



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**MAESTRÍA BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**“TRABAJO DE TITULACIÓN EXAMEN COMPLEXIVO”**  
**PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE MAGISTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**“ESTUDIO DE CASO CLÍNICO VARÓN DE 24 AÑOS DE EDAD**  
**PREVIAMENTE DIAGNOSTICADO CON HEMOFILIA”**

**AUTOR: Q.F. MARÍA JOSÉ JÁCOME RENDÓN**  
**TUTOR: Dra. Q.F HAYDEE MARÍA ALVARADO ALVARADO, Mg.**

**GUAYAQUIL – ECUADOR**

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA		
FICHA DE REGISTRO ESTUDIO DE CASO EXAMEN COMPLEXIVO		
<b>TÍTULO:</b> MAGISTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA		
<b>AUTOR/ES:</b> Q.F. MARÍA JOSÉ JÁCOME RENDÓN	<b>REVISORES:</b> Dra. Q.F. HAYDEE MARÍA ALVARADO ALVARADO, Mg	
<b>INSTITUCIÓN:</b> UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	<b>FACULTAD:</b> CIENCIAS QUÍMICAS	
<b>PROGRAMA:</b> UNIDAD DE TITULACION ESPECIAL-MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA		
<b>FECHA DE PULICACIÓN:</b>	<b>NO. DE PÁGS:</b>	
<b>ÁREA TEMÁTICA:</b> BIOQUIMICA CLINICA, HEMOFILIA		
<b>PALABRAS CLAVES:</b> <i>hemofilia, coagulación, plasma, diagnostico.</i>		
<b>RESUMEN:</b>		
<p>LA HEMOFILIA ES UNA ENFERMEDAD GENÉTICA QUE MANIFIESTA ALTERACIONES EN LA COAGULACIÓN DE LA SANGRE PROVOCANDO HEMORRAGIAS A CONSECUENCIAS DE LESIONES PROVOCADAS POR GOLPES O POR OBJETOS CORTO PUNZANTES. LOS PACIENTES QUE PADECEN ESTA ENFERMEDAD POSEEN UN DÉFICIT EN SUS PROTEÍNAS QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO DE COAGULACIÓN. EL PRESENTE ESTUDIO DE CASO TRATA ESTA ENFERMEDAD EN UN PACIENTE QUE FUE DIAGNOSTICADO CON HEMOFILIA A LA EDAD DE 4 O 5 AÑOS DE EDAD, EL CUAL FUE TRATADO EN EPISODIOS DE HEMORRAGIA CON PLASMA FRESCO CONGELADO (FFP) Y FACTOR VIII, CABE RECALCAR QUE SUS PADRES SON PRIMOS DE PRIMER GRADO, EN LOS PRIMEROS RESULTADOS DE LABORATORIO SE REGISTRÓ UN RECUENTO SANGUÍNEO NORMAL Y COMPLETO, QUE INCLUYE, PLAQUETAS, TIEMPO PARCIAL Y PROLONGADO DE APPT Y TIEMPO PROLONGADO DE PT, SIN EMBARGO NO SE REALIZÓ SUS ANÁLISIS EN UN LABORATORIO DE ANÁLISIS ESPECIALIZADO, LO QUE CONLLEVA A UN DIAGNÓSTICO ERRÓNEO DE UN PADECIMIENTO; EN ECUADOR AUNQUE NO SE DA ESTE TIPO DE ENFERMEDAD CONSIDERADA COMO ENFERMEDAD RARA SI EXISTEN LABORATORIOS QUE NO POSEEN CERTIFICACIONES NI SON ESPECIALIZADOS LO QUE RESULTA SER UN PROBLEMA DE SALUD YA QUE MUCHOS NO CUENTAN NI CON UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD INTERNO QUE CERTIFIQUE LA CALIDAD DE LOS RESULTADOS.</p>		
<b>N° DE REGISTRO(en base de datos):</b>	<b>N° DE CLASIFICACIÓN:</b> N°	
<b>DIRECCIÓN URL (estudio de caso en la web)</b>		
<b>ADJUNTO URL (estudio de caso en la web):</b>		
<b>ADJUNTO PDF:</b>	SI <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
<b>CONTACTO CON AUTORES/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> 0999176331	<b>E-mail:</b> majojare@hotmail.com
<b>CONTACTO EN LA INSTITUCION:</b>	<b>Nombre:</b>	
	<b>Teléfono:</b>	

## **CERTIFICACIÓN DEL TUTOR**

En mi calidad de tutor del estudiante Q.F. MARÍA JOSÉ JÁCOME RENDÓN, del Programa de Maestría/Especialidad BIOQUÍMICA CLÍNICA, nombrado por el Decano de la Facultad de CIENCIAS QUÍMICAS, CERTIFICO: que el estudio de caso del examen complejo titulado **“ESTUDIO DE CASO CLÍNICO VARÓN DE 24 AÑOS DE EDAD PREVIAMENTE DIAGNOSTICADO CON HEMOFILIA”**, en opción al grado académico de Magíster (Especialista) en BIOQUÍMICA CLÍNICA, cumple con los requisitos académicos, científicos y formales que establece el Reglamento aprobado para tal efecto.

**Atentamente,**

**Dra. HAYDEE MARÍA ALVARADO ALVARADO, Mg.**

**TUTOR**

Guayaquil, 17 de Agosto del 2016

## **DEDICATORIA**

A mi Madre quién ha sido el pilar fundamental en mi formación personal y profesional, a mi familia quienes han estado presente en cada momento de mi vida.

## **AGRADECIMIENTO**

Le dedico mi trabajo de tesis a mi familia que siempre me ha apoyado. Esto es para ustedes.

## **DECLARACIÓN EXPRESA**

“La responsabilidad del contenido de esta Tesis de Grado, me corresponden exclusivamente; y el patrimonio intelectual de la misma a la UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL”

---

**FIRMA**

**Q.F. María José Jácome Rendón.**

## ABREVIATURAS

AUC	Área bajo la curva
CCPa	Concentrado de complejo protombínico activado
CID	Coagulación intravascular diseminada
FV	Factor V
FVII	Factor VII
FVIII	Factor VIII
FIX	Factor IX
Factor X	Factor X
FvW	Factor Von Willebrand
F5F8D	Deficiencia combinada de factores de coagulación V y VIII.
IT	Inmunotolerancia
PT	Tiempo de protombina
PTP	Pacientes tratados previamente
PNTP	Pacientes no tratados previamente
TTP	Tiempo de Tromboplastina Parcial

## TABLA DE CONTENIDOS

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR .....	III
DEDICATORIA .....	IV
AGRADECIMIENTO .....	V
DECLARACIÓN EXPRESA .....	VI
ABREVIATURAS.....	VII
TABLA DE CONTENIDOS .....	VIII
ÍNDICE DE TABLAS .....	XI
ABSTRACT.....	XIV
INTRODUCCIÓN .....	1
1. Marco teórico .....	6
1.1 TEORÍAS GENERALES.....	6
1.1.1 ¿QUÉ ES LA HEMOFILIA?.....	8
1.1.2 GENÉTICA DE LA HEMOFILIA .....	8
1.1.3 PERSPECTIVAS DE LA HEMOFILIA .....	10
1.2 TEORÍAS SUSTANTIVAS.....	11
1.2.1 MODELO DE COAGULACION.....	11
1.2.2 TEORIA CELULAR DE LA COAGULACIÓN .....	12
1.2.3 FASE DE INICIACIÓN .....	12
1.2.4 FASE DE AMPLIFICACIÓN .....	12

1.2.5	FASE DE PROPAGACIÓN .....	13
1.3	REFERENTES EMPÍRICOS.....	13
2.	Marco metodológico .....	15
2.1.	Metodología .....	15
2.2.	Método de estudio de caso .....	15
2.3.	Premisa.....	16
2.4.	Cuadro de categorías, dimensiones, instrumentos y unidades de análisis (CDIU)...	16
2.5.	Descripción de las unidades de análisis .....	18
2.6.	Gestión de datos .....	19
2.7.	Criterios éticos de la investigación.....	19
3.	Resultados.....	21
3.1.	Antecedentes de la unidad de análisis .....	21
3.2.	Presentación de los resultados.....	21
4.1.	Contrastación empírica.....	23
4.2.	Limitaciones .....	24
4.3.	Líneas de investigación .....	24
4.4.	Aspectos novedosos del estudio de caso .....	25
5.	Propuesta.....	26
	Conclusiones y recomendaciones .....	26
	Referencias bibliográficas.....	28

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Organización fibrosa o disolución del coágulo sanguíneo .....	7
Figura 2: Factores de coagulación de la sangre y sus sinónimos.....	7
Figura 3: Trasmisión de la Hemofilia .....	9
Figura 4: Etapas de la cascada de coagulación .....	12

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:Tipos de Hemofilia .....	9
Tabla 2: Cuadro de categorías, dimensión, instrumento y unidad de análisis .....	16
Tabla 3: Resultados de laboratorio del paciente (citrato de plasma) .....	15
Tabla 4: Comparación de resultados.....	23

## RESUMEN

La hemofilia es una enfermedad genética que presenta complicaciones en la coagulación de la sangre. Al ser un problema hemorrágico, las personas que padecen de hemofilia pueden sangrar por un periodo de tiempo más prolongado de lo normal, esto debido a la carencia de proteínas necesarias para la coagulación de la sangre.

Según estudios realizados por la Federación Mundial de Hemofilia, aproximadamente 1 en 10.000 personas nace con hemofilia, por lo que no es una enfermedad frecuente.<sup>1</sup> Existen tres tipos de hemofilias. Siendo la más común la hemofilia A, la cual es causada por la deficiencia del factor VIII. La hemofilia de tipo B es menos común, los pacientes que la padecen no tienen suficiente factor IX y la hemofilia C, que es por la insuficiencia del factor XI. Tanto para la hemofilia A y B, los resultados son los mismos, quiere decir un sangrado por un tiempo mayor que el normal.

Referente al caso de estudio clínico, se indica que un niño a la edad de 4 o 5 años fue diagnosticado con hemofilia, el cual fue tratado en episodios de hemorragia con plasma fresco congelado (FFP) y factor VIII. Cabe recalcar que sus padres son primos de primer grado y tiene una hermana que ha presentado hemorragias excesivas.

En los primeros resultados de laboratorio se registró un recuento sanguíneo normal y completo, que incluye, plaquetas, tiempo parcial y prolongado de aPPT y tiempo prolongado

---

<sup>1</sup> <http://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=932>

de PT. Con estos resultados, se puede deducir que un PT prolongado da la sospecha de un trastorno hemorrágico de una etiología diferente, ya que las personas con enfermedad de hemofilia tipo A, B y C, típicamente tienen un aPPT prolongado pero un PT normal.

Posteriormente se realizaron exámenes en un laboratorio especializado en hematología, en el cual se determinaron las deficiencias de los factores de coagulación V y VIII, los cuales presentaron una disminución considerable en relación al intervalo de referencia. El análisis de los resultados apuntó a realizar pruebas de F5F8D, la cual es un raro trastorno autosómico recesivo en el que las concentraciones de plasma de los factores V y VIII han disminuido. Por lo tanto, los resultados de estudio de coagulación, los antecedentes de la familia y el informe clínico, indican que el diagnóstico más probable del paciente sea F5F8D, dado los estudios en los factores V y VIII.

El caso de estudio demuestra la importancia de confirmar el diagnóstico de un paciente, por lo que es fundamental realizar la cantidad necesaria de exámenes médicos para descartar errores y asegurar los resultados clínicos, con el fin de dar el tratamiento apropiado y real al paciente.

*Palabras claves: hemofilia, coagulación, plasma, diagnostico.*

## **ABSTRACT**

Hemophilia is a genetic disease has complications in blood clotting. As a bleeding problem, people with hemophilia can bleed for a period of longer than normal time, this due to lack of proteins required for blood clotting. According to studies by the World Federation of Hemophilia, about 1 in 10,000 people is born with hemophilia, so it is not a common disease.

There are three types of hemophilia. The most common hemophilia A, which is caused by deficiency of factor VIII. Hemophilia B type is less common, patients who suffer from it do not have enough factor IX and hemophilia C, which is insufficient factor XI. Both hemophilia A and B, the results are the same, it means for bleeding greater than normal time.

Concerning the case of clinical study indicated that a child at the age of 4 or 5 years was diagnosed with hemophilia, which was treated in bleeding episodes with fresh frozen plasma (FFP) and factor VIII. It should be noted that their parents are first cousins and has a sister who has presented excessive bleeding.

In the first laboratory results and a normal complete blood count, including, platelets, part-time and prolonged APPT and prolonged PT time was recorded. With these results, we can deduce that a prolonged PT gives suspects a bleeding disorder of a different etiology, as people with hemophilia disease type A, B and C, typically have an extended appt but a normal PT.

Subsequently examinations were performed in a specialized laboratory hematology, in which the deficiencies of coagulation factors V and VIII were determined, which showed a significant decrease relative to the reference interval. The analysis of the results suggests F5F8D testing, which is a rare autosomal recessive disorder in which plasma concentrations of factors V and VIII have decreased. Therefore, the results of coagulation studies, family history and clinical report, we find that the most likely diagnosis of the patient is F5F8D, given the studies V and VIII factors.

The case of study demonstrates the importance of confirming the diagnosis of a patient, so it is essential to make the necessary amount of medical tests to rule out errors and ensure clinical outcomes, in order to give proper and actual patient treatment.

*Keywords: hemophilia, coagulation, plasma, diagnosis.*

## INTRODUCCIÓN

La coagulación de la sangre consiste en formación de un tapón (coágulo) que evita la pérdida de sangre al existir algún daño a nivel del endotelio vascular, este proceso se lleva a cabo mediante la participación de factores celulares (plaquetas) y factores proteicos (factores de coagulación).

Una de las principales alteraciones en el proceso de coagulación de la sangre es el padecimiento de Hemofilia, enfermedad genética recesiva que impide la hemostasia por deficiencia de diversos factores que intervienen en la coagulación sanguínea. Está relacionada con una mutación en el cromosoma X y existen tres tipos: la hemofilia A, cuando hay un déficit del factor VIII de coagulación, la hemofilia B, cuando hay un déficit del factor IX de coagulación, y la hemofilia C, cuando hay un déficit en el factor XI de coagulación.

La hemofilia es una enfermedad de carácter hereditario, quienes la padecen sufren de hemorragias tanto internas como externas, debido a la deficiencia total o parcial de una proteína coagulante, por lo que, cuando hay déficit de un factor de coagulación, la sangre tarda más tiempo en formar el coágulo.

Los factores de coagulación son proteínas que sirven para activar el proceso de coagulación, estos actúan en cascada, es decir, un factor activa al siguiente, y así consecutivamente, pero si uno es deficitario, no se produce la coagulación o se retrasa.<sup>2</sup> Según el informe publicado por Novo Nordisk, hay 420.000 personas en el mundo que sufren de

---

<sup>2</sup><http://salud.discapnet.es/Castellano/Salud/Enfermedades/EnfermedadesDiscapitantes/H/Hemofilia/Paginas/cover%20hemofilia.aspx>

Hemofilia<sup>3</sup>. La hemofilia afecta a 1 de cada 5,000 bebés varones. Aproximadamente 400 bebés nacen anualmente con hemofilia.<sup>4</sup>

El país de América Latina con mayor número de casos registrados es Nicaragua, de acuerdo con estimaciones hechas este año por la Federación Mundial de Hemofilia, éste país se encuentra en el primer lugar a nivel centroamericano, en tanto que en México se registran unos 6.300 casos.

La presencia de pacientes que presentan el déficit combinado de factor V y VIII, se da en países en los que se producen matrimonios entre familiares cercanos, la mayoría de los casos se presentan en países del mediterráneo.

En Ecuador, existen cerca de 800 pacientes que padecen Hemofilia y conviven sin tener cura. En Guayas, hay 195 casos, según la Fundación de Enfermos de Hemofilia, en el hospital Guayaquil hay 120 enfermos registrados provenientes de la Costa.<sup>5</sup> Sin embargo no existen registros de pacientes con deficiencia combinada de factor V y VIII. Las personas que sufren de hemofilia pueden llevar una vida normal, siempre y cuando tengan un tratamiento adecuado.

---

<sup>3</sup> <http://www.colombia.com/vida-sana/salud/sdi/86366/segun-estudio-420000-personas-en-el-mundo-sufren-d-hemofilia>

<sup>4</sup> <http://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/hemophilia/data.html>

<sup>5</sup> <http://www.eluniverso.com/noticias/2016/04/17/nota/5527461/hemofilia-mal-heredado-195-pacientes-guayas>

## **FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuál es el tipo de Hemofilia que presenta el paciente varón de 24 años de edad del presente estudio de caso, y cuáles son las razones por la cual no fue diagnosticado a tiempo y de manera correcta?

## **DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA**

La hemofilia ocasionada por déficit combinado de factores de coagulación no es una enfermedad frecuente en la población Ecuatoriana, sin embargo según noticia del Diario El Telégrafo de fecha 16 de Abril del presente año, indica que al menos 1000 personas padecen de hemofilia en el país, cifra dada por el Ministerio de Salud Pública. Este periódico menciona el caso de un niño de seis años de edad, que se golpeó los ojos mientras estaba jugando, la madre del menor lo llevó al médico, el cual le indicó que lo sucedido era: “leve hematoma que se combatiría con un colirio”. Pasaron los días, el ojo enrojeció y el niño poco a poco empezó a perder la visión. La madre fue a un centro de salud y el diagnóstico era totalmente diferente, ya que el niño sufría de hemofilia. El pequeño al final perdió la vista y no ha vuelto a ver.<sup>6</sup>

Es notable darse cuenta que existen laboratorios que realizan análisis clínicos que no son confiables debido a que no cuentan con equipos especializados ni son certificados por un ente regulatorio poniendo en riesgo el diagnóstico de pacientes, lo cual resulta alarmante. Por lo que es necesario que las entidades pertinentes regulen y califiquen a las instituciones dedicadas a realizar análisis clínico, con el fin de proporcionar información acerca de una morbilidad, y a su vez proporcionar el tratamiento adecuado.

---

<sup>6</sup> <http://www.eltelegrafo.com.ec/noticias/sociedad/4/al-menos-1-000-personas-en-el-pais-tienen-hemofilia>

## **JUSTIFICACIÓN**

Como es de conocimiento general la mayoría de laboratorios clínicos existentes dentro de la Ciudad de Guayaquil no cuentan con certificaciones que avalen el producto de los análisis realizados, convirtiéndose esto en una desventaja al momento de la confiabilidad de los resultados, como veremos en el desarrollo de este caso la realización de exámenes de coagulación de sangre debe de realizarse por un laboratorio especializado que permita tener un diagnóstico acertado de la afección de un paciente.

Es importante mantener un seguimiento y control oportuno frente algún signo de sangrado excesivo o prolongado, y que debemos tomar en cuenta que un análisis y diagnóstico a tiempo permitirá obtener el tratamiento adecuado proporcionando mejor calidad de vida.

## **OBJETO DE ESTUDIO**

El objeto de estudio se basará en la Hematología, las alteraciones de la hemostasia de carácter hereditario como es la hemofilia y las deficiencias de factores de coagulación que intervienen.

## **CAMPO DE INVESTIGACIÓN**

En el campo de estudio se determinará cuáles son las pruebas hematológicas que nos indiquen de manera más efectiva las alteraciones que sufren los pacientes con coagulopatias, en este caso las hemofilias en sus diferentes subtipos, para el diagnóstico y tratamiento oportuno; además de prevenciones de problemas futuros ofreciendo los conocimientos adecuados a los pacientes que la sufran.

**OBJETIVO GENERAL**

Definir los análisis realizados para el correcto diagnóstico de hemofilia de acuerdo al déficit de factores de coagulación.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Establecer los tipos de análisis clínicos para la detección de hemofilia.
2. Diferenciar que tipos de factores de coagulación presenta en déficit el paciente.
3. Valorar que otro tipo de análisis puede servir en el diagnóstico temprano de hemofilia

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1 TEORÍAS GENERALES

Para que se produzca la coagulación de la sangre deben de estar en equilibrio 2 grandes grupos de sustancias: los anticoagulantes que permiten que la sangre permanezca en estado líquido circulando en el torrente y los procoagulantes que son los que se activan al producirse un daño tisular.<sup>7</sup>

La coagulación de la sangre es el mecanismo por el cual el organismo detiene la pérdida de sangre luego de lesionarse la pared vascular, ese mecanismo se denomina hemostasia o coagulación sanguínea y consta de 3 fases principales:

- 1.- *Fase vascular*, inicia la vasoconstricción provocada por una lesión
- 2.- *Fase plaquetaria*, en esta fase como su nombre lo indica intervienen las plaquetas o trombocitos los mismos que modifican su estructura en respuesta al daño de la superficie vascular, se empiezan a hinchar, adoptan formas circulares con pseudópodos, sus proteínas se contraen y se vuelven pegajosas adhiriéndose al colágeno de los tejidos, atrayendo más plaquetas formando un tapón plaquetario.<sup>8</sup>

---

<sup>7</sup> <https://es.scribd.com/doc/89120680/Hemostasia-y-coagulacion-de-la-sangre-Guyton>

<sup>8</sup> <https://es.scribd.com/doc/89120680/Hemostasia-y-coagulacion-de-la-sangre-Guyton>

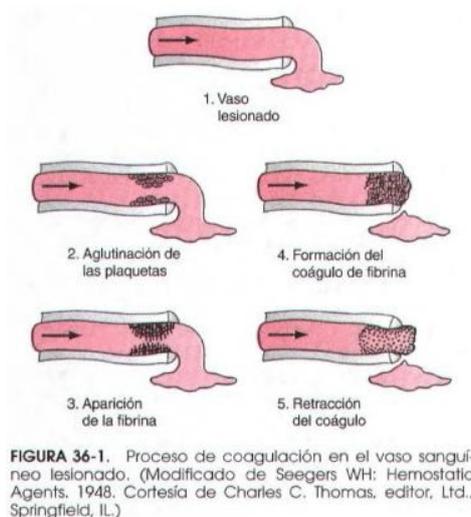


Figura 1: Organización fibrosa o disolución del coágulo sanguíneo<sup>9</sup>

3.- *Fase de coagulación*, el coágulo se empieza a formar en un tiempo de 15 a 20 segundos en un traumatismo intenso, y en 1 a 2 min en uno leve, es dentro de ésta fase en la que intervienen proteínas procoagulantes (factores de coagulación) y proteínas anticoagulantes representados en la siguiente tabla:

Factor de coagulación	Sinónimos
Fibrinógeno	Factor I
Protrombina	Factor II
Factor tisular	Factor III; tromboplastina tisular
Calcio	Factor IV
Factor V	Proacelerina; factor lábil; globulina-Ac (Ac-G)
Factor VII	Acelerador sérico de la conversión de la protrombina (SPCA); proconvertina; factor estable
Factor VIII	Factor antihemofílico (AHF); globulina antihemofílica (AHG); factor A antihemofílico
Factor IX	Componente tromboplastínico del plasma (PTC); factor de Christmas; factor antihemofílico B
Factor X	Factor de Stuart; factor de Stuart-Prower
Factor XI	Antecedente tromboplastínico del plasma (PTA); factor antihemofílico C
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina
Precalcireína	Factor de Fletcher
Cinínógeno de elevado peso molecular	Factor de Fitzgerald; HMWK
Plaquetas	

Figura 2: Factores de coagulación de la sangre y sus sinónimos<sup>10</sup>

<sup>9</sup> [http://www.kardiagnostx.com/documentos/Hemato\\_36.pdf](http://www.kardiagnostx.com/documentos/Hemato_36.pdf)

<sup>10</sup> Hemostasia y Coagulación de la sangre. Guyton

### **1.1.1 ¿QUÉ ES LA HEMOFILIA?**

Es una enfermedad hereditaria, el término “hereditario” significa que el trastorno se transmite de padres a hijos a través de genes.

Esta enfermedad afecta a la coagulación de la sangre, las personas que nacen con hemofilia carecen de algún factor o lo tienen en baja cantidad; los factores actúan con las plaquetas (las plaquetas son fragmentos pequeños de células que se forman en la médula ósea) para coagular la sangre, desempeñando un papel importante en el proceso de coagulación de la sangre.

### **1.1.2 GENÉTICA DE LA HEMOFILIA**

La hemofilia es una enfermedad recesiva que se encuentra ligada directamente al cromosoma X, como es de conocimiento general los hombres poseen los cromosomas XY, y en este caso se puede producir la mutación en el cromosoma X, en el caso de las mujeres poseen cromosomas XX lo que implica que la mutación debe producirse en los 2 cromosomas para que se produzca la enfermedad.

En el caso de que la madre sea portadora y el padre normal, cada uno de los descendientes tendrá un 50% de probabilidad de tener hemofilia si es varón y un 50% de probabilidad de ser portadora del gen si es mujer. Si el padre tiene hemofilia y la madre no, ninguno de los hijos padecerá la enfermedad, pero todas las hijas serán portadoras del gen.<sup>11</sup>

---

<sup>11</sup> <http://www.hog.org/handbook/esp/section/2/how-hemophilia-is-inherited>

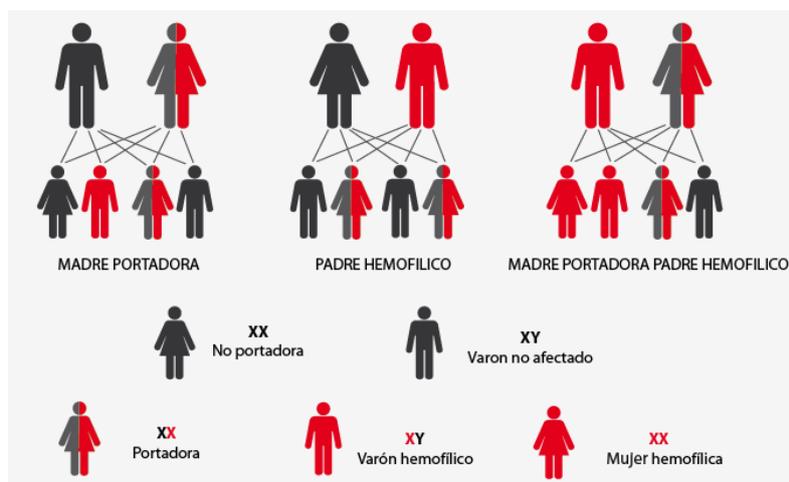


Figura 3: Trasmisión de la Hemofilia<sup>12</sup>

En la tabla # 1 se pueden observar los diferentes tipos de hemofilia. Sin embargo se pueden presentar deficiencias combinadas de factores de coagulación, como el que presenta el caso de estudio, en el que el paciente padece de deficiencia tanto en factor V como en el factor de coagulación VIII. Para que se dé este tipo de trastorno ambos padres deben de ser portadores del gen defectuoso, por lo general se presentan en regiones en la que se existen matrimonios entre parientes.

Tabla 1: Tipos de Hemofilia<sup>13</sup>

TIPO	CAUSA	SEXO AFECTADO
<b>Hemofilia A</b>	Deficiencia del factor VIII	Casi exclusivamente hombres
<b>Hemofilia B</b>	Deficiencia del factor IX	Casi exclusivamente hombres
<b>Hemofilia C</b>	Deficiencia del factor XI	Hombres y mujeres por igual

Fuente: Elaborado por el autor

<sup>12</sup> <http://salud.uncomo.com/articulo/como-se-transmite-la-hemofilia-18731.html>

<sup>13</sup> <http://www.hog.org/handbook/esp/article/1/3/types-of-hemophilia>

### **1.1.3 PERSPECTIVAS DE LA HEMOFILIA**

La hemofilia puede ser leve, moderada o grave, lo cual se determina por la cantidad de factor de coagulación que haya en la sangre. Según el NIH (National Heart, Lung and Blood Institute), 7 de cada 10 personas padecen de hemofilia categoría A, quienes sufren la forma grave del trastorno de la enfermedad. El factor VIII presenta una actividad del cien por ciento en las personas que no tienen hemofilia, mientras que en aquellos que padecen de hemofilia en estado grave, el factor VIII muestra una actividad inferior al 1 por ciento.

Por lo general, la hemofilia es una enfermedad que la tienen los hombres. Anualmente nace aproximadamente un niño hemofílico por cada 5,000 niños varones.<sup>14</sup>

---

<sup>14</sup> <http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/hemofilia>

## 1.2 TEORÍAS SUSTANTIVAS

### 1.2.1 MODELO DE COAGULACION

Existen varios modelos de coagulación estudiados hasta el momento, dentro de estos se encuentra la cascada de coagulación y la teoría celular de la coagulación, se han ido realizando diversos estudios debido a que el mecanismo de la hemostasia comprende varios elementos celulares, y se caracteriza por producirse de manera localizada en el lugar del daño vascular.

La cascada de coagulación, manifiesta que el mecanismo de coagulación está mediada por factores que son activados de manera secuencial uno al otro; este modelo de coagulación considera que existen 2 vías para que se lleve a cabo la formación de un coágulo, la vía intrínseca y la vía extrínseca, estas llegan en una vía común que desemboca en la conversión de fibrinógeno en fibrina.

Cada una de las reacciones que intervienen en la cascada da como resultado el ensamblado de un compuesto por una enzima (factor de coagulación activado), un sustrato (proenzima de un factor de coagulación) y un cofactor que hace posible la reacción. Este ensamblado se mantiene unido por medio de puentes de iones calcio.<sup>15</sup>

Esta teoría es correcta, sin embargo no explica la coagulación *in vivo*, por lo que en la actualidad ha surgido la teoría de la coagulación que permite conocer la inicialización de la coagulación sin dividirla en vías separadas.

---

<sup>15</sup> <http://themedicalbiochemistrypage.org/es/blood-coagulation-sp.php>

Figura 4: Etapas de la cascada de coagulación<sup>16</sup>



## 1.2.2 TEORIA CELULAR DE LA COAGULACIÓN

De acuerdo a esta teoría la hemostasia se realiza en tres fases simultáneas sobre la superficie celular, estas son: fase de iniciación, fase de amplificación, y fase de propagación.

### 1.2.3 FASE DE INICIACIÓN

Dentro de esta fase el factor de coagulación VII se encuentra circulante en la sangre que en conjunto con el factor tisular incrementa la actividad del factor VII, este complejo FVIIa/FT activa a los factores X y IX, generando a partir del factor Xa (factor activado) mínimas cantidades de trombina.<sup>17</sup>

### 1.2.4 FASE DE AMPLIFICACIÓN

Esta fase necesita la presencia de membranas plaquetarias activadas, y la interacción de esta con los factores de coagulación, durante ésta etapa intervienen las plaquetas activándose gracias al cambio de polaridad de las cabezas de los fosfolípidos, adhiriéndose y agregándose para formar un tapón en el lugar del daño vascular.

Interviene la trombina generada en la fase de iniciación para reclutar plaquetas y amplificar el proceso, activando a los factores V, VIII, y XI. Esta fase también produce la

<sup>16</sup> Hoffbrand, A. V. (2002). Essential haematology. Oxford: Blackwell Science

<sup>17</sup> [www.redalyc.org/pdf/1800/180020299001.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/1800/180020299001.pdf)

activación del sistema de retroalimentación negativa a través de los anticoagulantes naturales: VIFT, antitrombina III y proteína C, las que regulan el proceso pro-coagulante.

Como resultado de esta fase se forma el complejo IXa/VIIIa, el que se ensambla a la superficie plaquetaria generando grandes cantidades de factor X, éste complejo es más eficiente en la producción de factor X que el formado en la fase de iniciación.

### **1.2.5 FASE DE PROPAGACIÓN**

En esta fase una vez que se genera la producción de trombina en grandes cantidades se produce una división proteolítica de fibrinógeno y formación de monómeros de fibrina que se polimerizan hasta formar el coagulo de fibrina, la trombina a su vez activa al factor XIII con efectos positivos que permiten la estabilidad del coagulo.

### **1.3 REFERENTES EMPÍRICOS**

El diagnóstico de las hemofilias es clínico, es decir se basa en los signos y síntomas por los que consultan los pacientes, a su vez apoyado en exámenes de laboratorio certificados que nos indiquen de forma segura las alteraciones en la hemostasia como hemos observado en el estudio de este caso clínico. Y a pesar de que no son muy frecuentes los pacientes que presenten este tipo de patologías genéticas podemos encontrarlos en los motivos de consulta médica cotidiana y que con un buen criterio clínico se puede dar un diagnóstico oportuno a estos pacientes.

En Colombia se presentó caso similar al estudiado en donde un niño de 25 días de nacido presenta hematoma de 2 cm de diámetro en el tercio distal del antebrazo izquierdo,

posterior a la venopunción para la determinación de los niveles de leucocitos en una onfalitis. Los exámenes de laboratorio de la química sanguínea se encontraron normales, a excepción del tiempo de tromboplastina tisular (TPT), que resultó ser >120 segundos.

Se procedió a la realización de exámenes específicos en donde se encontró una anemia de tipo normocítica, prolongación en el TPT: 69,2 (rango normal 30-40 segundos) y solo una disminución del factor VIII de la coagulación: 1% (rango normal 50-150 %), confirmándose, de esta forma, el diagnóstico de hemofilia A. para el tratamiento de este paciente se suspendió la antibiótico terapia, se inició tratamiento con factor VIII recombinante y se transfundió con glóbulos rojos empacados para mejorar los niveles de hemoglobina. Dando como resultado la mejoría clínica del paciente.

Por otro lado, se presenta en hospital chileno el caso de un niño de 7 años de edad que es derivado por presentar sangrado excesivo posterior a una exodoncia (retiro de pieza dentaria), al cual se le realiza examen hematológico que muestra una disminución del factor VIII a menos del 20% y el TTPA aumentado en 46.10 sgs; el factor IX se encontraba normal con 76,6%. El tratamiento que se utilizó en este caso es la administración de factor VII para parar el sangrado obteniendo buenos resultados y posteriormente durante todo el tratamiento odontológico la administración de 500UI de factor VII.

## **2. MARCO METODOLÓGICO**

### **2.1. METODOLOGÍA**

Este estudio de caso tiene como objetivo conocer qué tipos de análisis inducen al diagnóstico de una morbilidad como la deficiencia del factor de coagulación V y VIII combinados. También resaltar la importancia de realizar los exámenes en laboratorios especializados en el área de hematología, ya que al ser laboratorios clínicos con recursos limitados en hematología, el diagnóstico influye para determinar el tipo de hemofilia que sufre el paciente y no serán resultados congruentes por falta de información en los factores.

Además se demuestra que es necesario realizar pruebas de los factores V y VIII en estudios de prolongación de PT y aPPT. Buscando ante todo obtener resultados fiables y confirmar si se trata de Hemofilia F5F8D, dado los resultados de estudios de coagulación, registro clínico y antecedentes familiares. Se aplicará el método de investigación cualitativo no experimental, a través de la recolección de datos científicos, cualitativo-clínicos, documentos y registros de archivos; buscando obtener una visión profunda y razonada sobre los resultados de laboratorio.

### **2.2. MÉTODO DE ESTUDIO DE CASO**

El método de estudio de caso que se aplica es el método exploratorio – explicativo, en el que se desarrolla el trabajo de investigación para explicar y analizar las causales y sus resultados, recolectando información necesaria de un estudio ya realizado o formulado, asociando lecturas y experiencias

### 2.3. PREMISA

Hombre de 24 años de edad, diagnosticado con hemofilia a los 4-5 años de edad, se presentó a la clínica de hematología después de tener sangrado excesivo debido a un accidente con un cuchillo que lo llevo a hospitalizarse. Entre sus antecedentes clínicos están: hemorragias durante extracciones dentales, presencia de edemas desde la infancia, dolor crónico en los tobillos y articulaciones. Su tratamiento fue plasma fresco congelado y factor de coagulación VIII, frente a episodios de hemorragia.

Los resultados de los análisis dieron en principio un resultado normal en cuanto al hemograma, así como un tiempo parcial y prolongado de tromboplastina activado (aPTT) y un tiempo prolongado de protrombina (PT). Por otro lado, los padres del paciente eran primos hermanos (primer grado de consanguinidad) y su hermana había experimentado hemorragias excesivas.

### 2.4. CUADRO DE CATEGORÍAS, DIMENSIONES, INSTRUMENTOS Y UNIDADES DE ANÁLISIS (CDIU)

**Tabla 2:** Cuadro de categorías, dimensión, instrumento y unidad de análisis

CATEGORIA	DIMENSIÓN	INSTRUMENTO	UNIDAD DE ANÁLISIS
Enfermedades hereditarias	Hemofilia	Muestra de sangre Medición del grado de actividad del factor	Linfocitos Plaquetas Hemoglobina
Enfermedades hematológicas	Hemofilia A Hemofilia B Hemofilia C	Prueba del factor VIII Prueba del factor IX Prueba del factor XI	Hemartrosis Hematomas y hemorragias Otras manifestaciones Mg/dl
Examen de Laboratorio	Hematología	Analizador hematológico Cronómetro	Segundo cél/ ul %

*Nota:* Elaborada por Q.F. María José Jácome R.

### **2.4.1. CATEGORÍAS**

De acuerdo con la tabla # 2, la metodología utilizada es carácter cualitativa porque facilita interpretar y teorizar sobre el caso.

### **2.4.2. DIMENSIONES**

La categoría de enfermedades hereditarias abarca la hemofilia, ya que es la enfermedad sobre el caso que se está estudiando, y su procedencia es por antecedentes familiares que heredan los problemas de coagulación de la sangre.

La categoría enfermedades hematológicas la constituyen los tres tipos de hemofilia que existen que son: A, B y C; y la categoría examen de laboratorio es constituido por hematología, que son las pruebas que se realizan a los pacientes para determinar un diagnóstico de hemofilia.

### **2.4.3. INSTRUMENTOS**

Los instrumentos utilizados en hemofilia fueron la muestra de sangre y la medición del grado de actividad de los factores. Para determinar el tipo de hemofilia se deberá hacer la prueba del factor VIII para hemofilia A, factor IX para hemofilia B y factor XI para hemofilia C. Mientras que para los resultados de laboratorio es necesario el analizador hematológico y el cronómetro.

### **2.4.4. VARIABLES DE ANÁLISIS**

Las unidades de análisis fueron conteo de linfocitos, conteo de plaquetas, concentración de hemoglobina, mg/dL, porcentajes, así como hemartrosis, hematomas, hemorragias, las cuales son consideradas indicadores clínicos para detectar la enfermedad de hemofilia, y deficiencia de factores.

## 2.5. DESCRIPCIÓN DE LAS UNIDADES DE ANÁLISIS

De acuerdo a los análisis de sangre realizados al paciente del presente caso, se obtuvieron los siguientes datos:

- Recuento de plaquetas: normal dentro del rango 150.000 – 450000 cel/ul

**Tabla 3:** Resultados de laboratorio del paciente (citrato de plasma)

	Resultado	Intervalo de referencia
<b>aPTT</b>		
Paciente	<b>70.6</b>	<b>22.5 – 31.3</b>
Plasma normal	<b>26.3</b>	<b>22.5 – 31.3</b>
Mezcla (1 a 1)	<b>29.3</b>	<b>22.5 – 31.3</b>
<b>PT</b>		
Paciente	<b>19.2</b>	<b>9.4 – 11.5</b>
Plasma normal	<b>10.7</b>	<b>9.4 – 11.5</b>
Mezcla (1 a 1)	<b>11.5</b>	<b>9.4 – 11.5</b>
<b>Actividad de los factores %</b>		
FII	<b>139</b>	<b>69 – 140</b>
FV	<b>5</b>	<b>70 – 154</b>
FVII	<b>145</b>	<b>72 – 131</b>
FVIII	<b>4</b>	<b>56 – 172</b>
FIX	<b>113</b>	<b>69 – 176</b>
Factor von Willebrand	<b>59</b>	<b>50 – 125</b>
Antígeno del factor von Willebrand, %	<b>81</b>	<b>≥ 50</b>
Fibrinógeno, mg/dL (umol/L)	<b>308(9.0)</b>	<b>180-400 (5.3 . 11.8)</b>

Dentro de estos análisis realizados se puede evidenciar las deficiencias de los valores de factor de coagulación FV y FVIII en relación a los niveles normales.

## **2.6. GESTIÓN DE DATOS**

La tendencia de afección en personas que tienen enfermedad de la hemofilia es de 1 en 1.000.000 en la población mundial, pero en las poblaciones del medio oriente se calcula una incidencia de 1 en 100.000. Esto debido a las relaciones consanguíneas entre los padres, por lo que prevalece el primer grado de consanguinidad, por lo tanto existe una mayor probabilidad que él bebe nazca con la enfermedad.

En este caso el resultado más probable es la Hemofilia F5F8D, la cual se da por una combinación de la deficiencia de los factores V y VIII. El manejo clínico para pacientes con Hemofilia F5F8D en una hemorragia grave, es emplear la terapia sustitutiva que consiste en la administración de FFP (plasma fresco congelado) es el único producto disponible para reemplazar el factor V, esto para episodios de sangrado excesivo. En cambio, para incidentes de menor sangrado, se administra el factor de coagulación FVIII que se aumentará de un 30% a 50%, mientras que para un sangrado mayor, se incrementará del 50% a 70%. El factor V en sucesos de hemorragia en general se aumentará en 25%.

## **2.7. CRITERIOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN**

En el presente estudio de caso clínico, al paciente le realizaron a edad temprana exámenes de sangre, que incluían control sanguíneo completo, tiempo de PT, tiempo de aPPT y fibrinógeno, los cuales fueron realizados en un laboratorio clínico con resultados limitados de diagnóstico en hematología. Lo que genera sospecha en el estudio inicial es el tiempo prolongado de PT (también ausencia de terapia de anticoagulación y deficiencia de la vitamina K), lo cual da indicios de que el paciente puede presentar un trastorno hemorrágico diferente a lo común.

Como lo indica el caso, la Hemofilia F5F8D es una afección genética, que por error se diagnostica como una enfermedad causada por la deficiencia de un solo factor, como la hemofilia A, lo cual sucede en establecimientos clínicos con recursos bajos. Por lo que claramente lo que sucede en el caso llama la atención, ya que, siendo el paciente adulto, no se había determinado el tipo de hemofilia que presentaba.

En consecuencia, una vez que se realizaron los exámenes en un laboratorio especializado, se pudo determinar que las actividades de los factores V y VIII tenían un resultado muy bajo respecto al intervalo de referencia, siendo el diagnóstico probable de F5F8D, que quiere decir que deficiencias de los factores de coagulación V y VIII. Lo que hace fundamental conocer la enfermedad que padece el paciente para de esta manera establecer la terapia y directrices del manejo clínico.

Estos análisis fueron realizados gracias a la derivación a un laboratorio especializado que permitió la viabilidad para el diagnóstico de la hemofilia por deficiencia del F5F8D.

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1. ANTECEDENTES DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS**

Cuando se atiende a un paciente por primera vez por un posible caso de hemofilia, es importante confirmar los resultados de las pruebas con el fin de dar un diagnóstico fiable. Acorde a lo sucedido en el caso, es fundamental realizar las pruebas en un laboratorio especializado en hematología, en lugar de instituciones que carecen de recursos ya que los resultados de los análisis no serán confiables; si no existe confianza en los análisis clínicos, se deben repetir las pruebas. Así mismo, los laboratorios deben probar los factores en diluciones múltiples para excluir un inhibidor.

También es de gran importancia verificar y asegurar que factor se encuentra fuera de rango (VIII, IX, XI). Como se muestra en el caso, los tiempos de tromboplastina parcial activada y protrombina tienen que evaluarse para detectar otras causas de la disminución del factor VIII. En paciente con prolongación de PT y aPPT, esto señala deficiencias de factores combinados o presencia de procesos múltiples.

#### **3.2. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Los resultados obtenidos de la prueba de laboratorio, que se pueden visualizar en la tabla # 3 indican lo siguiente:

El aPPT paciente y el PT paciente se encuentran por encima del intervalo de referencia, mientras que los factores FV y FVIII están muy por debajo de lo normal.

Dado estos resultados, el estudio de coagulación muestra que se debe realizar un diagnóstico de Hemofilia F5F8D, debido a que las actividades de FV y FVIII han disminuido considerablemente. La Hemofilia F5F8D es un trastorno recesivo raro que provoca síntomas de hemorragia excesiva.

## 4. DISCUSIÓN

### 4.1. CONTRASTACIÓN EMPÍRICA

Como hemos estado describiendo durante todo el estudio, el principal resultado obtenido del caso es la determinación de las pruebas hematológicas para el diagnóstico y clasificación de las Hemofilias; las cuales si se realizan a edades tempranas se puede preparar a los pacientes a tomar medidas de prevención ante cualquier problema futuro.

Como en el caso de los niños en Colombia y Chile, que a partir de eventos esporádicos y gracias a una buena y oportuna atención médica se pudo determinar, clasificar y tratar las hemofilias. En los tres casos clínicos observados podemos constatar que la patología se presenta de forma más común en hombres ya que esta anomalía es recesiva ligada al cromosoma X a excepciones de mutaciones en mujeres.

Los valores encontrados en los tres artículos de TTPa son variables de acuerdo a las escalas de referencia pero en todas se manifiestan por encima de los 50 segundos. Y por último la deficiencia de factor VIII es la más común observada siendo de valores menores del 20%.

**Tabla 4:** Comparación de resultados

	Caso #1	Caso #2	Caso #3
	Caso estudiado	Neonato de 25 días	Niño de 7 años
TTPa	70,6	69,2	46,10
FV	5		
FVII	4%	1%	20,1%
FIX			76,6%

*Nota:* Elaborada por Q.F. María José Jácome R.

## **4.2.LIMITACIONES**

El principal limitante fue no haber realizado las pruebas en un laboratorio especializado en hematología, lo cual restringió al paciente de no tener un diagnóstico de lo que realmente padecía a tiempo.

Lo que sorprende del presente caso, es que 20 años después el paciente recién recibe un diagnóstico acertado que le pone en conocimiento la presencia de deficiencias combinadas de los factores V y FVIII, afección genética llamada F5F8D, a diferencia del primer informe clínico que se realizó el paciente a la edad de 4 o 5 años que mostró un diagnóstico de “hemofilia”.

Durante este tiempo el paciente solo fue tratado mediante administración e factor VIII y plasma fresco congelado sin tener un diagnóstico correcto.

## **4.3. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

Analizar cada uno de los factores con el fin de verificar y corroborar si existe un factor que está bajo o fuera de rango. Por ejemplo, si el factor VIII es bajo, se debe considerar otras existencias antes de diagnosticar hemofilia A, ya que este factor es delicado y puede bajar falsamente si la muestra tiene coágulos.

Además, un punto estratégico a evaluar es que tanto el tiempo de PT como el tiempo parcial activado de aPPT eran prolongados. En paciente, que presente tiempos prolongados de PT y aPPT, se debería considerar deficiencias de factores de coagulación, como: la deficiencia de los factores V y VIII, deficiencia de la vitamina K o coagulación intravascular diseminada. Por lo que en este caso es necesario realizar un diagnóstico de F5F8D.

#### 4.4. ASPECTOS NOVEDOSOS DEL ESTUDIO DE CASO

Lo que más llama la atención del caso es el tiempo que transcurrió (20 años) para que el paciente conozca realmente el diagnóstico real de su enfermedad. Tener un diagnóstico certero y seguro es importante, ya que los resultados serán evaluados por el médico para determinar el tratamiento, otro punto que hace notar el presente caso es, acudir a laboratorios especializados para realizar las pruebas, ya que los mismos están altamente calificados y cuentan con el soporte, conocimiento, experiencia e infraestructura, para evaluar análisis clínicos.

El periódico local “El Universo” con fecha 17 de Abril/2016, publicó una noticia denominada: “Hemofilia, mal heredado por 195 pacientes en Guayas”, donde informan el caso de un hombre que recién a los 20 años descubrió que padecía de hemofilia. Esta persona sufrió una lesión de ligamento, y transcurrido ocho meses, la herida no cicatrizaba por falta de coagulación.<sup>18</sup>

A nivel mundial los casos de personas con hemofilia superan los 400.000, de los cuales el 75% de los afectados no conoce que es portador de la enfermedad. En Ecuador, la Fundación de Enfermos de Hemofilia socializan a los enfermos para que se realicen controles continuos.

---

<sup>18</sup> <http://www.eluniverso.com/noticias/2016/04/17/nota/5527461/hemofilia-mal-heredado-195-pacientes-guayas>

## **5. PROPUESTA**

La propuesta de solución se basa en el tipo de hemofilia que diagnosticaron mediante los correspondientes análisis. La terapia que proponen para evitar episodios de hemorragia en el paciente diagnosticado con F5F8D, es la administración de concentrados de factor de coagulación VIII el mismo que se usa para suplementar el FFP que reemplaza al factor V, obteniendo concentraciones óptimas de estos factores deficientes en la sangre del paciente del presente estudio de caso.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En el ámbito de la medicina, particularmente en los casos de hemofilia, cuando se trata a un paciente por primera vez es importante conocer sus antecedentes familiares e historias clínicas, ya que esto proporciona información relevante para el diagnóstico por parte del profesional médico.

De igual manera, es importante obtener datos congruentes acorde a los síntomas que padece el paciente, ya que es clave para determinar la terapia y medicamentos necesarios para el tratamiento. Existen instituciones que no son especializadas en el área de la hematología, por lo que los resultados de los laboratorios no serán confiables. Lo más recomendable es realizar las pruebas en instituciones clínicas especializadas, las cuales posean un equipo multidisciplinario formado por profesionales de laboratorio o analistas clínicos, quienes examinan las muestras biológicas humanas de manera exhaustiva que contribuyen al estudio, prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

En el caso del diagnóstico del tipo de hemofilia, se efectúa el hemograma y varias pruebas acompañadas de análisis genéticos para evaluar distintos valores que componen la sangre, a través de pruebas especiales de coagulación y de los grados de los diferentes factores. Es crucial que las personas que padecen hemofilia conozcan cual es el tipo de hemofilia que poseen, ya que el tratamiento medicinal difiere de las personas que tienen hemofilia A, de las personas con hemofilia B, para obtener una mejoría en su salud.

En la actualidad no existe medicina para curar la hemofilia, lo que se realiza es la corrección de la tendencia hemorrágica, administrando por vía intravenosa el factor de coagulación que hace falta, como puede ser el factor VIII o el IX. En cuanto al pronóstico de vida de un paciente, hoy en día la probabilidad de supervivencia es alta, gracias al suministro por vía intravenosa del factor antihemofílico. Todos quienes padecen esta enfermedad mediante un tratamiento adecuado pueden llevar una vida normal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

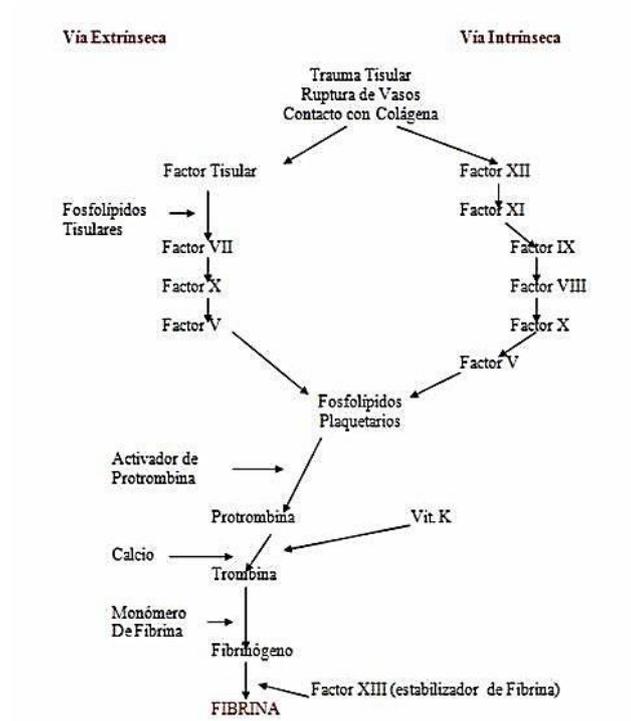
1. «MedlinePlus Medical Encyclopedia: Partial thromboplastin time (PTT)». Consultado el 1 de enero de 2009.
2. Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM (1953). «Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests; a presumptive test for hemophilia and a simple one-stage antihemophilic factor assay procedure». *J. Lab. Clin. Med.*
3. Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A. C
4. Hemofilia, F. M. (Abril de 2008). Protocolo para el tratamiento de la hemofilia y de la enfermedad de Von Willebrand. Georgia, Estados Unidos
5. Hemofilia: Manifestaciones Clínicas y Clasificación
6. Guía de Tratamiento de la hemofilia- Consenso de médicos especialistas en Hemofilia en la República Argentina. (Julio de 2011). Ciudad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
7. Textbook of Hemophilia, edited by Christine a. lee, Erik e. Berntorp, W. Keith
8. Sedano Balbás C, Pérez Montes R, Walias Ribera D. Recombinant factors VIII and IX: safety and efficacy. *Haematologica* 2006;91 (Extra1): 20-5.
9. ALvaréz Roman MT, Jiménez Yuste V, Quinatana Molina M, Hernández Navarro F. Factor VIII deficiency. *Haematologica*.2008,93 (Supl 7): 31.3.
10. Directrices para el tratamiento de la hemofilia. Federación Mundial de Hemofilia. 2005. Disponible en [www.wfh.org](http://www.wfh.org) (Consultado marzo 2012).
11. Aguilar Franco C. At-home management. Importance of early therapy. *Haematologica*. 2010;95 (Supl 13): 10-4.
12. Berntrop E. Prophylactic therapy for haemophilia: early experience. *Haemophilia* 2003;9 (Supl 1): 5-9; discusión.

13. Manco-Johnson MJ, Blanchette vs North American prophylaxis studies for persons with severe haemophilia: background, rationale and design. *Haemophilia* 2003;9 (Suppl 1): 44-8; discussion 9.
14. Viilar A, Alonso C, Altisent C, Aznar JA, Battle J, Bermejo N. Recomendaciones sobre Inmunotolerancia en Hemofilia. 2010. Real Fundación Victoria Eugenia y Federación Española de Hemofilia.
15. Reverter Calatayud JC. Importance of recombinant concentrates in standardizing determination of the coagulant activity of factors VIII and IX. *Haematologica*. 2006;91 (Extra 5): 62-62.
16. Zhou ZY, Hay JW. Efficacy of bypassing agents in patients with hemophilia and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2012;34 (2): 434-45.
17. Federación Mundial de Hemofilia <http://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=932>
18. La Sangre y sus enfermedades, Laura de Matias
19. Genética médica, Rafael Oliva
20. Fundamentos de hematología, Guillelmos J. Ruiz-Arguelles
21. Federación Española de Hemofilia, <http://fedhemo.com/que-es-la-hemofilia/>
22. Asociación Galega de Hemofilia, <http://www.hemofiliagalicia.com/>
23. Asociación de Hemofilia de la comunidad de Madrid, [www.ashemadrid.org](http://www.ashemadrid.org)
24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1715850/>
25. <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/CombinedFVandFVIIIdeficiency.pdf>
26. Factor V and Factor VIII, combined deficiency of, 2; f5f8d2, [www.omim.org](http://www.omim.org)
27. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, by Robert W. Colman
28. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, By Victor J. Marder, William C. Aird, Joel S. Bennett, Sam Schulman, Gilbert C. White, II

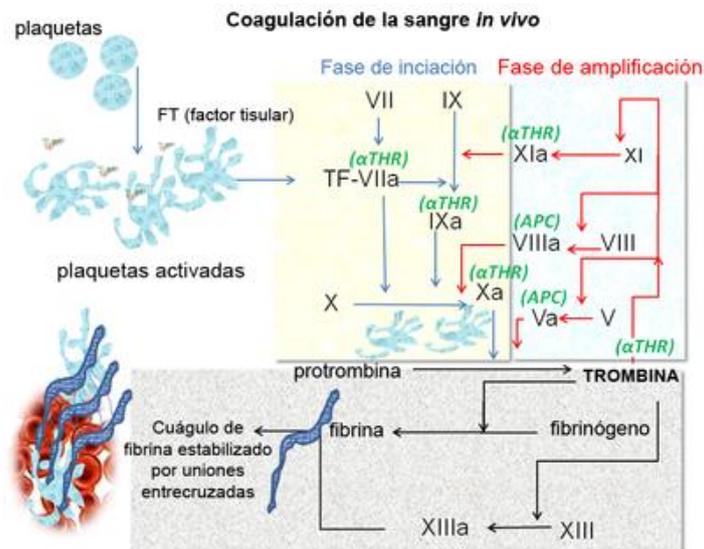
29. Postgraduate Haematology, By Victor Hoffbrand, Douglas R. Higgs, David M. Keeling, Atul B. Mehta
30. Current Topics in Human Genetics: Studies in Complex Diseases, By Hong-wen Deng, Hui Shen
31. Williams Hematology, by Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef Prchal, Marcel M. Levi, Oliver Press, Linda Burns, Michael Caligiuri
32. Rafael, G. B., Gómez Baute, R., & Guerra Alfonso, T. (2011). *redalyc*. Obtenido de teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares: [www.redalyc.org/pdf/1800/180020299011.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/1800/180020299011.pdf)

## ANEXOS

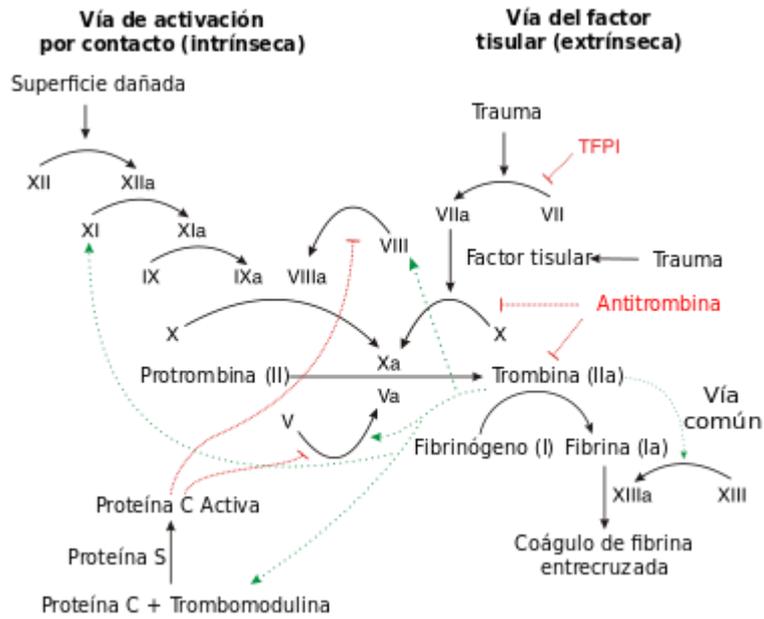
### ANEXO A: ESQUEMA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN



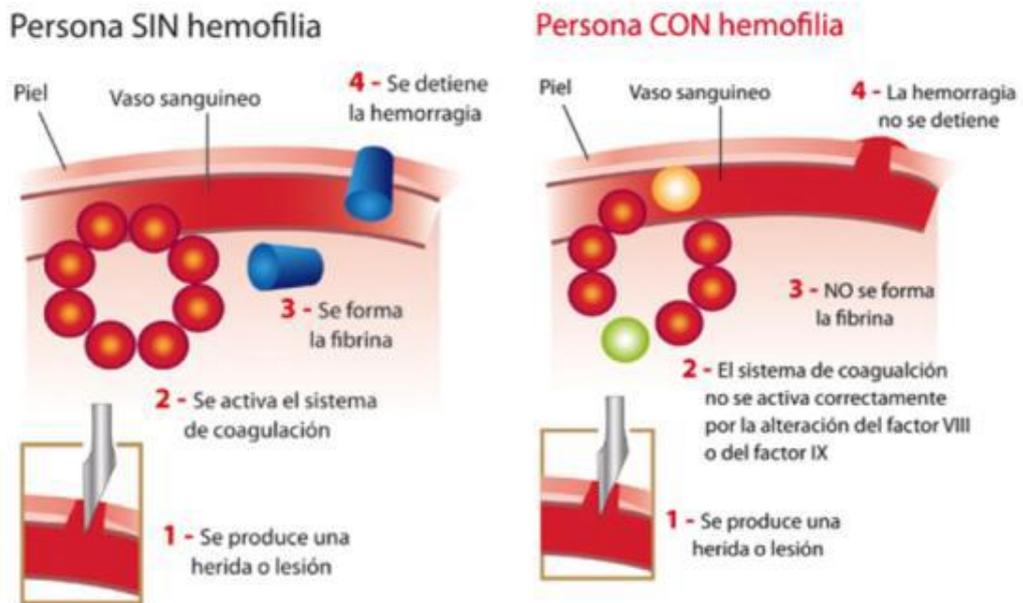
### ANEXO B: COAGULACIÓN DE LA SANGRE IN VIVO



### ANEXO C: VÍA INTRÍNSECA Y EXTRÍNSECA



### ANEXO D: HEMOFILIA



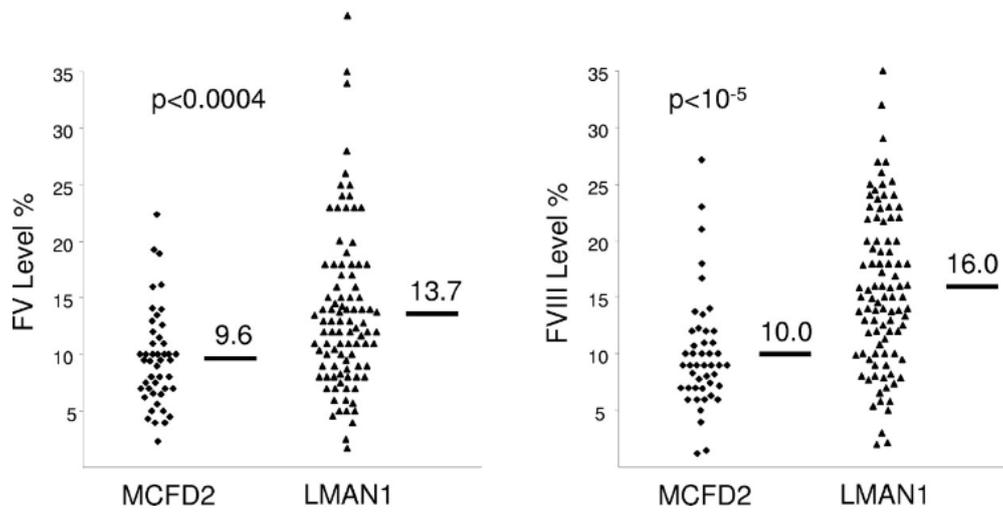
ANEXO E: CARACTERÍSTICAS DE LAS DEFICIENCIAS POCO COMUNES DE  
FACTORES DE COAGULACIÓN

<b>Cuadro 1: Características de las deficiencias poco comunes de factores de la coagulación</b>			
<b>FACTOR FALTANTE</b>	<b>INCIDENCIA *</b>	<b>HERENCIA</b>	<b>GRAVEDAD DE LA HEMORRAGIA</b>
			<b>TRATAMIENTO</b>
Factor I			Generalmente leve, excepto en el caso de la afibrinogenemia
Afibrinogenemia	5 en 10 millones	Autosómico recesivo	
Hipofibrinogenemia	D. n. d.	Recesivo o dominante	
Disfibrinogenemia	1 en 1 millón	Recesivo o dominante	
Factor II	1 en 2 millones	Autosómico recesivo **	Generalmente leve
Factor V	1 en 1 millón	Autosómico recesivo	Generalmente leve
Factor V y factor VIII combinados	1 en 1 millón <sup>†</sup>	Autosómico recesivo <sup>‡</sup>	Generalmente leve
Factor VII	1 en 500,000	Autosómico recesivo **	Grave cuando las concentraciones de factor son bajas
Factor X	1 en 1 millón	Autosómico recesivo	Moderada a grave cuando las concentraciones de factor son bajas
Deficiencia combinada de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K	D. n. d.	Autosómico recesivo **	Generalmente leve, aunque algunas familias han reportado concentraciones muy bajas y síntomas más graves
Factor XI	1 en 100,000	Recesivo o dominante	Leve a moderada cuando las concentraciones de factor son bajas
Factor XIII	1 en 3 millones	Autosómico recesivo	Grave

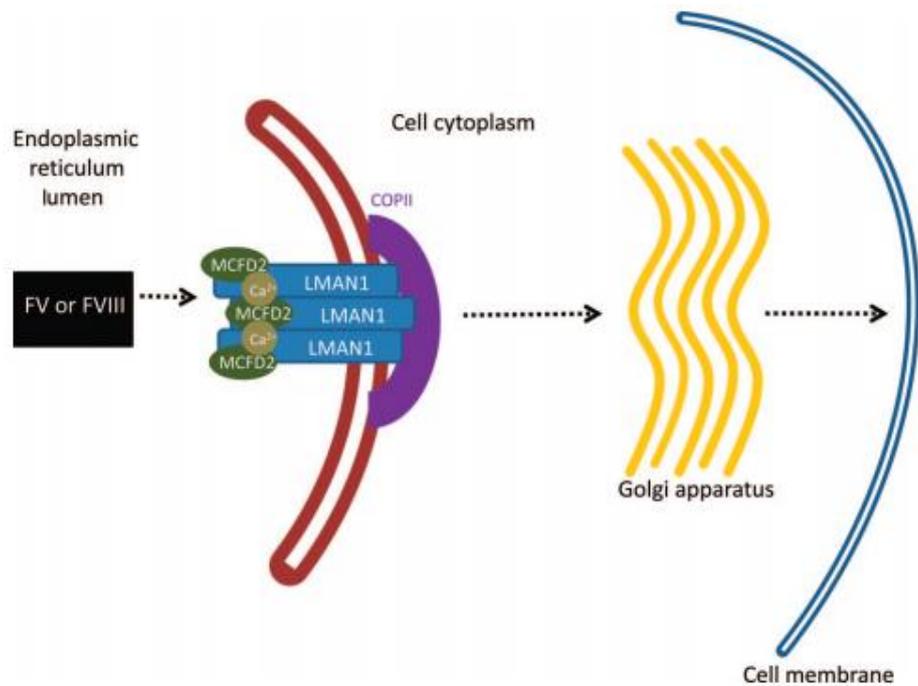
* Solamente cálculo aproximado	† 1 en 100,000 en algunas poblaciones, entre ellas Israel, Irán e Italia
** También puede aparecer en una etapa posterior de la vida debido a otro trastorno médico, ciertos medicamentos, etc.	‡ En muy raras ocasiones, la deficiencia de factor VIII puede heredarse separadamente de sólo uno de los padres

## ANEXO F: DEFICIENCIA COMBINADA DE FV Y FVIII

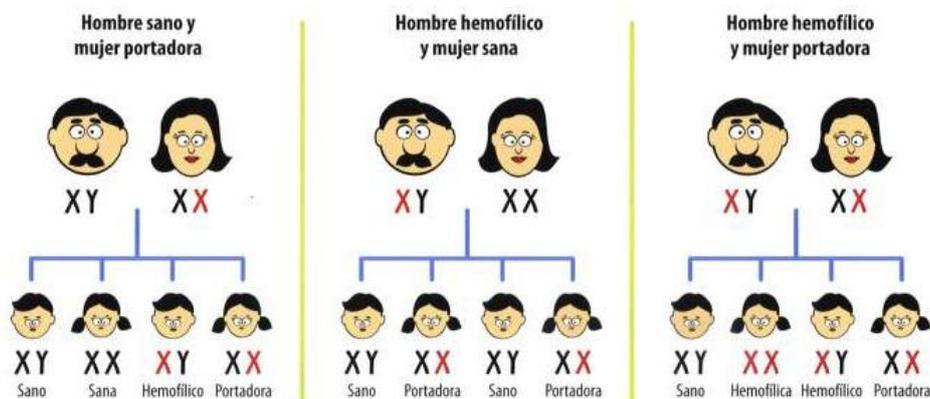


## ANEXO G: ILUSTRACIÓN DEL FACTOR V Y EL TRANSPORTE DEL FACTOR VIII

## DESDE EL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO AL APARATO DE GOLGI



## ANEXO H: HEMOFILIA ES UNA ENFERMEDAD HEREDITARIA LIGADA AL CROMOSOMA X



## ANEXO I: SINTOMAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

<u>SINTOMAS DE LA HEMOFILIA</u>	<u>DIAGNÓSTICO DE LA HEMOFILIA</u>	<u>TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA</u>
<p>Principal síntoma: Hemorragia</p> <p>Síntomas graves: Hemorragias producidas en garganta, riñones, ojo, cerebro, lengua, articulaciones, y hemorragias digestivas/genitales.</p>	<p>Se realiza mediante un análisis de sangre, a través de pruebas especiales de coagulación y los niveles de los diferentes factores, cuyo objetivo es conocer la severidad de la enfermedad mediante los resultados obtenidos en el diagnóstico, con el cual se decidirá el tratamiento más idóneo a seguir.</p>	<p>En los últimos años, el desarrollo de la ingeniería genética ha hecho posible iniciar una nueva era en el tratamiento de la enfermedad. Se están desarrollando preparados más puros de los factores de coagulación, sin necesidad de plasma humano.</p> <p>El factor VIII recombinante se produce a partir de células cultivadas en laboratorio.<sup>19</sup></p>

<sup>19</sup><http://salud.discapnet.es/Castellano/Salud/Enfermedades/EnfermedadesDiscapacitantes/H/Hemofilia/Paginas/cover%20hemofilia.aspx>

## Un varón de 24 años de edad previamente diagnosticado con hemofilia

Francesca Khani<sup>1,2\*</sup> y Mikhail Roshal<sup>2</sup>

### CASO

Un varón de 24 años de edad del Oriente Medio diagnosticado con hemofilia a la edad de 4 o 5 años se presentó a la clínica de hematología para un seguimiento después de una reciente hospitalización por sangrado excesivo debido a un corte accidental con un cuchillo. El paciente refirió antecedentes de sangrados prolongados después de extracciones de dientes, una hemorragia digestiva alta tres años antes y edemas excesivos desde la infancia. Negó hemartrosis pero notificó dolor crónico en los tobillos y articulaciones. El paciente relató haber sido tratado durante los episodios de hemorragias excesivas con plasma fresco congelado (FFP)<sup>3</sup> y factor VIII mientras estuvo hospitalizado. Debido a la poca continuidad de cuidado, su enfermedad no había sido controlada o tratada de forma ambulatoria regularmente. Es importante destacar, como parte de los antecedentes familiares, que los padres del paciente eran primos consanguíneos (en primer grado) y que una de sus hermanas también ha experimentado hemorragias excesivas, aunque su diagnóstico era incierto. Los resultados iniciales de laboratorio dieron un recuento sanguíneo normal y completo, que incluyen plaquetas, un tiempo parcial y prolongado de tromboplastina activado (aPTT) y un tiempo prolongado de protrombina (PT) (Tabla 1). La actividad de fibrinógeno era normal. Una mezcla de 1 a 1 de plasma del paciente y plasma normal demostró una completa corrección del PT y el aPTT, un resultado que coincide con la deficiencia de factor.

### DISCUSIÓN

#### DATOS ADICIONALES DEL PACIENTE Y DIAGNÓSTICO

#### DIFERENCIAL

Los pacientes con hemofilia aislada A, B o C (causada por deficiencias en los factores VIII, IX y XI respectiva-

#### PREGUNTAS A CONSIDERAR

1. ¿Cómo difieren los estudios de coagulación para este paciente de aquellos que se observan típicamente en pacientes con hemofilia?
2. ¿Cuáles son las causas posibles del tiempo prolongado de PT y aPTT simultáneamente?
3. ¿Qué estudios de coagulación posteriores recomienda usted para la evaluación de este paciente?

mente) o deficiencia del factor VIII ocasionada por la enfermedad de Von Willebrand, típicamente tienen un aPTT prolongado pero un PT normal. En la ausencia de terapia de anticoagulación o sospecha de deficiencia de vitamina K, una PT prolongada en un estudio inicial en estos pacientes puede levantar la sospecha de un trastorno hemorrágico de una etiología diferente. Dados los síntomas clínicos de hemorragias notables del paciente desde la infancia, debió considerarse un trastorno genético. El diagnóstico diferencial incluye disfibrogenemia, deficiencia de protrombina, deficiencia de factor V, deficiencia combinada de los factores V y VIII (F5F8D), deficiencia del factor X y deficiencia hereditaria, combinada de factores de la coagulación, dependientes de la vitamina K. Todas estas afecciones presentan la prolongación tanto del PT como el aPTT (1). Dados los resultados de los estudios mezclados, posteriormente evaluamos la actividad de los factores (Tabla 1).

Los resultados de estudios de coagulación adicionales sugieren convincentemente un diagnóstico de F5F8D, debido a que las actividades de los factores V y VIII habían disminuido marcadamente. También la actividad del factor VII parecía estar ligeramente incrementada, pero este hallazgo fue considerado, sin embargo, como una consecuencia clínica. La F5F8D es una afección genética que por lo general se diagnostica erróneamente como una enfermedad causada por la deficiencia de un solo factor, tal como la hemofilia A, particularmente en instituciones con recursos limitados de diagnóstico en hematología (2). El patrón hereditario y la patogénesis de estas dos afecciones genéticas son distintas y son importantes para determinar la terapia y la asesoría genética. Este escenario resalta la

<sup>1</sup> New York Presbyterian Hospital, New York, NY; <sup>2</sup> Weill Cornell Medical College, New York, NY.

\* Dirigir correspondencia a los autores a: New York Presbyterian Hospital, 525 E. 68th St., ST10-32 New York, NY 10065. Fax 212-746-8545; e-mail frk9007@nyp.org. Recibido para publicación: abril 6 de 2011. Aceptado para publicación: julio 13 de 2011.

<sup>3</sup> Abreviaturas no estándar: FFP, plasma fresco congelado; aPTT, tiempo parcial de tromboplastina activado; PT, tiempo de protrombina; F5F8D, deficiencia combinada de los factores V y VIII.

**Tabla 1. Resultados de laboratorio del paciente (citrato de plasma).**

	Resultado	Intervalo de Referencia
<b>aPTT</b>		
Paciente	70.6	22.5–31.3
Plasma Normal	26.3	22.5–31.3
Mezcla (1 a 1)	29.3	22.5–31.3
<b>PT</b>		
Paciente	19.2	9.4–11.5
Plasma normal	10.7	9.4–11.5
Mezcla (1 a 1)	11.5	9.4–11.5
<b>Actividad de los Factores, %</b>		
FII	139	69–140
FV	5	70–154
FVII	145	72–131
FVIII	4	56–172
FIX	113	69–176
Factor von Willebrand	59	50–125
Antígeno del factor von Willebrand, %	81	≥50
Fibrinógeno, mg/dL (μmol/L)	308 (9.0)	180–400 (5.3–11.8)

importancia de más investigación en el laboratorio cuando las pruebas iniciales parecen no coincidir con el supuesto diagnóstico del paciente.

En la cascada de coagulación, los factores V y VIII son cofactores de glicoproteína para la activación proteolítica de protrombina (factor II) por el factor X, y del Factor X por el factor IX, respectivamente. Por tanto, son esenciales para la formación de coágulos. La F5F8D es un raro trastorno autosómico recesivo en el que las concentraciones de plasma de los factores V y VIII han disminuido, por tanto se producen síntomas de hemorragia excesiva. La incidencia de esta afección es aproximadamente de 1 en 1 000 000 en la población general, pero según se informa es más prevalente en los Judíos del Oriente Medio y en las poblaciones no Judías de Irán. En estas poblaciones se calcula una incidencia de 1 en 100 000. Se piensa que el grado mayor de consanguineidad en estas poblaciones explica parcialmente la mayor prevalencia de este trastorno autosómico recesivo (3).

La F5F8D se distingue genéticamente de las deficiencias aisladas hereditarias del factor VIII (hemofilia A) y el factor V (parahemofilia). Aunque es posible tener hemofilia A y una deficiencia concurrente del factor V, tal combinación es mucho menos probable dados los distintos patrones hereditarios de las 2 afecciones. También es importante considerar los ante-

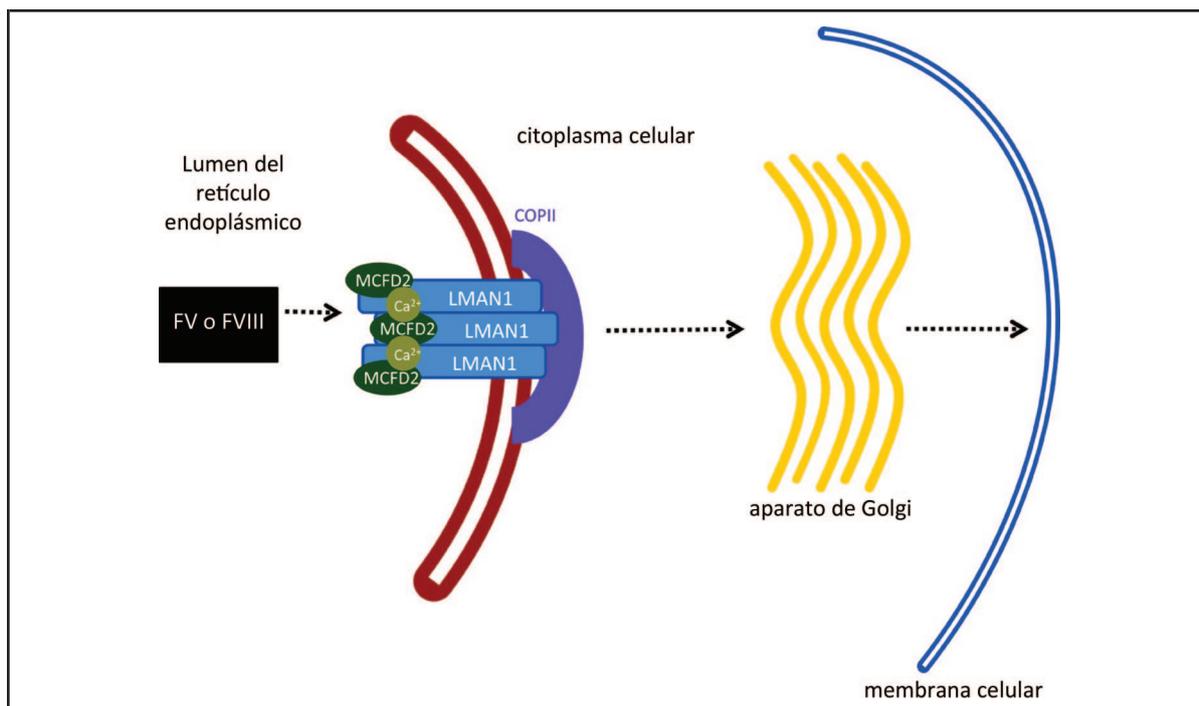
cedentes familiares. Ya que este paciente también tiene una hermana con un trastorno hemorrágico similar, es poco probable que sea hemofilia A, porque afecta solo a los varones debido a su asociación hereditaria con el cromosoma X, en su etiología (3). Clínicamente, los pacientes con hemofilia A presentan una infancia similar a aquellos con F5F8D: fácil formación de hematomas, sangrado de la nariz, sangrado severo después de procedimientos quirúrgicos, extracciones dentales y trauma. La menorragia y hemorragia post-parto son comunes en mujeres afectadas (1). La deficiencia del factor V autosómico recesivo, que también se presenta en la infancia y es asociada a la consanguineidad parental, se presenta con la fácil formación de hematomas, sangrado de la nariz y de la membrana mucosa, particularmente dentro de la cavidad oral; (1). Se observan con menor frecuencia hemartrosis, hematomas en músculos y sangrado espontáneo en pacientes con deficiencia del factor V y en aquellos con F5F8D, comparados con pacientes con hemofilia A severa (1). La severidad de hemorragias en pacientes con F5F8D es similar últimamente a la experimentada por pacientes con niveles similares de deficiencia de estos factores aislados (4). Los resultados de los estudios de coagulación, la presentación clínica y los antecedentes familiares del paciente descrito en este caso indican que el diagnóstico más probable es F5F8D. Las pruebas genéticas moleculares pueden ser requeridas para confirmar absolutamente este diagnóstico. Para el propósito de diagnóstico y tratamiento, sin embargo, son suficientes los estudios de los factores V y VIII (2).

Actualmente, se cree que las mutaciones en los 2 genes: LMAN1<sup>4</sup> (enlace lecitina, manosa, 1) y MCFD2 (deficiencia múltiple del factor de coagulación 2), explican todos los casos de F5F8D. LMAN1 y MCFD2 codifican proteínas que forman un complejo dependiente de calcio esencial para transportar los factores V y VIII desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi en vesículas cubiertas por revestimiento de proteína II (Fig.1). De manera interesante, los factores V y VIII solo son proteínas de carga que se sabe afectan a pacientes con F5F8D. Si se afecta el transporte de otras proteínas de carga, la deficiencia probablemente no sea lo suficientemente grande para producir un fenotipo clínico (2, 5).

**MANEJO CLÍNICO**

Como en la mayoría de los trastornos hemorrágicos, las directrices del manejo clínico de la F5F8D están dictadas en relación con la gravedad de la enfermedad. En la

<sup>4</sup> Genes Humanos: LMAN1, lecitina, manosa-enlazante, 1; MCFD2, deficiencia múltiple de factor de coagulación 2.



**Figura 1.** Ilustración del transporte del factor V (FV) y del factor VIII (FVIII) del retículo endoplásmico al aparato de Golgi, facilitado por el complejo LMN1-MCFD2 dependiente de calcio.

El FV y FVIII dejan el retículo endoplásmico en vesículas cubiertas de la proteína de revestimiento II (COPII) y son modificadas posteriormente en el aparato de Golgi antes de dejar la célula.

F5F8D, tanto la naturaleza de la hemorragia como las actividades de los factores V y VIII se utilizan para guiar la terapia. La profilaxis regular no es necesaria generalmente hasta que el paciente tiene hematomas y hemorragias recurrentes y severos (2). Para episodios menores de sangrado, la actividad del factor VIII deberá incrementarse de un 30 a 50% de lo normal; para episodios hemorrágicos más severos, la actividad del factor VIII deberá incrementarse del 50 al 70%. Para episodios de hemorragia en general, la actividad del factor V deberá incrementarse al 25% (1). Se requieren fuentes de ambos factores para lograr una hemostasis adecuada. Debido a que no se dispone de ningún concentrado de factor V actualmente, el FFP es el único producto disponible para reemplazar el factor V. Aunque el FFP teóricamente puede ser usado para reemplazar ambos factores, es importante recordar que los factores V y VIII difieren en cuanto a las concentraciones recomendadas, necesarias para la hemostasis y tienen diferente vida media de plasma (36 h para el factor V y 10 a 14 h para el factor VIII) (5). Por tanto, al reemplazar el factor VIII con FFP solamente podría necesitarse mayor exposición considerable a productos sanguíneos. Las concentraciones del factor VIII pueden ser usadas para suplementar el FFP y alcanzar un factor

## PUNTOS PARA RECORDAR

- Las historias clínica y los antecedentes familiares de pacientes con anomalías hemorrágicas son extremadamente importantes en la evaluación de trastornos hereditarios de coagulación.
- Se necesita investigación de laboratorio cuando se suponen diagnósticos, antecedentes familiares y los resultados iniciales de estudios de laboratorio no coinciden.
- Aun cuando es raro, debe sospecharse que se trata de F5F8D en pacientes que parecen tener hemofilia y tienen PT y aPTT prolongados, particularmente si tienen herencia del Medio Oriente y/o tienen antecedentes familiares de consanguinidad. Es por tanto, necesario incluir los factores V y VIII en las pruebas para deficiencias de factor inexplicables en los estudios de prolongación de PT y aPTT.
- En pacientes con F5F8D y durante un episodio grave de hemorragia, se necesitan reemplazar los factores V y VIII. El FFP debe ser proporcionado para reemplazar el factor V ya que no hay otra fuente disponible actualmente.

adecuado de concentración de VIII. Hay numerosos tipos de concentrados de factor VIII disponibles y se distribuyen para uso de pacientes con hemofilia A. Se ha encontrado que el desmopresin es útil para episodios de hemorragia menor en F5F8D ya que incrementa la concentración del factor VIII (6). Los pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos requieren de una terapia profiláctica apropiada; la administración de concentrados del factor VIII cada 12 h para mantener la actividad del factor VIII en >50%, y FFP cada 12 h para lograr la actividad del factor V a <25%, hasta que se curen las heridas (1).

**Contribuciones de autor:** Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requisitos: (a) contribuciones significativas para la concepción, diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

## Comentario

Elizabeth M. Van Cott\*

Este caso resalta la importancia de confirmar el diagnóstico cuando se atiende a un paciente por primera vez con un supuesto caso de hemofilia. Si los informes originales de laboratorio no están disponibles, se sugiere que se repitan las pruebas. Primero, es importante asegurarse qué factor está bajo (VIII, IX u XI). Hubo un caso en otra oportunidad en el que un paciente nuevo con hemofilia recibió concentrado de factor VIII por un episodio hemorrágico y que en realidad tenía hemofilia B (deficiencia del factor IX). Segundo, los laboratorios deben probar los factores en diluciones múltiples para excluir un inhibidor (ej., lupus anticoagulante, heparina o inhibidor directo de trombina). Por ejemplo, un paciente con un diagnóstico de hemofilia C (deficiencia del factor XI), que se había mudado de otro estado, fue atendido en mi institución. Nuestras pruebas revelaron, sin embargo, que solo la dilución de 1 a 10 (1 volumen de muestra en 9 de diluyente) mostraba una baja actividad del factor XI y la actividad del factor XI incrementada con una dilución, tal

**Declaración de los autores de posibles conflictos de interés:** Ningún autor declaró algún posible conflicto de interés.

## Referencias

1. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (Los extraños trastornos de coagulación, revisión con directrices de manejo de la Organización de Médicos del Centro de Hemofilia del Reino Unido). *Haemophilia* 2004; 10:593–628.
2. Zhang B. Recent developments in the understanding of the combined deficiency of FV and FVIII (Desarrollos recientes acerca de la comprensión de la deficiencia combinada de FV y FVIII). *Br J Haematol* 2009; 145:15–23.
3. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency (Deficiencia combinada de FV y FVIII). *Haemophilia* 2008; 14:1201–8.
4. Peyvandi F, Tuddenham EG, Akhtari AM, Lak M, Mannucci PM. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VII. (Síntomas hemorrágicos en 27 pacientes iraníes con la deficiencia combinada de los factores V y VII). *Br J Haematol* 1998; 100:773–6.
5. Spreafico M, Peyvandi F. Combined factor V and factor VIII deficiency (Deficiencia combinada de los factores V y VIII). *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:390–9.
6. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders (Trastornos de coagulación recesivos y hereditarios). *Blood* 2004; 104:1243–52.

como la de 1 a 40 (1 volumen de muestra en 39 de diluyente) lograba una actividad normal del factor XI. Descubrimos que el paciente tenía un lupus anticoagulante que interfería en el ensayo del factor XI, lo que causaba una falsa reducción en la actividad de dicho factor. Durante 20 años, previos a estas pruebas, había recibido plasma congelado y fresco en forma previa a operaciones, y el riesgo de trombo por lupus anticoagulante no había sido detectado.

Si el factor VIII es bajo, deben considerarse otras entidades antes de diagnosticar hemofilia A. El factor VIII es lábil y puede bajar falsamente si la muestra tiene coágulos, ha sido conservada como sangre completa en hielo o ha sido congelada varias veces. La coagulación intravascular diseminada puede consumir factor VIII. La enfermedad de von Willebrand, cuando es lo suficientemente grave, causa disminución del factor VIII. De manera importante, el resultado del factor normal de von Willebrand no excluye la enfermedad de von Willebrand 2N, que se caracteriza por una actividad del factor VIII del 5 al 40% de lo normal, debido a un factor de mutación de von Willebrand que impacta su habilidad para unir y proteger al factor VIII. La enfermedad tipo 2N de von Willebrand puede distinguirse de la hemofilia A por el patrón hereditario (autosómico vs ligado al cromosoma X, respectivamente) o, si es necesario, mediante un ensayo de unión del factor VIII o a

Massachusetts General Hospital, Boston, MA.

\* Dirigir correspondencia al autor a: GRJ 235, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St., Boston, MA 02114.

Recibido para publicación: septiembre 7 de 2011. Aceptado para publicación: septiembre 8 de 2011.

través de pruebas genéticas en un laboratorio de referencia. Como se muestra en este caso, es importante que los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada también sean evaluados para detectar otras causas de la baja actividad del factor VIII, tal como las deficiencias combinadas de factores V y VIII, muestras coaguladas o congelación intravascular diseminada.

El enfoque más eficiente es iniciar con la medición del tiempo de protrombina y del tiempo parcial activado de tromboplastina en un laboratorio que realice reflexivamente estudios mezclados,

ensayos de factor y/o prueba de lupus anticoagulante, como se indica.

### Comentario

James N. Huang\*

Khani y Roshal describen a un paciente cuyo diagnóstico de deficiencias combinadas de los factores V y VIII fue detectado cerca de 20 años después de que el paciente fue diagnosticado con “hemofilia”. Una clave para el diagnóstico correcto es que tanto el tiempo de protrombina (PT) como el tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT) eran prolongados. Aunque hablamos constantemente de estas pruebas como ensayos para dos cascadas bioquímicas separadas, estas cascadas no reflejan la formación de coágulos in vivo. Más bien, con daño de vasos, el factor tisular se expone junto con el factor VIIa y forman un complejo para generar protrombinasa (compuesta de calcio, fosfolípidos y factores X y V activados), lo que activa la protrombinasa en trombina, y entonces genera fibrina de fibrinógeno. La presencia del inhibidor de la vía del factor tisular rápidamente reduce el estallido inicial de la trombina, pero la presencia de suficiente trombina compromete un circuito de retroalimentación, con activación del factor XI, que ayuda a generar tenasa (compuesta de calcio, fosfolípido y factores activados IX y VIII), lo que conduce a la formación de más protrombina. El requerimiento secuencial de estos complejos de enzimas y la presencia de circuitos de retroalimentación in vivo no proporcionan una razón a priori para que el PT o el aPTT sean específicos para un subgrupo de reacciones. En cambio, es útil para

---

**Contribuciones de autor:** Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requisitos: (a) contribuciones significativas para la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

**Declaración de los autores de posibles conflictos de interés:** Ningún autor declaró algún posible conflicto de interés.

conocer, como en toda prueba de laboratorio clínico, las especificidades y sensibilidades de cada prueba cuando se interpretan los resultados del PT y el aPTT. El PT es sensible a deficiencias en las concentraciones de los factores II, V, VII y X pero es relativamente insensible a las concentraciones de VIII, IX y XI. En contraste, el aPTT es sensible a concentraciones bajas de los factores VIII, IX y XI y a las deficiencias de los factores de contacto o la presencia de anticuerpos antifosfolípidos o inhibidores de trombina. En un paciente con prolongación de PT y aPTT, uno debe considerar deficiencias de factores combinados (desde deficiencia de vitamina K, coagulación intravascular diseminada o deficiencias combinadas de los factores V y VIII) o la presencia de procesos múltiples (deficiencia de factor además de anticuerpos antifosfolípido, por ejemplo).

---

**Contribuciones de autor:** Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas para la concepción y diseño, adquisición o análisis e interpretación de datos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

**Declaración de los autores de posibles conflictos de interés:** En relación al manuscrito, todos los autores elaboraron la forma de deslinde de autor: Deslindes y/o posibles conflictos de interés:

**Empleo o liderazgo** No se declara.

**Papel del consultor o asesor:** J.N. Huang, Zone One Parma and Biogen Idec Hemophilia.

**Propiedad:** No se declara.

**Honorarios:** No se declara.

**Fuentes de investigación:** No se declara.

**Testimonio de expertos:** No se declara.

---

University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA.

\* Dirigir correspondencia al autor a: University of California San Francisco School of Medicine, 505 Parnassus Ave., Box 0106, San Francisco, CA 94143. E-mail huangj@peds.ucsf.edu.

Recibido para publicación: abril 16 de 2012. Aceptado para publicación: abril 18 de 2012.