

Artículo Original

Diagnóstico laboratorial de coagulopatías hemorrágicas en pacientes del Hospital Nacional de Itauguá

Laboratory diagnosis of hemorrhagic coagulopathies in patients of the National Hospital of Itauguá

Lidia Del Pilar Vera Báez¹, Deisy Bordón Álvarez¹

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Nacional, Departamento de Laboratorio, Servicio de Hematología. Itauguá, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: la hemostasia es el conjunto de sistemas que actúan coordinadamente para mantener la integridad de los vasos sanguíneos y la fluidez de la sangre; la alteración puede desencadenar trastornos trombóticos o hemorrágicos, dependiendo de la naturaleza de la falla.

Objetivos: describir las coagulopatías hemorrágicas que se registraron en el departamento de laboratorio del Hospital Nacional de Itauguá, desde julio 2014 hasta diciembre 2015, obtener frecuencia y datos demográficos, edad, sexo, procedencia y clasificar las coagulopatías según deficiencias de factores de la coagulación, vía extrínseca, vía intrínseca y vía común final; sospecha de inhibidores adquiridos y enfermedad de von Willebrand.

Material y Métodos: diseño observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal; incluyéndose pacientes de ambos sexos, todas las edades, derivados de médicos hematólogos.

Resultados: se registraron 77 pacientes con coagulopatías hemorrágicas en el Laboratorio, 43 fueron del sexo masculino, de 1 a 75 años, mediana 18 años; 31% (24/77) con deficiencias del factor VII, todos leves, edades 7 a 75 años. En la vía intrínseca, la deficiencia del factor VIII o Hemofilia A, fue la más observada 29%(22/77), mayoría severas (13/22), mientras que déficit de factor IX, Hemofilia B, en 4 pacientes 5%(4/77). 85% Hemofilia A y 15% Hemofilia B, edades 1 y 64 años, mediana 13,5 años, todos del sexo masculino; no se registraron deficiencias de FXI y FXII en el periodo de estudio. De la vía común

final, se encontraron 3 pacientes con hipofibrinogenemia, 1 con probable disfibrinogenemia, 1 con déficit de Factor II, 2 de Factor V y 2 de Factor X, 2 adultas, y el resto pediátricos; estas deficiencias son muy poco frecuentes, Factor I, V y X de 1/1.000.000 y FII 1/2.000.000 personas. Quince pacientes con sospecha de inhibidores, dos de ellas con inhibidor específico anti-FVIII, y probables inhibidores de interferencia. Se confirmó el primer déficit de factor Von Willebrand, en una mujer de 47 años.

Conclusiones: entre las coagulopatías hemorrágicas de mayor frecuencia, se encuentran las Hemofilias A y B, seguida de deficiencias del factor VII y probables inhibidores de interferencia, los dos casos de inhibidores específicos anti Factor VIII fueron en pacientes con Hemofilia A severa.

Fue relevante también el hallazgo de deficiencias de la vía común de la coagulación, a pesar de ser poco frecuentes.

Algunos pacientes fueron diagnosticados en edad adulta, reflejando lo tardío que se llega al diagnóstico en el país.

Palabras claves: coagulopatías, deficiencia de factores de la vía extrínseca de la coagulación, deficiencias de la vía intrínseca, deficiencias de la vía común final y Enfermedad de Von Willebrand

ABSTRACT

Introduction: hemostasis is the set of systems that work in concert to maintain the integrity of blood vessels and blood flow; alteration can trigger thrombotic disorders or bleeding, depending on the nature of the fault

Objective: describe hemorrhagic coagulopathy registered in the Medical Laboratory Department diagnosis at the National Hospital of Itauguá, from July 2014 to December 2015, obtain frequency and demographics, age, sex, origin and classify coagulopathy in to deficiencies of coagulation factors of the extrinsic pathway, intrinsic pathway, and common pathway; suspicion acquired inhibitors and von Willebrand's disease.

Material and Methods: the design was an observational, descriptive, retrospective cross sectional study; being including patients of both sexes, all ages, referred by hematologists.

Results: 77 patients with hemorrhagic coagulopathies, were female 43 male and 34 female, from 1 to 75 years, median age of 18 years; 31% (24/77) with factor VII deficiency, all mild, ages 7 to 75, 1 / 500,000 appears. In the intrinsic pathway, the factor VIII deficiency or hemophilia A, was the most observed 29% (22/77) severe majority (13/22), while Factor IX deficit, Hemophilia B, in 5% of patients (4/77). 85% Hemophilia A, and 15% Hemophilia B, ages 1 to 64 years, median age of 13.5 years, all male; no FXI and FXII deficiencies were recorded in the study period. Of the final common pathway, 3 patients with hypofibrinogenemia were found, 1 probable dysfibrinogenemia, 1 deficiency of FII, 2 FV and FX 2, 2 were adult and the rest were pediatric; these deficiencies are rare, FI, V and X of 1 / 1,000,000 and FII 1 / 2,000,000 people. Fifteen patients with suspected inhibitors acquired, two of them with anti-FVIII specific inhibitor, and probable interference inhibitors. The first von Willebrand, factor deficiency was confirmed in a woman of 47 years.

Conclusions: among the most frequent hemorrhagic coagulation disorders, we found hemophilia A and B, followed by deficiencies of factor VII and probable interference inhibitors both cases of specific inhibitors of factor VII were found in patients with severe Hemophilia A. Some patients were diagnosed in adulthood, reflecting how late the diagnosis is sometimes reached in our country.

Key words: coagulopathy, laboratory diagnosis, deficiency of coagulation factors, extrinsic, intrinsic pathway von Willebrand disease.

Autor correspondiente:

Dra. Lidia Del Pilar Vera Báez

Doctora en Bioquímica. Servicio de Hematología, Departamento de Laboratorio Hospital Nacional de Itauguá, Itauguá, Paraguay.

Correo electrónico: lidinvera@hotmail.com

Fecha de recepción: 19 noviembre 2016

Fecha de aprobación: 29 noviembre 2017

INTRODUCCIÓN

La hemostasia "es el conjunto de sistemas que actúan coordinadamente para mantener la integridad de los vasos sanguíneos y la fluidez de la sangre" ⁽¹⁾. Los sistemas encargados de mantener el balance hemostático son; el vascular, el plaquetario, el de la coagulación y el de fibrinólisis, y la alteración de cualquiera de estos puede desencadenar trastornos trombóticos o hemorrágicos ⁽¹⁾.

Los trastornos trombóticos o hemorrágicos pueden ser tan graves que se precisa del soporte hospitalario para su tratamiento como en los trastornos trombóticos, a veces inadvertidos como las deficiencias leves de factores o francamente hemorrágicos como las Hemofilias severas.

Estos trastornos son estudiados teniendo en cuenta el esquema clásico de la coagulación (vías intrínseca, extrínseca y común) y son útiles para la orientación del diagnóstico de los síndromes hemorrágicos, a pesar de ser escasamente fiel a la coagulación fisiológica^(2,3).

En la actualidad, las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y monocitos) juegan un papel esencial en la coagulación sanguínea^(4,5).

De hecho dos pruebas coagulativas básicas, como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), son fundamentales para detectar una gran parte de las alteraciones debidas a deficiencias de factores del sistema de la coagulación⁽⁶⁾, excepto el factor XIII (FXIII) no explorado por estas pruebas.

Con la automatización de la hemostasia que se inicia de a poco en la década del 70, se logró mejorar considerablemente la exactitud (veracidad) y la precisión (reproducibilidad) de las pruebas⁽⁷⁾, que es importante para asegurar la analítica y así cooperar con el diagnóstico de las coagulopatías.

En nuestro país ningún otro centro asistencial dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social o privado, tiene la cartera de servicios de Hemostasia que ofrece el Hospital Nacional de Itauguá; las pruebas básicas, el dosaje de los factores desde el I al XII, entre ellos los factores VIII y IX para el diagnóstico de las Hemofilias A y B, Factor de Von Willebrand, los principales inhibidores fisiológicos, orientación hacia los de interferencia y titulación del Anti Factor VIII (aFVIII) uno de los inhibidores más frecuentes entre los adquiridos,

además de algunas pruebas que pueden dar información sobre la actividad del sistema fibrinolítico. A todas estas pruebas el paciente puede acceder de modo gratuito.

El 14 de abril de 2015, por resolución N° 167, el MSP y BS se establece el plan estratégico de atención integral a pacientes en condición de hemofilia y designa al Hospital Nacional de Itauguá como Hospital de Referencia, por esa razón el laboratorio de Hemostasia es fundamental para llegar a los diagnósticos de estas enfermedades.

Este trabajo pretende colaborar con la concienciación de la actividad laboratorial para lograr una correcta orientación, diagnóstico y otorgar un buen soporte para el tratamiento de las coagulopatías, ya que muchas de ellas son muy poco frecuentes, como los déficit de factores I, II, V, VII, IX y X^(10,11).

OBJETIVOS

Describir las coagulopatías hemorrágicas que se registraron en el Departamento de laboratorio del Hospital Nacional de Itauguá, desde julio 2014 hasta diciembre 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo, de registros de pacientes que se realizaron estudios básicos y específicos de Hemostasia, desde el 01 de julio 2014 hasta el 31 de diciembre del 2015.

Población de estudio: pacientes de ambos sexos, que acuden al Departamento de Laboratorio del Hospital Nacional de Itauguá, para pruebas básicas y específicas de hemostasia.

Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos, de todas las edades que se realizaron estudios básicos de la hemostasia y pruebas específicas, según pedidos derivados de médicos hematólogos del Hospital Nacional y otros centros hospitalarios, al Laboratorio desde julio 2014 hasta diciembre 2015.

Criterios de exclusión: todos los pacientes cuyos resultados fueron normales y los pacientes con plaquetopenia.

Muestreo: fue no probabilístico de casos consecutivos.

Variabes: se agruparon en variables sociodemográficas (edad, que fue clasificado en pediatría y adultos, debido a las características de las enfermedades asociadas a la hemostasia y que son atendidas por Hematólogos pediatras y de adultos, sexo, procedencia hospitalaria, ya que se realizaron pruebas a pacientes derivados de médicos hematólogos de otros centros hospitalarios, la residencia de pacientes no fue posible obtener debido a limitaciones del instrumento de medición) y variables relacionadas con las deficiencias de los factores de coagulación (factores I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI y XII).

El punto de corte utilizado fue el criterio del Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT) (Tabla 1).

El procesamiento en el Laboratorio consistió en tomar las muestras de sangre con citrato de sodio al 3,2 %, recomendado por el Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis y que fueron validados por el laboratorio^(8,9). Posteriormente, los plasmas fueron procesados en los equipos automatizados de la línea *Instrumentation Laboratory*[®] (IL) *Elite Pro*[®], con reactivos, controles y calibradores de la misma marca que el equipo. Los controles de calidad utilizados fueron el interno y el externo, pues el laboratorio participa regularmente de un programa de evaluación externa de la calidad de tercera opinión internacional de la marca Randox, cumpliendo lo recomendado por el grupo CAHT^(8,9).

Para investigar las deficiencias de factores de la vía extrínseca de la coagulación se realizan las pruebas básicas; Tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) y Fibrinógeno, al alterarse solo la prueba del TP, se realiza la prueba de mezcla con plasma normal y si corrige, se confirma la deficiencia, por lo que el paso siguiente es la determinación de la prueba específica que es el Factor VII. Para investigar las deficiencias de los factores de la vía intrínseca, se realizan primero las pruebas básicas y si se altera solo la prueba del TTPA, se realiza la prueba de mezcla con plasma normal y si corrige, se confirma la deficiencia, por lo que se realizan las pruebas específicas que son los factores VIII, IX, XI y XII. Para investigar las deficiencias de la vía común se procede a realizar las pruebas básicas, si se alteran las pruebas de TP y TTPA, se realiza la prueba de mezcla y si corrigen ambas pruebas, se confirma la deficiencia, realizándose las pruebas específicas que son los factores I, II, V y X.

Si al realizar la prueba de mezcla con plasma normal la prueba del TP o TTPA no corrigen, se sospecha de la presencia de inhibidores de la coagulación que pueden ser específicos o adquiridos, una forma de confirmar la presencia de inhibidores específicos anti factor VIII, es la utilización de la titulación del método Bethesda.

Las variables que se tuvieron en cuenta fueron:

- Deficiencias de factores de coagulación: dosaje de factores de coagulación disminuidos
- Fibrinógeno llamado factor I: valor de referencia de 1,5 a 4 g/L,
- Deficiencia de los factores de la vía extrínseca: constituido por el factor VII. Valor de referencia de 70 a 120%.
- Deficiencia de los factores de la vía intrínseca: constituido por los factores: VIII, IX, XI y XII. Valor de referencia de 50 a 150%.
- Deficiencia de los factores de la común final: constituido por factores: II, V y X (además del factor I). Valor de referencia 70 a 120%.

Tabla 1. Valores de referencia para los factores de la coagulación

DETERMINACIÓN	VALORES DE REFERENCIA
Factor I Fibrinógeno	1,5 - 4 g/L (Factores vía común)
Factor VII	70 - 120% (Factor vía extrínseca)
Factores VIII, IX, XI y XII	50 - 150% (Factores vía intrínseca)
Factores II, V y X	70 - 120% (Factores vía común)

Fuente: Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis

Las deficiencias fueron clasificadas en severas, moderadas y leves, de acuerdo al resultado cuantitativo de los factores en el momento del diagnóstico. Los valores de referencia utilizados para todos los factores de la coagulación, incluido del factor von Willebrand fueron los valores recomendados por el Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT), y que fueron validados por el laboratorio, ya que no existen registros de nuestro país (Tabla 2).

Tabla 2. Grado de deficiencia de los factores de la coagulación

Grado de Deficiencia	Valores de Referencia
Severa	0 - 1% del factor
Moderada	1 - 5% del factor
Leve	>5% del factor

Fuente: Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis

En cuanto a los aspectos éticos fueron respetados los criterios de confidencialidad en cuanto a la identidad de los pacientes.

RESULTADOS

Fueron estudiados 77 pacientes con estudios básicos de hemostasia, pruebas específicas alteradas, y coagulopatías diversas. El 55% (43) fueron al sexo masculino.

La mediana de edad fue de 18 años, (rango de 1 a 75) años. Al estratificar por categoría de edad, el 53% de los pacientes eran menores de 18 años (Tabla 3).

Tabla 3: Frecuencia de edades por grupos etarios de pacientes con coagulopatías.

Edades	Frecuencia	Porcentaje
De 1 - 18 años	41	53
De 19 - 75 años	36	47
Total	77	100

En cuanto a la procedencia hospitalaria de los pacientes, la mayoría fueron del Hospital Nacional (62%) (Tabla 4).

Tabla 4. Procedencia Hospitalaria de pacientes con coagulopatías

Procedencia	Cantidad	Porcentaje
H. Nacional de Itauguá	48	62%
H. de Clínicas	27	35%
H. Pediátrico Acosta Ñu	1	1,5%
Instituto Previsión Social	1	1,5%
Total	77	100%

El 90% (69) de los pacientes fueron ambulatorios y 5% (8) internados.

Deficiencias de la vía extrínseca de la coagulación

El 31% (24/77) de los pacientes estudiados, mostraron una deficiencia del factor VII (FVII) de la coagulación (Fig. 1).

El 100% de los resultados de la Deficiencia de FVII (24/24), fueron leves de valores entre 12 y 59% para un valor de referencia de 70 a 120% y un nivel hemostático de 10 a 20 %.

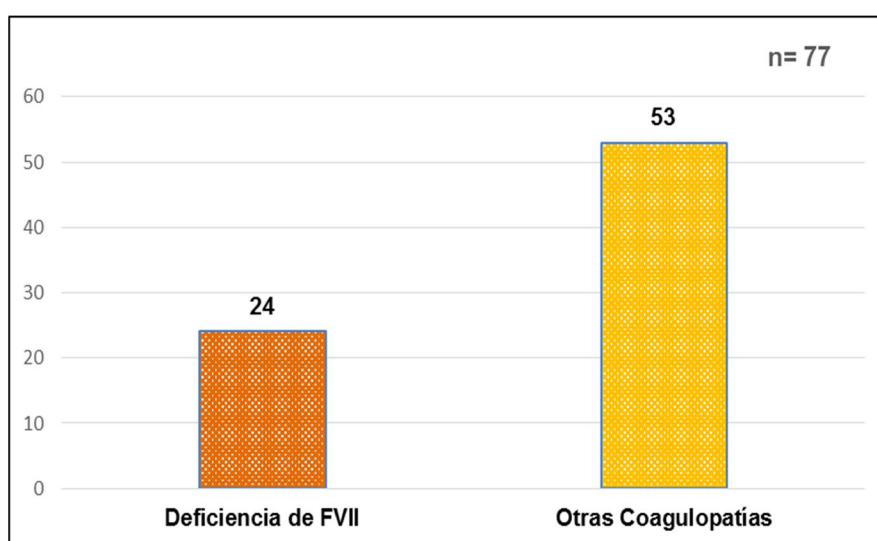


Fig. 1. Deficiencia de Factor VII de los pacientes estudiados

La edad del diagnóstico en estos pacientes con deficiencia de factor VII, se encontraba entre 7 y 75 años con una mediana de 18 años, ligero predominio del sexo femenino, F: 13/24 y M: 11/24 (Fig. 2).

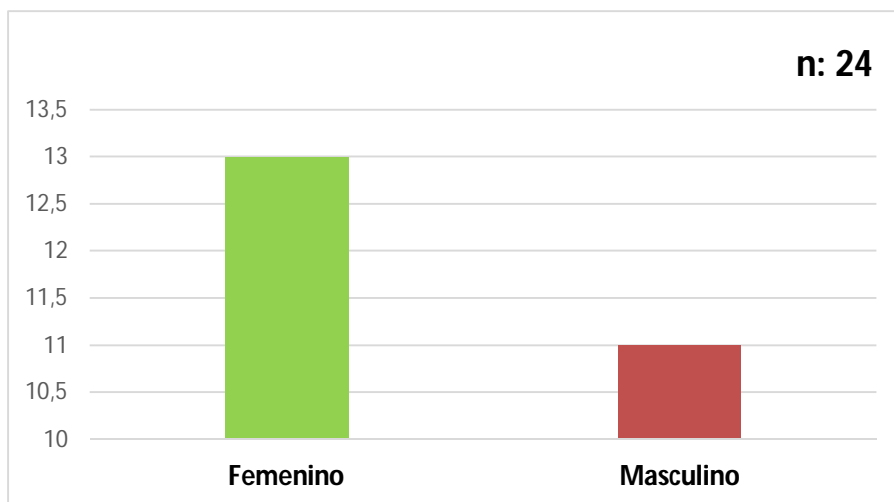


Fig. 2. Deficiencia de Factor VII según sexo

Deficiencias de la vía intrínseca de la coagulación

La deficiencia de Factor VIII o Hemofilia A, fue la más observada con un 29% (22/77), mientras que la deficiencia del factor IX o Hemofilia B se observó en 4 pacientes, con un 5% (4/77)

De los 26 pacientes con Hemofilia, se observó 85% (22/26) de Hemofilia A y 15% (4/26) de Hemofilia B. (Fig. 3).

Las edades de los pacientes con ambas deficiencias variaron entre 1 y 64 años con una mediana general de 13,5 años.

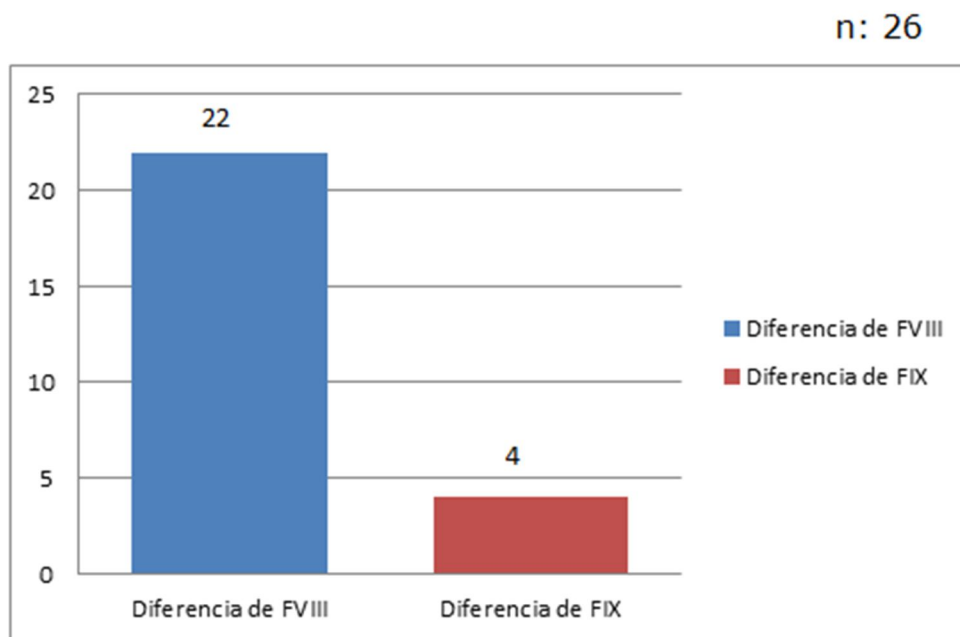


Fig. 3. Deficiencias de Factor VIII (Hemofilia A) y Factor IX (Hemofilia B)

Se encontraron 13 pacientes con Hemofilia A severa, 5 con Hemofilia A moderada y 4 con Hemofilia A leve (Fig. 4).

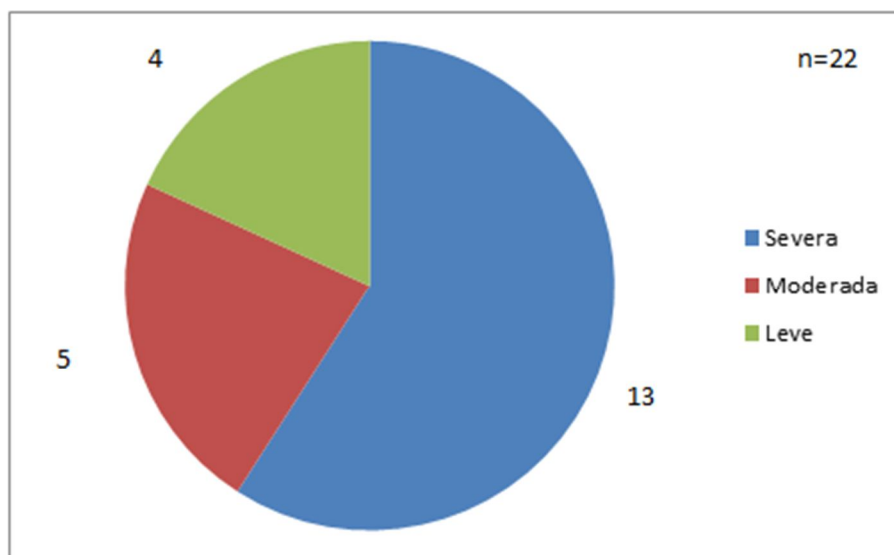


Fig. 4. Clasificación de Hemofilia A según severidad en el momento del diagnóstico

Cuatro pacientes fueron diagnosticados con deficiencia de factor IX o Hemofilia B, y en cuanto a gravedad en el momento del diagnóstico, se observaron 3

pacientes con FIX entre 1 y 5% y un paciente con FIX inferior a 1%. Las edades de estos pacientes variaron entre 4 y 54 años.

No se observaron deficiencias de factor XI y XII, en los pacientes estudiados, durante el periodo de estudio.

Deficiencias de la vía común final

Se han observado deficiencias de la vía común en 9 pacientes: 4 han tenido deficiencias del Factor I o Fibrinógeno; 3 con hipofibrinogenemias y 1 con probable disfibrinogenemia, 1 paciente con deficiencia del Factor II, 2 pacientes con deficiencias del Factor V, y 2 pacientes con deficiencias del Factor X de la coagulación (Tabla 5).

Tabla 5. Deficiencias de la vía común final en los pacientes estudiados

Deficiencias de la vía común final	Cantidad	Masculino/edad	Femenino/edad
Hipofibrinogenemia	3	2 años	4 años y 37 años
Disfibrinogenemia	1	-	73 años
Deficiencia de Factor II	1	4 años	
Deficiencia de Factor V	2	4 años	1 año
Deficiencia de Factor X	2	7 años	10 años
Total	9		

Respecto a sospecha de inhibidores

Se observaron 15 resultados de pacientes con sospecha de inhibidores, se confirmaron 2 pacientes con inhibidor específico Anti-FVIII, la titulación por el método de Bethesda, dio como resultado 26 UB/mL, paciente masculino, 29 años y el otro 160 Unidades, paciente masculino de 15 años; para un valor de referencia de <0,6 UB/mL; ambos pacientes eran portadores de Hemofilia A severa. Los otros 13 pacientes, con sospecha de inhibidor de interferencia, orientado por la mezcla con plasma normal que no corrigió y que, en las pruebas de dilución fue aumentando la actividad del factor a medida que aumentaba la dilución de la muestra, característica de los inhibidores de interferencia (Fig. 5).

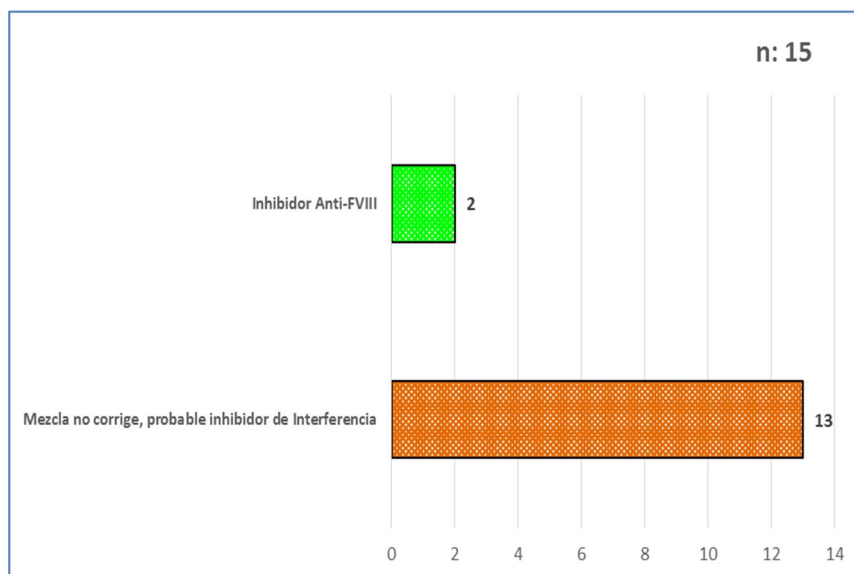


Fig. 5. Pacientes con sospecha de inhibidores

Enfermedad de Von Willebrand

Se tuvieron 4 pacientes con sospecha de Enfermedad de Von Willebrand. Al momento de esta investigación se estaba poniendo a punto la prueba, y se confirmó esta deficiencia, en una paciente de sexo femenino, de 47 años, con un valor de VWF Ag. 11% y VWF Act. 12%, FVIII 16,5%, con antecedentes de sangrado.

DISCUSIÓN

De 77 pacientes estudiados, 43 fueron del sexo masculino, esto pudo ser debido a la cantidad de las deficiencias del factor VIII (Hemofilia A) y factor IX (Hemofilia B) halladas, los cuales se heredan con rasgo recesivo ligado al sexo, en 1 a 3 varones cada 10.000 y 1 cada 30.000 varones respectivamente ^(12,13).

Los pacientes provenían del Hospital Nacional de Itauguá y del Hospital de Clínicas, instituciones que cuentan con médicos hematólogos adultos y pediátricos, quienes realizaron los pedidos orientados hacia probables coagulopatías.

En la presente investigación, el 90 % de los pacientes fueron ambulatorios, lo cual era de esperar, ya las pruebas básicas del coagulograma se solicitan de rutina, como un análisis de control prequirúrgico, o la repetición ante el resultado

de un tiempo de protrombina (TP) bajo, a través de un tamizaje del sistema de coagulación⁽⁶⁾.

Se registró 31% de deficiencias de factor VII en la población estudiada, todos ellos de severidad leve; pero se ha visto que no hay relación entre la concentración del factor y la manifestación clínica^(10,14). Por lo que estas cifras constituirían un sub registro, ya que probablemente existan muchas personas con estas deficiencias, quienes al no tener manifestación clínica no consultan.

La deficiencia de factor VII es la más frecuente de los trastornos de la coagulación poco comunes, la deficiencia grave ocurre en 1 persona en 500.000 entre la población en general^(10,11,13,15). Entre los pacientes con déficit de FVII se vió un ligero predominio del sexo femenino, F: 13/24 y M: 11/24. Las hemorragias en membranas mucosas, incluyendo epistaxis y menorragia, son comunes⁽¹⁰⁾. Razones por las que a veces y sobre todo las mujeres consultan y son derivadas al médico hematólogo para su investigación.

En cuanto a las deficiencias de la vía intrínseca, el FVIII o Hemofilia A, fue la más observada 29% (22/77), y la deficiencia del FIX o Hemofilia B, 4 pacientes, 5% (4/77). La edad varió de 1 a 64 años, mediana de 13,5 años. Para los casos graves, se debería diagnosticar por lo menos al año de vida, cuando existe mayor movilidad y se evidencia por hemorragias en sitios de presión y apoyo, para los casos moderados y leves el diagnóstico se retrasa a veces hasta la edad adulta, al presentarse hemorragia posterior a una agresión externa⁽¹³⁾.

Todos los pacientes diagnosticados con hemofilia fueron del sexo masculino; debido a que las deficiencias de estos factores son heredadas de forma recesiva, ligado al sexo, los hombres son los afectados, mientras que las mujeres son las que portan y transmiten la enfermedad^(14,16,17).

Según la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), la prevalencia de la hemofilia A informada en países de ingresos bajos es a menudo considerablemente menor que la informada en países de ingresos elevados, y menor, a la esperada con base en la incidencia internacional promedio⁽¹⁸⁾.

Nuestro país no tiene un registro oficial de pacientes con Hemofilia a nivel estatal, actualmente existe un indicio de trabajo a través del Programa Nacional de Sangre y la Fundación de ayuda al Hemofílico (Funda Hemo)⁽¹⁹⁾ dentro del cual el Hospital Nacional de Itauguá, fue escogido como Centro de referencia

para el diagnóstico y tratamiento de pacientes en situación de Hemofilia, a partir del cual se espera obtener un registro de dichos pacientes.

En el estudio se halló 85% (22/26) de Hemofilia A y 15% (4/26) de Hemofilia B. Según Martínez-Murillo⁽¹⁶⁾, la Hemofilia A se presenta en el 80% de todos los casos, contra el 20 al 25% de casos de Hemofilia B.

Según la FMH algunas razones posibles para el informe de un menor número de casos de hemofilia podrían ser: que la mayoría de los hemofílicos del mundo: 1. no han sido identificados debido a una falta de capacidad diagnóstica, 2. no tienen acceso a la atención, 3. no tienen recursos económicos, y 4. tienen poca o nula disponibilidad de terapia de reemplazo de FVIII. Sin tratamiento, las personas que padecen hemofilia severa con frecuencia mueren durante la infancia o la vida adulta temprana, lo que da por resultado una menor prevalencia en relación con el número de casos nacidos⁽¹⁸⁾.

No se observaron deficiencias de factor XI y XII, en los pacientes estudiados, durante el periodo de estudio. Estas deficiencias también son poco frecuentes, la deficiencia del factor XI se manifiesta por prolongación del TTPA, y a veces solo las deficiencias graves presentan una leve tendencia a la hemorragia. Mientras que la deficiencia de factor XII (FXII) no genera un trastorno de la coagulación, la deficiencia (heterocigoto) es común entre la población caucásica en general (2,3% de los donantes de sangre) y es la causa más común de un TTPA prolongado inesperado durante las pruebas prequirúrgicas^(10,12,13).

De la Vía común, las deficiencias encontradas fueron: cuatro pacientes con alteraciones del fibrinógeno o FI, 3 hipofibrinogenemias y 1 probable disfibrinogenemia, 1 paciente con déficit de FII, 2 de FV y 2 de FX.

Las anomalías del fibrinógeno pueden ser ausencia de fibrinógeno, afibrinogenemia, nivel reducido de fibrinógeno, con estructura normal: hipofibrinogenemia, fibrinógeno estructuralmente anormal: disfibrinogenemia. En la práctica puede ser difícil distinguir entre la hipo y la disfibrinogenemia. Las formas leves probablemente son subdiagnosticadas. Los trastornos del fibrinógeno con manifestaciones hemorrágicas graves son poco comunes⁽¹⁰⁾.

El déficit del factor II es infrecuente, se transmite de forma autosómica recesiva^(10,12,13,20). La deficiencia completa del FII parece ser incompatible con la vida. En la mayoría de los casos se trata de deficiencias tipo I (disminución del

FII antigénico y funcional), aunque hay descritos casos de disprotrombinemia. Se caracteriza por sangrado después de maniobras invasivas (incluyendo la caída del cordón umbilical), hemartrosis, hematomas musculares y sangrado mucoso⁽¹³⁾.

El déficit congénito de FV es una enfermedad rara que se transmite de manera autosómica recesiva, las formas homocigotas varían desde sangrados menores, a formas que sólo se manifiestan en caso de cirugía^(10,12,13,20).

La deficiencia grave de FX (FX <1 UI/dl) es por lo general un trastorno de la coagulación grave; sigue una herencia autosómica recesiva. También es poco frecuente en su forma grave, afectando a 1/1.000.000 personas, conlleva un riesgo particular de hemorragia intracranéa o HIC durante el periodo neonatal^(10,12,13,20).

La deficiencia de los factores de la vía común es poco frecuente, los factores; FI, FV y FX de 1/1.000.000 de personas de la población general, y FII de 1/2.000.000.

Se registraron 15 pacientes con probables inhibidores de los cuales, 2 se confirmaron como Anti-factor VIII, ambos hemofílicos tipo A severos. Cerca del 30% de los hemofílicos que inician un tratamiento con factor VIII van a desarrollar un inhibidor contra esta proteína de la coagulación, lo que va a dificultar su tratamiento. La proporción es claramente más baja en los hemofílicos B, entre los cuales solamente el 5% desarrollará esta complicación^(18,20,21). Con respecto a la frecuencia de inhibidores es variable, en el caso de la hemofilia A varía entre 3 y 52%, aunque se considera que entre 20 y 30% de los pacientes con hemofilia severa desarrollará un inhibidor y será menos frecuente en los tipos leve-moderado^(18,22-25).

Los restantes 13 pacientes con probable inhibidor de interferencia; que podrían ser el inhibidor lúpico que es la más frecuente⁽²⁶⁾. Se debería realizar otros estudios confirmatorios para inhibidores de interferencia; en la sección de hemostasia se puede llegar hasta la sospecha.

Se registraron 4 pacientes con sospecha de Enfermedad de Von Willebrand, confirmándose en una paciente de sexo femenino 47 años. Es un trastorno congénito transmitido autosómicamente, caracterizado por el déficit cualitativo y/o cuantitativo del factor de von Willebrand (FvW). Es la diátesis hemorrágica

más frecuente, habiéndose calculado que en determinadas áreas puede llegar a afectar al 1% de la población, aunque los pacientes con problemas hemorrágicos graves no son numerosos⁽¹³⁾. Se deben realizar numerosas pruebas para el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand, como las pruebas básicas o globales, que serán normales excepto en combinaciones con otros defectos y las pruebas específicas que investigan el FvW (funcional e inmunológico) y el FVIII, necesarias para confirmar el diagnóstico⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Estos pacientes fueron derivados de médicos hematólogos con otras pruebas generales normales, y clínica hematológica compatible con la enfermedad de von Willebrand. En nuestro país no existen registros sobre la enfermedad de von Willebrand, por lo que se considera resaltante este hallazgo.

CONCLUSIÓN

Se reclutaron 77 pacientes con coagulopatías en el Departamento de Laboratorio del Hospital Nacional de Itauguá, ligero predominio masculino, de 1 a 75 años, mediana de 18 años.

Entre las coagulopatías hemorrágicas de mayor frecuencia, están en 1er lugar las Hemofilias A y B, seguida de la deficiencia del Factor VII, y luego los probables inhibidores de interferencia, los dos casos de inhibidores específicos anti Factor VIII fueron en pacientes con Hemofilia A severa.

Fue relevante el hallazgo de deficiencias de factores de la vía común de la coagulación, a pesar de ser poco frecuentes.

Se destaca que muchas deficiencias de factores se realizaron en la edad adulta de los pacientes estudiados, reflejando lo tardío que se llega al diagnóstico en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Scazzioti A. El sistema de coagulación. En: Programa de Actualización y Divulgación de temas en Hemostasia y Trombosis de la Secretaría Científica, Grupo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis. Buenos Aires: Secretaría Científica del CLAHT; 2012. 20 p.
2. Martinuzzo M, Cerrato G, Forastiero R. Fisiología de la hemostasia; sistema de la coagulación. En: Blanco A, Kordich L. ed. Fundamentos para el manejo

práctico en el laboratorio de hemostasia 2a. ed. Grupo CAHT Grupo cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p. 23-32.

3. Conceptos generales de la hemostasia. En su: Martínez-Murillo C. Hemostasia, trombosis y laboratorio de coagulación: guía práctica 3a. ed. México: IL Diagnóstics; 2013. p. 1-9.

4. Coagulación y modelo celular. En Su: Martínez-Murillo C. Hemostasia, trombosis y laboratorio de coagulación: guía práctica 3a. ed. México: IL Diagnóstics; 2013. p. 23-35.

5. Diaz A, Almagro D. Estado actual del mecanismo de la coagulación sanguínea. Rev. Cubana de Hematol Inmunol Hemoter 2001; 17(2):77-89.

6. Duboscq C. Pruebas globales de orientación. En: Blanco A, Kordich L ed. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia 2a. ed. Grupo CAHT Grupo cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p. 249-261.

7. Duboscq C. Automatización en hemostasia. En: Blanco A, Kordich L ed. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia 2a. ed. Grupo CAHT Grupo cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p. 111-116.

8. Kordich LC. Calidad en el laboratorio de hemostasia: conceptos fundamentales. En: Blanco A, Kordich L. ed. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia 2a. ed. Grupo CAHT Grupo cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p. 117-128.

9. Duboscq C. Calidad analítica. En: Blanco A, Kordich L ed. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia 2a. ed. Grupo CAHT Grupo cooperativo Argentino de hemostasia y trombosis: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p. 128-147.

10. Bolton-Maggs P. Trastornos de la coagulación poco comunes: tratamiento de la hemofilia. 39 ed. Canadá: Federación Mundial de Hemofilia; 2006.

11. Perry DJ. Factor VII deficiency. Br J Hematol 2002; 118:689-700.

12. Coagulopatías congénitas infrecuentes. En su: Otero AM. Hemostasis y trombosis 2a. ed. Montevideo: Arena; 2006. p 199-203.

13. Roldan V, Fernandez A, Pérez-Andreu V, López Póveda MJ, Vicente V. Coagulopatías congénitas: actualización. *Medicine*. 2008; 10(22):1483-1487.
14. Mantilla-Capacho J, Beltrán-Miranda CP, Jaloma-Cruz AR. Diagnóstico molecular en pacientes y portadoras de hemofilia A y B. *Gac. Méd. Mex*. 2005;141:60-71.
15. Jimenez Yuste V, Cobo T, Villar A, Quintana M, Chavez R, Hernandez-Navarro F. Déficit de factor VII: epidemiología, bases moleculares, clínica y tratamiento. *Haematológica*. 2004; 89(1)150-154.
16. Martínez-Murillo C, Quintana González S. Coagulopatías hereditarias. En: Ruiz Arguelles GJ. *Fundamentos de Hematología* 4ta. ed. México: Médica Panamericana; 2009. p. 263-286.
17. Boadas A. Hemofilia. En: Otero AM. *Hemostasis y thrombosis* 2a. ed. Montevideo: Arena; 2006. p 105-118.
18. Stonebraker J, Bolton-Maggs P, Soucie JM, Walker I, Brooker M. Estudio de las variaciones en los informes de prevalencia de la hemofilia alrededor del mundo: hechos y cifras 8a. ed. Canadá: Federación Mundial de Hemofilia; 2011.
19. B de Bosch N. Centros de tratamiento de la hemofilia. En: Otero AM. *Hemostasis y trombosis* 2a. ed. Montevideo: Arena; 2006. p. 129-133.
20. Cid AR, Haya S, Casaña P, Aznar JA. Diátesis hemorrágicas en los déficit congénitos de los factores II, V y X. *Haematológica*. 2004; 89(1)154-161.
21. Ruiz-Sáez A. Inhibidores del factor VIII y IX en el hemofílico. En: Otero AM. *Hemostasis y trombosis* 2a. ed. Montevideo: Arena; 2006. p 119-128.
22. Martínez Murillo C, Gil García E, Ramos Peñafiel C. Inhibidores en hemofilia. En: Martínez-Murillo C. *Hemostasia, trombosis y laboratorio de coagulación: guía práctica* 3a. ed. México: IL Diagnostics; 2013. p. 223-240.
23. Blanco A. Inhibidores adquiridos de la coagulación y otros desórdenes inmunológicos: introducción. En Blanco A, Kordich L ed. *Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia* 2a. ed. Grupo CAHT Grupo cooperativo Argentino de hemostasia y trombosis: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p. 517-524.
24. Ruiz-Sáez A. Inhibidores del factor VIII y IX en el hemofílico. En: Otero AM. *Hemostasis y trombosis* 2a. ed. Montevideo: Arena; 2006. p 119-128.

25. Grosso S, Blanco A. Inhibidores neutralizantes: inhibidores anti-factor VIII. En: Blanco A, Kordich L ed. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia 2a. ed. Grupo CAHT Grupo cooperativo Argentino de hemostasia y trombosis: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p. 525-538.
26. Forastiero R. Inhibidores de interferencia: inhibidor lúpico. En: Blanco A, Kordich L ed. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia 2a. ed. Grupo CAHT Grupo cooperativo Argentino de hemostasia y trombosis: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p. 525-538.
27. Blanco A, Kempfer AC. Estructura-función del factor Von Willebrand. En: Blanco A, Kordich L ed. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia 2a. ed. Grupo CAHT Grupo cooperativo Argentino de hemostasia y trombosis: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p. 377-380.
28. Kempfer AC, Blanco A. Enfermedad de Von Willebrand: clasificación. En: Blanco A, Kordich L ed. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia 2a. ed. Grupo CAHT Grupo cooperativo Argentino de hemostasia y trombosis: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p. 380-382.
29. Lazzari MA, Meschengieser S. Enfermedad de Von Willebrand. En: Otero AM. Hemostasis y trombosis 2a. ed. Montevideo: Arena; 2006. p 129-133.
30. Blanco A, Kempfer AC. El laboratorio en la enfermedad de von Willebrand. En Blanco A, Kordich L ed. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia 2a. ed. Grupo CAHT Grupo cooperativo Argentino de hemostasia y trombosis: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013. p. 393-403.