



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA



"COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS: DIAGNÓSTICO, MANIFESTACIONES CLÍNICAS,  
EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"

**No. De Registro R-2022-3502-060**

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. DIANA GUADALUPE FUENTES SANTANA

INVESTIGADOR PRINCIPAL:  
DRA. BERENICE SÁNCHEZ JARA  
INVESTIGADOR ASOCIADO:  
DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ

CD MEXICO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**




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

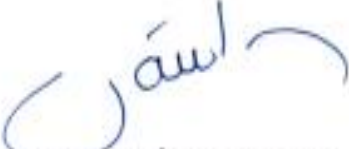
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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


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



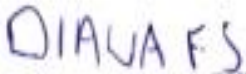
**M.C. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES**  
DIRECTORA DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
UMAE  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA



**DRA BERENICE SÁNCHEZ JARA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA, MEDICO  
ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y ASESOR DE TESIS  
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA  
RAZA



**DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ**  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA, MEDICO  
ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y ASESOR DE TESIS  
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA  
RAZA



**DRA. DIANA GUADALUPE FUENTES SANTANA**  
MEDICO RESIDENTE DE HEMATOLOGÍA PEDIATRÍA  
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA  
RAZA

## **IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES**

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“COAGULOPATIAS CONGÈNITAS: DIAGNÒSTICO, MANIFESTACIONES CLINICAS Y TRATAMIENTO EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA”

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE Y ASESOR DE TESIS**

Dra. Berenice Sánchez Jara

Adscripción: UMAE HG CMN La Raza, servicio de Hematología Pediátrica

Email : berj781127@yahoo.com.mx

Matricula : 99341343

Cédula : 6323420

Domicilio: Jacarandas y Vallejo s/n, col, La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 5585482757

### **COLABORADORES**

Dr. Alfonso Ragnar Torres Jiménez

Adscripción: UMAE HG CMN la Raza, servicio de Reumatología Pediátrica

Email: tojad@gmail.com

Matricula: 99155531

Domicilio: Jacarandas y Vallejo S/N, col, La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 5537276113

Dra. Diana Guadalupe Fuentes Santana

Adscripción: UMAE Hospital General CMN La Raza

Cargo institucional: Residente de segundo año de la subespecialidad de Hematología Pediátrica

Email : dianaf134@hotmail.com

Matricula : 97367714

Cédula : 11988929

Domicilio: Jacarandas y Vallejo s/n, col, La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 5537342615

Servicios participantes: Clínica de hemofilia del Hospital General del CMN La Raza



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.  
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**  
Registro CONBIDÉICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Jueves, 08 de septiembre de 2022**

**Dra. berenice sanchez jara**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"COAGULOPATIAS CONGENITAS: DIAGNOSTICO, MANIFESTACIONES CLINICAS Y TRATAMIENTO EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional  
R-2022-3502-060

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Guillermo Carreaga Reyna**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Impresor

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

# ÍNDICE

	Página
1. Resumen .....	6
2. Marco Teórico .....	8
2.1. Historia.....	8
2.2. Modelo celular .....	9
2.3. Biología Molecular de los factores de coagulación ....	11
2.4. Coagulopatías congénitas .....	20
3. Justificación .....	31
4. Planteamiento del problema .....	32
5. Pregunta de Investigación .....	32
6. Objetivo.....	33
6.1. Objetivo General .....	33
6.2. Objetivo Especifico.....	33
7. Hipótesis .....	33
7.1. Hipótesis 1 .....	33
7.2. Hipótesis 0 .....	33
8. Material y Método .....	34
8.1. Diseño de estudio .....	34
8.2. Criterios de selección .....	34
9. Análisis estadístico .....	34
10. Resultados .....	35
11. Discusión .....	44
12. Conclusión .....	47
13. Bibliografía .....	48
14. Anexos .....	50

## RESUMEN

**TÍTULO:** COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS: DIAGNÓSTICO, MANIFESTACIONES CLINICAS, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**ANTECEDENTES:** Las coagulopatías congénitas son trastornos hemorrágicos raros, representan del 3 al 5% de todas las deficiencias de coagulación hereditarias y, por lo general, se transmiten como rasgos autosómicos recesivos. Incluyen deficiencias hereditarias de fibrinógeno, factor II, FV, FVII, FX, FXI, FXIII y FV y combinados Deficiencias de FVIII (FV + VIII). La distribución global de las coagulopatías congénitas raras son variables, con una prevalencia que varía de aproximadamente 1 en 2 millones de deficiencias de FII y FXIII a 1 en 500 000 para la deficiencia de FVII. Se presentan en la infancia o más tarde en la niñez. La manifestación más común es el sangrado mucocutáneo y la clínica es similar a otros trastornos.

**OBJETIVO:** Identificar el diagnóstico, manifestaciones clínicas, evolución y tratamiento en niños atendidos en el Hospital General Centro Médico Nacional la Raza

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo. Se realizó revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de coagulopatía congénita, diferente a hemofilia, en menores de 18 años, atendidos en CMN La Raza. Población del estudio: Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de coagulopatías congénitas con Deficiencia de Factores de la coagulación: I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII y factor de Von Willebrand

**RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:** El Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN “La Raza”, es un hospital de tercer nivel que cuenta con las herramientas para realizar el diagnóstico de deficiencias congénitas de la coagulación, así como cobertura del tratamiento y seguimiento de los pacientes en la clínica de Hemofilia del HG CMN La Raza. Tanto el investigador principal y asociado realizamos la revisión de los expedientes, contribuiremos con: hojas, lápiz, computadora, impresiones y fotocopias.

**EXPERIENCIA DE GRUPO:** La clínica de Hemostasia del HG CMN La Raza atiende a 250 niños con alteraciones en la coagulación, de los cuales 170 corresponden a deficiencia de factores VIII y IX, teniéndose el recurso de laboratorio y medicamentos para su seguimiento, así como para tratamiento profiláctico, terapéutico o quirúrgico.

**RESULTADOS:** Se incluyeron a 40 pacientes, 22 Hombres y 18 mujeres de los cuales, el 5 % fueron menores de 1 año, 2.5% de 1 a 4 años, 35% de 4 a 8 años, 37.5% de 8 a 12 años y un 20 % de 12 a 17 años, con los diagnósticos de coagulopatías congénitas, encontrando con mayor frecuencia con un 35% a la deficiencia de factor XII y un 25 % con enfermedad de Von Willebrand, para posterior 17.5% con deficiencia del factor VII, 10 % con deficiencia de factor V, un 7.5% con deficiencia del factor X y 5% con deficiencia del factor XI. No se encontraron deficiencias de los factores I, II y XIII. De todas las deficiencias encontradas, el 10 % si tienen antecedentes heredofamiliares y el 90% no tienen. Solo 3 pacientes no presentaron síntomas y en los 37 pacientes, el síntoma en común fue la epistaxis. El 27.5% no requieren de tratamiento, los cuales corresponden a los pacientes con deficiencia de factor XII (8 pacientes), deficiencia de factor XI (2 pacientes) y un paciente con deficiencia de factor X, y con tratamiento 11 pacientes utilizan PFC, de los cuales, 3 son de deficiencia de factor V, 2 de deficiencia de factor X y 6 pacientes por deficiencia de factor XII; otro tratamiento para EVW 7 pacientes utilizan (FIII/FvW) y 3 Pacientes Desmopresina.

**PALABRAS CLAVE:** Coagulopatías congénitas, manifestaciones clínicas, tratamiento.



## MARCO TEÓRICO

### Historia

Platón fue el primero en utilizar el término fibrina para referirse a la formación de fibras en la sangre que perdía contacto con el cuerpo. En 1865 se descubrieron las plaquetas y su función en el proceso hemostático, así como la acción de la proteína denominada trombina como precursora de la formación de fibrina <sup>(1)</sup>.

En el siglo XX, en 1905, Morawitz construye el primer modelo de coagulación. En 1950 el factor V, VII, VIII, IX y XI fueron identificados, así como el factor de Von Willebrand. En 1960 dos grupos independientes construyeron la cascada de la coagulación, que comprende una serie de etapas secuenciales en las que la activación de un factor en la coagulación activa al que sigue <sup>(1)</sup>.

La cascada de la coagulación genera la activación de la protrombina (FII) a trombina (IIa), para finalizar con la formación de fibrina, que consolidaba el trombo plaquetario previamente formado en el proceso de hemostasia primaria, mediante dos vías, la cuales llevarán a la formación del factor Xa y darán a una vía final común, para la generación de IIa <sup>(2)</sup>:

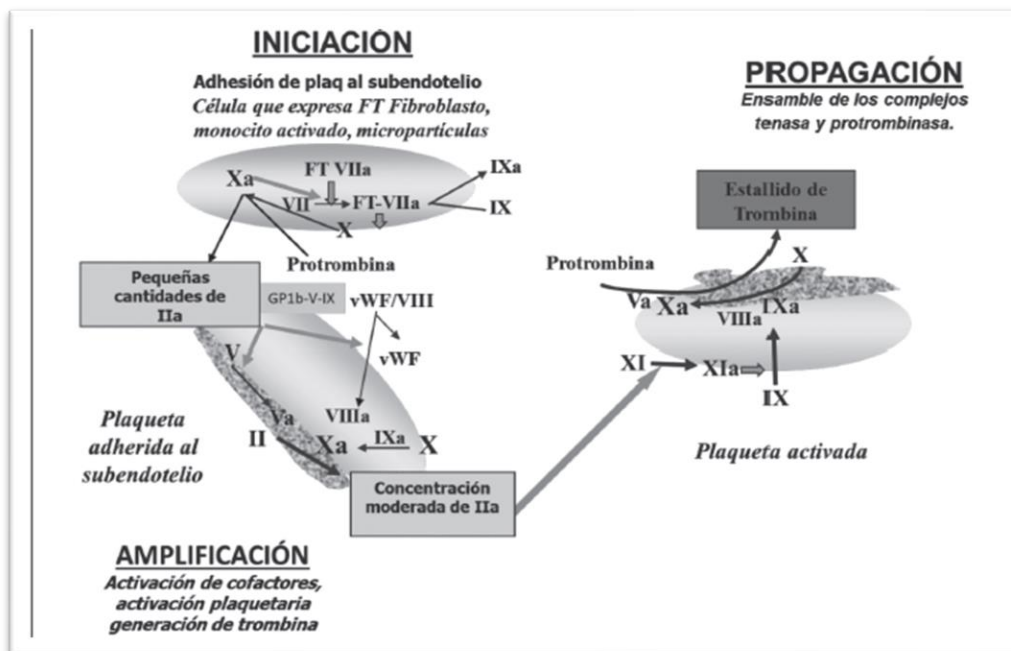
- Vía intrínseca, llamada así porque todos sus componentes estaban presentes en la sangre, y se iniciaba con el factor FXII que, con los componentes del llamado sistema de contacto, generaba la activación del FXI a FXIa, que era capaz de activar al FIX a FIXa, que llevaría luego a la activación del FX a FXa.
- Vía extrínseca, que necesitaba la exposición de un componente externo a la sangre, como el factor tisular (FT) para iniciar la activación y que fuera capaz de provocar la auto activación del FVII a FVIIa, que luego activaría el FX a FXa. <sup>(2)</sup>.

## MODELO CELULAR

El modelo celular identifica a la membrana de las células que van a expresar el Factor Tisular (fibroblastos, monocitos y neutrófilos), principalmente las plaquetas, como los sitios donde la activación de la coagulación tiene lugar, enfatizando en la interacción entre los factores y los receptores celulares, los cuales se llevaran por tres vías y que se esquematiza en la figura 1 (2).

- Iniciación
- Amplificación
- Propagación

FIGURA 1 TEORIA CELULAR DE LA CASCADA DE LA COAGULACION



## **Iniciación**

El proceso de coagulación es iniciado por la exposición del factor tisular (fibroblastos, células musculares lisas), luego que haya ocurrido un daño vascular o por la expresión de factor tisular en las células activadas (monocitos, neutrófilos) así como la participación de las plaquetas, las cuales una vez que se adhieren y se activan expresan P-selectina y CD40-ligando en su superficie, lo que permite el reclutamiento de micropartículas que expresan Factor Tisular <sup>(2)</sup>.

El factor tisular se unirá al FVII y se activará (FVIIa) formando un complejo el cual aumentará su actividad proteolítica, promoviendo la activación del factor X en Xa y en IX en IXa, así mismo este complejo puede ser inhibido por el inhibidor de la vía de FT (TEPI) y por Antitrombina, para limitar la difusión del FXa a otras células, por otro lado, el Factor Tisular se une al FVa y actúa sobre la protrombina produciendo pequeñas cantidades de FIIa <sup>(1,2)</sup>.

## **Amplificación**

El FIIa que se formó en la fase anterior, será capaz de activar cofactores FV a FVa y FVIII a FVIIIa, favoreciendo la acción del FXa sobre FII y FIXa sobre FX en los complejos protrombinasa y tenasa, haciéndolos más eficientes. También interviene el complejo vWF-FVIII que se une a las plaquetas a través de glicoproteínas Ib/IX/V, haciendo más eficiente la activación del FVIII por trombina <sup>(2)</sup>.

## **Propagación**

Esta última etapa se llevará a cabo en las plaquetas activadas, ya que el FIIa formado por el complejo protrombinasa, es capaz de activar al FXI en presencia de Ca<sup>++</sup> y protrombina, para contribuir en el proceso que finalizara con la formación de grandes cantidades de trombina y aumenta la velocidad de reacción del complejo tenasa. También se encuentra las proteínas de contacto como el FXII y precalicreina. La trombina activa al FXIII o factor estabilizado de fibrina, responsable de la formación de enlaces covalentes entre las cadenas de fibrina para la formación del coágulo y del inhibidor fibrinolítico (TAFI), que tiene un efecto positivo en la estabilidad del coágulo y una resistencia a la plasmina que limita la lisis <sup>(1,2)</sup>.

## **Inhibición de la coagulación**

La principal función de los inhibidores de la coagulación es mantener la coagulación sanguínea bajo condiciones fisiológicas y en control la cascada de coagulación después de un daño vascular <sup>(2)</sup>.

1. Proteasas inhibitorias circulantes como la antitrombina, cofactor de heparina II, TFPI (inhibidor del factor tisular) e inhibidor C1, eliminan los factores de la coagulación atacando sus sitios activos de acción.
2. Vía de la proteína C/ proteína S.
3. Sistema fibrinolítico.

## **Biología Molecular de los Factores de coagulación**

Existe un equilibrio en el sistema de la coagulación, debido a que, si funciona de manera inadecuada, se presentaran fenómenos hemorrágicos o trombóticos; por lo que es importante conocer las características moleculares y bioquímicas de las proteínas de la coagulación para generar el proceso de hemostasia <sup>(3)</sup>.

Las características de los factores de la coagulación se encuentran en la tabla 1 y se dividen de la siguiente manera:

1. Inhibidores proteasa de la coagulación plasmática.
2. Cofactores asociados a células: factor tisular y trombomodulina
3. Fibrinógeno
4. zimógenos dependientes de vitamina K: protombina, fator VII, IX y X, proteína C.
5. Contacto: Factor XI
6. Cofactores solubles: proteína S, factor V, factor VIII y Factor Von Willebrand
7. Factor XIII

TABLA 1.- CARACTERISTICAS DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Proteína	Síntesis	Características	PM (kD)	Vida media (horas)	Manifestación clínica			
					Nivel de referencia	Nivel hemostático	Hemorragia	Trombosis
Factor tisular	fibrobl.adventicia, CML Inducible Monoc, CE, PMN, plaq? Microparticulas	<b>Prot integr. memb</b>	47	?				
Fibrinógeno	<b>Hepatocitos</b>	<b>sustrato</b>	340	72-120	180-400 mg/dl	50-80 mg/dl	+	+
Protrombina	<b>Hepatocitos</b>	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	69	50-72	70-120%	40%	+	+
Factor V	<b>Hepatocitos</b>	<b>Cofactor</b>	330	12-36	70-120%	10-20%	+	+
Factor VII	<b>Hepatocitos</b>	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	48	4-6	70-120%	25%	+	+
Factor VIII	SER, Sinusoide hepático	<b>Cofactor</b>	240	10-14	50-150%	22-40%	+++	++
Factor IX	<b>Hepatocitos</b>	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	57	16-20	50-150%	20-25%	+++	+
Factor X	<b>Hepatocitos</b>	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	59	20-60	70-120%	20-25%	+	+
Factor XI	<b>Hepatocitos</b>	Serinoproteasa (act.)	160	48-72	50-150%	20%	+/-	+
Factor XII	<b>Hepatocitos</b>	Serinoproteasa (act.) Fase contacto	80	60-80	50-150%	15-20%		+
Factor XIII	<b>Hepatocitos</b>	Transpeptidasa	320	72-200	80-120%	3-5%	+	
QAPM	<b>Hepatocitos</b>	Fase contacto	110	1				
Precalcreína	<b>Hepatocitos</b>	Serinoproteasa (act.) Fase contacto	85	?				

HEMATOLOGÍA • Volumen 21 N° Extraordinario • Fisiología de la hemostasia normal: 31-42, 2017

## 1.-INHIBIDORES

### Inhibidor de la vía del factor tisular

Polipéptido de cadena única con una Masa molecular de 34 a 40 000, dependiendo del grado de proteólisis de la región carboxiterminal. Tiene 3 dominios inhibidores de proteasas de tipo Kunitz. Es único entre los inhibidores de proteasas de la coagulación por la inhibición del factor Xa y el complejo factor VIIa/FT. Se sintetiza en la célula endotelial, unido a lipoproteínas. Se localiza en el cromosoma 2q31-q32 con 9 exones y un tamaño de 70 kb (3).

### Antitrombina III

Pertenece a la familia de inhibidores de serin proteasas (serpinas). Considerándose un inhibidor fisiológico de las proteasas de la coagulación y su deficiencia provoca trombosis. Actúan como sustratos “suicidas” para sus proteasas diana a través de una estructura expuesta a la superficie denominada sitio reactivo en forma de bucle. Las principales proteasas frente a las que se dirige la ATIII son la trombina. Factor Xa y factor IXa, mientras

que el factor VIIa es resistente a la inhibición de la antitrombina III. El gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 1. Tiene 7 exones con un tamaño de 13.5 Kb <sup>(3)</sup>.

## **2.-COFACTORES ASOCIADOS A LA CÉLULA: Factor tisular y Trombomodulina**

### Factor tisular (FT)

El factor tisular se expresa en la adventicia del vaso sanguíneo, estroma, leucocitos, monocitos y células endoteliales. La expresión intravascular contribuye al estado procoagulante asociado con la inflamación o con la infección. El complejo factor VIIa/ FT es el iniciador de la coagulación sanguínea, al producirse una lesión en el vaso, permitiendo que la sangre entre en contacto con el FT extravascular, por lo que el complejo activa al factor IX y factor X, logrando que la actividad proteolítica aumente hasta 3 veces <sup>(1,3)</sup>.

También es el receptor celular y cofactor para los factores VII y VIIa. Está compuesto por 263 aminoácidos y un dominio extracelular de 219 aminoácidos, con una porción transmembrana y un dominio intracitoplasmático. Es una proteína multifuncional con funciones transductores de señal y procoagulante. La única proteína integral de membrana y homóloga con los receptores de citocinas tipo 2, incluido los receptores para interleucina 10 e interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . El gen se localiza en el cromosoma 1p21-p22, constituido por 6 exones, en el cual el primero codifica para el péptido señal, del 2 al 5 para el dominio extracelular y el sexto para el dominio transmembrana y citoplasmático, así como contiene 5 intrones con un tamaño de aproximadamente 13 Kb <sup>(3)</sup>.

### Trombomodulina

Proteína transmembrana; cofactor celular de la trombina. Contiene 6 dominios similares al FCE, los cuales el 4,5 y 6 son los responsables de la unión a la trombina y de la activación de la proteína C. También tiene un medio condroitin sulfato, que potencia la actividad anticoagulante. Se localiza en el gen del cromosoma 20p12, con un tamaño aproximado de 3.5 kb, constituido únicamente por un exón. Se expresa en la superficie de las células del endotelio vascular y se ha detectado en las células mesoteliales, epitelio escamoso, megacariocitos y células malignas <sup>(1,3)</sup>.

La trombina unida a la trombomodulina induce un cambio conformacional, potenciando su capacidad para activar a la proteína C, escinde al fibrinógeno o activa al factor V o al VIII; cambiando la actividad de procoagulante a anticoagulante.

### **3.-FIBRINOGENO**

Es una glucoproteína cimérica con una Masa molecular de 340 000. Se encuentra en el plasma y en los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas. Formada por 3 cadenas, denominadas  $A\alpha$ ,  $B\beta$  y  $\gamma$ . El dominio globular central del fibrinógeno es el dominio E, el cual está unido al Dominio D. tiene una vida media de 3 a 5 días y se sintetiza en el Hígado. Se considera como un reactante de fase aguda y su síntesis puede aumentar hasta 20 veces ante un potente estímulo inflamatorio. Forma la malla estructural que consolida al tapón plaquetario inicial en un coagulo hemostático sólido. Los genes de las tres cadenas se encuentran en un fragmento de ADN de 50 Kb en el cromosoma 4q23-q32 <sup>(3)</sup>.

La trombina se une al fibrinógeno, liberando fibrinopéptidos A y B, exponiendo sus dominios E y D, dando lugar a la formación de protofibrillas enlazadas, las cuales se agregan en fibras gruesas (12 a 22 protofibrillas), teniendo un patrón de entrecruzamiento. Se unirán otras proteínas de adhesión como la fibronectina, trombospondina y factor de Von Willebrand, las cuales influirán en el entrecruzamiento y lisis de la fibrina, así como el calcio potencia el crecimiento lateral de la fibra al unirse al fibrinógeno. Se activará el factor XIIIa que estabilizará al polímero de fibrina mediante el entrecruzamiento, así como participará el activador del plasminógeno- 1, vitronectina, fibronectina y  $\alpha_2$  antiplasmina <sup>(3)</sup>.

### **4.-ZIMOGENOS DEPENDIENTES DE VITAMINA K: protrombina, factor VII, IX y X.**

Son precursores de serin-proteasas que deben ser activados proteolíticamente (tabla 2) para expresar su actividad enzimática y que comparten una estructura similar al tener un dominio amino-terminal de ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico con 9 a 12 residuos de  $G_{ia}$ . Se sintetizan en el Hígado y tienen una secuencia amino terminal de señal de retículo endoplásmico, seguido de un propéptido de 19 a 25 aminoácidos que es reconocido por  $\gamma$ -glutamylcarboxilasa <sup>(3)</sup>.

TABLA 2. FACTORES DE COAGULACION ZIMOGENOS: CARACTERÍSTICAS, CONCENTRACION PLASMATICA, VIDA MEDIA Y CROMOSOMA RESPONSABLE DE SU PRODUCCION

	Proteína	Concentración μG/ML	Vida media plasmática, H	Cromosoma
<b>Zimógenos</b>				
Gla	Protrombina (factor II)	100-150	60-70	11p11-q12
	Factor VII	0,5	3-6	13q34
	Factor IX	4-5	18-24	Xq27.1-q27.2
	Factor X	8-10	30-40	13q34
	Proteína C	4-5	6	2q13-q14

Williams. Manual de hematología. Lichtman A. Marshall. Mc Graw Hill octava ed.

### Protrombina (Factor II)

Zimógeno de cadena única, el cual se sintetiza en el Hígado, tiene una vida media de aproximadamente 60 horas. Se compone de 10 residuos Gla con dos dominios Kringle, la cual su función será de unión a otras proteínas. Se localiza en el cromosoma 11, cerca del centrómero, este factor es dividido por el complejo factor Xa/Va. Por cada molécula de trombina se libera una molécula de protrombina (3).

Una de las funciones es tener un efecto Procoagulante, por la activación de las plaquetas y de los factores V, VIII, XI y XIII además de que activa a una enzima carboxipeptidasa para inhibir la fibrinólisis mediada por plasmina, así como también tiene una función anticoagulante al unirse a la trombosmodulina lo que permite activar a la proteína C. El principal inhibidor plasmático de la trombina en la coagulación es la antitrombina III (3).

### Factor VII

Es un zimógeno de cadena única de 40 -45 kDa, compuesto por 408 aa. Tiene una homología en el sitio catalítico y en la región amino terminal con FIX, FX y proteína C. Su vida media es más corta de 3.5 hrs. Se localiza en el cromosoma 13, constituidos por 8 exones y 7 intrones, con un tamaño de 13 kb. El principal sitio de inicio de la transcripción es el -51. Este factor se tiene que unir al factor tisular para ser activado por proteasas, formando un complejo VII/FT para que pueda activar a los factores IX y X. Es inhibido por el inhibidor de la vía del factor tisular unido al factor Xa y por la Antitrombina III, solo en presencia de heparina (3).

### Factor IX



Es un zimógeno de cadena única compuesto de 57 000 aa, tiene una vida media plasmática de 18 a 24 horas. Tiene 12 residuos Gla. Se une al colágeno IV de manera in vitro. El gen se localiza en el extremo del brazo largo del cromosoma Xq27.1, que corresponde que sea ligado al sexo. Se ha descrito 8 polimorfismos en este gen, por lo que puede ser útil para el diagnóstico prenatal y para la detección de portadores de Hemofilia B mediante el análisis de polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción. El factor IX puede activarse por el factor Xa o por el complejo del factor VIIa/FT. El principal inhibidor plasmático de este factor, parece ser la Antitrombina III <sup>(3)</sup>.

### Factor X

Circula como un zimógeno de dos cadenas unidas por puentes de disulfuro y tiene una vida media plasmática de 34 a 40 horas. La cadena ligera contiene el dominio G1a con sus 11 residuos y los dos dominios FCE. La cadena pesada contiene el dominio catalítico y el péptido de activación. Se sintetiza en el hígado. Su gen se localiza en el cromosoma 13q34, este compuesto por 8 exones y 7 intrones, con un tamaño de 25 kb. Le falta el compartimiento típico TATA, pero contiene una secuencia CCAAT. Este factor puede activarse por el factor VIIa/FT o el factor IXa/ VIIIa <sup>(3)</sup>.

El factor Xa forma un complejo con el factor Va en una superficie de fosfolípidos de membrana activa de la protrombina a trombina mediante la eliminación de enlaces peptídicos. Posee actividades proinflamatorias y mitógenos. El principal inhibidor plasmático del factor Xa en la Antitrombina III <sup>(3)</sup>.

## **5.-FACTORES DE CONTACTO**

### Factor XI

Es llamado factor de contacto, zimógeno precursor de una serin proteasa, circula en unión con el cofactor no enzimático del quinínógeno de elevado peso molecular (QEPM). Está compuesta por 607 aa. Se sintetiza en el Hígado, tiene una vida media plasmática de 52 horas, cada subunidad contiene un dominio llamado Manzana de 90 aa unido por 3 puentes de disulfuro, los cuales cada uno de ellos se unirán al QEPM, protrombina, plaquetas, factor IX, trombina y factor IIa. Se localiza en el cromosoma 4q32-35, formado por 15 exones y 14 intrones. Se activa por más de un mecanismo in vitro, sin embargo, se atribuye al factor XIIa y en la superficie de las plaquetas por la trombina, es susceptible a la inhibición

por diferentes inhibidores plasmáticos de las proteasas como el  $\alpha$ 1-tripsina, antitrombina III, inhibidor C1-esterasa y  $\alpha$ 2 plasmina <sup>(3)</sup>.

#### Factor XII, Precalicroina y Quinínogeno de elevado peso molecular (QEPM)

Precusores de zimógeno de proteasas, homólogo a los activadores de plasminógeno y se localiza en el cromosoma 5q33 con un tamaño de 12 Kb con 14 exones. Se localiza en 4q35 y del QEPM en el cromosoma 3. Estos factores son responsables de la activación de la fase de contacto de la coagulación sanguínea, una vez activado el factor XIIa activa al factor XI y posterior activa al factor IX. Una deficiencia de estos factores no tiene tendencia al sangrado, además de que participan en respuestas inflamatorias, fibrinólisis y en la generación de quininas <sup>(3)</sup>.

### **6.-COFACTORES SOLUBLES: Factor V, Factor VIII y Factor Von Willebrand**

#### Factor V

Fue identificado por primera vez por Owren en Noruega durante la segunda Guerra Mundial, identificado en una paciente de 3 años que presentaba epistaxis, equimosis de aparición fácil con sangrado prolongado después del trauma y menorragia, por lo que determino que carecía de un procoagulante al que denominó factor V y lo llama parahemofilia; posteriormente cambia el nombre a proacelerina y se demostró que fue el mismo factor identificado por Quick <sup>(4)</sup>.

La estructura es similar al factor VIII, en las secuencias de aminoácidos y en las estructuras de los dominios proteicos. Glucoproteína con un Masa molecular de 330 000 y una vida media plasmática de 12 horas. Se sintetiza en Hígado. Contiene tres dominios A, que tienen unión al cobre, ceruloplasmina y dos dominios C tienen homología con las proteínas del adipocito y el dominio B promueve la activación para la trombina. Su gen está localizado en el cromosoma 1q21- q25, con un tamaño de 70 kb y constituido por 25 exones; circula en el plasma como una molécula de cadena única, por lo que un 20% se encuentra en los gránulos alfa de la plaqueta, el cual está unida a una proteína multimedia llamada multimerina con función de adhesión. El factor V se activa por la trombina in vivo, aunque puede activarse por el factor Xa <sup>(5)</sup>.

### Factor VIII

Su estructura contiene los siguientes dominios A1-A2-B-A3-C1-C2, sin embargo, el dominio B, no tiene una función importante en la activación, como el factor V, ya que aun así puede ser útil en pacientes con hemofilia. Este factor se sintetiza en el Hígado y se secreta al plasma, circulando en un complejo no covalente con el factor Von Willebrand. Su vida media es de 8 a 12 horas cuando se asocia al fvW, y su vida media disminuirá en ausencia de fvW. El gen se encuentra en el cromosoma Xq28, contiene 26 exones. Para realizar sus funciones de la degradación intracelular y secreción, tiene que unirse a proteínas chaperonas (calnexina y calreticulina) al dominio B <sup>(6)</sup>.

El factor VIII es activado por la trombina o por el factor Xa mediante la escisión en los residuos arginina, su activación produce liberación del factor VIIIa del fvW, la cual es termodinámicamente inestable y la disociación del dominio A2 produce la pérdida de la actividad.

La deficiencia de factor VIII, se conoce como Hemofilia A, la cual se presenta en 1/5.000 a 10.000 nacimientos de varones, de manera ligado al cromosoma X <sup>(6)</sup>.

De acuerdo con el porcentaje de deficiencia se presentan manifestaciones hemorrágicas y se clasifica de la siguiente manera:

1. Hemofilia severa <1%: hemorragia espontanea, frecuente y compromiso de varias articulaciones.
2. Hemofilia Moderada 1-5%: Hemorragia por un traumatismo, son menos frecuentes y pueden presentar compromiso articular.
3. Hemofilia Leve >5%: Hemorragia por traumatismo severo o cirugía, son infrecuentes y es raro el compromiso articular.

### Factor Von Willebrand

Glucoproteína multimérica grande que sirve como transportador del factor VIII, así como participa en la adhesión plaquetaria. Se sintetiza en las células endoteliales y en los megacariocitos. Formada por los siguientes dominios, los cuales cada uno de ellos tienen un sitio de unión específico: A2- ADAMST 13, A3-colageno, D3- factor VIII, C1-GP IIb/IIIa <sup>(3,7)</sup>.

Se localiza en el cromosoma 12p13.2, su ARNm codifica para una proteína de señalización de 22 aa y un propéptido de 741 aa el cual al perder su péptido de señalización en el retículo endoplásmico, forma puentes de disulfuro “multimerización”, almacenándose en los cuerpos de Weibel Palade del endotelio los cuales pasaran a la circulación desplegándose largas cadenas de FvW y deberá escindirse por ADAMTS 13 en multímetros más pequeños que podrán interactuar con las plaquetas, sin embargo se encuentra en forma no activa que por medio del dominio A1 con GP1b inicia la adhesión plaquetaria y se activara junto con la unión GP IIb/IIIa iniciando la agregación plaquetaria (7).

## **7.-FACTOR XIII**

También llamado factor estabilizador de fibrina. Está implicado en la formación de coágulos, cicatrización de las heridas, en la reparación tisular y el mantenimiento del embarazo. Es una Glucoproteína con Mr DE 320 000 compuesta de las subunidades A protransglutaminasa (sitio activo de cisteína) es donde se unirá el calcio para la activación y la subunidad B (proteína transportadora) con una vida media plasmática de 10 días. Circula en el plasma como un tetrámero requiriendo de calcio y trombina para ser activado (8).

Se encuentra en el plasma y en las plaquetas, monocitos y macrófagos derivados de los monocitos.

El gen de la cadena A se encuentra en el cromosoma 6p24-p25, contiene 15 exones y 14 intrones con un tamaño de 160 kb. La cadena B se localiza en el gen del cromosoma 1q31-q32, tiene 12 exones y 11 intrones con un tamaño de 28 kb. El factor XIII circula con el sustrato (fibrinógeno), para que sea activado, tiene que haber la rotura por la trombina en la cadena A liberando un péptido de activación, dando lugar a la disociación de las subunidades A y B. La función de este factor es entrecruzar las cadenas  $\alpha$  y  $\gamma$  de fibrina para estabilizar el tapón de fibrina; también protege a la fibrina de la de fibrinólisis al unirla a la  $\alpha_2$  antiplasmina (3,8)

## COAGULOPATIAS CONGÈNITAS

Existen trastornos en el sistema de coagulación, los cuales son causados por la deficiencia ya sea de un factor o en combinación de 2 factores de la coagulación; de los cuales se conocen con más frecuencia la deficiencia de factor VIII y IX, llamados Hemofilia A y B respectivamente; sin embargo también se han presentado deficiencias de los factores I, II, V, VII, X, XI, XIII, FVW y combinados con Deficiencias de FVIII (FV + VIII); las cuales llamaremos Deficiencias poco comunes o trastornos raros de la coagulación y que conducirán a trastornos hemorrágicos de por vida <sup>(9)</sup>.

Son heredados de manera autosómica y es más probable encontrar deficiencias graves en poblaciones en las que es común el matrimonio entre parientes consanguíneos o inclusive las personas pueden heredar más de un trastorno, es por eso que al conocerse una mujer embarazada con este tipo de trastornos es importante llevar un buen control del embarazo ya que puede provocar abortos espontáneos en la afibrinogenemia o deficiencia de factor XIII o en el caso del neonato, estos factores se encuentran bajos al nacimiento, debido a la inmadurez del hígado, manifestándose con hemorragias, sobre todo a nivel intracraneal que puede conllevar la muerte <sup>(9)</sup>.

Las deficiencias poco comunes afectan alrededor de 65 000 personas en Europa y será mayor en personas en países en desarrollo, representando del 3 al 5% de todas las deficiencias de coagulación hereditarias, la distribución es variable teniendo que aproximadamente se presenta deficiencia de Factor II y XIII 1 en 2 millones y 1 en 500 000 en deficiencia de factor VII <sup>(6,9)</sup>.

Existen pocas publicaciones de estos trastornos, sin embargo, la Federación Europea de trastornos hemorrágicos raros, Asociación Americana de trastornos hemorrágicos con la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia proponen las Guías de las deficiencias poco comunes, en donde se incluye los criterios de gravedad, tratamiento y prevención de la hemorragia <sup>(10)</sup>.

Los síntomas pueden ser similares en las deficiencias de factores de la coagulación, desde sangrados mucocutáneos, hemartrosis o sangrado excesivo después de un procedimiento, por lo que en las Guías que se establecieron, incluyen pacientes asintomáticos y 3 grados de sangrado <sup>(11)</sup>:

- Asintomáticos: no se documenta sangrado
- Grado I: Sangrado que ocurre después de un traumatismo o administración de una terapia anticoagulante.
- Grado II: Sangrado leve espontáneo, el cual se considera gingivorragia y epistaxis leve, menorragia y hematomas.
- Grado III: Sangrado severo espontáneo con hematomas intramuscular, hemartrosis, hemorragia en sistema nervioso, gastrointestinal y de cordón umbilical.

En esta misma publicación incluyen 592 pacientes con las diferentes deficiencias, desde edades de 7 meses hasta 95 años, encontrando 11 % mayores de 60 años y 16% menores de 10 años. Encontrando que las deficiencias más frecuentes fueron del factor VII (35%), XI (22%), V (10%) y en menor frecuencia con un 8% deficiencia de fibrinógeno y factor X, con un 7% deficiencia de Factor XIII y en 1% deficiencia de factor II y XII. En relación con los síntomas se encontró que el 45% estaban asintomáticos, grado III de sangrado 12%, grado II 23% y grado I 17% <sup>(11)</sup>.

A pesar de que estas deficiencias son raras, en la mayoría de los casos no existe un factor exclusivo, es por eso que existen tratamientos que nos ayudan a controlar los episodios de sangrado, como las terapias de remplazo incluyendo concentrados recombinantes (FVIIa) y los derivados de plasma (FVII, FX, FXI, FXIII), teniendo al Plasma Fresco Congelado como opción terapéutica en la deficiencia de Factor V así como los crioprecipitados siendo usados en la deficiencia de fibrinógeno o FXIII; por eso, dentro de las Guías se proponen los tratamientos mencionados en la tabla 3.

TABLA 3. AGENTES TERAPEUTICOS PARA DEFICIENCIAS DE LA COAGULACION

Factor	Indicación	Presentación	Dosis	Vida media
fibrinógeno	Hipofibrinogenemia o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado	1 gr	0.017 mg/kg	3-4 días
NovoSeven (FVIIa r)	Deficiencia congénita de FVII	1,2,5,8 mg	0.0044 ui/kg	2.8 hrs
Factor X		250, 500 IU	0.02 ui/kg	30 hrs
Concentrado Factor XI		1000 IU	0.21 ui/kg	48 hrs
Hemoeven (Factor XI)		1000 IU	0.019 ui/kg	46 hrs
NovoThirteen (FXIII A r)	Deficiencia congénita de la Subunidad A de Factor XIII	2500 IU	0.017 ui/kg	12 días

British Journal of Haematology, 2014, 167, 304–326

Se sabe que en el año de 1995 Cohen y Kessler dieron a conocer como tratamiento para estos trastornos raros de la coagulación, el uso de Plasma Fresco Congelado, excepto para la deficiencia de factor XI, por lo que en el Reino Unido se propuso un fármaco que contuviera concentrado de factor XI; a pesar de que existen avances en la terapéutica de estas deficiencias aún no se logra por encontrar un concentrado específico como en el caso de factor II o V <sup>(11)</sup>.

Como sabemos, el objetivo de tratamiento es la sustitución del factor deficiente; sin embargo, al no existir todos estos factores los cuales puedan ser reemplazables, existen otros tratamientos llamados terapias de no sustitución:

- Antifibrinolíticos (Ácido Tranexámico y Ácido Aminocapróico) ambos análogos de la lisina y su función es Inhibir la fibrinólisis.
- Hormonas: Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel o progestágeno oral
- Vitamina K
- Crioprecipitado o PFC inactivada por patógenos.

Se busca que a un futuro se empleen nuevas terapias como el uso de ARN en hemofilias graves llamado ALN-AT3(Fitusiran) reduzcan la producción de antitrombina, en el cual ya están realizando ensayos en fase 1 en las deficiencias de factor V, VII y XI, así como las terapias génicas, pero estas aún están en estudios <sup>(11)</sup>.

A continuación, se describirán algunas deficiencias poco comunes, así como su manejo, las cuales hasta el día de hoy es un reto diagnóstico y terapéutico, debido a que la mayoría se comporta asintomáticos o comparten similitud en la sintomatología, sin embargo, se pretende conocer algunas de ellas.

### **DEFICIENCIA DE FIBRINOGENO**

Trastorno autosómico recesivo o dominante, en el cual se presenta por defectos cuantitativos (fibrinogenemia o hipofibrinogenemia) o cualitativos (disfibrinogenemia). Tiene una prevalencia de 1 en 1 millón. Se debe por una mutación homocigota o heterocigota en el gen que codifica las cadenas.

Los síntomas más comunes fueron hemorragia mucocutánea, siendo raros los casos de trombosis arterial y venosa con una cicatrización deficiente. Se manifiesta como TP y TTPa prolongado y fibrinógeno disminuido. El tratamiento será concentrado de fibrinógeno o crioprecipitados, los cuales se tiene que de 10-20 U, incrementara la actividad de fibrinógeno de 0.6 a 1.2g/l en un paciente adulto <sup>(11)</sup>.

### **DEFICIENCIA DE FACTOR II**

Es muy poco común, se calcula que es de 1 en 2 millones en la población general. La deficiencia puede ser hipoprotrombinemia (nivel reducido de una molécula normal, tipo 1) o disprotrombinemia (actividad reducida, pero antígeno normal, tipo 2). Una deficiencia total puede ser incompatible con la vida. Las manifestaciones hemorrágicas más comunes son hemartrosis y hematoma muscular. Tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) serán prolongados, pero esto puede ser mínimo y depende del reactivo. No hay un tratamiento específico para esta deficiencia, pero se conocen los productos de concentrados de factor que contienen FII o el plasma fresco congelado como alternativa <sup>(5,11)</sup>.



## DEFICIENCIA DE FACTOR V

Trastorno Autosómico Recesivo poco frecuente. Se presenta 1 en un millón y es causada por mutaciones en el gen F5. Se caracteriza por niveles muy bajos <5 %.

Esta deficiencia se presenta por mutaciones en el gen del Factor V, las cuales existen más de 60 (mutaciones LMAN1 o MCFD2) o afectan al procesamiento o almacén en los gránulos de la plaqueta (FV Quebec). Se dividen en cuantitativas (tipo I) o cualitativas (tipo II) y se cree que al no encontrar pacientes con deleciones genéticas completas se deba a que son incompatibles con la vida <sup>(4,12)</sup>.

Los síntomas hemorrágicos se encuentran más en piel y mucosas hasta un 44% y 23% en articulaciones y muslos, 19% tracto genitourinario, 8% SNC y 6% tracto gastrointestinal. se presenta con síntomas leves o sangrado en mucosa oral, epistaxis, hematomas, menorragia y hemorragias posparto. Se sospecha de la deficiencia de este factor, por encontrar TP y TTPa prolongados, pero el diagnóstico definitivo requiere la medición de la actividad plasmática del FV y niveles de antígeno <sup>(12)</sup>.

El plasma fresco congelado en dosis de 15-25 ml/kg, es el tratamiento usual porque no existe un concentrado que contenga exclusivamente factor V, considerando mantener niveles por al menos más del 20 % de lo normal, sin embargo, transfusiones repetidas incrementa el riesgo de infecciones, desarrollo de aloanticuerpos y reacciones alérgicas, el cual puede disminuir su riesgo mediante la inactivación de virus con disolventes/detergentes en el plasma o se puede utilizar agentes antifibrinolíticos como el ácido aminocaproico <sup>(12)</sup>. Existe un estudio en donde se evaluó FV derivado de plasma, el cual se realizó a 10 pacientes con deficiencia severa de FV y estudiaban que cantidad era la necesaria para restaurar los niveles hemostáticos normales de FV, así como normalizar los tiempos de coagulación y generar una cantidad de trombina normal en plasma la cual resulto con una dosis de 25 UI/dl de concentrado de FV <sup>(12)</sup>.

Otra opción terapéutica es el FVIIa recombinante, pero solo está aprobado para la deficiencia de FVII y en pacientes con inhibidores; aunque no se conocen estudios que aseguren el éxito con este tratamiento, con la ventaja de que se infunde un menor volumen y riesgo menor de infecciones virales con la desventaja que no se conoce el mecanismo de acción y una sobredosis pone en riesgo de coagulación excesiva <sup>(11,12)</sup>.

## DEFICIENCIA DE FACTOR VII

Se describió en 1951 por Alexander como una enfermedad hemorrágica congénita con TP prolongado. Es la deficiencia más frecuente de los trastornos de la coagulación poco comunes, excepto por la deficiencia de factor XI. Ocurre en 1/ 500,000 personas de la población general y con frecuencia en consanguinidad. Es de forma Autosómico Recesivo, por mutaciones sin sentido. Cuando el nivel de factor se encuentra <2% se habla de una deficiencia grave y se presentan las hemorragias en membranas mucosas, incluyendo epistaxis y menorragia en las mujeres y más del 20% se presentan asintomáticos. La presentación de las hemorragias es diversa con hemartrosis y hematomas creando una deficiencia tipo hemofilia, así como buena tolerancia a los procedimientos invasivos <sup>(13)</sup>.

De acuerdo al porcentaje de deficiencia se clasifica de la siguiente manera: Grave <1 %, Moderado 1-5% y leve 6 al 40%, refiriéndose como parámetro normal de 50-150% de actividad de FVII; sin embargo estos valores los consideran como obsoletos ya que de acuerdo a la Red Europea de trastornos hemorrágicos raros, encontraron una variación entre el porcentaje de actividad y los síntomas hemorrágicos, es por eso que la Sociedad Internacional de la trombosis y la hemostasia incluye a la deficiencia de factor VII como trastornos hemorrágicos raros y la define como grave <10 % con mayor riesgo de hemorragia espontanea mayor, moderada 10-20% con sangrado espontaneo leve y 20 - 50 % asintomático. La mayoría se comporta como asintomáticos y la edad de presentación es entre los 6 meses y 5 años, de presentación característica con epistaxis hasta hemorragia gastrointestinal, intracraneal o hemartrosis. La sospecha diagnostica es con un TP prolongado y TTPa normal y el FVII se somete a prueba a base de protrombina <sup>(14)</sup>.

El tratamiento dependerá del grado de síntomas que presenten los pacientes, en el caso de asintomáticos no requieren manejo y en síntomas graves se indica tratamiento con profilaxis, considerando que la vida media es muy corta, se ha visto ensayos que utilizan 2 a 3 infusiones por semana <sup>(13,14)</sup>.

El tratamiento es a base de PFC, concentrado plasmático de FVII o FVIIa recombinante, se emplean las siguientes dosis <sup>(11,14)</sup>

- rFVIIa: 15-30 mcg/kg antes del procedimiento quirúrgico cada 4 a 6 horas en las primeras 24 horas y posterior incrementar a intervalos cada 8-12 horas.
- FVII derivado plasmático 10-40 IU/kg con mismos intervalos.

## **DEFICIENCIA DE FACTOR X**

Trastorno hemorrágico de herencia autosómico Recesivo, poco común con una incidencia de 1 en un millón entre la población general. Se conocen 167 diferentes tipos de mutaciones genéticas. Se considera de las deficiencias más graves y presenta manifestaciones con sangrados en cordón umbilical, SNC, sangrado gastrointestinal o sangrado excesivo después de una cirugía. Si bien la mayoría de los heterocigotas no presentan ningún síntoma, algunos tienen una tendencia hemorrágica importante. La deficiencia leve de FX se define con valores de 6-10 UI/dl y puede descubrirse por accidente. Es probable que las personas con más de 10 UI se encuentren asintomáticas (6,15).

No hay concentrados de FX, pero los concentrados de complejo de protrombina contienen FX y son eficaces. Dosis de 20-30 IU/kg en lo que equivale a 1 UI/kg de FX eleva el nivel de FX en 1.5%. El PFC, de preferencia inactivado viralmente, es una alternativa (15).

## **DEFICIENCIA DE FACTOR XI**

Es un trastorno hemorrágico hereditario autosómico Recesivo se presenta 1 en 1 millón y de tipo dominante 1 en 30 000 en todo el mundo, prevaleciendo en judíos. Originalmente se conocía como Hemofilia C. Portadores heterocigotos de las variaciones del gen del FXI pueden mostrar una actividad de FXI  $<0,25$  ui / ml y puede tener un sangrado leve. Es el más frecuente de los trastornos hemorrágicos poco comunes y el segundo trastorno hemorrágico que más comúnmente afecta a las mujeres, después de la enfermedad de Von Willebrand (5,16).

El 65 % se encuentran asintomáticos, el síntoma más frecuente es el sangrado después de una cirugía o traumatismo, no hay hemorragias en articulaciones y músculos. La probabilidad de hemorragia quirúrgica es mayor con actividad de FXI  $<0.2$  ui / ml. Se presenta con prolongación de TTPa y una actividad reducida de FXI, el límite inferior del rango normal es alrededor de 60- 70 UI/dl; por ende, el defecto puede no detectarse con el TPPA (16).

En el año de 1992 Burnouf encuentra concentrado de FXI, por lo que se espera que una dosis terapéutica típica de concentrado de FXI, 10-20 ui / kg, aumente la actividad del FXI en 20-40 ui / ml, que es suficiente para hemostasia en la mayoría de los procedimientos sin necesidad de repetir infusión; sin embargo, no está en uso por presentar eventos trombóticos por lo que se usa la infusión de Plasma Fresco Congelado o ácido tranexámico (10,16).

Debido a las desventajas de los productos de plasma y la ansiedad acerca del potencial trombótico de los concentrados de FXI, algunos grupos han utilizado goma de fibrina (Beriplast, Centeon) se aplica a través de un par de jeringas; una contiene calcio y trombina y la otra contiene fibrinógeno, factor XIII y aprotinina. Si algunos pacientes con deficiencia parcial de FXI sangran porque padecen EvW leve o tienen niveles de FvW hacia el límite inferior del rango normal, entonces la desmopresina podría ser eficaz <sup>(16)</sup>.

## **DEFICIENCIA DE FACTOR XII**

Fue descrita por primera vez en 1955 por los médicos Oscar Ratnoff y Jane Colopy en un paciente llamado John Hageman, por lo que a esta deficiencia se conoce como deficiencia del factor de Hageman o rasgo de Hageman. La deficiencia de factor XII se hereda como un trastorno autosómico recesivo, es poco común, afecta solo 1 de cada 1 millón de personas. Es común en personas asiáticas, debido a que los niveles de factor XII son más bajos en los pacientes de ascendencia asiática que en otros grupos étnicos <sup>(17)</sup>.

El TTPa estará prolongado notablemente pero el TP estará normal. No hay síntomas de sangrado en la deficiencia de factor XII, se desconoce la explicación de la falta de problemas de sangrado; sin embargo, existe la posibilidad de esté relacionada con episodios trombóticos. El tratamiento es generalmente innecesario, al no existir síntomas de sangrado <sup>(5,17)</sup>.

## **DEFICIENCIA DE FACTOR XIII**

Trastorno hemorrágico poco común con una incidencia de aproximadamente uno de cada dos millones de nacimientos, representando un 6% de todas las hemorragias raras, esta deficiencia puede deberse a un defecto en el gen de la subunidad A o B del factor XIII. Se hereda de forma autosómica recesiva <sup>(8)</sup>.

Existe la deficiencia tipo I, cuando existe disminución en las síntesis de proteína o deficiencia II por defecto cualitativo. Existe un trastorno de etiología autoinmune debida a la producción de inhibidores anti FXIII-13 (AH13), el cual es más grave y requiere de terapia inmunosupresora. Este factor al ser activado por la trombina y el calcio tendrá un papel importante en la formación del coagulo, por lo que, al estar deficiente, el coagulo estará inestable, por una fibrinólisis excesiva. Se manifestará en recién nacidos con sangrado de Cordón umbilical o de forma más grave con hemorragia intracraneal causando muerte,

también presenta sangrado tardío después de un procedimiento o retraso en la cicatrización de heridas y conduce abortos en mujeres embarazadas <sup>(18)</sup>.

Los tiempos de coagulación estarán normales, se ha utilizado un método diagnóstico la solubilidad del coagulo de fibrina en concentrado de solución de urea, ácido acético o ácido monocloroacético, este método no es estandarizado, ya que dependerá la sensibilidad de nivel de fibrinógeno, trombina y agente solubilizante; por lo que muchas deficiencias de este factor serán diagnosticadas tardíamente y no se recomienda como prueba diagnóstica efectiva. Lo ideal es la medición de la actividad funcional cuantitativa de FXIII <sup>(8,18)</sup>.

Algunos autores definen como una deficiencia leve >30 % y grave por debajo del 1% y en otros las clasifican de la siguiente manera:

- Leve: niveles >10 %
- Moderada: 5-10 %
- Grave: < 5%

El plasma fresco congelado y el crioprecipitado son buenas fuentes de FXIII proporcionando 1 y 3 unidades / mL de coagulación FXIII respectivamente, sin embargo, tiene alto riesgo de transmisión de virus, por lo que se prefiere concentrados de FXIII (240 U). En sangrado agudo se deben administrar de 10 a 30 UI / kg de concentrados de FXIII administrado hasta que el sangrado haya cesado. En deficiencia grave, se recomienda terapia profiláctica cada 4 a 6 semanas de 10 a 20 U / kg de FXIII <sup>(18)</sup>.

El FXIII humano recombinante (NovoNordisk) administrado en una dosis de 35 ui / kg por mes y este no se deberá de aplicar en profilaxis en la deficiencia de subunidad B. en caso de emergencia y de no contar con este concentrado de factor XIII, se utilizará PFC, crioprecipitados o plaquetas <sup>(8,18)</sup>.

## **DEFICIENCIA DE FACTOR VON WILLEBRAND**

Trastorno Hemorrágico Hereditario Autosómico Dominante, por Defecto cuantitativo o cualitativo del Factor (FvW). Se presenta 1/10 000 nacidos vivos. Tiene presentación más grave en mujeres por los trastornos de menorragias. Los tipos 2 A y 2 B son autosómica Dominante <sup>(19,20)</sup>.

En 1994 se presenta la clasificación de la enfermedad y los divide en cuantitativa (tipo 1 y 3) y Cualitativa (tipo 2), como se muestra en la tabla 4 <sup>(19)</sup>.

- Tipo 1: es la más frecuente, se caracteriza por una disminución en la cantidad del fvW en la sangre, así como una menor actividad plaquetaria.
- Tipo 2 A: deficiencia en la formación de FVW funcional, que se da por una disminución o ausencia de multímeros de alto peso molecular o por la formación de multímeros anormales previo a la liberación de la proteína.
- Tipo 2 B: Se caracteriza por una mutación que genera mayor unión entre el dominio AI del FVW y la GPIIb-alfa, con una disminución en la cantidad de FVW, cursan con trombocitopenia.
- Tipo 2M: el FVW posee todos sus multímeros, pero tiene una baja afinidad, lo que impide la unión plaquetaria.
- Tipo 2N: este subtipo está dado por una mutación autosómica recesiva, genera una disminución de la afinidad del FVW al factor VIII y, por consiguiente, disminución de sus concentraciones plasmáticas. Función plaquetaria normal.
- Tipo 3: depleción casi completa o completa del factor, acompañada de deficiencia de factor VIII, genera formas severas de la enfermedad, así como sangrado articulares. se da de manera recesivas o heterocigotas compuestas.

Hemorragias mucocutáneas de intensidad variable por alternarse con periodos de hemorragia excesiva a periodos asintomáticos. Se diagnostica después de un procedimiento quirúrgico, extracción dental o amigdalectomía. En el tipo 3 si hay manifestaciones de hematomas y hemartrosis semejantes a hemofilia A <sup>(20)</sup>.

Para pacientes con un cribado de EvW inicial anormal (VWF bajo: Ag y / o actividad del FvW dependiente de plaquetas) sospechosa de EvW tipo 2, en caso de que una actividad del FvW dependiente de plaquetas / FVW: cociente, 0.5 o un valor de corte más alto de 0.7 para confirmar la EvW tipo 2. El tratamiento es Desmopresina o Concentrados de factor de von Willebrand / FVIII: ALPHANATE, HAEMATE-P, WILATE <sup>(20)</sup>.

TABLA 4. PARAMETROS DE LABORATORIO EN LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Carácter	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 3	Tipo plaquetario
Tiempo Sangría Ivy	Prolongado	Prolongado	Prolongado	Prolongado	Prolongado
Recuento de Plaquetas	Normal	Normal	Normal	Normal	Disminuida o normal
FvW: Antigénico	Disminuida	Disminuida o normal	Disminuida o normal	Muy disminuida o ausente	Disminuida o normal
Cofactor Ristocetina	Disminuida	Muy disminuida	Disminuida o normal	Ausente	Disminuida
Agregación plaquetaria inducida por Ristocetina (APIR)	Disminuida o normal	Muy disminuida o ausente	Aumentada	Ausente	Aumentada
FVIII: Coagulante	Disminuida	Disminuida o normal	Disminuida o normal	Muy disminuida	Disminuida o normal
Estructura del FvW: Ag	Normal	Ausencia de multímeros de alto peso molecular	Ausencia de multímeros de alto peso molecular	Variable	Ausencia de multímeros de alto peso molecular
Respuesta al DDAVP	Buena	Mala	Riesgo de trombopenia	Mala	Riesgo de trombopenia

Universidad Médica Colombia V. 61 No. 2 abril-junio 2020.

## JUSTIFICACIÓN

El sistema hemostático tiene como finalidad la formación de un coágulo ante una lesión en el endotelio vascular. La coagulación comprende una serie de etapas secuenciales en las que favorece la generación de trombina, la formación de fibrinógeno a fibrina y finalmente la formación de un coágulo estable. En todo este proceso intervienen los factores de la coagulación, si alguno de ellos se encuentra con alguna anomalía en la cantidad de la proteína circulante o la función de esta, se presentarán manifestaciones hemorrágicas.

Los trastornos de la hemostasia primaria: vasos y plaquetas, se manifiestan con clínica hemorrágica diferente de las coagulopatías por defectos de proteínas plasmáticas (hemostasia secundaria). Cuando se trata de coagulopatías por déficit de factores de la coagulación, la hemorragia puede tardar horas o incluso días en aparecer. La hemorragia suele afectar articulaciones, músculos, órganos internos, y son de mayor cuantía generalmente, sin embargo, la presentación hemorrágica dependerá del factor afectado.

Existen diferentes pruebas que nos ayudaran de una manera rápida ante la urgencia hemorrágica, como los tiempos de coagulación, con lo que al encontrar el TTPa prolongado, nos habla de una posible deficiencia de los factores que participan en la vía intrínseca y si se trata de TP prolongado será vía extrínseca, para posterior utilizar métodos más específicos que evaluaran la proteína deficiente por métodos cromogénicos o inmunológicos como: ELISA, pruebas de aglutinación o inmunoelectroforesis.

Los trastornos de la coagulación que se presentaran en el siguiente estudio son de baja frecuencia por lo que su diagnóstico es un desafío. Realizaremos este estudio con la finalidad de conocer la frecuencia y manifestaciones clínicas de estas deficiencias, así como el tratamiento propuesto en cada una de ellas, en la UMAE del Hospital General CMN La Raza.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los factores de la coagulación son proteínas plasmáticas que intervienen en el control de las hemorragias, que si bien alguno de ellos no funciona adecuadamente o se encuentra deficiente, el proceso de la coagulación no se llevara a cabo de manera adecuada y se producirá trastornos en la coagulación o coagulopatías; de las más frecuentes son las deficiencias de factor VIII y IX conocidas como hemofilia A y B, respectivamente; sin embargo existen otras deficiencias poco comunes de los factores I, II, V, VII, X, XI o XIII.

El diagnóstico de estas coagulopatías llega a ser un problema, debido a los síntomas iniciales en la etapa neonatal o en la infancia, por las manifestaciones hemorrágicas y que muchas veces es un reto diagnóstico para el médico, por lo que se tendrá que realizar una evaluación integral desde antecedentes familiares, síntomas hemorrágicos y tiempo de evolución , con el apoyo de pruebas de laboratorio que midan la coagulación para llegar a un diagnóstico certero para poder brindar un tratamiento oportuno y eficaz.

Realizaremos un estudio en donde se pretende buscar la relación entre el nivel de actividad del factor de coagulación y sus manifestaciones clínicas.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO, MANIFESTACIONES CLINICAS, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO EN NIÑOS CON COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA?

## **OBJETIVOS:**

**OBJETIVO GENERAL:** Identificar el diagnóstico, manifestaciones clínicas, evolución y tratamiento en niños con coagulopatías atendidos en el Hospital General Centro Médico Nacional la Raza

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Identificar los factores deficientes en niños con diagnóstico de las coagulopatías congénitas atendidos en el HG CMNR
- Reconocer las manifestaciones clínicas presentadas por niños con diagnóstico de coagulopatía congénita, atendidos en el HG CMNR
- Establecer cuál es la deficiencia de factor más común en niños con diagnóstico de coagulopatía congénita atendidos en el HG CMNR
- Conocer el tratamiento y la respuesta al mismo en los niños con diagnóstico de coagulopatía congénita atendidos en el HG CMNR
- Saber la evolución de los niños con diagnóstico de coagulopatía congénita atendidos en el HG CMNR

## **HIPOTESIS**

Hipótesis 1: Los pacientes con manifestaciones hemorrágicas de cualquier tipo reciben tratamiento para las coagulopatías congénitas de los pacientes atendidos en el Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

Hipótesis 0: Los pacientes con manifestaciones hemorrágicas de cualquier tipo no reciben tratamiento para las coagulopatías congénitas de los pacientes atendidos en el Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### Diseño de estudio

Estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo.

Se realizó revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de coagulopatía congénita, diferente a hemofilia, en menores de 18 años, atendidos en CMN La Raza

### Población del estudio

Menores de 18 años con diagnóstico de coagulopatías congénitas con Deficiencia de Factores de la coagulación: I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII, Von Willebrand

### Criterios de inclusión:

- Se revisó expedientes de Pacientes menores de 18 años
- Pacientes atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza.
- Diagnóstico de certeza de coagulopatía congénita: Deficiencia de Factores de la coagulación: I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII, Willebrand

### Criterios de exclusión:

- Expedientes incompletos de los Pacientes.
- Expedientes de Pacientes con Deficiencia de Factor VIII y IX.

### Criterios de eliminación:

- Expedientes de pacientes incompletos en los datos requerido para el estudio

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizará estadística descriptiva, para las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión, se utilizará media, moda, mediana y rango; para las cualitativas los datos se presentarán en gráficos y tablas.

## RESULTADOS

Se elaboro un estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo, en el Hospital General Centro Médico Nacional la Raza” en el periodo de Junio 2021 a Octubre 2022; se obtuvieron un total de 40 pacientes, con los diagnósticos de coagulopatías congénitas, los cuales se dieron seguimiento en la consulta externa de Hematología Pediátrica, obteniendo información completa por medio del expediente clínico y electrónico de misma institución. Los pacientes se clasificaron de acuerdo con la edad, en 5 categorías: 1) menor de 1 año. 2) 1 a 4 años. 3) 4 a 8 años. 4) 8 a 12 años. 5) 12 a 17.11 años; todos ellos con los diagnósticos de deficiencias de factores I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII y FVW. Las características generales de los pacientes se muestran en la tabla 1.

**TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTTES**

### Edad Actual

	Número	Porcentaje
1-4 años	2	5.0
4-8 años	8	20.0
8 a 12 años	18	45.0
12 a 17 años	12	30.0

### Edad al Diagnostico

menor de 1 año	2	5.0
1-4 años	1	2.5
4 - 8 años	14	35.0
8 -12 años	15	37.5
12-17 años	8	20.0

### Genero

Masculino	22	55.0
Femenino	18	45.0

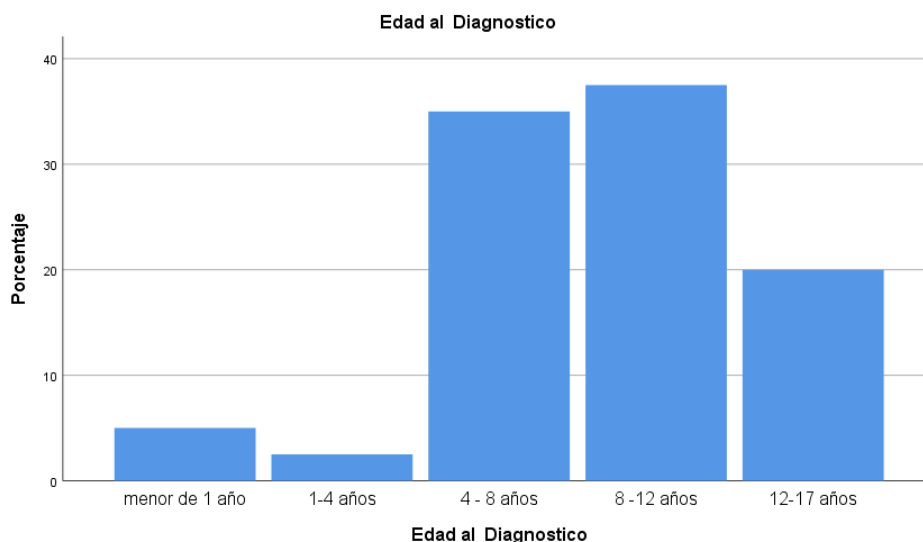
### Factor Deficiente

<b>V</b>	<b>4</b>	<b>10.0</b>
<b>VII</b>	<b>7</b>	<b>17.5</b>
<b>X</b>	<b>3</b>	<b>7.5</b>
<b>XI</b>	<b>2</b>	<b>5.0</b>
<b>XII</b>	<b>14</b>	<b>35.0</b>
<b>FVW</b>	<b>10</b>	<b>25.0</b>

### Antecedentes heredofamiliares de coagulopatía

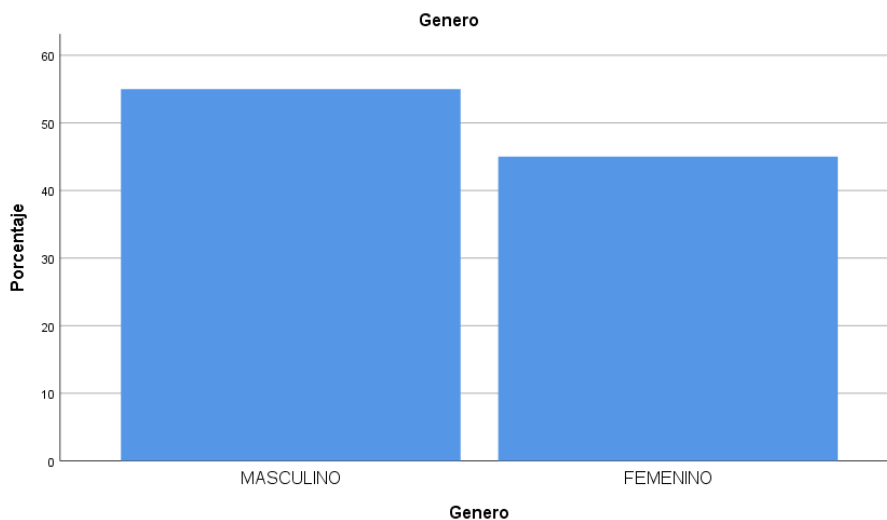
<b>SI</b>	<b>4</b>	<b>10.0</b>
<b>NO</b>	<b>36</b>	<b>90.0</b>

**Edad de la población estudiada** Se incluyeron 40 pacientes durante el tiempo programado para la realización de este proyecto. Los pacientes se clasificaron por grupos de edad al diagnóstico, obteniendo que el 5 % fueron menores de 1 año, 2.5% de 1 a 4 años, 35% de 4 a 8 años, 37.5% de 8 a 12 años y un 20 % de 12 a 17 años (Gráfica 1).



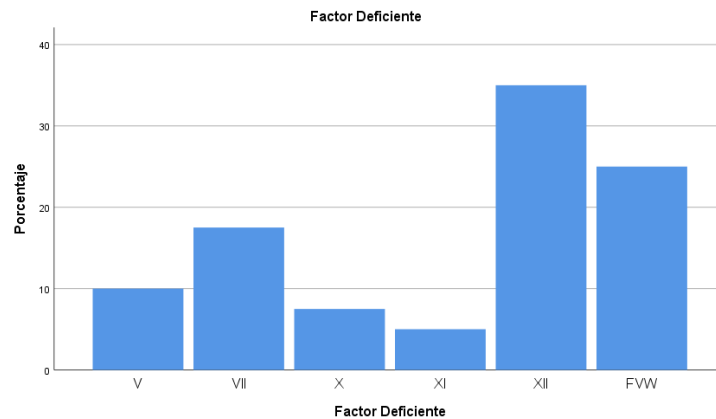
Gráfica 1: La edad mínima al diagnóstico fue en la primera semana de vida y una edad máxima de 17 años, resultando una edad media de 8.35 años.

**Población de estudio de acuerdo con género.** Dentro de la población estudiada, se encontró que el 55 % (22) son Hombres y 45% (18) mujeres, representado en la gráfica 2.



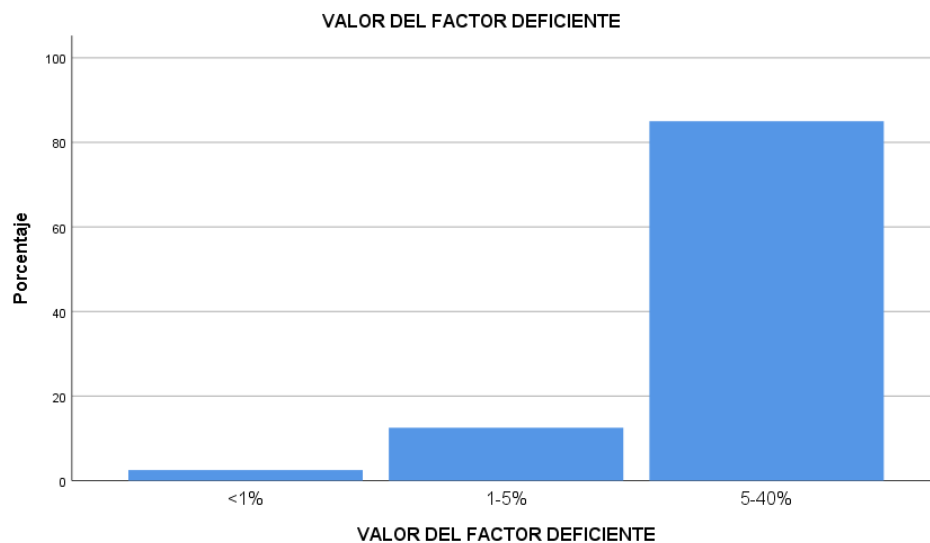
Gráfica 2. Distribución de pacientes de acuerdo con género.

**Factor deficiente.** Se diagnosticó en el 10 % con deficiencia de factor V, el 17.5% con deficiencia del factor VII, un 7.5% con deficiencia del factor X, en 5% con deficiencia del factor XI, 35% del factor XII y un 25 % con enfermedad de Von Willebrand, como se muestra en la Gráfica 3.



Gráfica 3. Factor deficiente por número de pacientes incluidos en el estudio.

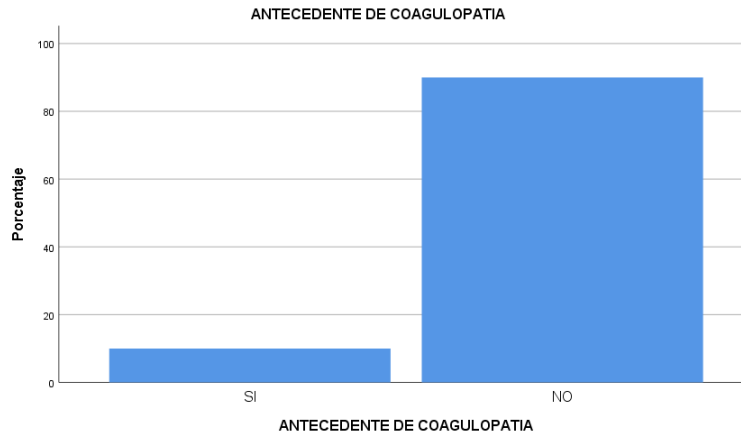
**Grado de deficiencia.** De acuerdo con la clasificación por porcentaje de deficiencia del factor de coagulación se encontró que un 2.5 % éste se encuentra en menos del 1%, 12.5% entre el 1 al 5% y 85% entre el 5 al 40 %. El cual se representa en la gráfica 4.



Gráfica 4: Clasificación de deficiencia, leve (5-40%), moderada (1-5%) y grave (<1%) por número de pacientes.

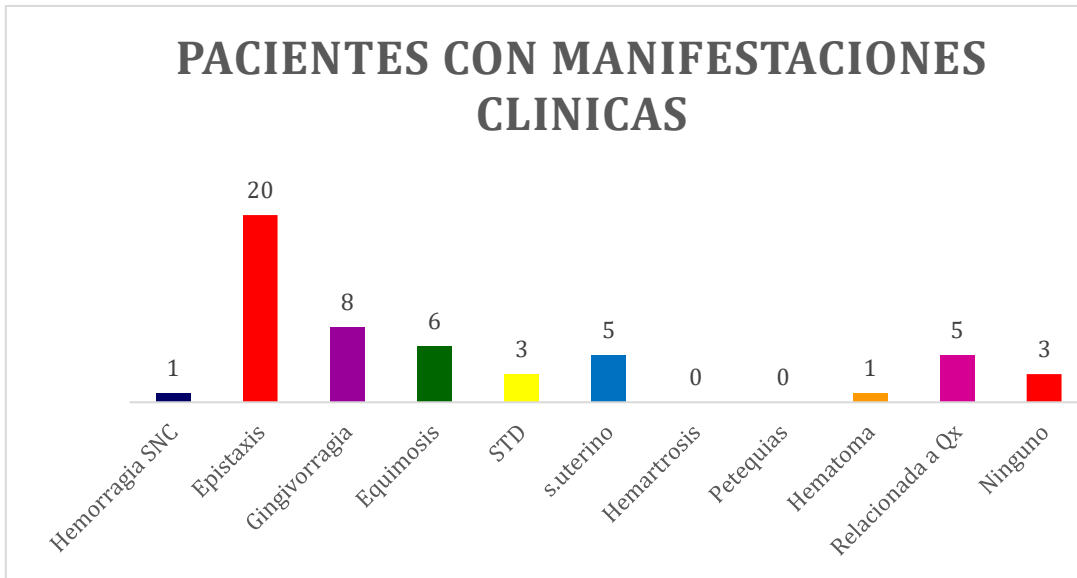
### Antecedentes Heredofamiliares de coagulopatía

Se investigó acerca de antecedentes heredofamiliares de coagulopatía, en los pacientes con deficiencia de los factores, y se encontró que el 10 % éstos estuvieron presentes y el 90% no lo tenían. Los resultados se muestran en la gráfica 5.

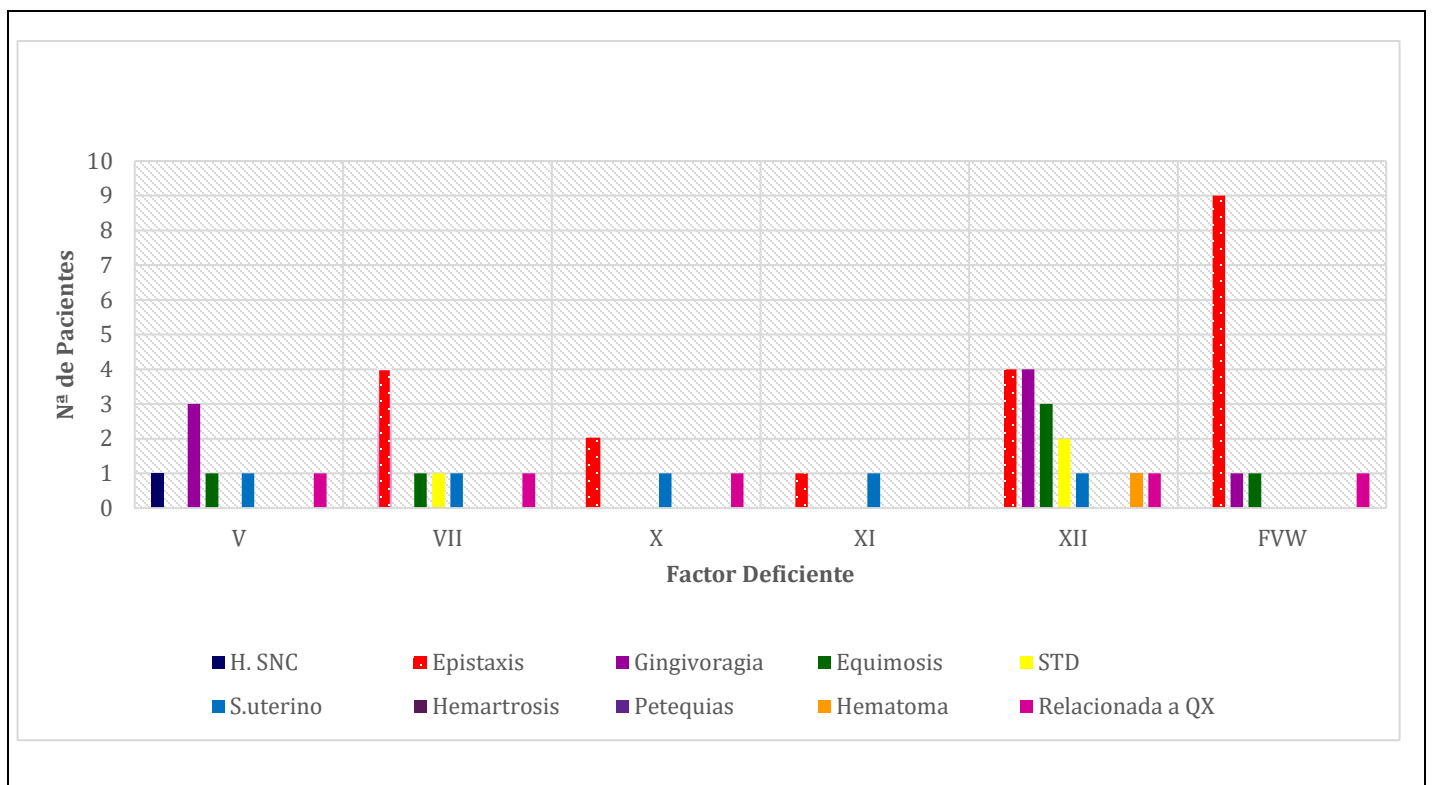


Gráfica 5. Antecedentes heredofamiliares de coagulopatía en los pacientes estudiados

**Manifestaciones clínicas.** Se obtuvo que, de los 40 pacientes, el 7.5% (3 pacientes) no presentan ningún síntoma hemorrágico y el 92.5% (37 pacientes) si presentan sintomatología hemorrágica, de los cuales, se vio que la epistaxis es el síntoma más común representado en la gráfica 6; además que también la epistaxis es el síntoma que se presenta en la mayoría de las deficiencias de factores, siendo más común en la Enfermedad de Von Willebrand y en la deficiencia de factor VII, como se muestra en la Gráfica 7.



Gráfica 6: Hemorragias documentadas por paciente



Gráfica 7. Manifestaciones clínicas de acuerdo a factor deficiente



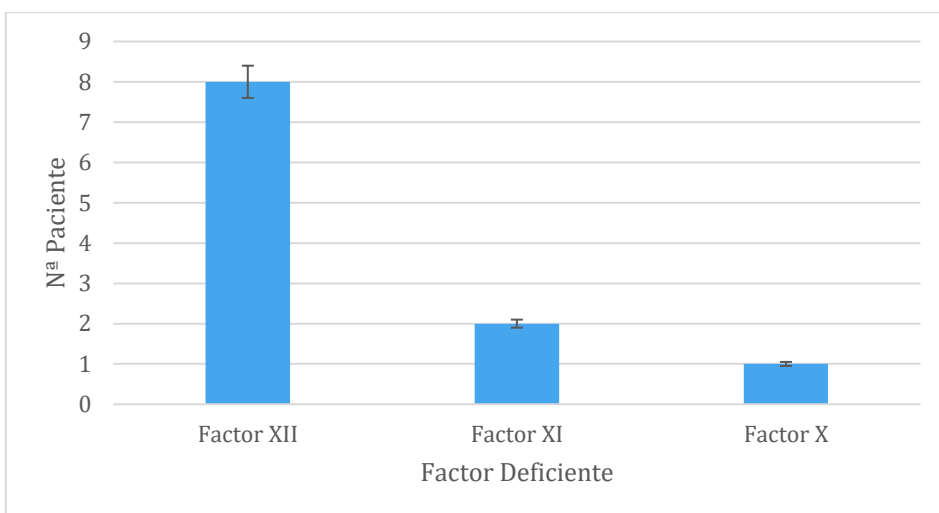
## Tratamiento

Respecto al tratamiento, el 27.5% de los pacientes no requieren de tratamiento, los cuales corresponden a los pacientes con deficiencia de factor XII (8 pacientes), deficiencia de factor XI (2 pacientes) y un paciente con deficiencia de factor X, (grafica 8).

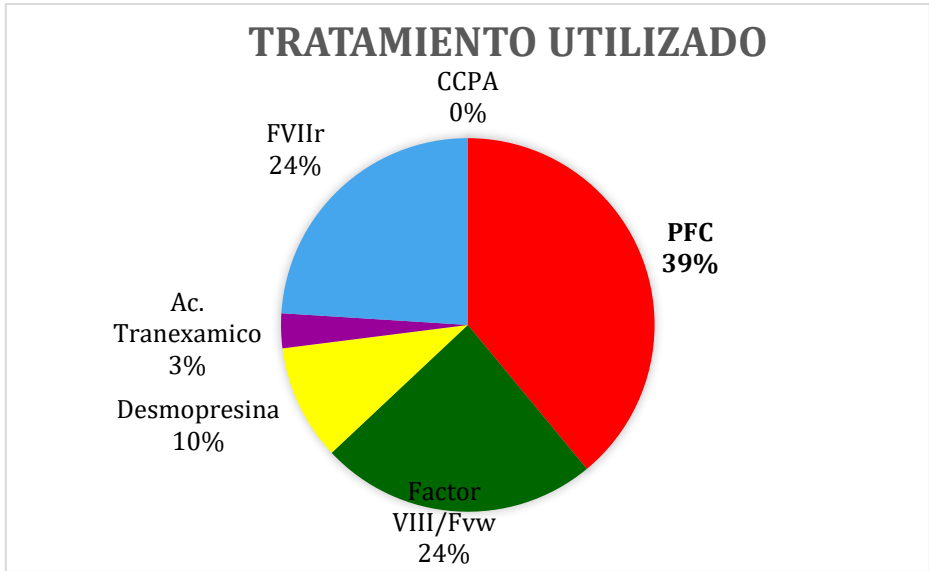
El 72.5% de los niños en este grupo de estudio sí tienen tratamiento, de los cuales se mencionan los siguientes resultados: Plasma fresco congelado 39%, Factor VIII/Fvw 10 %, Acido tranexámico 3%, FVIIr 24%, CCPA 0%, los cuales se muestran en la gráfica 9.

También se documentó que del 39% (11 pacientes) que utilizan PFC, 3 pacientes son de deficiencia de factor V, 2 son de deficiencia de factor X y 6 pacientes con deficiencia de factor XII, representado en la gráfica 10.

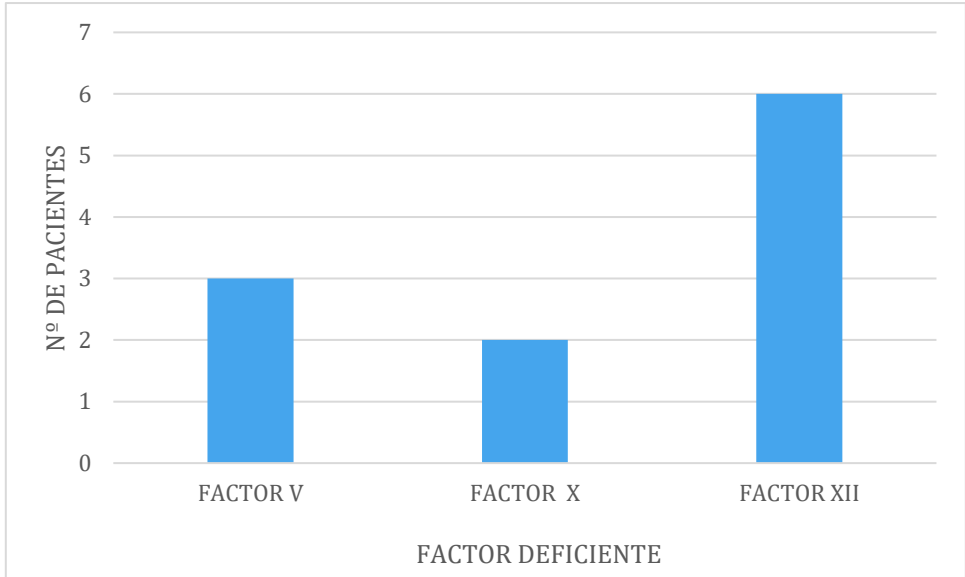
De los 10 pacientes con enfermedad de Von Willebran, se observó que 7 pacientes utilizan factor de sustitución (FIII/FvW) y 3 Pacientes Desmopresina, representado en la gráfica 11.



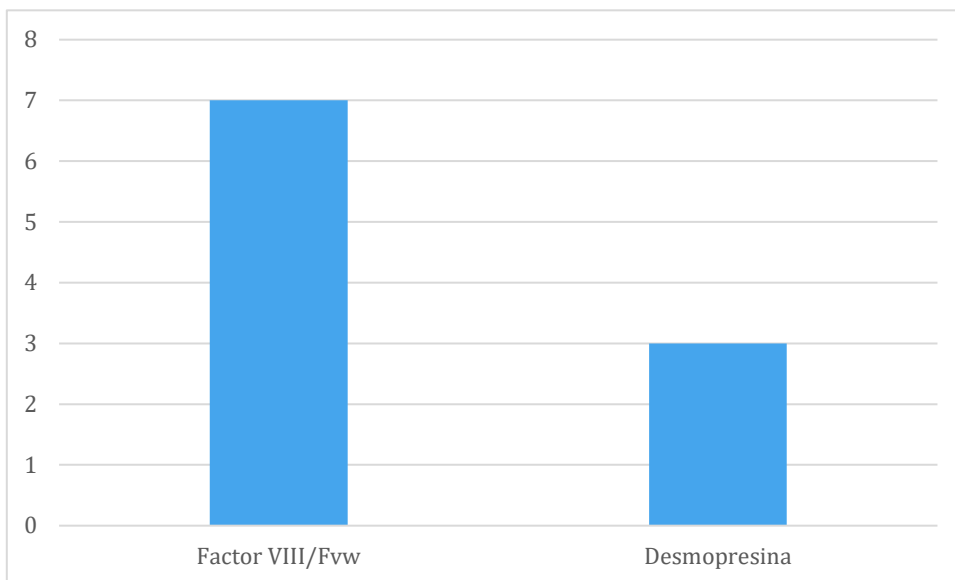
Grafica 8. Pacientes sin requerimiento de tratamiento, de acuerdo con deficiencia diagnosticada



Grafica 9. Tratamiento otorgado, de acuerdo con deficiencia diagnosticada



Grafica 10. Pacientes que reciben plasma fresco congelado como tratamiento



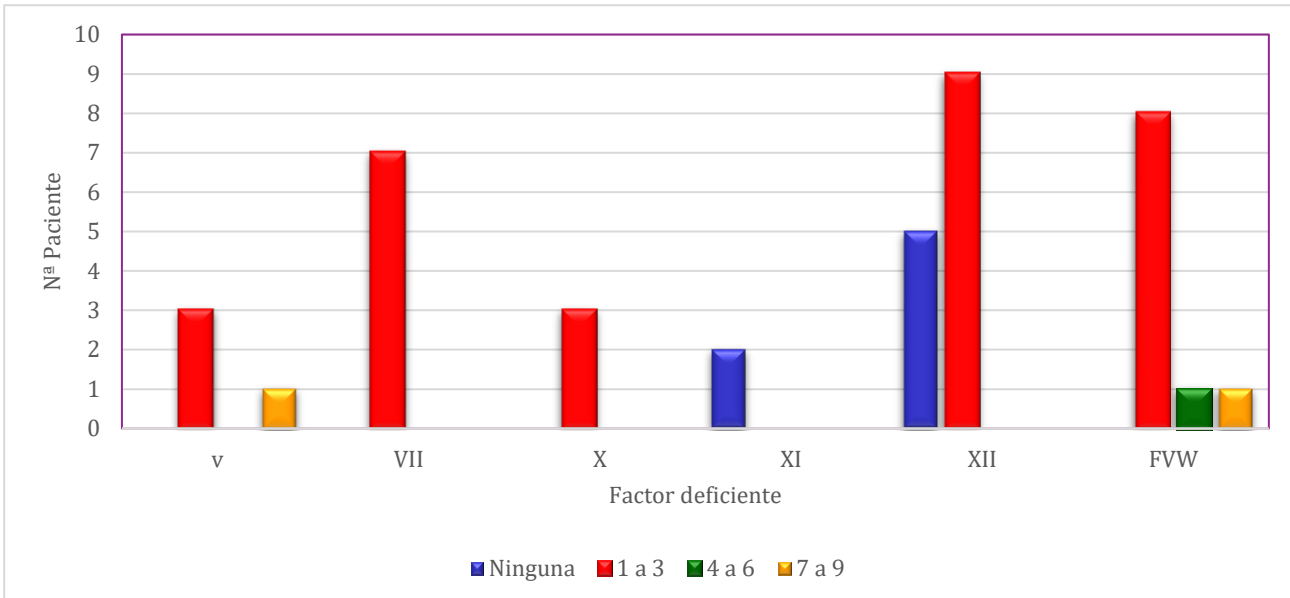
Grafica 11. Tratamiento otorgado a pacientes con diagnóstico de enfermedad de Von Willebrand

### Hospitalizaciones al año.

Al analizar el número de Hospitalizaciones por año, se encontró que de los pacientes con deficiencia de factor XI (2 pacientes) y XII (5 pacientes) no ameritaron hospitalización; sin embargo, un paciente con Enfermedad de Von Willebrand presento de 4-6 hospitalizaciones y de 7 a 9 hospitalizaciones fueron 2 pacientes (1 de factor V y otro de Enfermedad de Von Willebrand), el cual se muestra en la tabla 2 y grafica 12.

Factor Deficiente		Hospitalización al año				Total
		NINGUNA	1-3	4-6	7-9	
Factor Deficiente	V	0	3	0	1	4
	VII	0	7	0	0	7
	X	0	3	0	0	3
	XI	2	0	0	0	2
	XII	5	9	0	0	14
	FVW	0	8	1	1	10
<b>Total</b>		<b>7</b>	<b>30</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>40</b>

Tabla 2. Hospitalizaciones por año de acuerdo con coagulopatía diagnosticada



Grafica 12. Hospitalizaciones por año de acuerdo con coagulopatía diagnosticada

## DISCUSIÓN

El estudio analizado en el Hospital General Centro Médico Nacional la Raza, fue transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo,” en el periodo de Junio 2021 a Octubre 2022; se obtuvieron un total de 40 pacientes, 55 % hombres y 45% mujeres; con diagnóstico de coagulopatías congénitas (deficiencias de factores I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII y FVW), de las cuales en nuestro grupo de estudio, solo se encontró que el 10 % presenta deficiencia de factor V, 17.5% deficiencia del factor VII, 7.5% deficiencia del factor X, 5% deficiencia del factor XI, 35% deficiencia de factor XII y un 25 % presenta enfermedad de Von Willebrand. Todos ellos se clasificaron de acuerdo con la edad, con un 5 % menores de 1 año, 2.5% de 1 a 4 años, 35% de 4 a 8 años, 37.5% de 8 a 12 años y un 20 % de 12 a 17 años.

Se llaman Deficiencias poco comunes o trastornos raros de la coagulación, a la deficiencia de los factores de coagulación (I, II, V, VII, X, XI, XIII, FVW), así como también existen deficiencias combinadas (FV + VIII); presentando trastornos hemorrágicos de por vida. Son heredados de manera autosómica y más común entre parientes consanguíneos. Representan del 3 al 5% de todas las deficiencias de coagulación hereditarias.<sup>9</sup>

Existe las Guías de deficiencias poco comunes, las cuales se realizaron por la Federación Europea de trastornos hemorrágicos raros, Asociación Americana de trastornos hemorrágicos y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, haciendo énfasis en los grados de presentación<sup>10,11</sup>

- Asintomáticos: no se documenta sangrado
- Grado I: Sangrado que ocurre después de un traumatismo o administración de una terapia anticoagulante.
- Grado II: Sangrado leve espontaneo, el cual se considera gingivorragia y epistaxis leve, menorragia y hematomas.
- Grado III: Sangrado severo espontaneo con hematomas intramuscular, hemartrosis, hemorragia en sistema nervioso, gastrointestinal y de cordón umbilical

A pesar de que no hay muchos estudios realizados de estos trastornos raros en pacientes pediátricos, existe una publicación realizada por Marzia M, Flora P y col, por la ASH en 2019; donde incluyeron a 592 pacientes entre los 7 meses de edad hasta los 95 años, se encontró que la deficiencia más frecuente fue del factor VII (35%), XI (22%), V (10%) y en

menor frecuencia con un 8% deficiencia de fibrinógeno y factor X, con un 7% deficiencia de Factor XIII y en 1% deficiencia de factor II y XII. En relación con los síntomas se encontró que el 45% estaban asintomáticos, grado III de sangrado 12%, grado II 23% y grado I 17%. En los resultados de nuestro estudio no se encontraron pacientes con deficiencias de factor I, II, XIII; pero tiene relevancia a que son las deficiencias más raras por presentarse 1 en 2 millones de individuos<sup>9</sup>. En relación con los síntomas, 7.5% fue asintomáticos y el 92.5% presentaron clínica hemorrágica, la mayoría presento un grado II, representado por epistaxis en un 54%, seguido de gingivorragia en un 21%, equimosis 16%, menorragias y sangrado después de una cirugía 13% y los pacientes con un grado III por un STD 8%, hematoma y hemorragia en SNC 2%; el síntoma que no se presento fue petequias y Hemartrosis.

En la literatura se menciona a la deficiencia de factor VII (35%) como la más común de las deficiencias raras y ocurre en 1/ 500,000 individuos. Su forma común de presentación en un 50 % son asintomáticos o con síntomas leves como epistaxis, hemorragia gastrointestinal o hemartrosis; en cambio la deficiencia de factor XI es la más común, posterior a la enfermedad de Von Willebrand en las mujeres y esta presenta sangrados graves, así como la deficiencia de factor X<sup>14,15,16</sup>. De nuestros pacientes, el 17.5 % fueron con deficiencia del factor VII con síntomas leves, 7.5 % con deficiencia del factor X y 5% con deficiencia del factor XI, estas dos últimas se diagnosticaron por menorragias y epistaxis grave.

En una revisión sistematizada por J. N. HUANG sobre la deficiencia del factor V, se estimó que se presenta 1/1 000 000 de individuos, interviniendo las mutaciones de los genes LMAN1 o MCFD2, que son necesarios para su procesamiento o almacenamiento del factor V, por lo que se estima que una delección completa, será incompatible con la vida. Los síntomas en un 44% son a nivel de mucosa, 23% articulación y musculo, 19% tracto genitourinario y en recién nacidos hasta 8 % hemorragias en SNC y cordón umbilical<sup>4</sup>. En otro estudio por Bulato C. y col, utilizaron concentrado de factor V derivado de plasma y observaron que, a una dosis de 25 UI, generan cantidades normales de trombina o FVIIr en aquellos con alergia a PFC o en la formación de inhibidores de FV <sup>12</sup>. De los 4 pacientes que encontramos en nuestro estudio, 1 de ellos se diagnosticó en sus primeros días de vida con sangrado excesivo de cordón umbilical y hemorragia en SNC, tiempos de coagulación prolongados y 0.9% de actividad del factor V y un antecedente importante de hermana con muerte perinatal. Resto de los pacientes presentaron gingivorragia y 1 paciente sangrado

después de una cirugía, todos ellos tratados con PFC y 1 con FVIIr, con mala respuesta por lo que se cambió a PFC.

De las deficiencias menos comunes, se encuentra la deficiencia de factor XII, no hay síntomas de sangrado, pero si se relaciona con episodios trombóticos, por lo que el tratamiento es innecesario<sup>17</sup>. Una controversia con nuestro estudio, ya que fue la deficiencia que más se presentó con un 35%, todos ellos con síntomas leves y ninguno presento eventos trombóticos; posterior encontramos con un 25 % a pacientes con Enfermedad de Von Willebrand.

Las Guías propuestas por AST-ISTH 2021, en el diagnóstico de EVW, mencionan una herramienta para la evaluación a la gravedad del sangrado, conocida como BAT, además de las pruebas diagnósticas: antígeno del FVW (FVW:Ag), actividad FVW (FVW:RCo y FVW:CB), actividad coagulante del factor VIII (FVIII:C) y patrón de multímeros de FVW, para identificar algún tipo de enfermedad, ya que se clasifica por defecto cuantitativo (tipo 1, más común 70-80% y tipo 3 <5%) o cualitativo (tipo 2, 20 %). El tratamiento dependerá de la gravedad y tipo de EVW, ya que la desmopresina, está indicado en EVW tipo 1, sangrado leve, nivel <30 IU/dl de factor y contraindicado en EVW tipo 3, enfermedades cardiovasculares, trastornos convulsivos, menores de 2 años y en mujeres embarazadas con preeclampsia, por lo que se utilizaran los concentrados de FVW/ FVIII, así como en sangrados severos y en cirugías mayores. Los pacientes con valores <50 UI/dl y con sangrado evidente, tendrá que ser tratado como EVW tipo 1<sup>20</sup>. En nuestro estudio se corrobora que los 10 pacientes de Enfermedad de Von Willebrand son de tipo 1, solo 1 tiene antecedente de primo con EVW, todos presentaron epistaxis al diagnóstico y los valores fueron menores de 30 IU/dl, a excepción de 2 pacientes con valor de 38 UI/dl y 1 paciente con 39 IU/dl, pero con síntomas de sangrado excesivo, por lo que son tratados con Desmopresina, con buena respuesta y los 7 restantes tratados con concentrado de FVW/ FVIII.

En un estudio por Bhavya S. Doshi y col, encontraron que existen factores que incrementan el valor del factor como es el estrés ante la flebotomía, el sangrado y la edad, este último tuvo importancia significativa, por encontrar que los menores de 5.8 años tuvieron valores más bajos que los mayores de 8.5 años. Además, otro dato relevante fue que el 18.4% de los pacientes se diagnosticaron hasta la segunda prueba y 10.6% hasta la tercera prueba. Estos resultados, nos hace pensar que es necesario repetir la prueba en todo aquel paciente que el sangrado continuo y con algún antecedente heredofamiliar; en nuestro

estudio los pacientes que tienen deficiencia de factor XII con sangrado persistente podrían ser candidatos para repetir la prueba para EVW o investigar si al momento de la prueba no presentaban algún factor que modifico el valor. Otro punto importante que influye en el diagnóstico de estos pacientes, es que en nuestro hospital no contamos con todas las pruebas diagnósticas como el valor de actividad del FVW ni los multímeros.

Es importante realizar una buena interpretación de los tiempos de coagulación como abordaje inicial, ya que, aunado a clínica hemorrágica, serán considerados para continuar con las pruebas específicas, para tener un diagnóstico más certero y un tratamiento de manera oportuna.

## **CONCLUSIÒN**

En nuestro estudio la deficiencia más común fue en un 35% la deficiencia de factor XII, así como 25% Enfermedad de Von Willebrand y 17.5% deficiencia de factor VII; teniendo a las deficiencias de factor I, II, XIII sin presentarse, ya que algunas de estas deficiencias son incompatibles con la vida. La forma de presentación clínica encontrada fue Epistaxis, gingivorragia y equimosis; sin embargo, la equimosis fue el síntoma hemorrágico encontrado en todas las deficiencias de nuestros pacientes y en el caso de las mujeres que presentaron solo menorragia, fue el síntoma que llevo a su estudio. Existe un porcentaje de pacientes, que se encuentran asintomáticos y que fueron diagnosticados por protocolo prequirúrgico.

El tratamiento más utilizado fue el Plasma Fresco congelado, ya que no contamos o no existe el factor de remplazo para las deficiencias, con excepción del factor VIIIr, para deficiencia de factor VII y factor VIII/Von willebrand, para pacientes con Enfermedad de Von willebrand; teniendo solo a 2 pacientes con difícil control de sintomatología y el resto muy buena respuesta, ya que presentaron de 1-3 hospitalizaciones al año.

El diagnóstico es un reto, ya que debemos hacer énfasis en los pacientes que continúen con hemorragia persistente o en dado caso a los pacientes que encontramos con deficiencia de factor XII con sangrado, se les podrá hacer una segunda o tercera determinación para EVW, como lo marca la literatura.



## BIBLIOGRAFIA:

1. Espitia P. Actualidades en coagulación, anestesia en el paciente con trauma. 2015 abr; (38):143-146.
2. Martinuzzo M. Sistema de coagulación. Instituto Universitario del Hospital Italiano. 2017 Ag;(21):31-42.
3. Williams. Manual de Hematología. Lichtman A. Marshall. Mc Graw Hill octava ed; 1409-1426.
4. Huang J, Koerper M. Factor V deficiency: a concise review. Journal compilation. Haemophilia.2008;(14):1164–1169.
5. Paula HB, Bolton M. Tratamiento de la Hemofilia. Trastornos de la Coagulación poco comunes. 2006; 39.
6. Peyvandl F, Palla R. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2012; (10): 615–621.
7. Frank W, Jeroen C. von Willebrand's Disease. The New England Journal of medicine.2016 Nov; 375(21).
8. Anita T, Jasmina A, Arch P. Congenital Deficiency Factor XIII, Acquired Deficiency, Factor XIII A-Subunit, and Factor XIII B-Subunit. Lab Med. 2014 Feb; (138).
9. ¿Qué son las deficiencias poco comunes de factores de la coagulación? Federación Mundial de la Hemofilia. 2009.
10. Andrew D. 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., Writing Group Chair and BCSH Task Force Member. British Journal of Haematology, 2014;(167): 304–326.
11. Marzia M, Flora P. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. The American Society of Hematology. 2019 JAN;133(5).
12. Bulato C, Novembrino C, Boscolo M, etc. Correction of the severe factor V deficiency-related coagulopathy by a novel plasma-derived factor V concentrates Haemophilia. 2018 March;24 (4): 648-656.
13. De Moerloose P, Schved J, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. Haemophilia.2016; 22 (5):61–65.
14. Shilpa J, Jennifer D. Phenotypical variability in congenital FVII deficiency follows the ISTH-SSC severity classification guidelines: a review with illustrative examples from the clinic.

Journal of Blood Medicine. 2018;(9): 211–218.

15. Tomoki T, Satomi N. Genetic analysis of a compound heterozygous patient with congenital factor X deficiency and regular replacement therapy with a prothrombin complex concentrate. Japanese Society of Hematology. 2019 Oct;(111): 51–56.
16. Paula H, Bolton M. Deficiencia del factor XI y su manejo. Tratamiento de la Hemofilia.2004 Jun; (16).
17. Kumar R, Gupta A, Mathur P. Factor XII deficiency - A rare coagulation disorder. Indian Journal of Child Health. 2016;3(4):349-350.
18. Riitta L. Clinical Use of Factor XIII Concentrates Coagulation Disorders Unit, Department of Hematology.2016 Jun;42(4):440-444.
19. Tovar C. What Recent Advances are there in the Understanding, Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease? A Literature Review.Universitas Medica Colombia.2020 Abr; 61(2).
20. Paula D, Nathan T. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. 2021 Jan; 5(1).

## ANEXO 1

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

EDAD ACTUAL	MENOR DE 1 AÑO (1) 1-4 AÑOS (2) 4-8 AÑOS (3) 8-12 AÑOS (4) 12-15.11 AÑOS (5)
EDAD AL DIAGNOSTICO	MENOR DE 1 AÑO (1) 1-4 AÑOS (2) 4-8 AÑOS (3) 8-12 AÑOS (4) 12-15.11 AÑOS (5)
GENERO	MASCULINO 1 FEMENINO 2

#### DIAGNÒSTICO: DEFICIENCIA DE FACTOR:

I	II	V	VII	X	XI	XII	XIII	FVW
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)

NIVEL DE ACTIVIDAD DEL FACTOR DEFICIENTE: \_\_\_\_\_

-1%	1-5%	5-40%
(1)	(2)	(3)

#### ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES DE COGULOPATÍAS:

SI	NO
(1)	(2)

#### MANIFESTACIONES CLINICAS:

SI	NO
(1)	(2)

	SI	NO
HEMORRAGIA INTRACRANEANA		
EPISTAXIS		
GINGIVORRAGIA		
EQUIMOSIS		
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO		
SNGRADO UTERINO ANORMAL		
HEMARTROSIS		
HEMATOMA MUSCULAR		
HEMORRAGIA RELACIONADA A PROCEDIMIENTO QX		
PETEQUIAS		

#### TRATAMIENTO:

	SI	NO
TRANSFUSION DE PLASMA		
FACTOR VIII/VON WILLEBRAND		
DESMOPRESINA		
ACIDO TRANEXAMICO		
FACTOR VIIr		
CONCENTRADODE COMPLEJO PROTROMBINICO ACTIVADO		

#### HOSPITALIZACIONES AL AÑO:

1-3	(1)
3-6	(2)
6-9	(3)

