansiedad en los padres, además desde el punto de vista económico por los costos que implica la atención médica innecesaria y estudios de coagulación específicos. Este problema representa un área de oportunidad para la educación médica en la interpretación de pruebas de coagulación en pacientes pediátricos, así como mejorar las técnicas correctas en la toma y procesamiento de muestras en los estudios de coagulación.

## CONCLUSIONES:

1. La frecuencia de la deficiencia de factores de coagulación diferentes al VIII, IX y FvW representa un 23.2%, siendo por orden de frecuencia el Factor XII (65.9%), Factor VII (20.4%), Factor XI (11.3%), Factor X (2.2%).
  - a. El género más frecuentemente afectado es el masculino, encontrado en los casos de deficiencia de Factor XII, Factor VII y Factor XI.
  - b. El periodo de edad más común se encontró entre los 6 y 14 años.
  - c. La causa más común de la detección de estos pacientes que represento el motivo de envío a la consulta de Hematología fue el hallazgo de pruebas de coagulación basales prolongadas, siendo el TTPa el más frecuentemente alterado.
2. Las manifestaciones hemorrágicas que se presentaron en los pacientes con deficiencia probada fueron en solo 29% de los pacientes, la mayoría fueron epistaxis leves, solo tres requirieron tratamiento sustitutivo específico previo a procedimientos quirúrgicos, solo uno con deficiencia grave de FVII requirió tratamiento específico de urgencia, sin embargo falleció por complicaciones hemorrágicas antes de recibirlo.
3. Los errores en la fase preanalítica o analítica en los estudios de coagulación representan una causa importante de errores en la solicitud de atención médica por sospecha de coagulopatía, en el presente estudio representó un 72.7% del total de los pacientes estudiados, sin embargo solo en el 10.3% fue posible identificar el error específico por el médico a cargo.

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

Actividad	Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017	Abril 2017	Mayo 2017	Junio 2017	Julio 2017	Agosto 2017	Septiembre 2017	Octubre 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017	Enero 2018	Febrero 2018
Revisión de Literatura														
Elaboración del protocolo														
Revisión del proyecto														
Aprobación por el comité														
Etapa de ejecución														
Elaboración de base de datos														
Captura y análisis de datos														
Elaborar informe final														
Entrega de tesis														

## REFERENCIAS:

1. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. The north american rare bleeding disorder study group. Rare bleeding disorder registry: Deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 248-56
2. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: Diagnosis and treatment. *Blood*. 2015;125(13):2052-2061
3. Fisgin T, Balkan C, Celkan T, Kiliç Y, Türker M, Timur C, et al. Rare coagulation disorders: A retrospective analysis of 156 patients in Turkey. *Turk J Hematol* 2012; 29: 48-54
4. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 615–21
5. 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
6. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PHB, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A, et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1938-43
7. Abdelwahab M, Khaddah N. Rare coagulation disorders: A study of 70 cases in the Egyptian population. *Haemophilia* 2012; 18: 364-398

8. Peyvandi F, Garagiola I, Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited disorders in women. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 236-245
9. Bolton-Maggs PHB, Favaloro EJ, Hillarp A, Jennings I, Kohler HP. Difficulties and pitfalls in the laboratory diagnosis of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012; 18: 66-72.
10. De Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 585-595
11. Sorensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol* 2010; 149: 834-843
12. Peyvandi F, Palla R. Fibrinogen concentrates. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009; 7: 788-790
13. Lechler E. Use of prothrombin complex concentrates for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in patients with hereditary deficiency of prothrombin, factor VII, factor X, protein C protein S, or protein Z. *Thromb Res*.1999;95: 39-50
14. Al Dieri R, Peyvandi F, Santagostino E, et al. The thrombogram in rare inherited coagulation disorders: its relation to clinical bleeding. *ThrombHaemost* 2002;88(4):576-582
15. Van Geffen M, Menegatti M, Loof A, et al. Retrospective evaluation of bleeding tendency and simultaneous thrombin and plasmin generation in patients with rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2012;18(4):630-638
16. Thalji N, Camire RM. Parahemophilia: new insights into factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost*.2013;39(6):607-612

17. Strey RF, Siegemund A, Siegemund T, et al. Influence of factor V HR2 on thrombin generation and clinical manifestation in rare bleeding disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005;34(6):279-283
18. Di Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia* 2001;7(Suppl 1):16-22
19. Zheng C, Zhang B. Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(6):613-620
20. Shapiro AD, Peyvandi F. Rare coagulation disorders resource room. July 28, 2014.
21. Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):400-406
22. Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, Hasiba U. Factor VII deficiency. *Am J Hematol* 1981;10(1):79-88
23. Mariani G, Herrmann FH, Schulman S, et al. International factor VII deficiency study group. Thrombosis in inherited factor VII deficiency. *J Thromb Haemost* 2003;1(10):2153-2158
24. Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica* 2013;98(4):538-544
25. Menegatti M, Peyvandi F. Factor X deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):407-415
26. Karimi M, Vafafar A, Haghpanah S, et al. Efficacy of prophylaxis and genotype-phenotype correlation in patients with severe Factor X deficiency in Iran. *Haemophilia* 2012;18(2):211-215

27. Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(6): 621-631.
28. Salomon O, Steinberg DM, Seligshon U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia.* 2006;12(5):490-493.
29. Zucker M, Seligsohn U, Salomon O, Wolberg AS. Abnormal plasma clot structure and stability distinguish bleeding risk in patients with severe factor XI deficiency. *J Thromb Haemost.* 2014;12(7):1121-1130.
30. Karimi M, Berczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):426-438.
31. Perez DL, Diamond EL, Castro CM, et al. Factor XIII deficiency related recurrent spontaneous intracerebral hemorrhage: a case and literature review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(2):142-145.
32. Caudill JS, Nichols WL, Plumhoff EA, et al. Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh frozen plasma. *Transfusion.* 2009;49(4):765-770.
33. Brenner B, Kuperman AA, Watzka M, Oldenburg J. Vitamin K-dependent coagulation factors deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4): 439-446.
34. Ramírez CA. Frecuencia de las deficiencias hereditarias de los factores de coagulación diferentes de los factores VIII y IX en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza. [Tesis doctoral]. Ciudad de México. Universidad Nacional Autónoma de México. 2005

35. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Designing clinical research: an epidemiologic approach. 4<sup>a</sup> ed. Filadelfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p 81
36. Lodi S, Isa L, Pollini E, et al. Defective intrinsic fibrinolytic activity in a patient with severe factor XII deficiency and myocardial infarction. Scand J Haematol 1984;33:80-2
37. Goodnough LT, Saito H, Ratnoff OD. Thrombosis or myocardial infarction in congenital clotting factor abnormalities and chronic thrombocytopenias: a report of 21 patients and a review of 50 previously reported cases. Medicine 1983;62:248-255
38. Narang V, Kaur H, Selhi PK, Sood N, Singh A. Preanalytical errors in hematology laboratory. An avoidable incompetence. Iran J Pathol 2016; 11(2):151-154
39. Favalaro EJ, Funk DM, Lippi G. Pre-analytical variables in coagulation testing associated with diagnostic errors in hemostasis. CE medicine 2012; 43(2): 1-10
40. Rodríguez MA, Núñez NN. Prevalencia de las deficiencias de los factores de la coagulación diferentes a hemofilia y enfermedad de Von Willebrand en niños de 0 a 16 años de edad atendidos en el Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza en un periodo de Enero 2010 a Diciembre 2014. Rev Hematol Mex 2016;18(1):125

## ANEXOS

### HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Fecha: \_\_\_\_\_

Folio: \_\_\_\_\_

Datos generales:

Nombre completo: \_\_\_\_\_ Lugar de origen: \_\_\_\_\_

Afiliación: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento, dd/mm/aa: \_\_\_\_\_ Edad, años y meses: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Hospital de procedencia: \_\_\_\_\_

Motivo de envío: \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES FAMILIARES DE SANGRADO: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Madre \_\_\_\_\_ Padre \_\_\_\_\_ Abuelo paterno \_\_\_\_\_ Abuelo materno \_\_\_\_\_ Hermanos \_\_\_\_\_

Hermanas \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

Consanguinidad de los padres: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES PERSONALES DE SANGRADO: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Diagnostico establecido: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

#### TIPO, INTENSIDAD Y FRECUENCIA DE SANGRADOS

Sitio	Presencia		Gravedad del sangrado Describir al interior de la clasificación		
	SI	NO	LEVE	MODERADO	GRAVE
Purpura					
Hematomas					
Gastrointestinal					
Hematuria					
Polimenorrea					
Hemorragia intracraneal					
Extracción dental					
Gingivorragia					
Epistaxis					
Hemartrosis			RODILLA	TOBILLO	OTROS

PRUEBAS DE COAGULACION. Marque la respuesta con una cruz

Cuenta plaquetaria total <100,000 mm<sup>3</sup>: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Tiempo de sangrado (normal/anormal) \_\_\_\_\_ (normal de 4 a 6 minutos)

TP problema \_\_\_\_\_ TP testigo \_\_\_\_\_

TTPa problema \_\_\_\_\_ TTPa testigo \_\_\_\_\_

TT problema \_\_\_\_\_ TT testigo \_\_\_\_\_

DILUCIONES Y CORRECCIONES PROBLEMA / TESTIGO

TP 1:2 \_\_\_\_\_ 1:4 \_\_\_\_\_ 1:8 \_\_\_\_\_

TP: 1:2 \_\_\_\_\_ 1:4 \_\_\_\_\_ 1:8 \_\_\_\_\_

TTPa 1:2 \_\_\_\_\_ 1:4 \_\_\_\_\_ 1:8 \_\_\_\_\_

TTPa 1:2 \_\_\_\_\_ 1:4 \_\_\_\_\_ 1:8 \_\_\_\_\_

TT 1:2 \_\_\_\_\_ 1:4 \_\_\_\_\_ 1:8 \_\_\_\_\_

TT 1:2 \_\_\_\_\_ 1:4 \_\_\_\_\_ 1:8 \_\_\_\_\_

INR \_\_\_\_\_

NIVEL DE ACTIVIDAD DE FACTORES DE COAGULACION

I \_\_\_\_\_

II \_\_\_\_\_

V \_\_\_\_\_

VII \_\_\_\_\_

VIII \_\_\_\_\_

IX \_\_\_\_\_

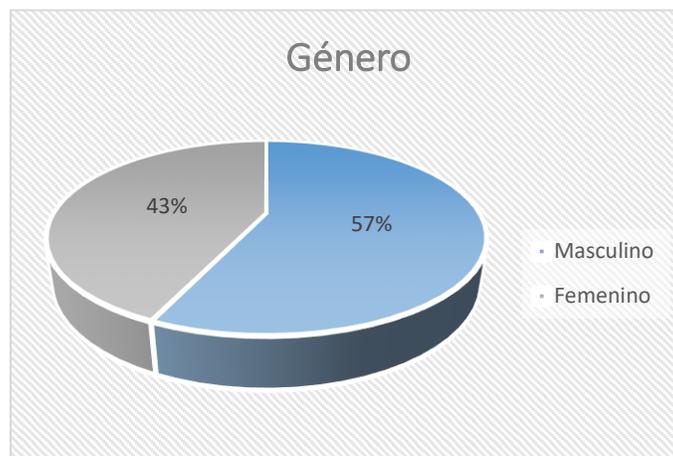
X \_\_\_\_\_

XI \_\_\_\_\_

XII \_\_\_\_\_

XIII \_\_\_\_\_

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



Grafica 2: Demuestra la distribución de las frecuencias en la deficiencia hereditaria de factores de la coagulación.

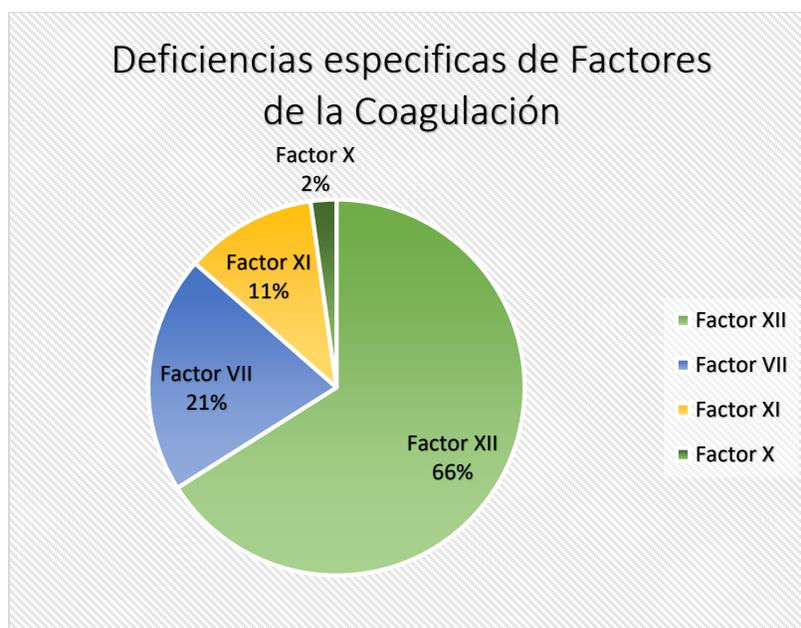


Tabla 1. Muestra las deficiencias encontradas y las características de los pacientes.

Deficiencia	Numero	Edad promedio	Genero (F=femenino, M=masculino)	Porcentaje promedio de actividad de factor
Factor VII	9	8.8 años	2F / 7M	31.7%
Factor X	1	11 años	Femenino	48.3%
Factor XI	5	10 años	2F / 3M	27.3%
Factor XII	29	12.9 años	10F / 19M	30%

Tabla 2. Muestra la correlación entre el nivel de deficiencia y la gravedad del sangrado

Paciente	Deficiencia	Gravedad de sangrado	Tipo de sangrado	Niveles de actividad de Factor
1	Factor VII	Leve	Epistaxis	37.9% a 40.5%
2	Factor VII	Moderado	Hematuria	25% a 34%
3	Factor VII	Grave	Hemorragia de SNC	0.1% a 0.3%
4	Factor XII	Leve	Epistaxis	45% a 49%
5	Factor XII	Leve	Epistaxis	35.3% a 39%
6	Factor XII	Leve	Epistaxis	36.8% a 42.1%
7	Factor XII	Leve	Epistaxis	34.7% a 38%
8	Factor XII	Leve	Epistaxis	11% a 28%
9	Factor XII	Leve	Epistaxis	38.8% a 45%
10	Factor XI	Moderado	Hiperpolimenorrea	23.5% a 27%
11	Factor XI	Leve	Epistaxis	28% a 40.1%
12	Factor XI	Leve	Epistaxis	26.7% a 38%
13	Factor XI	Leve	Epistaxis	40% a 47%
14	Factor XI	Leve	Epistaxis	23.5% a 32.3%
15	Factor X	Leve	Epistaxis	48.3% a 49%

Tabla 3. Clasificación de la gravedad clínica del sangrado de acuerdo a la OMS

Severidad clínica del sangrado	Definición
Asintomático	Sin episodios de sangrado documentados
Sangrado grado I o Leve	Sangrado que ocurrió después de un trauma o ingesta de fármacos (fármacos antiplaquetarios o terapia anticoagulante)
Sangrado grado II o Moderado	Sangrado menor espontaneo: hematomas, equimosis, heridas pequeñas, sangrado de cavidad oral, epistaxis y menorragia
Sangrado grado III o Grave	Sangrado mayor espontaneo: Hematomas intramuscular que requirieron hospitalización, hemartrosis, sangrado de sistema nervioso central, gastrointestinal y de cordón umbilical.