

1972

c.1.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



**Trastornos de la Primera Fase
de la Coagulación Sanguínea**

Experiencia durante el período comprendido
de 1957 a 1968 en el Depto. de Pediatría
del Hospital Roosevelt

CARLOS WILFREDO MEYERS FIGUEROA

1972

C O N T E N I D O

I. INTRODUCCION

II. TRASTORNOS DE LA COAGULACION SANGUINEA

1. Conceptos generales.
 - a) Hemostasia normal
 - b) Factores de coagulación.
2. Teorías actuales sobre la coagulación sanguínea.
3. Alteraciones y clasificación.
 - a) Trastornos que afectan predominantemente la primera fase de la coagulación sanguínea.
 1. Deficiencia de factor VIII.
Definición
Historia
Etiología
Que es el factor VIII
Incidencia y frecuencia
El papel de la herencia
Hemofilia en la mujer.
Patología
Síntomas y signos.
 2. Deficiencia de factor IX.
Historia
Fisiopatología.
 3. Deficiencia de factor XI.
Fisiopatología.
 - b) Trastornos que afectan la primera y segunda fase de la coagulación sanguínea.
 1. Deficiencia de factor V. Fisiopatología.
 2. Deficiencia de Factor X.
Fisiopatología.
 - c) Trastornos que afectan la primera o segunda fase de la coagulación sanguínea.
 1. Deficiencia de Factor VII.
 2. Deficiencia de protrombina.

d) Trastornos que afectan la tercera fase de la coagulación sanguínea.

1. Deficiencia congénita de fibrinógeno.

2. Deficiencia adquirida de fibrinógeno.
Fisiopatología.

Condiciones Asociadas con
hipofibrinogenemia adquirida.

3. Deficiencia de factor XIII.

e) Trastornos que afectan la función de los vasos, las plaquetas, o ambos y la coagulación sanguínea.

1. Enfermedad de von Willebrand.

2. Trombastenia.

3. Trombopatía.

4. Exámenes de laboratorio

5. Tratamiento.

III. MATERIAL Y METODOS.

IV. RESULTADOS

V. DISCUSION.

VI. CONCLUSIONES.

VII. RECOMENDACIONES.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

I. INTRODUCCION

El presente trabajo se propone la revisión bibliográfica reciente de los trastornos de la primera fase de la coagulación sanguínea, y la revisión y estudio de los casos investigados en el Departamento de Pediatría en el Hospital Roosevelt durante el período de tiempo comprendido de los años de 1957 a 1968 inclusive.

Aunque el número de casos registrados en nuestro medio es muy limitado, y no es así en otros países donde son cuidadosamente clasificados tales como Estados Unidos donde se ha encontrado un caso por cada 10,000 habitantes varones (1), se trata con este trabajo de establecer la efectividad de nuestros medios diagnósticos para este tipo de trastornos, y así ayudar a aquellas personas que se interesan en que los trastornos de la coagulación sanguínea sean debidamente diagnosticados y clasificados.

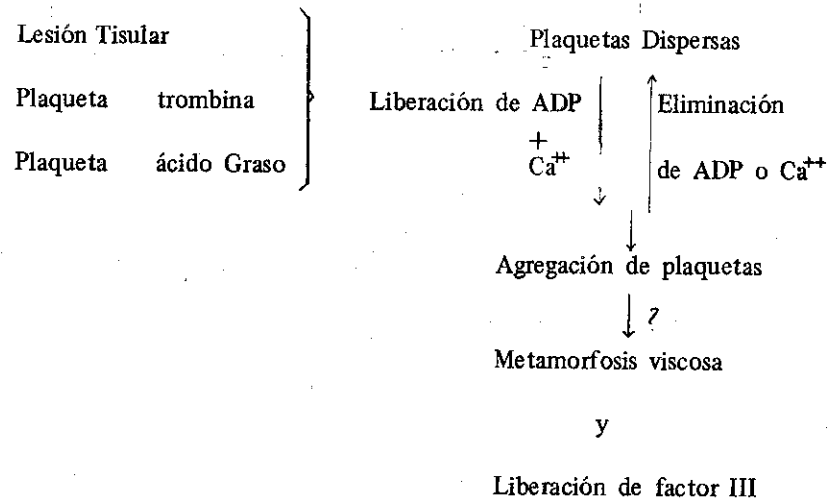
II. TRASTORNOS DE LA COAGULACION SANGUINEA

1. CONCEPTOS GENERALES

- a) **Hemostasia Normal:** La hemostasia es el resultado último de una serie de acontecimientos relacionados entre sí, pero no obligadamente interdependientes. Cuando se produce una lesión a la pared vascular, esta va seguida de vasoconstricción refleja inmediata y temporal. En alguna forma todavía no bien conocida, las plaquetas son atraídas hacia la zona lesionada y forman un tapón en pocos segundos. Para ello debe existir un número suficiente de plaquetas para que se produzca aglutinación adecuada (50,000 o más). Diversos agentes, como ácidos grasos saturados de cadena larga, trombina, colágeno, difosfato de adenosina y noradrenalina, son capaces de provocar la aglutinación de plaquetas in vitro. Se cree que los tapones de plaquetas permanecen unidos por complejos de Ca y ADP; esto es conocido como Metamorfosis Viscosa. Durante este proceso, la 5 hidroxitriptamina es liberada por las plaquetas, y esta a su vez aumenta la aglutinación y produce vasoconstricción. La defensa inicial de la hemostasia va seguida de la formación de

un coágulo de fibrina que cierra el vaso y facilita la reparación. El coágulo sufre posteriormente disolución. (8)

Se conoce muy poco acerca de la respuesta del vaso a la lesión, y del papel del endotelio vascular en la reparación. Una observación muy importante es que se ha demostrado que las plaquetas pueden disminuir y la sangre hacerse bioquímicamente incoagulable, sin que se produzca púrpuras ni hemorragias. Este hecho demuestra que aún falta mucho por investigar y que los conocimientos actuales no son más que la etapa inicial en el estudio de los trastornos de la coagulación sanguínea (8).



Los diferentes factores de coagulación de la sangre han sido descubiertos por medio de ensayos in vitro. El defecto que existe en el plasma, suero o plaquetas de pacientes investigados se ha identificado por sustituciones sucesivas de la fracción correspondiente de sangre normal, hasta conseguir el trastorno de coagulación. En esa forma, se determina si el defecto resulta de la deficiencia de un factor conocido o de un factor todavía no descubierto (8).

b) **Factores de Coagulación:** A continuación presentamos la lista de sinónimos con el sistema de nomenclatura adoptado por el Comité Internacional de Nomenclatura de Factores de



Coagulación de la Sangre (8).

COMITE SINONIMOS

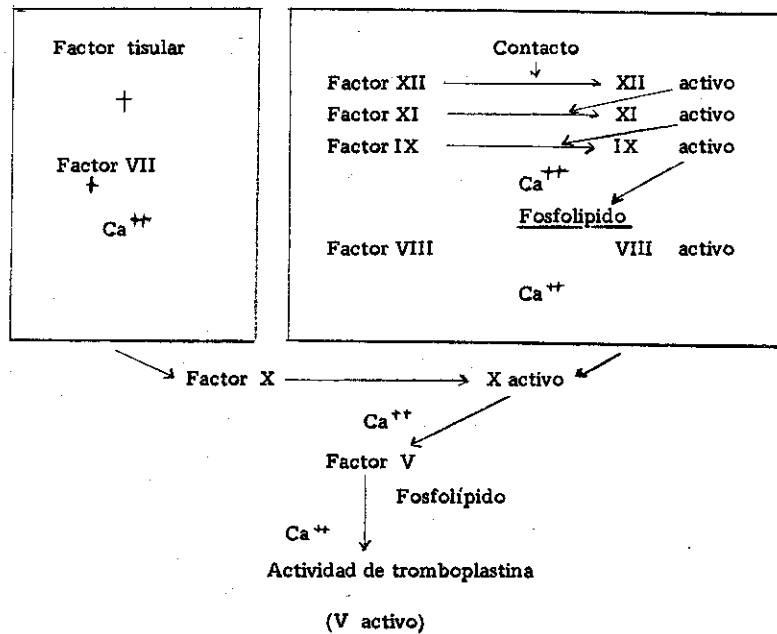
- | | |
|-------------|---|
| Factor I | Fibrinógeno. |
| Factor II | Protrombina |
| Factor III | Tromboplastina (tisular) (activador extrínseco de protrombina). |
| Factor IV | Calcio. |
| Factor V | Globulina aceleradora, factor lábil, proacelerina, cofactor de tromboplastina, globulina AC. |
| Factor VI | Ya no se emplea, debido a que no tiene ninguna importancia. |
| Factor VII | Acelerador plasmático para conversión de protrombina (SPCA), proconvertina, factor estable, cotromboplastina, acelerador de protrombina, Autoprotrombina I. |
| Factor VIII | Globulina antihemofílica (AHG), factor antihemofílico (AHF), tromboplastinógeno A, cofactor I de plaquetas, factor antihemofílico A. |
| Factor IX | Componente plasmático de tromboplastina (PTC), factor Christmas, autoprotrombina II, factor antihemofílico B, tromboplastina beta. |
| Factor X | Factor Stuart-Prower, Factor Stuart. |
| Factor XI | Antecedente plasmático de tromboplastina (PTA). |
| Factor XII | Factor Hageman, factor de contacto. |
| Factor XIII | Factor estabilizante de fibrina, factor L-L, factor Laki-Lorand. |

2. TEORIAS ACTUALES SOBRE LA COAGULACION SANGUINEA (8)

La coagulación de la sangre, como es sabido, ocurre en tres fases. En la primera se desarrolla la llamada actividad de tromboplastina por acción de factores de coagulación y por adición de jugo y plasma tisulares. Los sistemas sanguíneo (intrínseco) y tisular (extrínseco) se pueden separar *in vitro* y se ha comprobado que son iguales y de la misma potencia. La segunda fase de la coagulación sanguínea es la conversión de protrombina en trombina. Ocurre en presencia de actividad de tromboplastina y de iones de calcio.

La tercera fase de la coagulación sanguínea es la conversión de fibrinógeno a fibrina, por acción de la trombina.

PRIMERA FASE O ACTIVIDAD DE TROMBOPLASTINA



En la figura anterior se indican los factores que corresponden en común tanto al sistema extrínseco como al intrínseco, y a cada uno de ellos. No se explica con minuciosidad lo que sucede debido a lo extenso del proceso; con limitaremos solamente a exponer lo que sucede en los trastornos de la coagulación que afectan y predominantemente la primera fase.

3. ALTERACIONES Y CLASIFICACION (8)

La hemofilia es el trastorno de la primera fase de la coagulación mayormente estudiado, sin embargo existen otros cuadros que no son distinguibles clínicamente en la hemofilia, algunos de ellos que afectan sólo la primera fase de coagulación y otros afectan ambas fases, o sólo la tercera fase de la coagulación sanguínea. Siendo la clasificación la siguiente.

Trastornos que afectan predominantemente la Primera Fase de la Coagulación Sanguínea:

1. Deficiencia de Factor VIII (Factor antihemofílico, AHF) llamada Hemofilia Clásica.
2. Deficiencia de Factor IX (Componente de Tromboplastina Plasmática, PTC), enfermedad de Christmas.
3. Deficiencia de Factor XI (Antecedente Plasmático de Tromboplastina).

Trastornos que afectan la Primera y Segunda Fase de la Coagulación Sanguínea.

1. Deficiencia de Factor V (parahemofilia).
2. Deficiencia de Factor X (factor Stuart).

Trastornos que afectan predominantemente la Primera o Segunda Fase de la Coagulación Sanguínea.

1. Deficiencia de Factor VII.
2. Deficiencia de Protrombina.

Factores que afectan la Tercera Fase de Coagulación Sanguínea.

1. Deficiencia congénita de Fibrinógeno.
2. Deficiencia adquirida de Fibrinógeno.

Trastornos que Afectan la función de los vasos, las plaquetas, o ambos y la Coagulación Sanguínea.

1. Enfermedad de Von Willebrand (diátesis hemorrágica autosómica heredada con deficiencia de factor antihemofílico y prolongación del tiempo de hemorragia).
2. Trombastenia (enfermedad de Glanzmann).
3. Trombopatía (deficiencia de Factor III de plaquetas).

a) Trastornos que afectan predominantemente la primera fase de la coagulación sanguínea.

1. Deficiencia de Factor VIII

Definición de Hemofilia: Del griego hemo (sangre); philia (amistad, afición). Diátesis hemorrágica; tendencia congénita y hereditaria a las hemorragias espontáneas y traumáticas por trastornos de coagulabilidad de la sangre; es exclusiva del sexo masculino, pero se transmite por la madre. Es la deficiencia del factor VIII (factor antihemofílico AHF) (13).

Historia: Las primeras referencias acerca de la hemofilia se encuentran en el Talmud babilónico, en él se relata que en cierta ciudad había hombres que sufrían hemorragias incontrolables si eran heridos o flebotomizados y que terminaban fatalmente. El mismo accidente ocurría a los niños si sus encías eran fuertemente friccionadas. Virchow se refiere a los trabajos de Hoechstetter, un médico que ejerció en los principios del siglo XVII, quien describe el caso de un niño que había sufrido hemorragias umbilicales, epistaxis repetidas y equimosis espontánea. En 1743 Henry Banyer describió el caso de un jardinero de 24 años de edad, que sangraba excesivamente por la menor herida de pies, codos, tubo urinario y nariz; y que

falleció debido a una pérdida letal de sangre, provocada por una pequeña herida (14).

En 1803, el Dr. Otto de Filadelfia en un trabajo de tres páginas y media, lo que puede considerarse como la descripción inicial de la hemofilia, en donde hablaba de los descendientes de una mujer llamada Smith que transmitió la ideosincrisis a sus descendientes (14).

Entre sus observaciones se encuentra el que sólo los varones están sujetos a esta afección y no todos están expuestos a ella.

En 1820 Nasse publicó un trabajo en que recopila los casos registrados de la enfermedad, y en el que informa de que la mujer transmite la hemofilia y no la padece. Esto se conoce como ley de Nasse (4).

En 1839 Schonlein propuso la denominación de hemofilia y bajo su directiva se publicó un número de disertaciones sobre hemofilia en Wurzburg y Berlín (4).

Luego le siguió la monografía de Ludwing Grandidier que apareció en 1855, que contiene datos estadísticos sobre la enfermedad. En 1893 Wright del Army Medical School de Inglaterra, determina mediante un procedimiento original de tubos capilares que el tiempo de coagulación estaba prolongado en "más de una hora" en un paciente con la enfermedad, mientras que el tiempo normal de coagulación con este método era de 2.5 a 6 minutos (14).

Entre 1890 y 1894 Franz Konig publicó descripciones de afecciones articulares en pacientes con este trastorno (14).

En 1930, H. Schoessmann publicó su monumental trabajo "Die Hemophilie"; una monografía de 306 páginas, con todo lo descrito y publicado sobre hemofilia hasta entonces. De esa fecha hasta hoy han habido innumerables publicaciones acerca de

la enfermedad, mejorando los conocimientos que sobre la misma se tienen; sin embargo, todavía hay muchas cosas que se ignoran y que no son más que hipótesis (14).

Etiología: (13) Se acepta que la causa del tiempo de coagulación retardado, que ocurre en la hemofilia es una deficiencia de tromboplastina en la sangre circulante, que retarda la activación de la protrombina a trombina. Que el defecto en la sangre es debido a una disminución de tromboplastina, se prueba porque el agregado de extracto pulmonar (rico en tromboplastina) hará que la sangre de un hemofílico se coagule en dos minutos, mientras que la coagulación espontánea no se produce en 10 o más horas. No se considera que exista una ausencia completa de tromboplastina en los pacientes con la enfermedad, ya que eventualmente la sangre coagulará (14).

Howell es de la opinión de que la tromboplastina es normalmente suministrada al plasma sanguíneo por la desintegración de las plaquetas en la sangre circulante; aunque no hay diferencias en la cantidad de tromboplastina contenida en las plaquetas normales, y la contenida en las de la sangre de un paciente con hemofilia; es decir que la cantidad de plaquetas en un hemofílico y en una persona normal es igual.

Otra teoría (la de Govaerta y Gratia) es que la estabilidad de las plaquetas hemofílicas es debida a la deficiencia de algún componente del plasma (14).

Quick comprobó que al añadir plaquetas hemofílicas a plasma normal pobre en plaquetas, provocaba una coagulación normal. En base a estas observaciones ha concluido que el trastorno no está en las plaquetas sino en el precursor de la tromboplastina; el tromboplastinógeno inactivo existente en la sangre circulante. Según Castle, el tromboplastinógeno es idéntico por definición a los glóbulos antihemofílicos de Patek, Taylor y

colaboradores.

Según Tocantis, la diferencia tromboplastínica en la hemofilia es debida a la acción de un anticoagulante. Este autor basa sus conclusiones en el hecho de que el plasma normal tiene la capacidad de reducir la acción coagulante aceleradora de extractos cerebrales (cefalina), determinando que esta actividad anticefalínica en el plasma hemolítico es excesiva.

En resumen, la anomalía esencial en la sangre es el tiempo de coagulación prolongado. Esto es debido a trastorno en la formación de tromboplastina, de aquí que la conversión de protrombina a trombina sea deficiente. La anomalía exacta de la producción deficiente de tromboplastina es desconocida. Puede ser debida a una deficiencia de un constituyente plasmático (tromboplastinógeno, globulina antihemofílica) o a una cantidad excesiva de antitromboplastinógeno circulante (anticefalina), o a ambos.

¿Qué es el Factor VIII o AHF?

Se encuentra asociado con las auglobulinas y fibrinógeno del plasma, y es muy lábil. No se encuentra en el suero. No se ha podido aislar en forma pura. Electroforéticamente parece una 2-globulina. Su peso molecular es entre 180,000 y 200,000. Últimamente se ha logrado la separación del fibrinógeno, pero hasta que el factor VIII se obtenga en forma pura, y hasta que su mecanismo de acción sea totalmente establecido (14).

También es sabido que la coagulación de la sangre del hemofílico aumenta con cualquier sustancia que produzca activación del factor XII por ejemplo, ácidos grasos de cadena larga (7).

El lugar de síntesis del factor VIII es desconocido y se cree así como el fibrinógeno, que el lugar de síntesis es el sistema retículo endotelial. Apoya

esta teoría el hecho de que niveles bajos de factor VIII van a veces acompañados de enfermedades de la médula ósea (14).

El efecto del factor VIII en inyección I.V. es inmediato, pero desaparece rápidamente ya que la mitad desaparece de 3 a 6 horas (8).

El hecho de que los niveles de factor VIII se eleven inmediatamente después del ejercicio o después de la administración de epinefrina, sugieren que podría existir un depósito extravascular. Experimentos en perros indican que el depósito puede estar en el bazo. Por otra parte, estudios sobre el factor VIII efectuados en pacientes con hipotiroidismo e hipertiroidismo, y en pacientes normales y en pacientes post-ejercicio; todos hemofílicos, han demostrado un aumento renal del factor VIII (14).

En la hemofilia pura, se han encontrado valores de menos de 1 o/o a 2 o/o de factor VIII. En la hemofilia moderada, los valores son de 3 o/o a 6 o/o. En hemofilia leve, los valores son de 16 o/o o menos. Y en el estado llamado subhemofilia, donde el paciente lleva una vida normal, aunque con propensión a hemorragia severa post-cirugía o traumatismos graves, los niveles son de 30 o/o. Los valores normales de factor VIII son de 65 o/o a 130 o/o (2).

El factor VIII es uno de los factores necesarios para el desarrollo de la actividad de tromboplastina sanguínea, y cuando está totalmente ausente, la única defensa hemostática eficaz que le queda al paciente es la proporcionada por la etapa vascular y el sistema extrínseco. Si se producen defectos de vasos mayores, estas defensas no bastan para mantener la hemostasia y puede producirse hemorragia grave.

Incidencia: Se desconoce la incidencia real de la enfermedad aunque es bastante conocida en Europa y en sus descendientes en otras naciones. Ha sido reportada en el Japón y en el indio americano, pero parece ser rara entre los chinos y negros además se conoce su efecto en ciertas familias reales de Europa. En Guatemala se desconoce la incidencia real de la enfermedad debido a que no hay estudios al respecto (14).

Frecuencia: Se desconoce la frecuencia real de la enfermedad pero puede decirse con seguridad que es poco común, aunque no tan rara como se ha supuesto.

En una revisión de reportes provenientes de 17 países, en 1968 se demostró mayor frecuencia de deficiencia de el Factor VIII que de deficiencia del Factor IX (14).

En el estudio efectuado en Gran Bretaña se encontró:

Total pts. estudiados	Def. Factor VIII	Def. Factor IX	Def. Factor XI
187	138	20	3
enf. Von Willebrand 11			no clasificados 15

En el estudio efectuado en Suecia se encontró:

Total pts. estudiados	Def. Factor VIII	Def. Factor IX	Def. Factor VII
175	101	22	2
enf. Von Willebrand 39			no clasificados 11

La frecuencia en los siguientes países en el año de 1968 ha sido así:

Dinamarca 4.5 por cada 100,000 varones
Suecia 3.1 por cada 100,000 varones
E. U. A. 10 por cada 100,000 varones

El Papel de la Herencia: Se ha establecido claramente que la afección es hereditaria y que puede ser transmitida por mujeres a través de muchas generaciones, aunque la enfermedad activa sólo aparezca en hombres.

Se acepta que la enfermedad se comporta como un factor mendeliano recesivo, de unión cromosómica dispar (8).

Cuando un hombre hemofílico, se casa con una mujer normal jamás tiene hijas hemofílicas, no lo serán los hijos de estas últimas. En cambio la enfermedad puede ser transmitida a generaciones futuras por las hijas de la mujer normal, cuyos hijos pueden tener hemofilia, y cuyas hijas pueden ser portadoras y transmitir la enfermedad a futuras generaciones (8).

Aunque se haya establecido con claridad que la hemofilia es una enfermedad hereditaria, se han producido casos en que no puede demostrarse la tendencia hereditaria. La explicación a esto puede ser que la afección no fue una verdadera hemofilia o que no se investigó bien. No obstante, es posible que ocurran casos esporádicos y en consecuencia marquen una nueva estirpe hemofílica por mutación de células sexuales maternas.

En un grupo de 40 pacientes estudiados por Davinson y colaboradores, los resultados fueron:

- 28 presentaron antecedentes familiares de la enfermedad de ellos:
- 25 tenían un familiar con la enfermedad en la misma generación.

- 14 tenían un familiar con la enfermedad en la generación anterior.
- 4 tenían un familiar con la enfermedad en 2 generaciones anteriores.
- 3 pacientes en los que se conocieron los antecedentes familiares y en cuyas familias no hubo nadie con hemofilia en las 3 generaciones previas (14).

Los hemofílicos no tienen características constitucionales especiales, aunque Buch declara que la mayoría de ellos posee vello escaso sobre el cuerpo (14).

Las posibilidades genéticas inherentes a este trastorno se indicarán a continuación en forma de esquema. Para el varón suele utilizarse los símbolos XY, mientras que a la hembra se le denomina XX. Para que nazca un varón, el progenitor masculino debe contribuir con el cromosoma Y, mientras que la madre contribuye con el X (8).

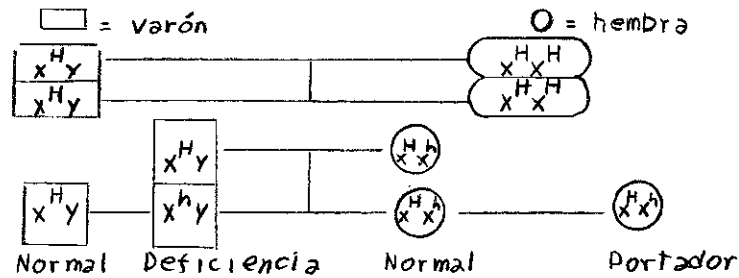
Un gen dominante se indica con una letra mayúscula; un gen recesivo con una letra minúscula.

El gen anormal responsable de la deficiencia de factor VIII es recesivo y se indica con una letra minúscula. El gen normal dominante se denomina con una H. Una mujer normal sería $X^H X^H$. La portadora hembra sería $X^H X^h$. En el caso de la portadora hembra el gen normal dominante suprime al gen anormal recesivo, por lo que el portador no presenta síntomas.

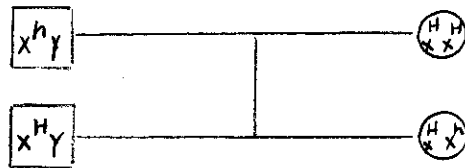
El cromosoma Y de varón no lleva el gen recesivo, por lo que no contiene H ni h. Así que el que un varón tenga deficiencia del factor VIII depende del carácter del cromosoma X que recibe de la madre. Si la madre contribuye con el cromosoma X^H , el

niño será normal.

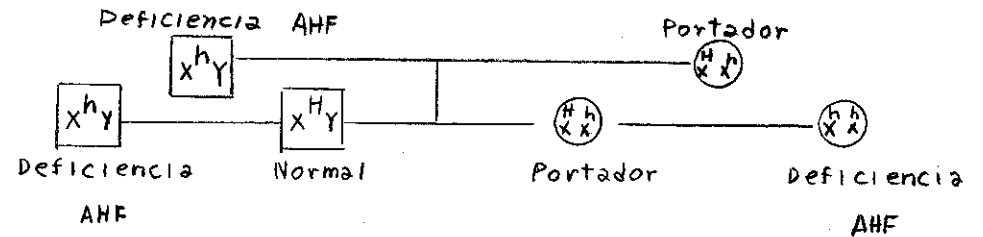
Los esquemas siguientes indican las posibilidades:



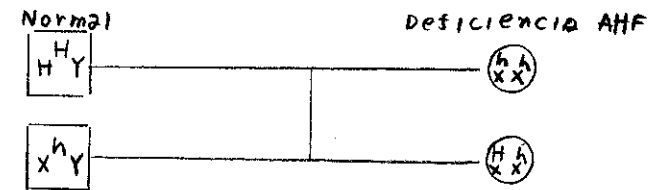
Aquí se representa la Unión de una mujer portadora con un varón normal, que puede resultar un varón hemofílico o una hembra portadora y también un hijo normal de cualquiera de los 2 sexos. Desafortunadamente no hay manera de saber a ciencia cierta si una mujer es portadora. Sin embargo, el grado de recesividad varía y algunas mujeres portadoras pueden tener factor VIII deprimido.



Aquí se ve el caso de un hombre hemofílico con una mujer normal. Todas las hijas normales serán portadoras, ya que el único cromosoma X del varón es el que contribuye a llevar el gen anormal. Además, ninguno de los hijos varones puede tener hemofilia, ya que el varón sólo recibe el cromosoma X de la madre.



Aquí se ven los resultados de la unión de un hombre con deficiencia de factor VIII y una mujer portadora. Aquí se observa que teóricamente una mujer con hemofilia si es posible.



Aquí se ven los resultados de la unión de un varón normal con una mujer con deficiencia del factor VIII. Todos Los hijos varones serán hemofílicos y las hijas mujeres serán portadoras. La unión de un hombre y una mujer hemofílicos nunca se ha comprobado.

Otro punto muy importante es que mientras más intensa sea la deficiencia del factor VIII, más grave será el problema hemorrágico. También la hemofilia se ha dado en gemelos.

Recientemente ha habido un cambio en el concepto tradicional de la producción del factor VIII. Se piensa ahora que la producción del factor VIII puede no sólo ser regulada en el locus (posición lineal de un gen en un cromosoma) del

corosoma X, sino que en uno más locis autosómicos. Esta hipótesis se inició debido a que la hemofilia no es uniformemente una enfermedad severa, puesto que varía en severidad.

Esto llevó a la conclusión de que la intensidad de la enfermedad depende del grado de deficiencia del factor VIII, y esto a su vez depende de cual de las series de alelos de alternativo reemplaza el gen normal del cromosoma. Los datos obtenidos reemplaza al gen normal de cromosoma X. Los datos obrenidos sugieren que existen por lo menos dos locis distintos en la síntesis del factor VIII, de los cuales uno es autosómico. Se ha postulado que la síntesis tiene dos etapas más. Experimentos en individuos normales que mostraron una variedad amplia en la concentración del factor VIII demostraron que hay factores genéticos no localizados en los cromosomas X, y que controlan parcialmente la síntesis del mismo. Verbigracia; la deficiencia de factor VIII transmitida con carácter dominante autosómico, ha sido descrito (sin relación a la enfermedad de Von Willebrand) y sugiere la existencia de una tercera posición genética (locus) que puede tener relación con la producción del factor VIII. Pero hasta la fecha (1969) no hay evidencia concluyente de que los niveles de factor VIII están controlados genéticamente.

¿Se Produce la Hemofilia en la Mujer? (14)

Jamás se ha establecido la aparición de verdadera hemofilia en la mujer, aunque esto es teóricamente posible, si un hombre hemofílico se casa con una mujer portadora; en con esto habría posibilidades para las hijas de ser portadoras o hemofílicas activas. Sin embargo, no existen registrados en la literatura ejemplos auténticos. Además, uniones de este tipo no ocurren frecuentemente, y se sospecha que una doble cantidad del defecto genético puede ser letal e inhibir el desarrollo del embrión.

La identificación de los portadores femeninos ha sido difícil, y resultados variables en el tiempo de coagulación se han obtenido. Niveles bajos de

factor VIII se han demostrado, y se cree que si estos niveles se determinan con precisión, se detectará aproximadamente al 75 o/o de las portadoras. Algunas portadoras tienen la tendencia anormal de sangrar, con lo que demuestra que el gen para hemofilia es a veces recesivo. También se ha observado un tipo de sangría aumentado, trombocitopenia, y prueba de Rumpel-Leed positivo en familiares de sexo femenino en los hemofílicos.

Los casos descritos anteriormente han tenido pseudohemofilia en la que el tiempo de sangría, pero no el tiempo de coagulación, está aumentado o la hemorragia fue de naturaleza purpúrica, con o sin trombocitopenia. El apoyo a la conclusión teórica de la hemofilia en la mujer es suministrado por la crianza y cruce de perros con hemofilia.

Patología: (11) Los datos observados en la necropsia con los debidos a las hemorragias, pudiendo ser la causa de muerte inmediata, la pérdida de sangre o la neumonía, o menos frecuentemente, hemorragias de órgano interno.

Custer y Trumbhaar demostraron que existe un incremento de los megacariocitos en la médula ósea (aproximadamente el doble) (11). No se han podido demostrar alteraciones estructurales de los vasos; los órganos hematopoyéticos accesorios (bazo y gaaglios linfáticos) no presentan alteraciones significativas, aunque se observa mayor prominencia de las células del sistema reticuloendotelial. No hay evidencia de formación megacariocitos en ningún sitio fuera de la médula ósea.

Síntomas y Signos: (8) (14) (2) (10) (12) En la infancia y el comienzo de la niñez, no existe nada anormal acerca del aspecto de un niño, a menos que haya ocurrido lisiación con hemartrosis.

Mentalmente, esos niños son normales o aún precoces y habitualmente están perfectamente adaptados a su enfermedad. La afección existe desde el nacimiento, pero las manifestaciones clínicas no pueden ser evidentes, hasta un tiempo más tarde. Buch manifiesta que la hemorragia inicial se produce dentro de las 3 primeras semanas de vida en un 25 o/o de los pacientes y que esto es consecutivo a la circuncisión, o donde fue seccionado el cordón umbilical.

En 40 pacientes estudiados por Davinson y colaboradores:

- 36 tuvieron hemorragia anormal entre las 3 semanas de vida y los 13 años.
- 11 la tuvieron durante el primer año de vida, y
- 19 dentro de los primeros 5 años de vida.

En la infancia y niñez, la tendencia hemorrágica se manifiesta por hematomas en la cabeza y rodillas por traumatismos, hemorragias por cortes labiales, y ocasionalmente hemartrosis. También se han producido hemorragia anormal por dentición en el primero y segundo año. La manifestación sobresaliente de la enfermedad es una tendencia a sangrar de varias partes del cuerpo, consecutivamente a lesiones menores o sin que el paciente tenga conciencia de haber experimentado traumatismos.

Los sitios más comunes son los tejidos subcutáneos, músculos, articulaciones, dientes, boca, encías y nariz. Un tercio de los pacientes sangran en estómago, intestino o peritórax. Raramente hay hemorragia en S.N.C., pulmones o pleura. La púrpura no se observa en forma característica como en la púrpura trombocitopénica. Se producen equimosis y hematomas pero consecutivos a traumatismos. Raramente la equimosis se extiende a grandes zonas, pero los hematomas sí se extienden. Puede haber hemorragias que se extiendan en los planos aponeuróticos.

Habitualmente, la extensión de los hematomas subcutáneos e intramusculares es mucho mayor que lo que aparece en la superficie. En algunos casos, la hemorragia es tan extensa, que puede aparecer signos de shock, pudiendo observarse ictericia, con el consiguiente aumento de la reacción de Van den Bergh, reticulosis y urobilinogenia.

La hemorragia excesiva de boca, dientes, encía y nariz es muy común y a menudo, grave. Es frecuente que la hemorragia se prolongue mucho porque cuando se forma el coágulo, es blando y sangra con el más ligero traumatismo. A veces es tan grande la pérdida de sangre que se desarrolla una anemia hipocrómica asociada con leucocitosis polimorfonuclear, aumento de plaquetas, glóbulos rojos y reticulocitos.

La hemofilia por debajo de mucosas de garganta, en zona faríngea y laríngea, puede producirse espontáneamente o luego del uso excesivo de la voz, y producir un hematoma tan grande que puede ocluir las vías respiratorias. Las complicaciones de pulmones y pleura son raras, incluso el hemotórax masivo y hemoptisis.

En casi todos los pacientes con hemofilia hay hemartrosis, ya sea producida por ligeros traumatismos o espontáneamente. Hay hinchazón, dolor y mayor sensibilidad de la articulación. Esta se mantiene en posición de flexión (así hay menos tensión en la cápsula). Los ataques duran de días a semanas.

Konig, en 1892, describió la forma clásica de lo que sucede en la hemortrosis:

1. Hemorragia en la articulación o hemartrosis.
2. Inflamación o panartritis, no infecciones.
3. Período de regresión, seguido por deformidades y la anquilosis debida a la falta de movimiento.

Se admite que la hemorragia a nivel de la línea ipifisiaria puede interferir en la nutrición del hueso e inhibir su crecimiento. Puede haber formación quística con hundimiento y acortamiento del hueso.

Fisiopatología: La deficiencia de factor XI se transmite genéticamente como dominante autosómico. La recepción del gen anormal de cualquiera de los progenitores causará la enfermedad. El trastorno puede observarse en ambos sexos, por cuanto el gen el gen no lo lleva el cromosoma sexual. El paciente tendrá el 50 o/o de probabilidades de transmitir el trastorno a su descendencia. El gen tiene alto poder de penetrabilidad y de expresión variable. Ello indica que muy probablemente se manifieste cuando exista, pero que la gravedad del trastorno así originado variará.

b) **Trastornos que Afectan la Primera y Segunda Fase de la Coagulación Sanguínea**

1. **Deficiencia de Factor V (8) (13)**

(Para-hemofilia). La deficiencia del factor cinco como entidad clínica aislada, fue comprobada por Owen en 1947. Los signos clínicos son similares a los que se observan en deficiencias de factor VIII.

Fisiopatología: La deficiencia de este factor puede ser congénita o adquirida. En la forma congénita es transmitido como factor recesivo autosómico no ligado al sexo.

En algunas familias es frecuente la consanguinidad. La deficiencia de este factor afecta la primera fase de la coagulación sanguínea, y se refleja en la prueba de generación de tromboplastina anormal. El tiempo de protrombina en una etapa se halla

prolongado, la etapa vascular de la hemostasia no está afectada. Las plaquetas, el tiempo de sangría, y el fibrinógeno son normales.

La forma adquirida del trastorno se ha observado acompañado a graves lesiones hepáticas y a otras enfermedades. Ha señalado que se produce hemorragia anormal cuando la concentración de factor V es inferior al 30 o/o de lo normal. Datos indirectos parecen señalar al hígado como origen normal de factor V.

Orden en frecuencia de articulaciones afectadas con deformidad permanente: rodilla, caderas, muñecas, hombros, articulaciones pequeñas de manos y pies, vertebrales.

2. **Deficiencia de Factor IX (8)**

El cuadro clínico anteriormente descrito corresponde al de la hemofilia clásica, por la deficiencia cuantitativa de factor VIII, pero también entran en este cuadro clínico otros estados que clínicamente no son distinguibles de la hemofilia. Tal es el caso de la deficiencia de factor IX (componente de tromboplastina plasmática, PTC, llamada también enfermedad de Christmas).

Historia: Este factor fue descubierto por Aggeler, Biggs y colaboradores en 1947 y desde entonces muchos pacientes que se consideraba que tenían deficiencia del factor VIII, se sabe hoy que tienen deficiencia del factor IX.

Fisiopatología: Este factor se transmite como carácter recesivo unido al sexo, de posibilidades genéticas similares a las antes descritas a propósito de la deficiencia de factor VIII. El gen no es tan recesivo como el responsable de la deficiencia de factor VIII, y en hombres heterocigotas pueden aparecer síntomas. Como el factor VIII, el factor

IX interviene en la primera fase de la coagulación de la sangre. Una deficiencia de este factor impide el desarrollo de actividad tromboplástica. Plaquetas y capilares no son afectados, y la reparación de los pequeños desgarros tiene lugar normalmente.

3. Deficiencia de Factor XI (8)

(Antecedente plasmático de tromboplastina, PTA). El déficit de factor XI fue descrito por Rosenthal en 1953. Los signos clínicos son similares a los que se observan en casos de deficiencia de factor VIII y factor IX, pero el efecto hemostático suele ser menos grave.

4. Deficiencia de Factor X (8)

(Factor Stuart). Descubierta por Hougie, Barrow y Graham en 1957. Se ha comprobado que la deficiencia de factor X se transmite por un gen autosómico incompletamente recesivo. Grave en homocigotos, aunque produce tendencia hemorrágica en heterocigotos.

Graham describió una deficiencia temporal de este factor, como consecuencia posible del contacto de insecticidas.

Fisiopatología: El factor X es esencial en la primera fase de la coagulación sanguínea, y se ha comprobado su deficiencia son la prueba de generación de tromboplastina. Además depende de la vitamina K, y sus niveles disminuyen después de varios días de administrar compuestos cumarínicos. El factor X es estable, y tiene una vida media de 2.85 días.

Los datos clínicos difieren en intensidad a los producidos en la deficiencia de factor VIII, ya que existe un diátesis hemorrágica moderada. Los síntomas hemorrágicos se observan durante la infancia, pero las manifestaciones clínicas aparecen

después de ésta, siendo las más importantes las epistaxis y los hematomas, las hemartrosis son leves y raras. El tiempo de sangría, la prueba del torniquete, las plaquetas y el fibrinógeno son normales. El tiempo de coagulación y la generación de tromboplastina son anormales.

c) Trastornos que Afectan la Primera o Segunda Fase de la Coagulación Sanguínea

1. Deficiencia de Factor VII (8, 14)

En 1951 fue reportado el primer caso por Alexander et al, de deficiencia congénita de este factor. El defecto característico se manifiesta por la prolongación del tiempo de protrombina (en un tiempo) que se corrige con plasma normal, pero no con plasma tratado con Ba SO₄ (que es el que contiene factor V) con lo cual se estableció que el síndrome es diferente de la deficiencia de factor V.

En 1957 se comprobó la necesidad de un tercer factor (factor X) para el desarrollo óptimo de la actividad de tromboplastina en las condiciones de la prueba del tiempo de protrombina. Algunos casos que se creían deficiencia del factor VII, se han vuelto a reexaminar comprobándose que realmente eran deficiencias del factor X. El papel de la herencia en la deficiencia congénita de factor VII no se conoce, pero se cree que el gen es recesivo autosómico. El tiempo de coagulación es normal y la prueba de generación de tromboplastina también es normal; esto parece probar que el factor VIII sólo es necesario para el desarrollo de actividad tromboplástica extrínseca, y no intrínseca.

El factor VII se cree que es formado en el hígado y que depende de la vitamina K. Se reducen sus niveles en enfermedades hepáticas graves y al

administrar compuestos cumarínicos. La vida media de este factor es entre 7.2 a 10.8 horas. Existen dos componentes en el período de semidesintegración. El primer componente dura 35 minutos y podría representar un equilibrio con el espacio extravascular. El segundo componente dura 300 minutos y podría corresponder a la fase de destrucción metabólica. En los datos clínicos se manifiestan por hemorragias anormales en la primera infancia, incluso del cordón umbilical, aparato digestivo, equimosis y epistaxis, así como hemartrosis ligeros.

Las plaquetas son normales y la prueba de torniquete es normal. En la mayoría de los pacientes el tiempo de sangría es normal, pero en una tercera parte de ellos es anormal. No hay explicación para esto. La prueba de generación de tromboplastina es normal para la deficiencia de factor VII, pero es anormal para la deficiencia de factor X.

2. Deficiencia de Protrombina (8, 14)

La hipoprotrombinemia es rarísima, pero existe en forma adquirida.

El trastorno es deficiencia de vitamina K, pero no debido a condiciones dietéticas, ya que las bacterias intestinales la producen en suficiente cantidad. La deficiencia es producida cuando el tubo digestivo no la absorbe. La vitamina K, es liposoluble y su absorción intestinal es alterada cuando hay trastornos que disminuyen los ácidos biliares. La esteatorrea también produce disminución de vitamina K. Los antibióticos de amplio espectro, administrados por vía oral esterilizan el tubo digestivo, produciendo disminución o ausencia de vitamina K.

Las enfermedades hepáticas modifican las reacciones de la vitamina K en el hígado dando un tiempo de protrombina anormal. Los salicilatos y los cumarínicos producen hipoprotrombinemia. La hipoprotrombinemia puede causar pérdida de sangre a nivel de encías, nariz o tubo digestivo o pérdida menstrual excesiva. En estos trastornos existe un tiempo de protrombina (técnica de un solo tiempo) normal. La prueba de generación de tromboplastina y el fibrinógeno son normales.

El tratamiento consiste en administrar transfusiones de sangre y compuestos de vitamina K (naftoquinonas o menadiona) que pueden administrarse por vía intravenosa (lentamente) oral, intramuscular o subcutánea.

d. Trastornos que Afectan la Tercera Fase de la Coagulación Sanguínea

1. Deficiencia Congénita de Fibrinógeno (8)

Parece transmitirse genéticamente como carácter recesivo no ligado al sexo. Es frecuente la consanguinidad en muchos casos. La ausencia de fibrinógeno impide la conversión de fibrinógeno o fibrina. El cese de la hemorragia de pequeños vasos se logra por vasoconstricción o trombos de plaquetas. La hemorragia menstrual es normal debido a la constricción de arterias endometriales. Estos pacientes tienen disminuida la síntesis de fibrinógeno más que aumentada su destrucción y en algunos casos existe ausencia total de fibrinógeno.

Clínicamente no se distingue de la deficiencia de factor VIII. Las pruebas de coagulación de la primera fase son normales, sin embargo las pruebas de laboratorio que emplean como punto final el coágulo de fibrina son anormales.

El tratamiento consiste en la administración de fibrinógeno además de sangre completa para reponer las pérdidas.

2. Deficiencia Adquirida de Fibrinógeno (8)

Fisiopatología: Los extractos de decidua y de placenta son ricas fuentes tisulares de actividad trombotástica. Puede producirse coagulación intravascular difusa, si estos tejidos, o los del pulmón o cerebro llegan a penetrar al sistema vascular. Esta coagulación está tan diseminada que no se producirá obstrucción en el curso de la sangre, pero la utilización de fibrinógeno en el proceso de coagulación disminuirá peligrosamente su concentración. También se ha señalado la presencia de fibrinolisinias en procesos obstétricos y en carcinoma prostático. La hipofibrinogenemia siempre está asociado con diatesis hemorrágica, bajo una gran cantidad de circunstancias. En muchas de ellas el cuadro clínico aparece repentinamente.

Condiciones Asociadas con Hipofibrinogenemia Adquiridas.

I. Obstétricos.

- a) Placenta abruptio.
- b) Embolia amniótica.
- c) Aborto séptico.
- d) Eclamsia y embolia de meconio.
- e) Retención de feto muerto.

II. Quirúrgico.

- a) Cirugía pulmonar.
- b) Cirugía de corazón abierto.
- c) Cirugía prostática.
- d) Cualquier tipo de cirugía.

III. Neoplásico

- a) Carcinoma de próstata, páncreas, pulmón y estómago.
- b) Leucemia (mielocítica), mieloma múltiple.

IV. Trastornos hematológicos

- a) Policitemia.
- b) Púrpura trombocitopénica, anemias hemolíticas adquiridas, transfusiones de sangre incompatible.

V. Otras condiciones.

- a) Infecciones (Septicemias e infecciones a bacterias gram negativas).
- b) Cirrosis hepática.
- c) Shock hipovolémico, quemaduras.
- d) Amiloidosis.
- e) Mordeduras de serpientes.
- f) Medicamentos.
- g) Síndrome de Waterhouse Friderichsen.
- h) Embolia grasa.

Son anormales todas las pruebas de laboratorio que utilizan el coágulo de fibrina como punto final. Aunque el tiempo de protrombina, según técnica de Quick no es específico, ya que pueden darse resultados anormales en las deficiencias de factores X, V, VII o protrombina. La deficiencia adquirida de fibrinógeno puede acompañarse de deficiencia de factor V, VII y de plaquetas.

La mayor parte de desfibrinación es consecuencia de un episodio transitorio de coagulación o lesión, y cabe esperar la recuperación espontánea hacia lo normal.

El tratamiento consiste en administrar sangre entera lo más fresca posible o plasma fresco, o concentrados de fibrinógeno. Si la hemorragia no se detiene y si se comprueba la actividad

fibrinolítica está indicado emplear ácido-aminocaproico (EACA), intentando inhibir la fibrinólisis.

3. Deficiencia de Factor XIII (8, 14)

El coágulo de fibrina que se forma a consecuencia de la coagulación de la sangre es insoluble en urea cinco molar, mientras que el que se forma cuando el fibrinógeno en solución salina se expone a la trombina, es soluble en urea cinco molar. Esta diferencia depende de la presencia de la sangre y en el plasma de un factor capaz de unir los filamentos de fibrina. Este factor se denomina factor XIII o factor estabilizante de la fibrina. El período de semidesintegración es de 3 días. El trastorno ocurre en ambos sexos y es frecuente la consanguinidad. Los trastornos se manifiestan por hemorragias umbilicales en el período neonatal, hematomas repetidos y curación lenta de las heridas. El tratamiento consiste en administrar pequeños volúmenes de sangre.

a) Trastornos que Afectan la Función de los Vasos, las Plaquetas, o Ambos, y la Coagulación Sanguínea.

1. Enfermedad de Von Willebrand (8)

Esta enfermedad es hereditaria y se transmite como dominante autosómica con grados variables. En ella se observa un tiempo de sangría prolongado y una disminución de factor VIII. Se ha comprobado también un defecto de la adhesividad de las plaquetas. Al administrar la frac 1-0 del plasma aumenta el nivel de factor VIII, y se corrige el tiempo de sangría.

El trastorno se manifiesta en las primeras semanas de vida por hemorragias espontáneas de nariz y encías. Los traumatismos mínimos van seguidos de hemorragia. El embarazo puede complicarse por la

hemorragia, no son comunes las petequias ni las hemartrosis. Es muy difícil prever el curso clínico de la enfermedad debido a la variabilidad de la tendencia hemorrágica según el momento.

Los datos de laboratorio tampoco son uniformes. Las plaquetas son normales, sin embargo su capacidad de adhesividad está disminuida. El tiempo de sangría y el tiempo de coagulación pueden estar prolongados. El tiempo de protrombina y el fibrinógeno son normales, la prueba de generación de tromboplastina es anormal. El tratamiento es similar al de la deficiencia de factor VIII.

2. Trombastenia (8)

La trombastenia hereditaria (enfermedad de Glanzmann) es un trastorno caracterizado por un tiempo de sangría prolongado, mala retracción del coágulo y dificultad de las plaquetas para aglutinarse en presencia de ADP.

Se han observado dos grupos de estos pacientes. En el primer grupo existe una deficiencia de deshidrogenasa del -3 fosfato gliceroaldehído lo cual origina una disminución del 50 o/o del ATP de las plaquetas. El segundo grupo de pacientes tiene un ciclo glucolítico normal y valores normales de ATP en las plaquetas. Se cree que la disminución de -Mg. y de ATPASA puede ser la causa de la no utilización del ATP de las plaquetas.

3. Trombopatía (8)

Producido por una deficiencia de factor III de las plaquetas. Se han descrito algunos casos de pacientes cuyas plaquetas no producen actividad normal de tromboplastina en la prueba de generación de tromboplastina. Las demás pruebas

de hemostasia son normales. Los síntomas pueden ser ligeros o moderados: menorragia, epistaxis y respuesta variable a la cirugía. Es necesario hacer divisiones comparativas de las plaquetas del paciente con las plaquetas de un control normal en la prueba de generación de tromboplastina para poder comprobar el defecto en el factor III de plaquetas.

4. Exámenes de Laboratorio (7, 9, 3)

El recuento de plaquetas, la determinación del tiempo de sangría, la prueba del torniquete y la estimación de la retracción del coágulo, miden lo adecuado de la fase vascular de la hemostasia. El recuento de plaquetas es cuantitativo e informa acerca del número de plaquetas circulantes.

El tiempo de sangría está destinado para evaluar la respuesta de los pequeños vasos a una lesión. Las variaciones de espesor de la piel y de distribución de los vasos se combinan para que de un paciente a otro la prueba no tenga uniformidad o para que en el mismo paciente haya diferencias de uno a otro día. El método de Ivy para obtener el tiempo medio de sangría con tres punciones de la piel en la superficie interna del antebrazo tiene ventajas sobre el método más corrientemente utilizado de una sola punción en el lóbulo de la oreja. La prueba del torniquete es menos segura que el recuento de plaquetas o el tiempo de sangría. Destinada a determinar la respuesta de los pequeños vasos e insultos, es muy difícil de reproducir con uniformidad. Pequeñas variaciones de los valores normales carecen de valor; variaciones mayores, sí.

La retracción del coágulo se ha relacionado con la cantidad y calidad de plaquetas en la sangre. Además de reflejar alteraciones del número de plaquetas y de su función, la retracción del coágulo se modifica según el volumen de glóbulos

rojos. También está influida por algunos estados patológicos, como mieloma múltiple, neumonía e ictericia.

El tiempo de protrombina se usa para revelar deficiencias de los factores esenciales hasta convertir la protrombina a trombina en presencia de actividad de tromboplastina. Los factores que influyen en los resultados de esta prueba son factores V, factor X, factor VII y protrombina. Como el punto final de la prueba es la formación de un coágulo de fibrina, también revelará una deficiencia de fibrinógeno. Esta prueba, a pesar de carecer de especificidad, merece gran importancia clínica.

El tiempo de coagulación es otra prueba específica que mide la eficacia global de la coagulación sanguínea. Se trata de una prueba de poca sensibilidad y anomalías moderadas de la primera etapa de la coagulación sanguínea pueden pasar inadvertidas.

Se efectúan con mayor precisión utilizando el método de Lee and White de 4 tubos. Prueba de generación tromboplastina. Esta prueba es una de las más importantes para el estudio de la coagulación sanguínea. Revela cualquier deficiencia de factores de coagulación esenciales para el desarrollo de actividad de tromboplastina en el sistema intrínseco (sangre). Se funda en el hecho de que se desarrolla enérgica actividad de tromboplastina durante la incubación de 37°C de plasma normal absorbido con Al (que contiene factor VIII, factor XI, factor XII y factor V), suero normal (que contiene factor X, factor XI, factor XII y factor IX), plaquetas o un substitutivo de la cefalina junto con iones de calcio. La rapidez con que se desarrolla la actividad de tromboplastina se mide en la incubadora y midiendo el tiempo necesario para

que produzca coagulación del plasma citratado normal sin plaquetas. La rapidez con la cual se desarrolla actividad de tromboplastina en mezclas incubadas utilizando componentes normales se compara entonces con la rapidez obtenida, cuando se emplean seriadamente plasma, suero o plaquetas del paciente, en lugar de los elementos normales en tres mezclas adicionales incubadas. Cada una de las tres mezclas contiene dos componentes normales y un componente del paciente. Así cabe localizar el defecto en el suero, en el plasma absorbido o en las plaquetas.

Si el desarrollo de actividad tromboplastínica es anormal para la mezcla incubada, se considerará que el defecto será de uno de los factores que existen en el suero normal (factores X, XI, XII ó IX).

Tanto el factor XI como el factor XII existen en el plasma absorbido con $Al(OH)_3$; como los aporta el plasma normal absorbido que está en la mezcla, no se pondrá de manifiesto su ausencia en el suero del paciente. Así, pues, el defecto deberá considerarse que depende de factor IX o de factor X. Como el factor X es esencial para la prueba de protrombina en un tiempo, cosa que no ocurre con el factor IX, esta determinación permite distinguirlos.

Si el desarrollo de actividad de tromboplastina disminuye cuando el plasma normal es sustituido por plasma del paciente absorbido con $Al(OH)_3$ en la mezcla incubada, el defecto dependerá de deficiencia de uno de los factores contenidos en el plasma absorbido (factor VIII, factor V, factor XI o factor XII).

Una deficiencia de factor XI o de factor XII se excluye, ya que los aportaría el suero normal en la mezcla incubada. Por lo tanto, el defecto deberá ser de factor VIII o de factor V. Una vez más, la

prueba de protrombina en un tiempo sirve para distinguir los dos, ya que el factor V es esencial para una normal formación de protrombina en la prueba, y el factor VIII no lo es.

Los factores XI y XII se hallan tanto en el suero normal como en el plasma absorbido con $Al(OH)_3$. Si el paciente sufre deficiencia de cualquiera de los dos factores, la mezcla incubada no demostrará el defecto si se emplea plasma normal absorbido o suero normal. Sin embargo, cuando se usan juntos en la mezcla de incubación, el suero del paciente y el plasma absorbido con $Al(OH)_3$, sustituyendo a sus contrapartidas normales, la generación de tromboplastina será normal. Queda el problema de separar la deficiencia de factor XII de la deficiencia de XI. Esto suele lograrse fudándose en la clínica, ya que los pacientes con deficiencia de factor XII no sufren diátesis hemorrágica. Además, la adición de plasma o suero deficientes en factor XI, corregirá el defecto de coagulación por deficiencia de factor XII y viceversa. Esto, sin embargo, requiere disponer de plasma o suero anormales.

Anticoagulantes circulantes pueden originar resultados anormales en la prueba de producción de tromboplastina si se emplea el suero de pacientes o el plasma absorbido en la mezcla de incubación. Si el título de anticoagulantes es suficientemente elevado, tanto el suero del paciente como su plasma absorbido producirán resultados anormales. Como los anticoagulantes en circulación no son absorbidos por agentes precipitantes inorgánicos, el empleo de 50 o/o de plasma normal y 50 o/o de plasma absorbido del paciente, y suero normal en la mezcla de incubación también producirá resultados anormales. Como los resultados de la prueba de producción de tromboplastina en caso de deficiencia de factor V o factor VIII se corregirían con tal adición de

plasma normal absorbido, esta técnica puede utilizarse para identificar la presencia de anticoagulantes circulantes.

Si las plaquetas del paciente son deficientes en factores necesarios para desarrollo de la actividad trombotástica, ello se pondrá de manifiesto cuando en las condiciones de la prueba se compare un mismo número de plaquetas del paciente con las de un donador normal.

Estas pruebas son suficientes para obtener la información necesaria que permita identificar el defecto responsable del trastorno de la hemostasia en la inmensa mayoría de los pacientes.

5. Tratamiento (14 (6) (2) (8) (4)

El tratamiento de los pacientes con trastornos de la primera fase de la coagulación sanguínea ha mejorado en los últimos años. Los métodos modernos de bancos de sangre han puesto a disposición del médico grandes volúmenes de sangre completa y plasma; recientemente se ha podido disponer de preparados muy potentes de factor VIII de origen animal y está en ensayo el empleo de concentrados de factor VIII humano. Ninguno de estos materiales proporciona la solución al problema de estos trastornos. Si el paciente está preparado adecuadamente, la cirugía mayor resulta posible.

El empleo de plasma humano como fuente de los diversos factores ha dado buen resultado para dominar la mayor parte de la hemorragia en tejidos blandos, hematurias y las que se observan después de extracciones dentales. El plasma debe ser recién preparado, ya que pierde más del 50 o/o de su actividad en 4 días si se conserva en un banco de sangre a las temperaturas corrientes de 2 a 4°C. El plasma separado rápidamente de los glóbulos y congelado a 30°C conserva su actividad

hasta 30 días y es un producto excelente del cual debe disponerse. La concentración relativamente baja y la semi-desintegración breve del factor VIII del plasma normal constituye una limitación.

La obtención de un preparado muy activo, a partir de sangre animal, ha permitido administrar a los pacientes una cantidad de factor VIII equivalente a la contenida en 8 litros de sangre humana en una sola inyección de pequeño volumen. Sin embargo, como estos preparados de proteína heteróloga, resultan antigénicos y, por lo tanto, de utilidad limitada. Resulta posible dar una sola serie de tratamiento en 8 a 10 días. Puede darse una segunda serie, pero tiene el peligro de la reacción anafiláctica. Sólo hay dos preparados de origen animal disponibles (bovino y porcino) y se reservan para los episodios más graves.

La preparación de concentrados de factor VIII humano resulta muy prometedora. Puede administrarse en 100 ml una cantidad de factor VIII equivalente a la que existe en un litro de plasma. Su empleo se halla todavía en fase experimental y no se ha determinado cuál sea su poder antigénico.

Las extracciones dentales tienen ahora menos peligro con el empleo de cintas dentales de resina acrílica. Estas cintas protegen la encía y evitan la expulsión del coágulo una vez que se ha formado, evitando así el empleo de puntos. Si se suturan los bordes de las encías hay el peligro constante de que la hemorragia continúe por debajo de la sutura y disèque los planos aponeuróticos del cuello, causando obstrucción respiratoria. Puede colocarse una gasa de alginato de calcio empapada en veneno de víbora de Russell entre la férula y la encía para actuar como agente hemostático local. Se administra a estos pacientes un litro de plasma fresco una hora antes de la extracción y después siempre que esté indicado. Dosis elevadas de

esteroides disminuyen la hemorragia después de la extracción dental en pacientes con hemofilia. Se ha logrado la extracción dental sin pérdida de sangre, sin utilizar plasma ni sangre, haciendo uso de férulas protectoras y taponando los alveolos con el paciente hipnotizado.

La hemorragia en los tejidos de garganta, o base de lengua o cuello suele controlarse con la inyección de plasma fresco. Hay peligro de obstrucción respiratoria. Hay que evitar la traqueostomía pues aumenta el peligro de hemorragia grave. La sangre en los tejidos no se localiza, y el cirujano no intentará drenarla; tales intentos sólo ocasionarían hemorragia mayor. La hemorragia cesará y la sangre se absorberá rápidamente. La hemorragia superficial se dominará con aplicación inmediata de presión local mientras se inicia la inyección de plasma fresco.

Las hemartrosis se tratarán lo más conservadoramente posible. Están indicados el reposo en cama y las bolsas con hielo sobre la articulación afectada, durante la fase aguda. Las aspiraciones y los lavados pueden causar infección o aumentar la hemorragia; deberán evitarse. Hay que dar plasma para aumentar la concentración de factores deficientes; 1,00 ml de plasma fresco suelen evitar tal situación. Debe conservarse la articulación en la posición más funcional posible por si se produjera anquilosis.

Se evitarán las intervenciones quirúrgicas dentro de lo posible. Si una operación de cirugía mayor resulta esencial, hay que obtener una concentración de factor VIII no menor del 25 o/o. Como esto no resulta posible utilizando solamente plasma, hay que disponer de factor VIII humano o animal. Es esencial que la cirugía en estos enfermos se lleve a cabo en centros donde pueda disponerse de un control cuidadoso de laboratorio.

Estudios recientes como el siguiente, son muy prometedores en cuanto al tratamiento:

En 1969; el Dr. Desai y colaboradores del Orange Medical Center en Irvine, California, administraron células viables de bazo de cadáveres, a 6 pacientes con trastornos de la coagulación. De ellos 4 pacientes tenían deficiencia de factor VIII, hasta menos del 1 o/o de lo normal; un paciente tenía deficiencia de factor IX, y el otro paciente tenía la enfermedad de Von Willebrand. Todos los pacientes recibieron una dosis única de 20 a 30 billones de células viables de bazo, obtenidas de cadáveres frescos, previa tipificación de tejidos. La técnica empleada consistió en cortar el bazo en pedazos muy pequeños, y luego ser centrifugados y así remover las células destruidas. A continuación el material sedimentado, se transfiere en frascos al vacío en 250 c.c. de solución salina, y en esa forma se administra por vía endovenosa. Los resultados obtenidos han sido sorprendentes, ya que en todos los pacientes se demuestra un aumento de los factores de coagulación en déficit, comprobable a partir de los 20 primeros días post infusión de células de bazo. Los niveles elevados de factor VIII y IX han persistido hasta por nueve meses. Los niveles de factor VIII aumentaron en 4 pacientes hasta un 75 o/o de lo normal. En el paciente con enfermedad de Von Willebrand los niveles se elevaron hasta en un 44 o/o de lo normal. No se administró terapia inmunosupresiva ninguno de los pacientes, y la reacción fue dolor local a nivel de la infusión. Experiencias como esta demuestran de que el bazo podría ser un depósito de algunos de los factores de coagulación (factor VIII y IX), y que hay mucho por investigar.

III. MATERIAL Y METODOS

Para la realización del presente trabajo, se hizo un análisis de 22 casos estudiados en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt en el período de doce años, comprendidos desde 1957 hasta 1968. Para elección de los casos, se tuvo como base el diagnóstico final en que fueron clasificados por el Departamento de Estadística del hospital, el cual fue de hemofilia. En el total de los casos se hizo una revisión completa de la historia clínica, antecedentes, examen físico, exámenes de laboratorio y tratamiento.

La edad de 12 años sirve como límite arbitrario para separar a los niños de los adultos; sin embargo algunos casos fueron inicialmente estudiados en el Departamento de Pediatría, pero por haber llegado a la edad de 12 años, pasaron al Departamento de Medicina de adultos.

Estudios recientes como el siguiente, son muy prometedores en cuanto al tratamiento:

En 1969; el Dr. Desai y colaboradores del Orange Medical Center en Irvine, California, administraron células viables de bazo de cadáveres, a 6 pacientes con trastornos de la coagulación. De ellos 4 pacientes tenían deficiencia de factor VIII, hasta menos del 1 o/o de lo normal; un paciente tenía deficiencia de factor IX, y el otro paciente tenía la enfermedad de Von Willebrand. Todos los pacientes recibieron una dosis única de 20 a 30 billones de células viables de bazo, obtenidas de cadáveres frescos, previa tipificación de tejidos. La técnica empleada consistió en cortar el bazo en pedazos muy pequeños, y luego ser centrifugados y así remover las células destruidas. A continuación el material sedimentado, se transfiere en frascos al vacío en 250 c.c. de solución salina, y en esa forma se administra por vía endovenosa. Los resultados obtenidos han sido sorprendentes, ya que en todos los pacientes se demuestra un aumento de los factores de coagulación en déficit, comprobable a partir de los 20 primeros días post infusión de células de bazo. Los niveles elevados de factor VIII y IX han persistido hasta por nueve meses. Los niveles de factor VIII aumentaron en 4 pacientes hasta un 75 o/o de lo normal. En el paciente con enfermedad de Von Willebrand los niveles se elevaron hasta en un 44 o/o de lo normal. No se administró terapia inmunosupresiva ninguno de los pacientes, y la reacción fue dolor local a nivel de la infusión. Experiencias como esta demuestra de que el bazo podría ser un depósito de algunos de los factores de coagulación (factor VIII y IX), y que hay mucho por investigar.

III. MATERIAL Y METODOS

Para la realización del presente trabajo, se hizo un análisis de 22 casos estudiados en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt en el período de doce años, comprendidos desde 1957 hasta 1968. Para elección de los casos, se tuvo como base el diagnóstico final en que fueron clasificados por el Departamento de Estadística del hospital, el cual fue de hemofilia. En el total de los casos se hizo una revisión completa de la historia clínica, antecedentes, examen físico, exámenes de laboratorio y tratamiento.

La edad de 12 años sirve como límite arbitrario para separar a los niños de los adultos; sin embargo algunos casos fueron inicialmente estudiados en el Departamento de Pediatría, pero por haber llegado a la edad de 12 años, pasaron al Departamento de Medicina de adultos.

IV. RESULTADOS

CUADRO No. 1
TRASTORNOS DE LA 1a. FASE COAGULACION SANGUINEA
HOSPITAL ROOSEVELT 1967 - 1968
Distribución de No. de casos, casos por año, fecha
de nacimiento y No. de ingresos por caso

Caso por No.	Año	Total casos/año	Registro Médico	Fecha de Nacimiento	No. de Ingresos	Número de Autopsia Clínica
1	1957		7179	24-VI-55	15	
2		2	11196	12-XII-55	15	
3	1959		18773	23-III-57	14	
4			26548	8-V-52	8	
5		3	41952	9-X-55	11	
6	1961		88702	30-III-60	4	A-62-2370
7			93485	6-X-59	8	A-64-3504
8		3	99309	15-I-61	2	
9	1964		160361	4-IX-63	10	
10			163228	26-XII-62	9	
11			163293	15-I-58	3	
12		4	166461	12-I-63	6	
13	1965		170132	5-II-64	9	
14			177749	17-IX-58	4	
15			188862	1-I-57	1	
16			190691	17-VI-65	1	fallece (no aut.)
17		5	193515	15-I-61	1	
18	1966	1	209636	24-XII-62	2	
19	1967		228790	15-I-62	1	
20		2	246917	29-XI-64	9	
21	1968		257575	8-XII-62	5	
22		2	273189	5-VIII-67	1	

El cuadro No. 1 muestra que en el período de tiempo comprendido entre los años de 1957 a 1968 consultaron al Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, 22 niños los cuales fueron clasificados en dicho hospital bajo el diagnóstico final de hemofilia.

El número de primeras consultas para ingreso al hospital por año fue variable, siendo la mayor incidencia en el año de 1965 con 5 casos y

la menor con una consulta en el año de 1966.

Los números de registro médico de cada caso aparecen a continuación, así como la fecha de nacimiento de cada paciente, ya que algunos de ellos, debido al límite de edad "12 años", consultaron posteriormente al Departamento de Medicina de Adultos.

El número de ingresos al hospital para cada paciente también fue variable, ya que algunos casos tuvieron hasta 15 ingresos al hospital y todas por el mismo motivo, que fue el de una hemorragia excesiva y continua.

De los 22 pacientes clasificados, fallecieron tres, de los cuales a dos se les efectuó autopsia clínica en el Departamento de Patología del mismo hospital.

El total de los pacientes (22) pertenecen a la raza ladina.

Resumen de los Casos Estudiados en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt Bajo el Diagnóstico Final de Hemofilia.

Caso No. 1

Registro médico 7179

Niño con 15 ingresos al hospital que consultó por primera vez a la edad de 25 meses, habiéndosele clasificado como hemofílico a los primeros 14 ingresos sin base de laboratorio clínico. Se comprueba con base de examen de laboratorio que existe un trastorno de la primera fase de coagulación sanguínea en el ingreso No. 15 al hospital, cuando ya estaba en el Departamento de Medicina de Adultos.

Caso No. 2

Registro médico 11196

Paciente con 15 ingresos al hospital quien consultó por primera vez a la edad de 23 meses; al cual se le ha clasificado en todas las ocasiones como hemofílico y se le ha administrado tratamiento como tal, sin que aún se demuestre por examen de laboratorio clínico que existe un trastorno de la primera fase de coagulación sanguínea.

Caso No. 3

Registro médico 18773

Paciente con 14 ingresos al hospital, quien consulta por primera vez a la edad de 2 años, a quien se le comprueba un trastorno de la primera fase de coagulación sanguínea en su onceavo ingreso al hospital. El paciente es hermano del Caso No. 1 (reg. médico 7179), y hay antecedentes familiares de que el abuelo materno falleció de "hemorragia anormal", por lo que es probable que se tratara de una deficiencia de algún factor de coagulación sanguínea; aún no ha sido comprobado por examen de laboratorio clínico, cual es el factor en deficiencia.

Caso No. 4

Registro médico 26548

Paciente con 8 ingresos al hospital, quien consultó por primera vez al mismo a la edad de 7 años, y se le comprobó por examen de laboratorio clínico que existe un trastorno de la primera fase de coagulación sanguínea hasta en su octavo ingreso cuando estaba en el Departamento de Medicina de Adultos, sin que se determine aún que factor es el deficiente.

Caso No. 5

Registro médico 41952

Paciente con 11 ingresos al hospital, que consultó al mismo por primera vez a los 4 años de edad. Es primo hermano del paciente No. 4 (reg. médico 26548), con antecedentes familiares positivos para trastorno de la coagulación. Se comprueba por exámenes de laboratorio en su primer ingreso al hospital deficiencia de factor AH.F., corroborándose de esta forma para el diagnóstico de hemofilia. Se deduce por lo anterior que su primo hermano es hemofílico.

Caso No. 6

Registro médico 88702

Paciente con 4 ingresos al hospital; quien consulta al mismo por primera vez a la edad de 15 meses, falleciendo en el último ingreso. Existió el antecedente de un primo hermano adulto con tendencia a "hemorragias anormales", sin embargo por examen de laboratorio clínico no se comprobó trastorno de la primera fase de coagulación sanguínea. La autopsia clínica No. A-62-2370 fue informada así: a) hemorragia

introcraeana izquierda; b) hemorragia cuero cabelludo.

Caso No. 7

Registro médico 93485

Paciente con 8 ingresos al hospital, quien consulta por primera vez al mismo a la edad de 21 meses, falleciendo en el último ingreso. En todos los ingresos no se comprobó por examen de laboratorio clínico que existiera un trastorno de la primera fase de coagulación sanguínea. En su último ingreso consultó por un traumatismo craneano, habiéndosele efectuado una craneotomía de fosa posterior, habiendo fallecido posteriormente a ésta. La autopsia clínica No. A-64-3504 fue informada como: a) hemorragia subdural bilateral, hemorragia subaracnoidea, edema cerebral y herniación de uncus, edema de médula a nivel de C-3 a C-5; b) Atelectasia pulmonar y hemorragia subpleural.

Caso No. 8

Registro médico 99309

Paciente con 2 ingresos al hospital, quien consulta por primera vez al mismo a la edad de 10 meses. El paciente es hermano del paciente clasificado como No. 7 (reg. médico 93485). Se le clasificó como hemofílico, sin ninguna base clínica y de exámenes de laboratorios.

Caso No. 9

Registro médico 160361

Paciente con 10 ingresos al hospital quien consulta al mismo por primera vez a la edad de 12 meses. En su primer ingreso se comprueba por exámenes de laboratorio que existe un trastorno de la primera fase de la coagulación sin determinar cuál es el factor en deficiencia. En su último ingreso consultó por parálisis facial y presenta signos de hemorragia intracraneana. Se le da egreso contraindicado. (Posiblemente fallece en su casa).

Caso No. 10

Registro médico 163228

Paciente con 9 ingresos al hospital, quien consulta por primera vez al mismo a la edad de 22 meses. En su primer ingreso se comprobó por exámenes de laboratorio que existe una deficiencia de factor VIII, comprobándose el diagnóstico de hemofilia.

Caso No. 11

Registro médico 163293

Paciente con 3 ingresos al hospital, quien consulta por primera vez al mismo, a la edad de 4 años con 8 meses, no habiéndose comprobado por exámenes de laboratorio clínico un trastorno de la coagulación sanguínea.

Caso No. 12

Registro médico 166461

Paciente con 6 ingresos al hospital, quien consulta por primera vez a la edad de 22 meses. El paciente tiene antecedentes familiares positivos que consisten en que el abuelo materno y dos tíos maternos tienen tendencia a sangrar debido a traumatismos leves. No se comprobó hemofilia, únicamente un trastorno de coagulación que no se investigó.

Caso No. 13

Registro médico 170132

Paciente con 9 ingresos al hospital, quien consulta por primera vez al mismo a la edad de 11 meses. En su octavo ingreso se comprobó que existe un trastorno de coagulación (tiempo de coagulación de 28'), que posteriormente no se investigó.

Caso No. 14

Registro médico 177749

Paciente con 4 ingresos al hospital, quien consulta por primera vez al mismo a la edad de 6 años con 9 meses. Por exámenes de laboratorio efectuados únicamente se comprobó un examen anormal, que consistió en que el tiempo de coagulación fue de 25 minutos. Presentado el caso a médico hematólogo, se consideró que no se trató de un trastorno de la coagulación sanguínea.

Caso No. 15

Registro médico 188862

Paciente con un único ingreso a la edad de 7 años con 11 meses. No fue comprobado un trastorno de la primera fase de coagulación por exámenes de laboratorio. Se clasificó una hemofilia y se le dio tratamiento como tal.

Caso No. 16

Registro médico 190691

Paciente con un único ingreso al hospital en los 5 meses de edad, consultando por equimosis y tumefacción en mejilla izquierda, encontrándosele signo de hipertensión intracraneana. Fallece el mismo día de su ingreso, y es clasificado como hemofílico, sin existir bases clínicas, ni de exámenes de laboratorio. No se le hace autopsia.

Caso No. 17

Registro médico 193515

Paciente con un único ingreso al hospital a la edad de 4 años 6 meses, quien consulta por hematoma gigante de rodilla izquierda no habiéndose comprobado por exámenes de laboratorio que tuviera un trastorno de la coagulación sanguínea.

Caso No. 18

Registro médico 209636

Paciente con 2 ingresos al hospital, quien consulta por primera vez al mismo a la edad de 49 meses. Se le clasificó como hemofílico y se le da tratamiento como tal. No se comprueba por exámenes de laboratorio que existe un trastorno de la coagulación sanguínea. Es hermano del paciente del caso No. 13 (reg. médico 170132).

Caso No. 19

Registro médico 228790

Paciente con un único ingreso al hospital a los 5 años con 2 meses de edad, quien consulta al hospital por herida de labio inferior.

Existen dos hermanos del paciente que sangran profusamente por heridas pequeñas. Este paciente a su ingreso tuvo 2.5 gr. de hemoglobina y fue trasfundido. Fue clasificado como hemofílico sin tener exámenes de laboratorio que lo comprobaran.

Caso No. 20

Registro médico 246917

Paciente con 9 ingresos al hospital quien consultó al mismo por primera vez a la edad de 39 meses. A pesar de que no tiene suficiente

estudio por exámenes de laboratorio para comprobar de que se trata de un trastorno de la primera fase de coagulación, por clínica y por historia si existe evidencia de que se trata de un trastorno de la coagulación sanguínea.

Caso No. 21

Registro médico 257575

Paciente con 5 ingresos al hospital, quien consulta al mismo por primera vez a la edad de 13 meses. En el ingreso No. 3 se comprueba por exámenes de laboratorio un fibrinógeno sérico menor que lo normal.

Caso No. 22

Registro médico 273189

Paciente con un único ingreso al hospital a la edad de 12 meses. Se clasificó como hemofilia sin bases clínicas, de historia y de exámenes de laboratorio.

V. DISCUSION

Del total de 22 casos analizados solamente tres casos llenan los requisitos clínicos y de exámenes de laboratorio, según lo ya expuesto en la parte II de este trabajo acerca de los trastornos de la primera fase de la coagulación sanguínea. Al hacer un análisis general se encontró lo siguiente:

CUADRO No. 2
TRASTORNOS DE LA 1a. FASE COAGULACION SANGUINEA
HOSPITAL ROOSEVELT 1957 - 1968

No. Caso	Trastorno fase coagul.	Deficiencia factor VIII	Deficiencia Fibrinógeno	Posibles trastornos Coag. sin investig. o sin comprobar.
1	X			X
2				
3	X			
4	X			
5		X		
6				X
7				X
8				X
9	X			
10		X		
11				X
12				X
13				X
14				X
15				X
16				X
17				X
18				X
19				X
20				X
21			X	
22				X
Total	4 casos	2 casos	1 caso	15 casos

El Cuadro No. 2 indica que de 22 casos estudiados (100 o/o) por clínica y exámenes de laboratorio; en 7 casos (31.8 o/o) se comprobó un trastorno de la primera fase de la coagulación sanguínea, de los cuales en tres casos (13.6 o/o) de ellos se comprobó cuál es el factor de coagulación en deficiencia. En los 15 casos restantes (68.1 o/o) no se comprobó o investigó un trastorno de la primera fase de la coagulación sanguínea. Esta se puede atribuir a algunos de los siguientes factores:

- a) Poco interés de médico a cargo de pacientes.
 - a.1) Exámenes de laboratorio efectuados cuyos resultados no se transcribieron a historial clínico.
 - a.2) No consultar con médico especialista en hematología.
- b) Falta de reactivos en el laboratorio clínico.

Lo expuesto anteriormente no excluye la posibilidad de que estos pacientes (15 casos 68.1 o/o) no tuvieron un trastorno de la primera fase de coagulación sanguínea, ya que el cuadro clínico en todos los casos fue el de una hemorragia anormal, la cual no fue investigada. Además del total de 22 casos, en 8 de ellos se encontraron nexos familiares directos (hermanos, primos hermanos), con cuadro similar.

VI. CONCLUSIONES

- 1) Los trastornos de la primera fase de la coagulación sanguínea existen en nuestro medio en una proporción baja entre el total de pacientes que consulta al hospital.
- 2) La edad de aparición de los primeros síntomas en los pacientes con estos trastornos, es entre el 1o. y 2o. año de edad.
- 3) En Guatemala se cuenta con los medios y recursos humanos y materiales para investigar o comprobar los trastornos de la primera fase de coagulación sanguínea.

VII. RECOMENDACIONES

- 1) Cambiar la clasificación estadística de diagnóstico final a trastornos de la coagulación sanguínea en los 22 casos clasificados como "hemofilia" en el período de 1957 a 1968 en el Hospital Roosevelt, así como revisar los casos subsiguientes clasificados bajo el mismo diagnóstico.
- 2) Hacer un diagnóstico preciso con las bases clínicas y por laboratorio en todos los casos en que se comprueba un trastorno de coagulación.
- 3) En los casos en que se comprueba la deficiencia de determinados factores de coagulación, hacer controles periódicos de los niveles de los factores de coagulación en deficiencia, para así determinar grado de deficiencia y recibir tratamiento periódico adecuado.
- 4) Hacer estudios de trastornos de coagulación en los miembros de las familias, en los cuales ya se haya comprobado un trastorno de coagulación en por lo menos un miembro de ellos.
- 5) Instruir a las familias con pláticas periódicas acerca de la evolución y complicaciones de las enfermedades y del cuidado especial de los niños con la misma, asimismo incluir

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. *Bennett, Henry L. and Einhorn Arnold H. Pediatrics. 15th ed. New York, Appleton - Century - Crofts. 1972. pp. 1237-1243.*
2. *Cecil - Loeb. Tratado de medicina interna 12a. ed. México, Editorial Interamericana, 1968. pp. 1158-1174.*
3. *Daimon. Diagnóstico Diferencial. Madrid, Editorial Daimon, 1966. pp. 494-497.*
4. *Desai R. G. Hemophilia Treated with spleen cells. J.A.M.A. 207.7: 1267-1268, 1969.*
5. *Dubourg, Alain Ives. Homofilia real. Abbotempo, 2: 12, 1967.*
6. *Kasper C. and Kipnis S. Hepatitis and clotting factor concentrates. J.A.M.A. 221.5: 510, 1972.*
7. *Kolmer, John. Diagnóstico clínico por los análisis de laboratorio. 3a. ed. México, Editorial Interamericana. pp. 30-32.*
8. *Leavell - Thorup. Hematología clínica. 2a. ed. México, Editorial Interamericana, 1967. pp. 280-290; 335-364.*
9. *Levinson and Mac Fate. Clinical laboratory diagnosis. 6th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1967. pp. 881-887.*
10. *Nelson - Vaughan - McKay. Textbook of pediatrics. 9th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1969. pp. 1079-1085.*
11. *Robbins, S. Patología. 3a. ed. México, Editorial Interamericana, 1964.*
12. *Sodeman W. Fisiopatología clínica. Médica. Mexico, Interamericana, 1968. pp. 470-473.*
13. *Whintrobe, Maxwell. Clinical hematology. 8th ed. Philadelphia, 1968. pp. 935-951.*

Vo. Bo.

Ruth R. de Amaya
Bibliotecaria