



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciada en  
Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico**

**Título**

Diagnóstico de hemofilia mediante la determinación de factores de la  
coagulación en pacientes con antecedentes genéticos.

**Autora:**

Guaranga Lema Rosa Elena

**Tutora:**

Mgs. Mercedes Balladares Saltos

**Riobamba, Ecuador. 2022**

## DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, **Rosa Elena Guaranga Lema**, con cédula de ciudadanía **060599225-4**, autora del trabajo de investigación titulado: **Diagnóstico de hemofilia mediante la determinación de factores de la coagulación en pacientes con antecedentes genéticos**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba 20 de mayo de 2022.



---

Rosa Elena Guaranga Lema  
C.I: 060599225-4

## DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Diagnóstico de hemofilia mediante la determinación de factores de la coagulación en pacientes con antecedentes genéticos, presentado por Rosa Elena Guaranga Lema, con cédula de identidad número 060599225-4, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 20 de mayo de 2022.

Mgs. Yisela Ramos Campi  
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE  
GRADO



Firma

Mgs. Eliana Martínez Durán  
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE  
GRADO



Firma

Mgs. Mercedes Balladares Saltos  
TUTOR



Firma



Rosa Elena Guaranga Lema  
C.I: 060599225-4

## CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación de título: Diagnóstico de hemofilia mediante la determinación de factores de la coagulación en pacientes con antecedentes genéticos, presentado por Rosa Elena Guaranga Lema, con cédula de identidad número 060599225-4, bajo la tutoría de Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 20 de mayo de 2022.

Presidente del Tribunal de Grado  
Mgs. Yisela Ramos Campi



Firma

Miembro del Tribunal de Grado  
Mgs. Eliana Martínez Durán



Firma

Tutora  
Mgs. Mercedes Balladares Saltos



Firma

# CERTIFICADO ANTIPLAGIO



Dirección  
Académica  
VICERRECTORADO ACADÉMICO



## CERTIFICACIÓN

Que, **Guaranga Lema Rosa Elena** con CC: **0605992254**, estudiante de la Carrera de **Laboratorio Clínico e Histopatológico, NO VIGENTE**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado **“Diagnóstico de hemofilia mediante la determinación de factores de la coagulación en pacientes con antecedentes genéticos”**, cumple con el 10 %, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **URKUND**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 16 de Mayo de 2022

Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos  
**TUTORA**

## **DEDICATORIA**

Con inmensa gratitud dedico este presente proyecto, a mi hija Elena Valentina Yupa Guaranga, a mis padres y seis hermanos que confiaron, que me apoyaron económicamente y moralmente.

Además, agradezco a mi Dios que me dio fortaleza en los días más difíciles.

**Rosa Elena Guaranga Lema**

## **AGRADECIMIENTO**

A la Universidad Nacional de Chimborazo, por abrirme las puertas para formarme como profesional.

Además, agradezco infinitamente a mis padres, en especial a mi madre y seis hermanos que con su ejemplo y apoyo he logrado uno de mis sueños.

A cada docente que me motivó a luchar por lo que inicie. Y a mí tutora Mgs. Mercedes Balladares Saltos que con responsabilidad me guio en la realización y culminación con éxito de este proyecto.

**Rosa Elena Guaranga Lema**

# ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA	
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE GRÁFICOS	
ÍNDICE DE ANEXOS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	13
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	17
1. Definición Hemofilia A y B .....	17
1.1 Genética .....	17
1.1.1 Datos clínicos .....	18
1.1.2 Datos de laboratorio .....	19
1.1.3 Cuantificación de factores .....	21
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	22
3. Tipo de investigación.....	22
3.1 Técnica e Instrumento .....	22
3.2 Población.....	22
3.3 Muestra.....	22
3.4 Criterios de inclusión .....	23
3.5 Criterios de exclusión.....	23
3.6 Flujograma de Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	24
3.3 Estrategias de Búsqueda.....	25
3.8 Procesamiento estadístico .....	25
3.9 Consideraciones éticas .....	25
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	26



CAPÍTULO V.....	42
BIBLIOGRAFÍA .....	43

## ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1 Valores de referencia de las pruebas de coagulación .....	20
Tabla 2 ACTIVIDAD DEL FACTOR VIII .....	21
Tabla 3 Edad y sexo en pacientes hemofílicos .....	26
Tabla 4 Características clínicas en pacientes con Hemofilia.....	28
Tabla 5 Antecedentes genéticos que registran los pacientes que presentan los diferentes tipos de hemofilia .....	31
Tabla 6 Antecedentes genéticos y otras patologías asociadas a los pacientes que presentan los diferentes tipos de hemofilia.....	36
Tabla 7 Pruebas de coagulación que ayudan al diagnóstico de los diferentes tipos de hemofilia.....	37

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Prevalencia de características clínicas.....	54
---	----

## ÍNDICE DE ANEXOS

(Anexo 1) Matriz de base de datos .....	48
(Anexo 2) Grafico de prevalencia de características clínicas.....	54
(Anexo 3) Factores de Coagulación .....	54
(Anexo 4) Factores de Coagulación .....	55
(Anexo 5) Cascada de la coagulación.....	55
(Anexo 6) Inserto Factor XI .....	57
(Anexo 7) Inserto Factor VIII.....	60
(Anexo 8) Inserto Factor IX .....	62
(Anexo 9) Inserto APTT.....	65

## RESUMEN

El diagnóstico de hemofilia mediante la determinación de factores de coagulación en pacientes con antecedentes genéticos, se desarrolló con el objetivo de destacar los diferentes tipos de hemofilia, mediante un diseño documental y no experimental, de nivel descriptivo utilizando fuentes científicas relacionadas con la temática de estudio, mediante revisiones bibliográficas, de libros, revistas electrónicas y guía médicas, a la vez fue de corte transversal, debido a que la investigación se la realizó en un período específico. Fue retrospectiva, puesto a que los datos bibliográficos se analizaron en publicaciones acorde al tema. Con una población de 89 artículos de los cuales se extrajo una muestra de 35 artículos científicos que cumplen con los criterios de inclusión y que contienen resultados para poder comparar con los objetivos planteados. Entre los principales resultados se identificaron las características principales que un paciente desarrolla, así como hemorragias, dolor en articulaciones, hemartrosis, hematomas en la piel, entre otros, además de los antecedentes genéticos y patologías asociadas, se identificó que los principales portadores de la patología eran abuelos, padres y tíos, para la detección de enfermedad se utilizaron pruebas de TP, TTPa, Hemograma completo y pruebas moleculares complementarias. Se concluye que los pacientes con hemofilia presentan como síntoma principal sangrado y hematomas, mientras que los antecedentes genéticos en la mayoría de casos no se registran, sin embargo, aquellos que, si registraron, que presentan esta patología mencionan a familiares hasta la tercera generación; utilizando las pruebas anteriormente mencionadas se identifican los tipos de hemofilia que padece el paciente.

**Palabras claves:** hemofilia, factores de coagulación, inhibidores, cromosomas.

## **ABSTRACT**

The diagnosis of hemophilia through the determination of coagulation factors in patients with a genetic background, developing to highlight the different types of hemophilia through a documentary, non-experimental design, and descriptive level, using scientific sources related to the subject of study, bibliographic reviews, books, electronic journals, and medical guides.

At the same time, it was cross-sectional because the research is conducting in a specific period. It was retrospective since the bibliographic data was analyzed in publications according to the topic with a population of 89 articles. A sample of 35 scientific articles was extracted that met the inclusion criteria and contained results to compare with the stated objectives. Identify the patient's main characteristics among the main effects, such as hemorrhages, joint pain, hemarthrosis, and skin hematomas. In addition to genetic background and associated pathologies, it was determined that the leading carriers of the pathology were grandparents, parents, and uncles. To detect disease, TP tests, TTPa, complete blood count, and complementary molecular tests were utilized. It is concluded that patients with hemophilia present bleeding and hematomas as the primary symptom, while genetic antecedents in most cases are not recorded. However, those who did record that they present this pathology mention relatives up to the third generation; using the previous tests, the types of hemophilia suffered by the patient are identified.

**Keywords:** hemophilia, coagulation factors, inhibitors, chromosomes.



Formado electrónicamente por  
**ANA ELIZABETH  
MALDONADO LEÓN**

Reviewed by:

Ms.C. Ana Maldonado León

ENGLISH PROFESSOR

C.I.060197598

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.

Según estadísticas a nivel mundial la incidencia de hemofilia es de 1 de cada 10.000 nacimientos por lo tanto al ser una enfermedad infrecuente no hay un protocolo claro de manejo del paciente hemofílico. 17 de cada 100.000 hombres padecen todos los niveles de severidad de la hemofilia A, seis para la hemofilia A severa, cuatro para los niveles de severidad de la hemofilia B y uno para la hemofilia B severa, lo cual se traduce en aproximadamente 1'125.000 hombres con hemofilia alrededor del mundo donde 418.000 tienen hemofilia severa<sup>1</sup>.

La Hemofilia fue la primera coagulopatía congénita conocida. Se caracteriza por una deficiencia de la actividad de Factor VIII de la coagulación (Hemofilia A) o de Factor IX de la coagulación (Hemofilia B o enfermedad de Christmas). La prevalencia estimada es de alrededor de 1 por 5.000 varones nacidos (para Hemofilia A) y de 1 por 30.000 varones nacidos (para Hemofilia B). La transmisión es como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X (herencia ligada al sexo). Por tanto, las mujeres pueden transmitir la enfermedad, pero no padecerla (salvo situaciones raras de homocigotos o doble heterocigosis en hijas de portadoras y padres hemofílicos, o existencia de otras alteraciones cromosómicas)<sup>1</sup>.

En Latinoamérica el principal problema que deben afrontar los pacientes hemofílicos dentro de las instituciones educativas y laborales es la desinformación tanto en las creencias y mitos como en su tratamiento y cuidados, por lo que se han visto relegados en su adecuado desarrollo psico social y emocional. El 56 % de pacientes hemofílicos se han registrado con hemofilia, es decir al menos 57.000 personas padecen esta patología<sup>12</sup>.

En Ecuador, Existen cerca de 850 personas viven con hemofilia de las cuales 755 aproximadamente padecen la hemofilia A y el 60% son severos, la hemofilia afecta mayormente al sexo masculino en el 99% de los casos, el principal obstáculo para una adecuada inserción social del paciente hemofílico es el desconocimiento y desinformación en las instituciones donde laboran o estudian los pacientes<sup>6</sup>.

Al existir menos de 700 casos reportados de hemofilia no se ha establecido una guía de manejo y socialización del paciente hemofílico<sup>6</sup>. En el ámbito educativo realizan menos actividad física que los niños sanos y experimentan significativamente más soledad y ansiedad, acompañado de los inconvenientes con respecto al desempeño escolar e incluso pérdida del año escolar al no cumplir con el programa académico establecido, en muchas ocasiones su enfermedad no ha representado un obstáculo para realizar actividades, pero han sido relegados no solo por sus profesores sino también por sus compañeros.

Es una enfermedad hemorrágica de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X. El 70 % de los casos es hereditario, mientras que el 30 % restante se debe a una mutación puntual que ocurre esporádicamente durante la espermatogénesis masculina<sup>2</sup>. Su manifestación clínica suele presentarse principalmente por la presencia de hemorragias

musculares y articulares. La intensidad de la hemorragia suele ser variable dependiendo del nivel de factor deficiente circulante<sup>3</sup>.

La deficiencia del factor VIII (FVIII) se denomina hemofilia A, mientras que la deficiencia de factor IX (FIX) se denomina hemofilia B. Al ser una patología recesiva y ligada al cromosoma X, las portadoras de la enfermedad son las mujeres, mientras que la expresión de la enfermedad se produce en los varones. Sin embargo, existen pocos casos en los que la enfermedad se expresa en la mujer<sup>4</sup>.

La gran mayoría de personas con hemofilia presentan déficit del factor VIII (hemofilia A), y apenas el 15 % de la población total de personas con hemofilia presentan déficit del factor IX (hemofilia B). Los antecedentes familiares de hemorragias están presentes en aproximadamente el 66 % de los casos. La demostración del factor deficiente genera el diagnóstico definitivo<sup>5</sup>.

Las dos últimas décadas del siglo XX han sido especialmente prolíficas en descubrimientos que han permitido avanzar de forma exponencial tanto en el conocimiento profundo de las bases moleculares de las Hemofilias como en el tratamiento de las mismas. Así, en 1982 fue clonado el gen del FIX<sup>6</sup>, en 1983 el FVIII había sido ya purificado a homogeneidad y el gen que lo codifica fue finalmente identificado y caracterizado en 1984<sup>7</sup>. Casi de forma simultánea, la descripción de la técnica de la PCR (Polymerase Chain Reaction)<sup>8</sup> revoluciona el diagnóstico molecular de la hemofilia. Todo ello hizo posible la creación de un nuevo tipo de productos terapéuticos, los llamados factores recombinantes, que a diferencia de los de origen plasmático no presentan riesgos de transmisión viral y suponen una mejora sustancial en el tratamiento de los hemofílicos.

La enfermedad congénita se adquiere de forma autosómica recesiva ligada al cromosoma X, por lo que suele observarse en hombres, cuya herencia es a través de una madre portadora del gen. Los factores VIII y IX de la madre portadora durante el embarazo no cruzan la placenta, por lo que el niño puede presentar síntomas intraútero o al nacimiento<sup>9</sup>.

Su principal sintomatología consiste en sangrado anormal, sea en forma de epistaxis, sangrados musculares, hematomas de fácil aparición, hemartrosis, entre otros. Esta enfermedad se divide en leve, moderada o severa, dependiendo del porcentaje de actividad del factor deficiente en la sangre.

Su diagnóstico suele ser complicado, ya que la mayoría de deficiencias de factores de la coagulación presentan un cuadro clínico similar, por lo que se necesita de un alto grado de sospecha médica. La confirmación diagnóstica es por medio de pruebas serológicas, donde se evidencia la deficiencia del factor respectivo y un aumento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)<sup>10</sup>.

La importancia de desarrollar este estudio se basa en que debido a que no es una patología común las personas no tienen un vasto conocimiento de la misma por lo cual no se acude al médico con prontitud, retrasando la aplicación del tratamiento, y en el peor de los casos es

detectada cuando la enfermedad ha avanzado, o los síntomas que el paciente presenta son muy graves, por tal razón se requiere continuar avanzando con las investigaciones y actualización del tema.

El impacto a nivel social es fundamental para que el paciente logre comprender la enfermedad a profundidad, y contribuir con los análisis oportunos en los niños de las diferentes familias que presenten antecedentes genéticos de hemofilia incluso desde el primer día de vida del ser humano, no obstante se puede mencionar que se puede tomar una muestra de sangre desde el cordón umbilical para que pueda ser analizado, a la vez identificar si el paciente posee o no la patología antes de su nacimiento.

Realizar lo expuesto es necesario debido a que se pueden evitar problemas posteriores pues la cabeza es el segundo lugar más común en el que se presentan hemorragias en los bebés con hemofilia. Debido a esto la cabeza se comprime cuando el bebé pasa por el canal del parto, puede ocurrir una hemorragia en la cabeza. Además, cuando se usan fórceps o se coloca una ventosa obstétrica en la cabeza del bebé para ayudar en el parto, se puede presentar una hemorragia. La hemorragia en la cabeza puede ocurrir en el cuero cabelludo o en el cerebro, lo cual es muy grave. Los signos y síntomas de hemorragia en el cerebro de un bebé recién nacido no son muy específicos y pueden ser difíciles de diagnosticar.

Es importante además que después del diagnóstico a bebés que han presentado hemofilia y a los que no de igual manera aplicar una inyección de vitamina K<sup>12</sup> después del alumbramiento, además de vacunas de rutina; aquellas personas que se han detectado hemofilia deben ser vacunadas contra la hepatitis A y B. Se debe ejercer presión en el sitio de cualquier inyección, así como el sitio de las punciones del talón del bebé, para evitar hemorragias en los bebés con hemofilia.

Además, se identifica un trastorno de sangrado de por vida que aqueja a la coagulación de la sangre, debido a que la misma no coagula de forma adecuada, quienes padecen este trastorno tienen niveles bajos de Von Willebrand<sup>10</sup>, que constituye la proteína que contribuye a la coagulación de la sangre o la proteína no funciona como tal. Cabe mencionar que esta enfermedad no puede curarse, pero con una atención oportuna cuidado y tratamiento personal, la mayoría de las personas con esta enfermedad pueden llevar una vida activa.

Los cuadros clínicos más comunes que los pacientes presentan son de dolor agudo y crónico en un 80% asociados a episodios de hemartrosis de forma continua, con compromiso importante de su calidad de vida, por tanto, este debe ser valorado y tratado oportunamente por un equipo multidisciplinario<sup>11</sup>.

Además, este estudio se desarrolló con el objetivo principal de destacar el diagnóstico de los diferentes tipos de hemofilia mediante la determinación de factores de la coagulación, es por ello que se consideraron los diferentes estudios que contienen la información necesaria acerca de las características clínicas que los pacientes estudiados en cada revisión bibliográfica presentaron.

Para poder distinguir las principales características clínicas en pacientes con hemofilia se consideraron los artículos científicos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión mencionados en la metodología de la investigación en donde se pudieron evidenciar, ciertas manifestaciones clínicas como hemorragias, dolor en articulaciones, sangrado continuo, entre otros aspectos relevantes para la identificación de la patología<sup>21-24-25-26</sup>.

Dentro del desarrollo del análisis de los antecedentes genéticos de los pacientes que presentan los diferentes tipos de hemofilia, se determinaron que por lo general al momento de ingresar a los pacientes no registran ciertos antecedentes, la enfermedad por ser característica del sexo masculino es heredada por padre, abuelos, tíos, entre otros<sup>22-23-24-34-40-41</sup>, sin embargo existen casos femeninos extremos que han manifestado síntomas de hemofilia en quienes se ha identificado las diferentes mutaciones de los cromosomas.

Es por ello que se procedió a realizar una comparación entre las pruebas de coagulación que se utilizaron en los diferentes estudios analizados, puesto que contribuyen al diagnóstico de los diferentes tipos de hemofilia, además de identificar los factores de coagulación aplicados en las pruebas TP, TTPa, Hemograma completo, adicional a estas pruebas se realizaron en otros estudios pruebas moleculares<sup>34-35-42-43</sup>.

Por lo expuesto se pretende mediante una revisión bibliográfica de artículos científicos que contengan información acorde a la temática planteada, pues es necesario identificar los requerimientos para cumplir con los objetivos planteados en el presente estudio así como la determinación de las características clínicas, que los pacientes presentaron en los diferentes estudios, junto con el análisis de los antecedentes genéticos que se han diagnosticado en los pacientes estudiados, además de la identificación de patologías asociadas a la enfermedad, y el desarrollo y aplicación de las pruebas de coagulación y pruebas moleculares más comunes en las investigaciones de estudio.



## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.**

### **1. Definición Hemofilia A y B**

A la deficiencia de factor VIII (FVIII: C) se la denomina hemofilia A, en tanto que a la de factor IX (FIX: C) se la conoce como hemofilia B o enfermedad de Christmas. Hay similitudes entre ambos tipos de hemofilia; aunque clínicamente son indistinguibles, la gravedad del cuadro clínico es mayor en la hemofilia A que en la B. La distinción entre ambas no tan sólo tiene un interés académico, sino que es importante por su tratamiento, debido a las diferencias existentes entre las moléculas de los factores VIII y IX. Se sintetizan en el mismo lugar, el hepatocito, pero tienen semividas diferentes (15 h para el factor VIII y 24 h para el IX), y poseen unas características de estabilidad distintas (el factor VIII es lábil, en tanto que el IX es estable en conservación a 4°C)<sup>13</sup>.

El cuadro clínico varía de acuerdo con la concentración plasmática del factor deficiente; se define una hemofilia como grave cuando la concentración de este factor es inferior a 1%, moderada cuando se halla entre 1 y 5%, y leve cuando tal concentración es de 5 a 30%. El tipo de hemofilia (A o B), junto con la concentración del factor, hace que el pronóstico sea muy variable de un caso a otro<sup>14</sup>.

#### **1.1 Genética**

La hemofilia A o B tiene una herencia recesiva ligada al cromosoma X (más concretamente en el brazo largo de dicho cromosoma, Xq28 el gen F8 y Xq27 el gen F9), es decir, que las mujeres portan la enfermedad y los hombres la manifiestan. Esto significa que los hijos de una mujer portadora tienen 50% de probabilidades de tener el gen anormal. Aproximadamente entre el 70 y el 75% de los hemofílicos tienen antecedentes familiares de la enfermedad, lo cual significa que entre el 25 y 30% de los casos presentan una mutación de novo<sup>15</sup>. De acuerdo a su forma de herencia, se puede concluir que:

- 1) todas las hijas de un hemofílico son portadoras obligadas;
- 2) todos los hijos de un hemofílico son normales;
- 3) aproximadamente la mitad de las hermanas de un hemofílico son portadoras;
- 4) alrededor de la mitad de los hijos de una portadora serán hemofílicos y
- 5) cerca de la mitad de las hijas de una portadora serán portadoras.

Por otro lado, la presencia de hemofilia en las mujeres solo se presenta en los siguientes casos:

- a) ionización extrema al azar,
- b) hija de padre hemofílico y madre portadora y

c) asociación de la enfermedad con síndrome de Turner.

### 1.1.1 Datos clínicos

Los datos clínicos de los dos tipos de hemofilia son sustancialmente idénticos y varían solo en relación al grado de la deficiencia. El síntoma por excelencia de la hemofilia es la hemorragia y la intensidad de esta dependerá de diversos factores, a saber: nivel circulante del factor deficiente, presencia de inhibidores, traumatismos, tipo de actividad física cotidiana y deportiva, entre otros. Esto significa que un hemofílico con una deficiencia grave puede presentar hemorragias al mínimo traumatismo, e incluso con el desarrollo diario de una actividad física intensa como la deambulación continua y persistente, así como subir escaleras, entre otros<sup>16</sup>.

La mayor parte de la sintomatología del paciente hemofílico se debe a secuelas y complicaciones del síndrome hemorrágico. No siempre se puede encontrar el factor desencadenante de la aparición de la hemorragia (hemorragias espontáneas), pero en general suele obedecer a causas mínimas que en un sujeto normal pueden pasar inadvertidas. Las hemofilias A y B, por ser defectos primarios que involucran a la hemostasia secundaria, clínicamente se manifiestan por hemorragias profundas, como pueden ser:

- **Hemartrosis:** la hemorragia intraarticular es la manifestación clínica más frecuente y característica de la enfermedad, y en las formas graves representa el principal problema de tratamiento. Durante la hemartrosis, la articulación afectada se encuentra aumentada de tamaño, caliente, dolorosa y el paciente asume la posición antiálgica que permite la máxima capacidad y la menor distensión de la cápsula intraarticular. Las articulaciones más afectadas son rodillas, tobillos y codos.
- **Hematomas musculares:** los músculos más frecuentemente afectados son: psoas, ilíaco, glúteos, gemelos, cuádriceps, bíceps y grandes dorsales; estos hematomas se presentan con frecuencia después de traumatismos. Generalmente las hemorragias se manifiestan por tumefacción dolorosa, que puede ocasionar serias consecuencias según el sitio de localización, como isquemias distales por compromiso circulatorio (síndrome compartamental), contracturas y trastornos neurotróficos debidos a la compresión que ejerce el hematoma.
- **Hematuria:** es frecuente en los pacientes hemofílicos graves y se puede acompañar de dolor lumbar irradiado hacia la pelvis, que se explica por la formación de pequeños coágulos que, al ser eliminados, estimulan la contracción dolorosa de los uréteres.
- **Hemorragias gastrointestinales:** las hemorragias gastrointestinales son poco frecuentes y casi siempre ligadas a alteraciones orgánicas del tubo digestivo (úlceras pépticas, gastritis, angiodisplasia intestinal, hemorroides etc.).

- **Hemorragia del sistema nervioso central:** esta hemorragia constituye una de las más graves manifestaciones de la enfermedad, y algunas veces es mortal. Según su intensidad, puede provocar datos focales o de mayor extensión.
- **Hemorragia posoperatoria:** se presenta cuando el paciente ha sido intervenido quirúrgicamente sin la adecuada preparación con terapia sustitutiva, esto debido a: 1) desconocimiento médico de la enfermedad, 2) paciente hemofílico leve sin diagnóstico previo; o 3) presencia de inhibidores.
- **Hemorragias bucales:** la buena higiene es particularmente importante para los pacientes con hemofilia, sobre todo para prevenir la necesidad de extracciones dentales. En caso de extracciones dentales y otro tipo de procedimientos, tradicionalmente se emplea terapia sustitutiva y la aplicación local de antifibrinolíticos.

### 1.1.2 Datos de laboratorio

El laboratorio muestra un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) prolongado, con un tiempo de protrombina (TP) normal. En muy raras ocasiones, y sobre todo en los pacientes con enfermedad leve o moderada, el TTPA puede ser normal, lo cual se explicaría por un aumento compensador en otros factores procoagulantes.

Los resultados de laboratorio característicos de la hemofilia son<sup>17</sup>:

Recuento de plaquetas y morfología plaquetaria normales.

Tiempo de sangrado normal.

Tiempo de coagulación normal o levemente prolongado.

Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado.

Tiempo de tromboplastina parcial diferencial anormal: con suero envejecido cuando es deficiencia de factor VIII y plasma normal adsorbido cuando es deficiencia de factor IX.

Tiempo de protrombina normal

Las pruebas específicas (VIII y IX) son diagnósticas de la enfermedad.

Para determinar que se trata de la deficiencia de factores de la coagulación, se procede a realizar correcciones a este TTPA prolongado, mediante la mezcla de plasma normal obtenido de individuos sanos en una proporción de 1:1. Si el TTPA se corrige a su valor normal, indica que el plasma normal adicionado aportó el factor deficiente, y este efecto corrector constituye la base de muchos estudios presuntivos simples utilizados en la hemofilia<sup>18</sup>.

De no corregir, se sospecha la presencia de un inhibidor dirigido contra algún factor que interviene en la vía intrínseca. Para descartar tal situación, antes de orientar el estudio hacia la búsqueda del inhibidor (diluciones TTPA), se recomienda que la mezcla del plasma del paciente con el plasma normal para determinar el TTPA sea incubado por 1 a 2 horas a 37°C.

A continuación, se describen las principales pruebas que se utilizan para la detección de la patología de estudio citado en la investigación de López<sup>19</sup>

**Tabla 1 Valores de referencia de las pruebas de coagulación**

<b>PRUEBAS</b>	<b>VALORES NORMALES</b>
<b>TP</b>	11-13.5 segundos
<b>TTP</b>	28.6 – 38.2 segundos
<b>HEMOGRAMA COMPLETO</b>	
<b>Recuento de glóbulos rojos</b>	<b>Hombre:</b> 4,35-5,65 mil millones de células/l (4,35-5,65 mil millones de células/mcl)  <b>Mujer:</b> 3,92-5,13 mil millones de células/l (3,92-5,13 millones de células/mcl)
<b>Hemoglobina</b>	<b>Hombre:</b> 13,2-16,6 gramos/dl (132-166 gramos/l)  <b>Mujer:</b> 11,6-15 gramos/dl (116-150 gramos/l)
<b>Hematocrito</b>	<b>Hombre:</b> 38,3-48,6 por ciento  <b>Mujer:</b> 35,5-44,9 por ciento
<b>Recuento de glóbulos blancos</b>	3,4-9,6 mil millones de células/l (De 3400 a 9600 células/mcl)

<b>Recuento de plaquetas</b>	<p><b>Hombre:</b> 135-317 mil millones/l (135.000 to 317.000/mcl)</p> <p><b>Mujer:</b> 157-371 mil millones/l (157.000 to 371.000/mcl)</p>
------------------------------	--

Fuente: López, 2016<sup>19</sup>.

**Tabla 2 Actividad Del Factor VIII**

<b>GRAVEDAD</b>	<b>NIVELES DEL FACTOR VIII (8) O IX (9) EN LA SANGRE</b>
<b>Normal (personas que no tienen hemofilia)</b>	50 % a 100 %
<b>Hemofilia leve</b>	5 % a 50 %
<b>Hemofilia moderada</b>	1 % a 5 %
<b>Hemofilia grave</b>	Menos del 1 %

Fuente: Guía Clínica de la Salud, 2016<sup>10</sup>.

### **1.1.3 Cuantificación de factores**

Las proteínas de FVIII: C y FIX: C se determinan mediante ensayos inmunológicos del antígeno (Ag) del FVIII y FIX (ELISA). Tienen la capacidad de detectar moléculas normales o anormales del factor afectado. Si el nivel de Ag del factor es normal y la actividad coagulante esta disminuida, el paciente tiene una molécula de factor disfuncional (hemofilia Ag-positiva), o lo que también se ha denominado material de reacción cruzada positiva (MRC positiva). Para otros pacientes, tanto el Ag como la actividad son indetectables, y se denomina hemofilia Ag negativo o bien MRC negativo.

Por último, la búsqueda de inhibidores contra el factor afectado se lleva a cabo por el método de las unidades Bethesda, descrito por Kasper<sup>20</sup>.

## **CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.**

### **3. Tipo de investigación**

- Diseño: La investigación constituyó un diseño documental y no experimental, puesto que las variables de estudio se estudiaron tal y como sucedieron, recopilando datos bibliográficos en las diferentes fuentes de información como bases de datos con contenido acerca del tema planteado.

- Nivel: Fue de nivel descriptivo pues la información fue analizada por medio de varias fuentes científicas relacionadas con la temática de estudio, a través de revisión bibliográfica, de libros, revistas electrónicas, informes y guía médicas; mediante las cuales se pudo identificar el diagnóstico de hemofilia mediante factores de coagulación en pacientes con antecedentes genéticos.

- Secuencia temporal: A la vez fue de cohorte transversal, debido a que la investigación se la realizó en un período específico.

- Cronología: La cronología de los mismos fue de manera retrospectiva, puesto a que los datos bibliográficos se analizaron en publicaciones con contenido actualizado y acorde a los requerimientos para cumplir con los objetivos planteados.

### **3.1 Técnica e Instrumento**

Técnica: Observación.

Instrumento: Se recopilaron datos mediante fuentes de información bibliográficos y almacenamiento de la información que cumplieron con el tiempo estipulado y que aportaron a la investigación, en este caso al estudio de la hemofilia.

Instrumento: Se utilizó una lista de control para identificar que el contenido de los artículos investigados esté acorde a los objetivos y criterios de inclusión.

### **3.2 Población**

La población estuvo conformada por la totalidad de 89 artículos de literatura científica que tuvieron relación con el tema a investigar diagnóstico de hemofilia mediante la determinación de factores de la coagulación en pacientes con antecedentes genéticos. y publicadas en bases de datos bibliográficas dentro de los años de estudio planteados, las bases de datos a las cuales se tuvo acceso son las siguientes: Scielo (37); PubMed (13); ResearchGate (8); RevistaCubana (3); Escopus (12); Medline (7); Redalyc (6); LA TREJA (3).

### **3.3 Muestra**

Estuvo conformada por 50 artículos científicos de las diferentes revisiones bibliográficas significativas relacionadas con características clínicas, antecedentes genéticos, patologías

asociadas, pruebas de hematológicas y factores de coagulación en hemofilia, con artículos científicos actualizados y publicados en los últimos 10 años y disponibles en las bases de datos mencionadas de la siguiente manera:

**Artículos excluidos:**

Scielo (8); PubMed (8); ResearchGate (6); RevistaCubana (2); Escopus (6); Medline (4); Redalyc (3); LA TREJA (2).

**Artículos incluidos:**

Scielo (29); PubMed (5); ResearchGate (2); RevistaCubana (1); Escopus (6); Medline (3); Redalyc (3); La Treja (1).

Todos los artículos que se incluyeron en la investigación cumplen con los siguientes criterios de inclusión.

**3.4 Criterios de inclusión**

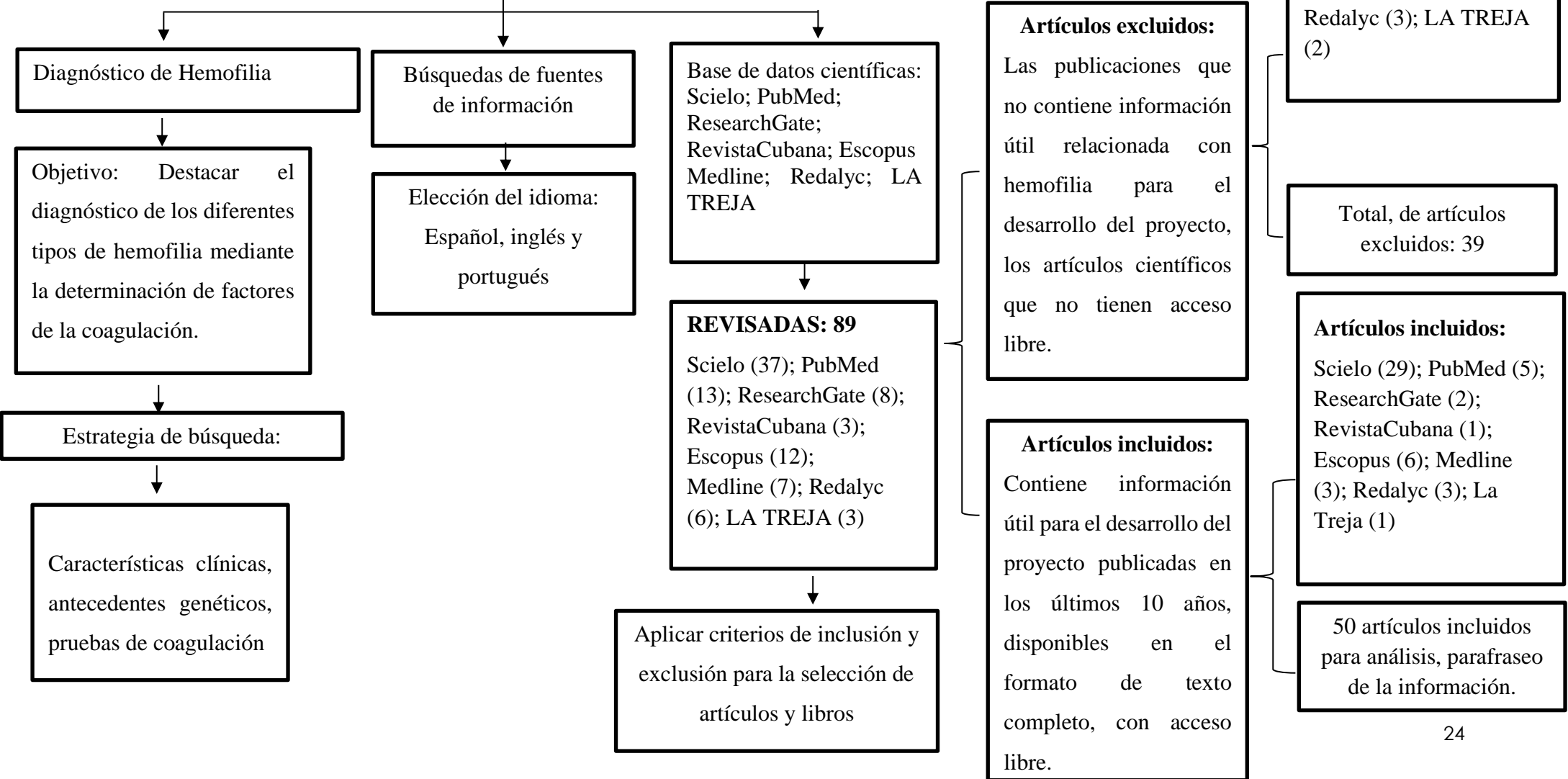
- Fecha de publicación en el intervalo del 2012 al 2022.
- Documentos publicados en español, inglés y portugués.
- Fuentes bibliográficas con información sobre hemofilia, factores de coagulación.
- Documentos provenientes de organizaciones internacionales como de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la salud (OPS).
- Publicaciones del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MPS).

**3.5 Criterios de exclusión**

- Fecha de publicación con más de 10 años (< 2011).
- Documentos publicados en idiomas distintos a los antes mencionados.
- Páginas web no verificadas.
- Documentos que no tengan relación con tema de estudio.

### 3.6 Flujo de Estrategia de búsqueda bibliográfica

#### DIAGRAMA DE FLUJO PARA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA





### **3.3 Estrategias de Búsqueda**

Mediante el método de revisión bibliográfica de forma esquemática, en conjunto con un análisis interpretativo de la literatura sobre la hemofilia, características clínicas y el diagnóstico en el laboratorio contenidas en bases de datos científicas como Scielo, Scopus, ProQuest y sitios web de relevancia académica.

- La investigación se inició por medio de la recopilación de la información bibliográfica relacionada a las variables de estudio, caracterización clínica y diagnóstico de laboratorio.
- Se establecieron los criterios de inclusión y exclusión con la finalidad de obtener información necesaria para el estudio.

### **3.8 Procesamiento estadístico**

El análisis de datos fue de forma cualitativa para con respecto a los contenidos porque se interpretaron los resultados, para la acumulación de las evidencias mediante el uso de la triangulación de información.

### **3.9 Consideraciones éticas**

Por tratarse de una investigación bibliográfica no existieron conflictos bioéticos. Los resultados científicos fueron empleados con fines no maleficentes.

## CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la realización de los análisis de resultados y discusión se procedió a la búsqueda de artículos científicos en las diferentes plataformas de revistas electrónicas y bases de datos como Scopus, Scielo, Medline, Google académico, ResearchGate, PubMed, entre otras revistas científicas. Para lo cual se muestra una distribución de cantidad de artículos por año de publicación, establecidos en los criterios de inclusión: 2013 (1); 2014 (2); 2015 (2); 2016 (2); 2017 (7); 2018 (5); 2019 (3); 2020 (2); 2021 (6); 2022 (5), de lo que se puede manifestar que en la última década ha ido incrementando de a poco el interés de estudiar acerca de la hemofilia, debido a que en años atrás no se ha considerado a la hemofilia como una enfermedad que debe ser diagnosticada, tratada a tiempo como forma de prevenir que la patología se desarrolle de forma agresiva y en cierta medida controlarla.

Se seleccionaron 35 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión además que contengan la información concerniente a los diferentes objetivos planteados en el presente, en los cuales se identificaron los siguientes aspectos relevantes: 9 Artículos que mencionaron información acerca de la edad y sexo de los pacientes en los que se identificaron la patología, 9 artículos en donde se identificaron las principales características clínicas que se manifiestan en pacientes que han sido diagnosticados con hemofilia, se seleccionaron 7 artículos con contenido acerca de los antecedentes genéticos de la patología y donde también de encontraron patologías asociadas a la enfermedad, para el cumplimiento del tercer objetivo se seleccionaron 10 artículos donde se identificaron las diferentes pruebas hematológicas aplicadas para la detección de hemofilia así como pruebas moleculares complementarias.

Toda la información que se ha plasmado en el presente está basada a los datos que se han recopilado en las diferentes bases de datos mencionadas anteriormente, confirmando que provienen de una fuente científica fidedigna, por tal motivo pueden ser verificadas de forma simultánea.

En la tabla 3 se detalla la edad y sexo en quienes prevalece la patología de estudio en este caso Hemofilia, donde se ha constatado lo siguiente:

**Tabla 3 Edad y sexo en pacientes hemofílicos**

<b>AUTORES</b>	<b>EDAD</b>	<b>SEXO</b>
José Ceresetto, et al. <sup>22</sup>	64-78	Masculino

Claudia Susana Silva Fernández, Ana Fernanda Uribe Rodríguez. <sup>23</sup>	19-55	Masculino
Diana Patricia Pérez-Moreno Claudia Liliana. <sup>24</sup>	18-82/edad promedio 39	Masculino Femenino
Fabiana Morosini, et al. <sup>25</sup>	1-16	Masculino
Yadira Valderrama Vargas Adriana Linares Ballesteros. <sup>26</sup>	1-15	Masculino
Alexandra Fuenmayor Castaño, Mauricio Jaramillo Restrepo, Fabio Salinas Durán. <sup>27</sup>	28	Masculino
Tiago Pereira Guedes et al. <sup>30</sup>	22	Masculino
Olga M. Agramonte Llanes, et al. <sup>31</sup>	2-8	Masculino
Verónica Soto et al. <sup>33</sup>	3-54	Masculino

De acuerdo a los datos que se han identificado se determina que la hemofilia en el estudio de Diana Patricia Pérez-Moreno, Claudia Liliana.<sup>24</sup> mencionan que se puede diagnosticar desde edades tempranas, sin embargo, la edad promedio oscila entre los 39 a 60 años de edad, donde las características clínicas son más notorias que en edades tempranas, además el sexo en el que la patología predomina es en el masculino, esto de acuerdo con José Ceresetto, et al.<sup>22</sup>. Sin embargo, existen escasos casos del sexo femenino. Por otra parte, en la investigación de José Ceresetto, et al.<sup>22</sup> manifiesta que las edades de la población oscilan entre las edades de 64-78 y únicamente se estudiaron pacientes del sexo masculino.

Mientras que en la investigación de Claudia Susana Silva Fernández, Ana Fernanda Uribe Rodríguez.<sup>23</sup> las edades de la población de estudio varía entre los 19-55 años de edad, vale recalcar que se estudia en población del sexo masculino, en la investigación de Fabiana Morosini, et al.<sup>25</sup> la población que se estudió varía entre 1 a 16 años de edad con población del sexo masculino, además se describe el estudio de Yadira Valderrama Vargas y Adriana Linares Ballesteros.<sup>26</sup> donde la población de estudio fue de 1 a 15 años de edad del sexo masculino. Además en el estudio de Alexandra Fuenmayor Castaño, Mauricio Jaramillo

Restrepo, Fabio Salinas Durán.<sup>27</sup> se identificaron pacientes de 28 años de edad del sexo masculino, Tiago Pereira Guedes et al.<sup>30</sup> investigaron a pacientes de 22 años de edad del sexo masculino además se menciona la investigación de Olga M. Agramonte Llanes, et al.<sup>31</sup> estudiando a pacientes de 2 a 8 años de edad del sexo masculino, para finalizar se menciona el estudio de Verónica Soto et al.<sup>33</sup> se han estudiado pacientes que van entre los 3 a 54 años de edad del sexo masculino.

A continuación, en la tabla 4 se describen las principales características clínicas en pacientes con hemofilia de acuerdo a los datos recopilados en 8 artículos científicos considerados en la investigación y que aportan con el desarrollo y cumplimiento del objetivo uno.

**Tabla 4 Características clínicas en pacientes con Hemofilia**

<b>CIUDAD /AÑO</b>	<b>AUTOR</b>	<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>
Buenos Aires 2015	José Ceresetto, et al. <sup>21</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equimosis</li> <li>• Hematomas musculares</li> <li>• Hemorragias digestivas, pulmonar</li> <li>• Anemia</li> <li>• Coagulación intravascular</li> </ul>
Bogotá 2016	Claudia Susana Silva Fernández, Ana Fernanda Uribe Rodríguez. <sup>22</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor crónico en articulaciones</li> <li>• Dolor en músculos y tejidos blandos</li> </ul>
Colombia 2021	Ana I. Pacheco-Serrano et al. <sup>23</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artropatía en tobillos</li> <li>• Dolor articular</li> </ul>

<p>Colombia 2017</p>	<p>Diana Patricia Pérez-Moreno  Claudia Liliana.<sup>24</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemartrosis</li> <li>• Sangrado muscular</li> <li>• Sangrado en el sistema nervioso central, orofaringe, tracto gastrointestinal</li> <li>• Dolor en articulaciones (codos rodillas)</li> </ul>
<p>Uruguay 2021</p>	<p>Ana Casuriaga et al.<sup>25</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemartrosis</li> <li>• Hematoma del músculo psoas ilíaco</li> <li>• Sangrado sistema nervioso central</li> <li>• Sangrado gastrointestinal</li> </ul>
<p>Uruguay 2014</p>	<p>Fabiana Morosini, et al.<sup>26</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traumatismo</li> <li>• Sangrado</li> <li>• Hematomas cuello</li> <li>• Hemartrosis codo</li> <li>• Hematoma esplénico</li> <li>• Hematoma de psoas</li> </ul>
<p>Bucaramanga 2018</p>	<p>Yadira Valderrama Vargas  Adriana Linares Ballesteros.<sup>27</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangrado articular</li> <li>• Artropatía</li> </ul>

<p>E.E.U.U 2022</p>	<p>Leen Alblaihed MBBS, MHA Sarah B.</p> <p>Dubbs MD Alex Koyfman MD</p> <p>Brit Long MD.<sup>28</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragia intracraneal</li> <li>• Sangrado retroperitoneal</li> <li>• Hematomas Grandes</li> <li>• Sangrado de tórax, abdomen, pelvis.</li> </ul>
-------------------------	--	---

En la investigación de José Ceresetto, et al.<sup>21</sup> mediante un estudio observacional, descriptivo y transversal, donde se han identificado pacientes con equimosis, hematomas extensos en la piel y tejido celular subcutáneo, anemia y sangrado presentando hemorragia incontrolable en pacientes con historia de coagulopatía, este diagnóstico se asemeja al de Diana Patricia Pérez-Moreno Claudia Liliana.<sup>24</sup> donde se determinó hemartrosis, sangrado muscular, sangrado en el sistema nervioso central, orofaringe, tracto gastrointestinal, dolor en articulaciones (codos rodillas).

En el estudio de Claudia Susana Silva Fernández, Ana Fernanda Uribe Rodríguez.<sup>22</sup> se determinaron las siguientes manifestaciones clínicas de los pacientes con dolor crónico y sin dolor crónico esto en concordancia con la investigación de Ana I. Pacheco-Serrano et al.<sup>23</sup> donde se identificaron Artropatía en tobillos y dolor articular.

En concordancia con Ana Casuriaga et al.<sup>25</sup> donde se identificaron pacientes con hemartrosis, hematoma del músculo psoas ilíaco, sangrado sistema nervioso central, sangrado gastrointestinal. Por otro lado, Fabiana Morosini, et al.<sup>26</sup> determinó que las principales características clínicas que presentan los pacientes son traumatismo, sangrado, hematomas en el cuello, hemartrosis de codo, hematoma esplénico, hematoma de psoas, mientras que Yadira Valderrama Vargas, Adriana Linares Ballesteros.<sup>27</sup> determinaron sangrado articular y artropatía. En otro estudio realizado por Leen Alblaihed MBBS, MHA Sarah B, Dubbs MD Alex Koyfman y MD Brit Long MD.<sup>28</sup> identificaron la prevalencia de hemorragia intracraneal, sangrado retroperitoneal, hematomas Grandes, sangrado de tórax, abdomen, pelvis.

En la tabla 5 que se presenta a continuación se da a conocer los antecedentes genéticos registrados en los artículos científicos.

**Tabla 5 Antecedentes genéticos que registran los pacientes que presentan los diferentes tipos de hemofilia**

<b>AUTOR</b>	<b>CIUDAD/AÑO</b>	<b>POBLACIÓN</b>	<b>ANTECEDENTES GENÉTICOS</b>
José m. Ceresetto et al. <sup>21</sup>	Argentina 2015	501 pacientes	No se registran antecedentes
Carolina Zapata, Alejandra-Ximena Araya. <sup>22</sup>	Chile	15 pacientes	No se registran antecedentes
Verónica Soto et al. <sup>23</sup>	Chile 2019	107 pacientes	No se registran antecedentes
N. Aguirre et al. <sup>24</sup>	Chile 2020	93 adolescentes	No se registran antecedentes
Alexandra Fuenmayor et al. <sup>25</sup>	Colombia 2017	60 pacientes	No se registran antecedentes
Martínez-Sánchez LM et al. <sup>26</sup>	Colombia 2017	32 artículos	No se registran antecedentes
Claudia Susana Silva Fernández et al. <sup>27</sup>	Colombia 2016	27 sujetos	No se registran antecedentes
Breitner Jenny García. <sup>28</sup> Arteaga,	Colombia 2021	60 pacientes	No se registran antecedentes

Ana I. Pacheco-Serrano et al. <sup>29</sup>	Colombia 2022	27 pacientes	No se registran antecedentes
Jaime García-Chávez, Abraham Majluf-Cruz. <sup>30</sup>	Colombia 2013	70 pacientes	No se registran antecedentes
Lina María Martínez-Sánchez et al. <sup>31</sup>	Colombia 2018	32 artículos	No se registran antecedentes
Claudia Patricia Casas et al. <sup>32</sup>	Colombia 2018	5 pacientes	No se registran antecedentes
Diana Patricia Pérez-Moreno, Claudia Liliana. <sup>33</sup>	Colombia 2017	196 pacientes	No se registran antecedentes
Meliza Andrea Cano-Franco et al. <sup>34</sup>	Colombia 2017	80 artículos	Si registran antecedentes
Yadira Valderrama Vargas, Adriana Linares Ballesteros. <sup>35</sup>	Colombia 2018	51 pacientes	Si registran antecedentes
María Helena Solano et al. <sup>36</sup>	Colombia 2015	196 pacientes	No se registran antecedentes
María Fernanda Garcés et al. <sup>37</sup>	Colombia 2017	30 pacientes	No se registran antecedentes
David Lucena et al. <sup>38</sup>	Colombia 2022	45 pacientes	No se registran antecedentes



Fernando Carlos-Rivera et al. <sup>39</sup>	México 2016	180 pacientes	No se registran antecedentes
Luis Del Carpio-Orantes. <sup>40</sup>	México 2019	37 pacientes	No se registran antecedentes
Araceli López-Facundo et al. <sup>41</sup>	México 2019	24 pacientes	No se registran antecedentes
Carla Renata da Silva Pacheco et al. <sup>42</sup>	Brasil 2022	80 pacientes	No se registran antecedentes
Gustavo Giachetto et al. <sup>43</sup>	Uruguay 2021	67 pacientes	Registra antecedentes familiares
Yasser Vega et al. <sup>44</sup>	Uruguay 2022	14 individuos	Presentan antecedentes familiares
Ana Casuriaga et al. <sup>45</sup>	Uruguay 2021	67 pacientes	Presentan antecedentes familiares
Fabiana Morosini et al. <sup>46</sup>	Uruguay 2014	31 pacientes	No se registran antecedentes
Tiago Pereira Guedes et al. <sup>47</sup>	Portugal 2022	131 historias clínicas	Presentan antecedentes de familiares

Dania Eliza De la llata Gómez et al. <sup>48</sup>	Cuba 2021	64 pacientes	Presentan antecedentes familiares
Olga M. Agramonte Llanes et al. <sup>49</sup>	Cuba 2018	34 pacientes	No se registran antecedentes
Dunia Castillo-González et al. <sup>50</sup>	Cuba 2022	188 pacientes	No se registran antecedentes
Leen Ablaihed et al. <sup>51</sup>	EEUU 2022	35 pacientes	No se registran antecedentes
Jorge A. Sánchez-Duque. <sup>52</sup>	Bolivia 2018	51 pacientes	Registran antecedentes
Lidia Del Pilar Vera Báez. <sup>53</sup>	Paraguay 2017	77 pacientes	No se registran antecedentes
Deisy Bordón Álvarez. <sup>54</sup>	Paraguay 2017	10 pacientes	No se registran antecedentes

En la tabla 5 se describen los artículos que se han considerado como muestra de la presente investigación en donde se identificaron que pacientes registraron antecedentes genéticos y de la misma manera que pacientes no lo hicieron, en el estudio de José m. Ceresetto et al.<sup>21</sup> realizado en Argentina con una población de 501 pacientes no se registran antecedentes, al igual que en el estudio de Carolina Zapata, Alejandra-Ximena Araya.<sup>22</sup> desarrollado en Chile con una población de 15 pacientes donde de la misma manera no se registran antecedentes, al igual que la investigación de Verónica Soto et al.<sup>23</sup> en Chile con 107 pacientes donde tampoco se registran antecedentes familiares. Además, se consideró otro estudio de N. Aguirre et al.<sup>24</sup> en Chile con una población de 93 adolescentes donde No se registran antecedentes, así mismo en el estudio de Alexandra Fuenmayor et al.<sup>25</sup> en Colombia con una población de 60 pacientes pues tampoco se registran antecedentes, en la investigación de

Martínez-Sánchez LM et al.<sup>26</sup> en Colombia con una población de 32 artículos en ninguno se registran antecedentes.

Por otra parte en el estudio de Claudia Susana Silva Fernández et al.<sup>27</sup> en Colombia con una población de 27 sujetos, no se registran antecedentes, además se consideró el estudio de Breitner Arteaga, Jenny García.<sup>28</sup> en Colombia con una población de 60 pacientes además no se registran antecedentes, en el estudio de Ana I. Pacheco-Serrano et al.<sup>29</sup> en Colombia con una población de 27 pacientes no se registran antecedentes, en concordancia con el estudio de Jaime García-Chávez, Abraham Majluf-Cruz.<sup>30</sup> en Colombia con una población de 70 pacientes no se registran antecedentes, en otro estudio de Lina María Martínez-Sánchez et al.<sup>31</sup> en Colombia con una población de 32 artículos tampoco se registran antecedentes, esto con un estudio similar realizado por Claudia Patricia Casas et al.<sup>32</sup> en Colombia con una población de 5 pacientes en el que no se registran antecedentes, además concuerda con el estudio de Diana Patricia Pérez-Moreno, Claudia Liliana.<sup>33</sup> en Colombia con una población de 196 pacientes no se registran antecedentes.

Por otra parte en la investigación de Meliza Andrea Cano-Franco et al.<sup>34</sup> en Colombia en el 2017 con una población de 80 artículos Si registran antecedentes, además concuerda con el estudio de Yadira Valderrama Vargas, Adriana Linares Ballesteros.<sup>35</sup> en Colombia con una población de 51 pacientes también registran antecedentes familiares, junto con el estudio de Gustavo Giachetto et al.<sup>42</sup> en Uruguay con una población de 67 pacientes si registra antecedentes familiares, además en el estudio de Yasser Vega et al.<sup>43</sup> en Uruguay, con una población de 14 individuos si presentan antecedentes familiares, esto en concordancia con el estudio de Ana Casuriaga et al.<sup>44</sup> desarrollado en Uruguay con una población de 67 pacientes quienes si registran antecedentes familiares, además está el estudio de Tiago Pereira Guedes et al.<sup>46</sup> en Portugal con una población de 131 historias clínicas donde los pacientes si presentan antecedentes de familiares, en el estudio de Dania Eliza De la Ileta Gómez et al.<sup>47</sup> en Cuba con una población de 64 pacientes si Presentan antecedentes familiares, en concordancia con el estudio de Jorge A. Sánchez-Duque.<sup>51</sup> en Bolivia con una población de 51 pacientes donde también registran antecedentes familiares portadores de hemofilia.

Por otra parte en los demás estudios de María Helena Solano et al.<sup>36</sup> María Fernanda Garcés et al.<sup>37</sup> David Lucena et al.<sup>38</sup> en Colombia con una población de 45 pacientes; Fernando Carlos-Rivera et al.<sup>39</sup> en México con una población de 180 pacientes; Luis Del Carpio-Orantes.<sup>39</sup> en México con una población de 37 pacientes; Araceli López-Facundo et al.<sup>40</sup> en México; Carla Renata da Silva Pacheco et al.<sup>41</sup>; Fabiana Morosini et al.<sup>45</sup>; Olga M. Agramonte Llanes et al.<sup>48</sup>; Dunia Castillo-González et al.<sup>49</sup> en Cuba; Leen Alblaihed et al.<sup>50</sup> Lidia Del Pilar Vera Báez.<sup>52</sup>; Deisy Bordón Álvarez.<sup>53</sup> en Paraguay con una población de 10 paciente no se registran antecedentes familiares.

En la tabla 6 se determinan los antecedentes genéticos de los pacientes que presentan diferentes tipos de hemofilia analizados en los artículos científicos.

**Tabla 6 Antecedentes genéticos y otras patologías asociadas a los pacientes que presentan los diferentes tipos de hemofilia**

<b>CIUDAD/AÑO</b>	<b>AUTOR</b>	<b>POBLACIÓN</b>	<b>OTRAS PATOLOGÍAS</b>
<b>Colombia 2017</b>	Alexandra Fuenmayor Castaño, Mauricio Jaramillo Restrepo, Fabio Salinas Durán. <sup>29</sup>	60 pacientes	Sobrepeso Obesidad Tabaquismo Hepatitis C VIH
<b>Francia 2012</b>	Tiago Pereira Guedes et al. <sup>30</sup>	131 pacientes	Hepatitis C Hepatitis B Cirrosis
<b>Cuba 2018</b>	Olga M. Agramonte Llanes, et al. <sup>31</sup>	34 pacientes	Hepatitis C
<b>Colombia 2021</b>	José A. Páramo. <sup>32</sup>	188 pacientes	Hepatitis C VIH
<b>Chile 2019</b>	Verónica Soto et al. <sup>33</sup>	107 pacientes	Articulación diana Sinovitis crónica VHC

En la tabla 6 se determinan los antecedentes genéticos de los pacientes que presentan diferentes tipos de hemofilia analizados en 5 artículos científicos, donde se identifica que a la vez como intervienen con otro tipo de enfermedades y los factores que intervienen en el desarrollo de la patología, en el estudio de Alexandra Fuenmayor Castaño, Mauricio Jaramillo Restrepo, Fabio Salinas Durán.<sup>29</sup> entre los principales hallazgos se determinan pacientes con enfermedades de origen genético Sobrepeso, Obesidad, Tabaquismo, Hepatitis C y VIH, sin embargo no registran antecedentes genéticos.

En concordancia con otro estudio de Tiago Pereira Guedes et al.<sup>30</sup> con pacientes en quienes se han identificado Hepatitis C, Hepatitis B, Cirrosis, y tampoco registran datos de pacientes con antecedentes genéticos.

En otro estudio de Olga M. Agramonte Llanes, et al.<sup>31</sup> se identifican presencia de Hepatitis C, a la vez mencionan que los pacientes tienen antecedentes genéticos, sin embargo, no se describen a los familiares. Además, en otra investigación de José A. Páramo.<sup>32</sup> se identificaron pacientes con Hepatitis C y VIH, más no mencionan antecedentes genéticos en los pacientes hemofílicos.

En otro estudio de Verónica Soto et al.<sup>33</sup> se identificaron pacientes con Articulación diana, Sinovitis crónica y VHC, a la vez se registran antecedentes de abuelos, padres y tíos con hemofilia.

A continuación, se detalla la tabla 7 que corresponde a la resolución del tercer objetivo donde se identifican las pruebas de coagulación y determinación de factores e inhibidores que se han aplicado en la población de estudio revisada en la bibliografía descrita:

**Tabla 7 Pruebas de coagulación que ayudan al diagnóstico de los diferentes tipos de hemofilia.**

CIUDAD/AÑO	AUTOR	PRUEBAS APLICADAS	
		DETERMINACION DE FACTORES / INHIBIDORES	PRUEBAS MOLECULARES
Chile 2020	N. Aguirre et al. <sup>34</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TP</li> <li>• TTPa</li> <li>• CBC</li> <li>• Incluye FVIII</li> </ul>	No registra

México 2019	Luis Del Carpio-Orantes. <sup>35</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TP (B2 glicoproteína IgA)</li> <li>• TTP (Anticardiolipinas IgM)</li> <li>• Factores de coagulación IX, XI Y XII</li> <li>• VIH</li> </ul>	PCR
Uruguay 2020	Yasser Vega et al. <sup>36</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TP</li> <li>• TTPa</li> </ul>	<i>Inverse shifting</i> -PCR (IS-PCR)
Colombia 2018	Lina María Martínez-Sánchez et al. <sup>37</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TP</li> <li>• TTPa</li> </ul>	No registra
Medellín 2017	Meliza Andrea Cano-Franco, Gustavo Eduardo Ortiz-Orrego, Sandra Elizabeth González-Ariza. <sup>38</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento plaquetario,</li> <li>• Retracción del coágulo,</li> <li>• Tiempo de trombina (PT),</li> <li>• Actividad del factor VIII,</li> <li>• Actividad del factor IX,</li> <li>• Ensayos de fibrinógeno,</li> <li>• Pruebas de inhibidores.</li> </ul>	No registra
Colombia 2016	María Fernanda Garcés et al. <sup>39</sup>	No registra	PCR de larga distancia

Itaugua 2017	Lidia Del Pilar Vera Báez  Deisy Bordón Álvarez. <sup>40</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TP</li> <li>• TTPa</li> </ul>	No registra
Colombia 2018	José Ceresetto, et al. <sup>22</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TP</li> <li>• TTPa</li> </ul>	No registra
Medellín 2017	Claudia Susana Silva Fernández, Ana Fernanda Uribe Rodríguez. <sup>23</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TP</li> <li>• TTPa</li> </ul>	No registra
Colombia 2016	Diana Patricia Pérez-Moreno  Claudia Liliana. <sup>24</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TP</li> <li>• TTPa</li> </ul>	No registra

En la tabla 7 se describen las diferentes pruebas de coagulación que contribuyen con el diagnóstico de los diferentes tipos de hemofilia A, B o C, en el estudio de N. Aguirre et al.<sup>34</sup> tipo descriptivo y transversal con una población de 93 pacientes que presentan síntomas y considerando los antecedentes familiares se han realizado pruebas de coagulación que incluyen el tiempo parcial de tromboplastina ( TTPa), el tiempo de protrombina (TP) y el hemograma completo se realizaron en la primera visita, además se solicitó el estudio de EvW que incluye FVIII coagulante, FvW Antigénico, Co factor ristocetina, prueba de unión a colágeno y evaluación de la función plaquetaria con la prueba de agregación plaquetaria.

Mientras que en el estudio de Luis Del Carpio-Orantes.<sup>35</sup> se estableció que la deficiencia de factores de coagulación IX, XI, XII, se menciona que en términos bioquímicos destacó leucopenia, linfopenia y prolongación del TTP, además se trabajó con la prueba molecular PCR. Esta investigación concuerda con la de Yasser Vega et al.<sup>36</sup> donde se realizaron pruebas como TP y TTPa, y además se incluyó el estudio con *Inverse shifting*-PCR (IS-PCR). En el estudio de Lina María Martínez-Sánchez et al.<sup>37</sup> se realizaron únicamente las pruebas de TP y TTPa.

Mientras que en el estudio de Meliza Andrea Cano-Franco, Gustavo Eduardo Ortiz-Orrego, Sandra Elizabeth González- Ariza.<sup>38</sup> realizaron pruebas de recuento plaquetario, retracción

del coagulo, Tiempo de trombina (PT), Actividad del factor VIII, Actividad del factor IX, Ensayos de fibrinógeno, Pruebas de inhibidores. Sin embargo, en el estudio de María Fernanda Garcés et al.<sup>39</sup> únicamente se PCR de larga distancia.

## **Discusión**

Después de realizar una exhaustiva búsqueda para la recopilación de información concerniente a la hemofilia se ha identificado que existen tres tipos de hemofilia: Las más frecuentes debido al déficit de los factores son la hemofilia A (déficit de factor VIII) y la hemofilia B (déficit de factor IX)<sup>3</sup>. La hemofilia A o clásica, se define como una deficiencia de la actividad pro coagulante del factor VIII, se caracteriza por una deficiencia de la actividad coagulante del factor VIII (factor VIIIc) en el plasma, siendo normal el factor von Willebrand (vWF) La hemofilia B o enfermedad de Christmas es el déficit congénito de factor IX o deficiencia del Componente de la tromboplastina plasmática (CTP)<sup>6</sup>. La hemofilia C o deficiencia del Antecedente de la tromboplastina plasmática (ATP, factor XI) constituye una diátesis hemorrágica de gravedad leve a moderada<sup>10</sup>.

De acuerdo con los análisis se puede mencionar que las formas principales de hemofilia son las siguientes: Según Pereira la hemofilia A causada por un déficit del factor VIII de coagulación; aproximadamente el 85% de pacientes hemofílicos padece el tipo A de esta enfermedad<sup>30</sup>. Por otra parte, López menciona que la hemofilia B: causada por una deficiencia del factor IX. Las hemofilias se clasifican clínicamente por su severidad de acuerdo con la cantidad de factor VIII o IX que el paciente puede producir<sup>34</sup>. Una unidad de un factor de la coagulación es la cantidad de éste que se encuentra en un mililitro de plasma La hemofilia severa es aquella en la que el paciente produce menos del 1% del factor; la hemofilia moderada, es en la que el paciente produce del 1-5% del factor y en la hemofilia leve los pacientes producen más del 5% (6-40% de la normalidad) del factor López et al.<sup>25</sup>.

Entre los principales hallazgos identificados en la revisión bibliográfica también la autora Diana Patricia Pérez-Moreno Claudia Liliana.<sup>24</sup> menciona que la hemartrosis, sangrado muscular, sangrado en el sistema nervioso central, orofaringe, tracto gastrointestinal, dolor en articulaciones (codos rodillas) son las principales características clínicas que los pacientes con hemofilia manifiestan, estudio que concuerda con el de Claudia Susana Silva Fernández, Ana Fernanda Uribe Rodríguez.<sup>22</sup> donde se determinaron las siguientes manifestaciones clínicas de los pacientes con dolor crónico y sin dolor crónico esto en concordancia con la investigación de Ana I. Pacheco-Serrano et al.<sup>23</sup> donde se identificaron Artropatía en tobillos y dolor articular, en síntesis se puede manifestar que las hemorragias constituyen el cuadro principal con una población del 24% en presentar esta característica clínica.

Por otra parte, se menciona que, en el estudio de Alexandra Fuenmayor Castaño, Mauricio Jaramillo Restrepo, Fabio Salinas Durán.<sup>29</sup> con relación a las patologías asociadas a la enfermedad y la identificación de antecedentes genéticos en los pacientes de estudio de cada



revisión bibliográfica analizada se determinan pacientes que han desarrollado enfermedades como Sobrepeso, Obesidad, Tabaquismo, Hepatitis C y VIH, sin embargo, no registran antecedentes genéticos. Mientras que en investigaciones similares como la de José A. Páramo.<sup>32</sup> se identificaron pacientes con Hepatitis C y VIH, más no mencionan antecedentes genéticos en los pacientes hemofílicos. En otro estudio de Verónica Soto et al.<sup>33</sup> se identificaron pacientes con Articulación diana, Sinovitis crónica y VHC, a la vez se registran antecedentes de abuelos, padres y tíos con hemofilia. Adicional a ello se realizó un análisis entre las principales patologías asociadas a la enfermedad y se determinó una población del 45% que ha desarrollado Hepatitis C.

Entre las principales pruebas hematológicas de detección de la coagulación de factores se identifica que se deben realizar exámenes de TP y TTPa, junto con Hemograma completo.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

- La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario que ocasiona que la sangre no se coagule de forma adecuada, en la revisión bibliográfica elaborada se determinaron las siguientes manifestaciones clínicas: hemorragias en un 24%, estas pueden ser espontáneas o posterior a una lesión u operación como: dolor e hinchazón en articulaciones en un 12%, moretones grandes y profundos en un 16%, sangrado después de inyecciones, entre otros.
- Con relación a los antecedentes genéticos de los pacientes que se han identificado en los artículos de estudio se determinan que son causadas por una mutación o cambio en uno de los genes que producen las proteínas del factor de coagulación, haciendo que las mismas no funcionen correctamente o que no se encuentren, entre las principales se encuentran: grandes deleciones, mutaciones en el sitio de empalme y presencia de codones de terminación temprana, mutaciones con sentido erróneo y sin sentido. Un porcentaje del 80 % no registran antecedentes genéticos de la patología mientras que el 20% registra antecedentes hasta la tercera y cuarta generación.
- En los artículos científicos estudiados se han identificado varias pruebas de detección de la patología, entre las principales se encuentran Hemograma completo (CBC), HEMOGRAMA COMPLETO (CBC) que verifica la cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas que hay en la sangre, la prueba del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) que mide la capacidad de coagulación de factores VIII, IX, XI, XII, la prueba del tiempo de protrombina (PT) que mide la capacidad de coagulación de factores I, II, V, VII, X, la prueba de fibrinógeno que mide la capacidad para formar coágulos de sangre.

## BIBLIOGRAFÍA

1. M J, Duboscq C, Fondevilla C, Tezanos M. Hemofilia Adquirida (Inhibidor adquirido del factor VIII). *SciELO*. 2015; 75(4).
2. Martinez L. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*. 2018; 36(2).
3. Silva C, Uribe A. Comparación de la conducta de enfermedad en pacientes colombianos con hemofilia A, en una muestra con dolor crónico y sin dolor crónico. *Nova*. 2016; 14(26).
4. Rivera C, Gasca R, Cruz M, García J. Impacto Económico de la Hemofilia tipo A y B en México. *Imbiomed*. 2016; 152(1).
5. Arteaga B, García J. Calidad de vida en adultos con hemofilia afiliados a un programa de salud en Medellín, Colombia. *IATREIA*. 2021; 3(3).
6. Pacheco A, Lucena D, Moral J. Rehabilitación física en pacientes con artropatía hemofílica: revisión sistemática y metaanálisis sobre dolor. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2021; 28(2).
7. Kessler C, Mariani G. Clinical manifestations and therapy of the hemophilias. Collman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, editorS Philadelphia: Lippincott Will; 2006.
8. Castillo D. Hemofilia II. Aspectos moleculares y de genética poblacional. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2017; 2(28).
9. Castillo D. Hemofilia II. Aspectos moleculares y de genética poblacional. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2016; 2(28): p. 9-11.
10. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia en Adultos. México. Secretaría de Salud. 2016.
11. García J, Majluf C. Hemofilia. *Gac Med Mex*. 2013.
12. Srivastava A, Brewer K, Mauser E, Kitchen S. Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. 2013.
13. Gitschier J, Wood W, Goralka T, Wion K. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature*. 2014;; p. 30.
14. Choo K, Gould K, Rees D, Brownlee G. Molecular cloning of the gene for human antu-hemophilic. Factor IX. *Nature*. 2015.
15. Saiki K, Scharf S, Faloona F, Mullis K. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*. 2015;; p. 4-13.
16. Kliegman R, Stanton B, Geme J, Schor N. Tratado de pediatría Philadelphia. Elsevier. 2016.
17. Meschengieser S. Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y Hemofilia adquirida en nuestro país. *Hematología*. 2015;; p. 19,25,31.
18. Argüelles R, Delgado R. Fundamentos de hematología. Quinta edición ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.

19. Mohnle P, Pekrul I, Spannagl M, Sturm A. Emicizumab in the Treatment of Acquired Haemophilia: A Case Report. *Transfusion Medicine And Hemotherapy*. 2019; 2(46).
20. Mendoza S, Loayza N, Trujillo M, Herrera C. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). *Anales De La Facultad De Medicina*. 2018; 1(79): p. 83-93.
21. Porras A, Ugalde D. Immuntolerance induction in a pediatric hemophilic patient in Costa Rica. *Scielo*. 2019.
22. Solano M. Profilaxis con CCPa en pacientes con hemofilia A con inhibidores de alta respuesta. *SciELO Acta Médica Colombia*. 2015 Diciembre; 40(4).
23. Sánchez J. Clinical and epidemiological characteristics of patients with Haemophilia from coffee region, Colombia. *Revista Científica Ciencia Médica*. 2017; 20(2).
24. Vera L, Bordón D. Diagnóstico laboratorial de coagulopatías hemorrágicas en pacientes del Hospital Nacional de Itauguá. *Revista del Nacional Itauguá*. 2017 Diciembre; 9(2).
25. López A, Rodríguez C, Romero Y, Gay J, Prada D. Impacto económico de los inhibidores en hemofilia tipo A pediátrica. *Gaceta médica de México*. 2019 Julio; 155(4).
26. Soto V, Cortez D, González M. Efectividad de inducción de tolerancia inmune en niños con hemofilia A y aloanticuerpos neutralizantes. *Revista Chilena de pediatría*. 2020 Abril; 91(2).
27. Alblaihed L, Dubbs S, Koyfman A, Long B. Enfermedades de alto riesgo y baja prevalencia: emergencias de hemofilia. *Elsevier*. 2022 Junio; 56.
28. Garcés M, Linares A, Sarmiento I, Caminos J. Estudio molecular de la inversión de los intrones 1 y 22 del factor VIII de la coagulación en niños con hemofilia A severa utilizando técnica de PCR de larga distancia. *Revista de la Facultad de medicina*. 2017; 65(2).
29. Valderrama Y, Linares A. Características de los sangrados en niños con hemofilia en un centro de referencia en Colombia. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*. 2018 Enero; 50(1).
30. Pereira T, Garrido M, Kuttner R. Seguimiento a largo plazo de una cohorte portuguesa de un solo centro de personas con hemofilia e infección por el virus de la hepatitis C. *PubMed*. 2021 febrero; 28(2).
31. Pàramo J. Tratamiento de la hemofilia: de la terapiasustitutiva a la terapia génica. *Elsevier*. 2021 diciembre; 157(12).
32. Casas C, Sossa C, Linares A, Omaña O, Peña M, Solano M. Sequential therapy: an option in hemophilic patients who do not respond to monotherapy management with bridging agents, observational study of GrHeCol (Grupo Hemofilia Colombia). *La Treja*. 2018 abril; 31(2).
33. López S. Pruebas de coagulación. *SciELO*. 2016 julio; 37(4).
34. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with hemophilia. *Clin Pharmacokinet*. 2001 Jan; 40(11):815–32.
35. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. 2012.

36. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in hemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol.* 2000 Sep; 110(3):715–20.
37. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, Ravid B, Gorina E, Regan L, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe hemophilia. *Hemophilia.* 2009 May; 15(3):676–85.
38. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood.* 1997 Oct; 90(7):2515–21.
39. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, and Lorenz C, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years' experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia.* 2005 Sep; 11(5):504–9.
40. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood.* 2005 Apr; 105(8):3382.
41. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia.* 2012 Jan; 18(1):25–33.
42. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia.* 2008 Jan; 14 Suppl 1:15–20.
41. Leissingner C, Becton D, Cornell C, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia.* 2001 May; 7(3):258–66.
43. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005 Jun; 27(6):330–2.
44. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol.* 1989 Jul; 31(3):199–202.
45. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol.* 1992 Sep; 82(1):87–93.
46. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med.* 1998 Jul; 339(4):245–53.
46. Khair K, Baker K, Mathias M, Burgess C, Liesner R. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia.* 2007 Sep; 13(5):548–51.
47. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med.* 1991 Apr; 114(7):563–8.
48. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, Toso A, Santagostino E, Mannucci PM, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009 Nov; 7(11):1824–31.
49. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010 Oct; 21(7):615–9.

50. Hvas A-M, Sørensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sørensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2007 Dec; 5(12):2408–14.

# ANEXOS

**(Anexo 1) Matriz de base de datos**

<b>Nº</b>	<b>Año</b>	<b>Base De Datos</b>	<b>Autores</b>	<b>Título En Español</b>	<b>Título En Ingles O Portugués</b>
1	2015	Scielo	José M. Ceresetto, Cristina Duboscq, Carlos Fondevila, Miguel Tezanos Pinto	Hemofilia Adquirida (Inhibidor Adquirido Del Factor VIII)	Acquired Hemophilia (Acquired Factor Viii Inhibitor)
2	2020	Scielo	N. Aguirre, Et Al.	Trastornos Hereditarios De La Coagulación En Adolescentes Con Sangrado Menstrual Excesivo, ¿Debemos Evaluar La Vía Fibrinolítica?	Inherited Bleeding Disorders in Adolescents with Excessive Menstrual Bleeding. Should We Evaluate The Fibrinolytic Pathway?
3	2017	Scopus	Alexandra Fuenmayor Castaño, Mauricio Jaramillo Restrepo, Fabio Salinas Durán	Calidad De Vida En Una Población Con Hemofilia: Estudio De Corte Transversal En Un Centro De Tratamiento De Hemofiliacalidad De Vida En Una Población Con Hemofilia: Un Estudio Transversal De Un Solo Centro De Tratamiento De Hemofilia	Quality Of Life in A Population with Haemophilia: A Cross-Sectional Study from A Single Haemophilia Treatment Centre
4	2018	Scielo	Martínez-Sánchez Lm Et Al.	Hemofilia: Abordaje Diagnóstico Y Terapéutico. Revision Bibliografica	Hemophilia: Diagnostic and Therapeutic Approach. A Literature Review
5	2016	Scielo	Claudia Susana Silva Fernández, Ana Fernanda Uribe Rodríguez	Comparación De La Conducta De Enfermedad En Pacientes Colombianos Con Hemofilia A, En Una Muestra Con Dolor Cronico Y Sin Dolor Cronico	Comparison Of Disease Behavior in Colombian Patients with Hemophilia A, In A Sample Compared with Chronic Pain and Without Chronic Pain



6	2016	Pubmed	Fernando Carlos-Rivera, Ricardo Gasca-Pineda, Abraham Majluf-Cruz Y Jaime García-Chávez	Impacto Económico De La Hemofilia Tipo A Y B En México	Economic Impact of Hemophilia Type A And B In Mexico
7	2022	Scielo	Carla Renata Da Silva Et Al.	Infusión Intravenosa Domiciliaria: Tecnologías Educativas Para El Cuidado De Personas Con Hemofilia	Infusão Endovenosa Domiciliar: Tecnologias Educativas Para O Cuidado À Pessoa Com Hemofilia
8	2021	Scielo	Breitner Arteaga-Rubiano, Jenny García-Valencia	Calidad De Vida En Adultos Con Hemofilia Afiliados A Un Programa De Salud En Medellín, Colombia	Quality Of Life Related With Health In Adults With Hemophilia From A Health Program In Medellín, Colombia
9	2019	Researchgate	Luis Del Carpio-Orantes	Deficiencia De Factores De La Coagulación Ix, Xi, Xii Y Lupus Eritematoso Sistémico	Deficiency Of Coagulation Factors Ix, Xi, Xii And Systemic Lupus Erythematosus.
10	2021	Scielo	Felipe Gustavo Giachetto Et Al.	Características Epidemiológicas Y Clínicas De Los Menores De 18 Años Con Hemofilia Asistidos En El Centro Hospitalario Pereira Rossell. 2016 - 2018	Epidemiologic And Clinical Characteristics of Hemophilic Patients of Under 18 Years of Age Assisted at The Pereira Rossell Hospital Center. 2016-2018
11	2022	Scielo	Ana I. Pacheco-Serrano David Lucena-Anton José A. Moral-Muñoz	Rehabilitación Física En Pacientes Con Artropatía Hemofílica: Revisión Sistemática Y Metaanálisis Sobre Dolor	Physical Rehabilitation in Haemophilic Arthropathy: Systematic Review and Pain- Related Meta-Analysis
12	2022	Scielo	Tiago Pereira Guedes Et Al.	Hepatitis C En Personas Con Hemofilia: Seguimiento A Largo Plazo	Hepatite C Em Pessoas Com Hemofilia: Follow-Up De Longa Data De Uma Coorte Unicêntrica Portuguesa

				De Una Cohorte Unicéntrica Portuguesa	
13	2021	Scielo	Carolina Zapata, Alejandra-Ximena Araya	Necesidades Educativas De Padres De Niños Hemofílicos: Una Aproximación Hacia El Cuidado Integral	Educational Needs of Parents of Hemophilic Children: An Approach to Comprehensive Care
14	2021	Scielo	Dania Eliza De La Llata Gómez Et Al.	Concepciones Culturales De Hemofilia En Padres Que Son Miembros De Una Asociación Civil En México	Cultural Conceptions on Hemophilia In Parents Who Are Members Of A Civil Association In Mexico
15	2022	Scielo	Yasser Vega Et Al.	Inversión De Los Intrones 1 Y 22 Del F8 En Pacientes Con Hemofilia A Severa Y Portadoras Del Noreste De Uruguay	Inversão Dos Introns 1 E 22 Do F8 Em Pacientes Com Hemofilia A Severa E Portadoras Do Nordeste De Uruguai
16	2018	Revista Cubana De Hematología, Inmunología Y Hemoterapia	Olga M. Agramonte Llanes Et Al.	Genotipos Del Virus De La Hepatitis C En Pacientes Hemofílicos	Genotypes Of Hepatitis C Virus in Hemophilic Patients
17	2013	Pubmed	Jaime García-Chávez Abraham Majluf-Cruz	Hemofilia Adquirida	Acquired Hemophilia
18	2014	Medline	Dra. Dunia Castillo-González Et Al	Prevalencia De La Hemofilia En Seis Provincias Cubanas	Prevalence Of Hemophilia In Six Cuban Provinces

19	2018	Scielo	Lina María Martínez-Sánchez Et Al.	Hemofilia: Abordaje Diagnóstico Y Terapéutico. Revisión Bibliográfica	Hemophilia: Diagnostic And Therapeutic Approach
20	2018	La Treja	Claudia Patricia Casas Et Al.	Terapia Secuencial: Una Opción En El Paciente Hemofílico Que No Responde Al Manejo Con Monoterapia Con Agentes Puente, Estudio Observacional Del Grhecol (Grupo Hemofilia Colombia)	Sequential Therapy: An Option in Hemophiliac Patients Who Do Not Respond to Monotherapy Management With Bridging Agents, Observational Study Of Grhecol (Grupo Hemofilia Colombia)
21	2017	Scopus	Diana Patricia Pérez-Moreno, Claudia Liliana	Dolor En Pacientes Con Hemofilia: Evaluación Y Manejo En Un Hospital De Cuarto Nivel. Serie De Casos	Pain In Hemophilia Patients: Assessment and Management in A Fourth Level Hospital. Case Series
22	2017	Scielo	Meliza Andrea Cano-Franco Et Al.	Cuidado Odontológico De Pacientes Con Trastornos Hereditarios De La Coagulación	Dental Care of Patients with Hereditary Bleeding Disorders
23	2017	Scopus	Alexandra Fuenmayor Castañoa Mauricio Jaramillo Restrepob Fabio Salinas Durán	Calidad De Vida En Una Población Con Hemofilia: Estudio De Corte Transversal En Un Centro De Tratamiento De Hemofilia	Quality Of Life in A Population with Haemophilia: A Cross-Sectional Study from A Single Haemophilia Treatment Centre
24	2021	Scopus	Ana I. Pacheco-Serrano A, David Lucena-Antona, E José A. Moral-Munoz	Rehabilitación Física En Pacientes Con Artropatía Hemofílica: Revisión Sistemática Y Metaanálisis Sobre Dolor	Physical Rehabilitation in Haemophilic Arthropathy: Systematic Review and Pain-Related Meta-Analysis
25	2021	Pubmed	Ana Casuriaga Et Al.	Características Epidemiológicas Y Clínicas De Los Menores De 18 Años	Epidemiologic And Clinical Characteristics Of Hemophilic Patients Of Under 18 Years

				Con Hemofilia Asistidos En El Centro Hospitalario Pereira Rossell. 2016 - 2018	Of Age Assisted At The Pereira Rossell Hospital Center. 2016-2018
26	2014	Researchgate	Fabiana Morosini Et Al.	Hemoflias: Análisis De Consultas En El Departamento De Emergencia Pediátrica Del Centro Hospitalario Pereira Rossell	Hemophilia: Analysis of Consultations in The Pediatric Emergency Department of The Pereira Rossell Hospital Center
27	2019	Scielo	Verónica Soto Et Al.	Sinoviortesis Con Radioisótopos En Hemofilia: Experiencia De Un Centro En Chile	Synoviorthesis With Radioisotopes in Hemophilia: Experience of A Center in Chile
28	2018	Scielo	Yadira Valderrama Vargas, Adriana Linares Ballesteros	Características De Los Sangrados En Niños Con Hemofilia En Un Centro De Referencia En Colombia	Characteristics Of Bleeding in Children with Hemophilia in A Reference Center in Colombia
29	2017	Redalyc	María Fernanda Garcés Et Al.	Estudio Molecular De La Inversión De Los Intrones 1 Y 22 Del Factor Viii De La Coagulación En Niños Con Hemofilia A Severa Utilizando Técnica De Pcr De Larga Distancia	Estudio Molecular De La Inversión De Los Intrones 1 Y 22 Del Factor Viii De La Coagulación En Niños Con Hemofilia A Severa Utilizando Técnica De Pcr De Larga Distancia
30	2022	Scopus	Leen Alblaihed Mbbs Et Al.	Enfermedades De Alto Riesgo Y Baja Prevalencia: Emergencias De Hemofilia	High Risk And Low Prevalence Diseases: Hemophilia Emergencies
31	2020	Scielo	Verónica Soto A. Daniela Cortez S. Macarena González S.	Efectividad De Inducción De Tolerancia Inmune En Niños Con Hemofilia A Y Aloanticuerpos Neutralizantes	Effectiveness Of Immune Tolerance Induction in Children with Hemophilia A And Neutralizing Alloantibody

32	2019	Scielo	Araceli López Et Al.	Impacto Económico De Los Inhibidores En Hemofilia Tipo A Pediátrica	Economic Impact of Inhibitors in Pediatric Type A Hemophilia
33	2017	Scielo	Lidia Del Pilar Vera Báez, Deisy Bordón Álvarez	Diagnóstico Laboratorial De Coagulopatías Hemorrágicas En Pacientes Del Hospital Nacional De Itauguá	Laboratory Diagnosis of Hemorrhagic Coagulopathies in Patients at Hospital Nacional De Itauguá
34	2017	Scielo	Jorge A. Sánchez-Duque	Características Clínicas Y Epidemiológicas De Pacientes Con Hemofilia Del Eje Cafetero, Colombia.	Clinical And Epidemiological Characteristics of Patients with Hemophilia from The Coffee Region, Colombia.
35	2015	Scielo	Dra. María Helena Solano Et Al.	Profilaxis Con Ccpa En Pacientes Con Hemofilia A Con Inhibidores De Alta Respuesta Una Estrategia Alternativa Al Estándar De Tratamiento	Prophylaxis With Ccpa in Patients with Hemophilia A With High Response Inhibitors An Alternative Strategy to The Standard of Treatment

(Anexo 2) Grafico de prevalencia de características clínicas

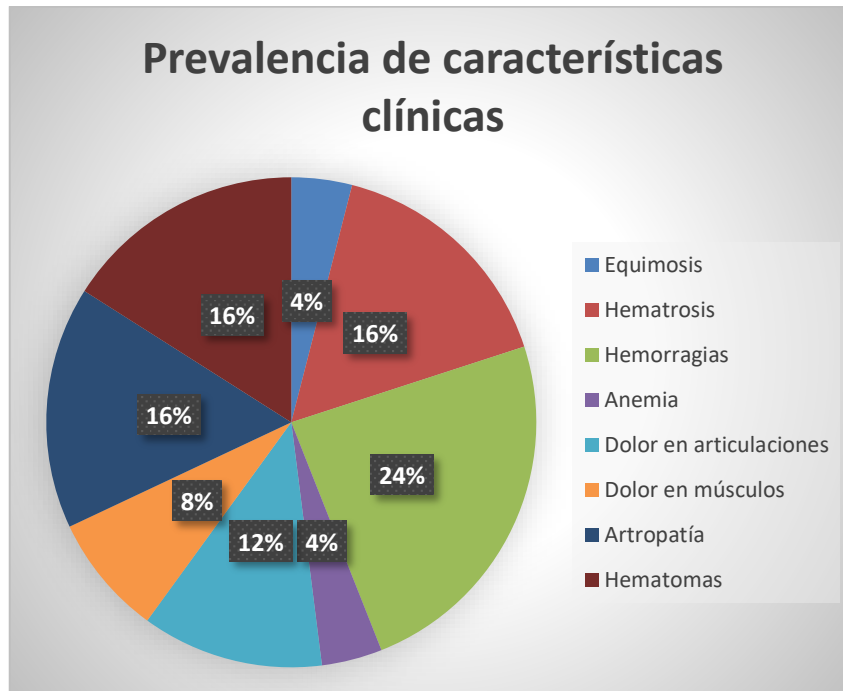


Gráfico 1. Prevalencia de características clínicas

(Anexo 3) Factores de Coagulación

# Hemofilia

Conocemos tu sangre. ¿En qué contextos +?]

#### HEMOFILIA ES...

Una **enfermedad hereditaria**. Se caracteriza por un **defecto de la coagulación de la sangre**, debido a la falta de uno de los factores que intervienen en ella. Se manifiesta por una **persistencia de las hemorragias**.

#### TIPOS E INCIDENCIA

**Hemofilia A**

1 CASO CADA 5.000 VARONES

**Hemofilia B**

1 CASO CADA 30.000 VARONES

Deficiencia del factor VIII de coagulación      Deficiencia del factor IX de coagulación

#### CÓMO SE TRANSMITE

#### PREVALENCIA

Se estima que la hemofilia **AFECTA A 3.000 PACIENTES EN ESPAÑA**. Se incluyen todos los grados de la enfermedad y subtipos.

#### SÍNTOMAS MÁS FRECUENTES

Hemartrosis.  
**Sangrado prolongado espontáneo.**

#### DIAGNÓSTICO

Muestra de **sangre**. Medición del grado de actividad del factor de **coagulación**.

#### TRATAMIENTO

**Óptimo:** reposición del factor de coagulación deficiente.  
**Precoz:** ayuda a disminuir el dolor y el daño de las articulaciones, músculos y órganos.

#### CALIDAD DE VIDA

Igual que la de cualquier otra persona, si se realiza un adecuado manejo de la enfermedad.

#### PRECAUCIONES ANTE UNA OPERACIÓN QUIRÚRGICA

Planificar la intervención. Coordinación con el hematólogo que trata al paciente hemofílico. Administración del factor deficiente en el preoperatorio.

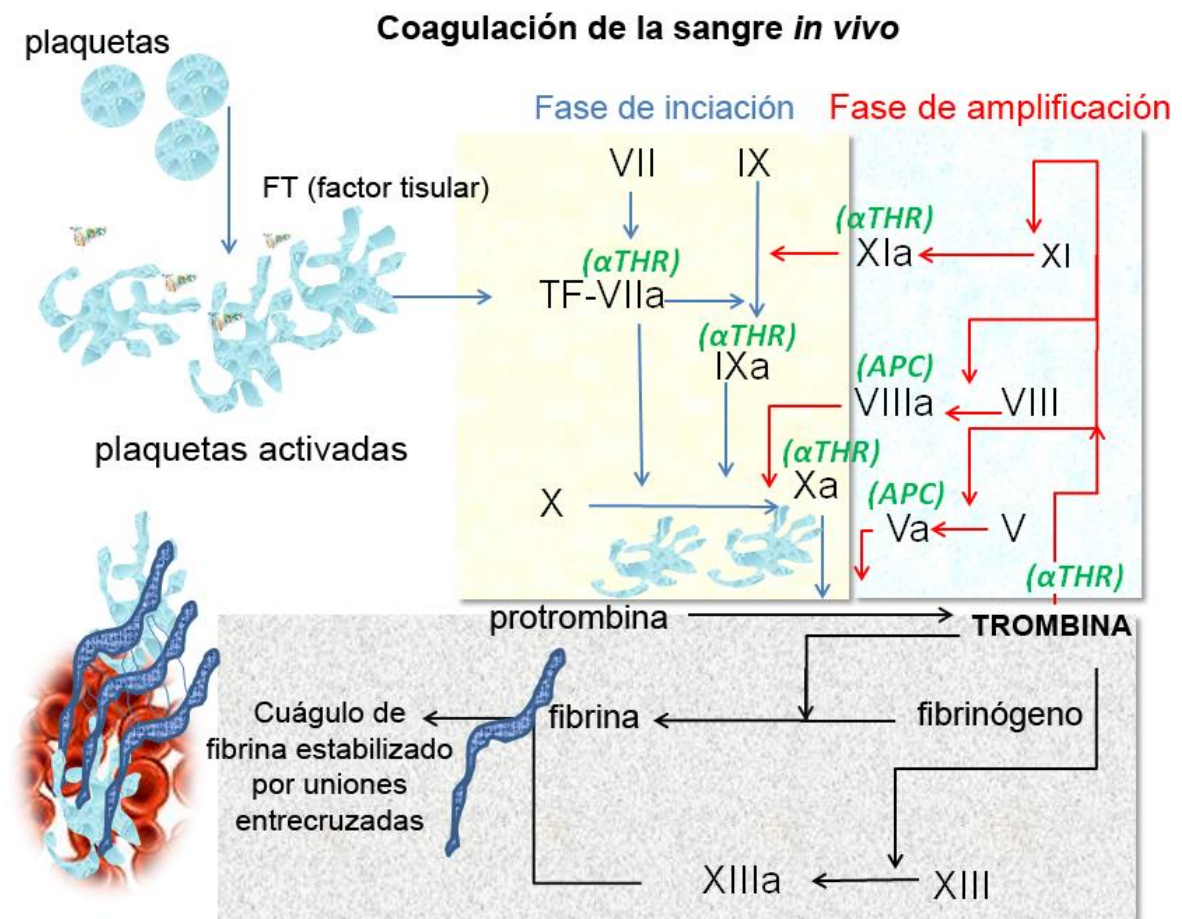
Fuente: <https://statics-cuidateplus.marca.com/cms/images/hemofilia2.jpg>

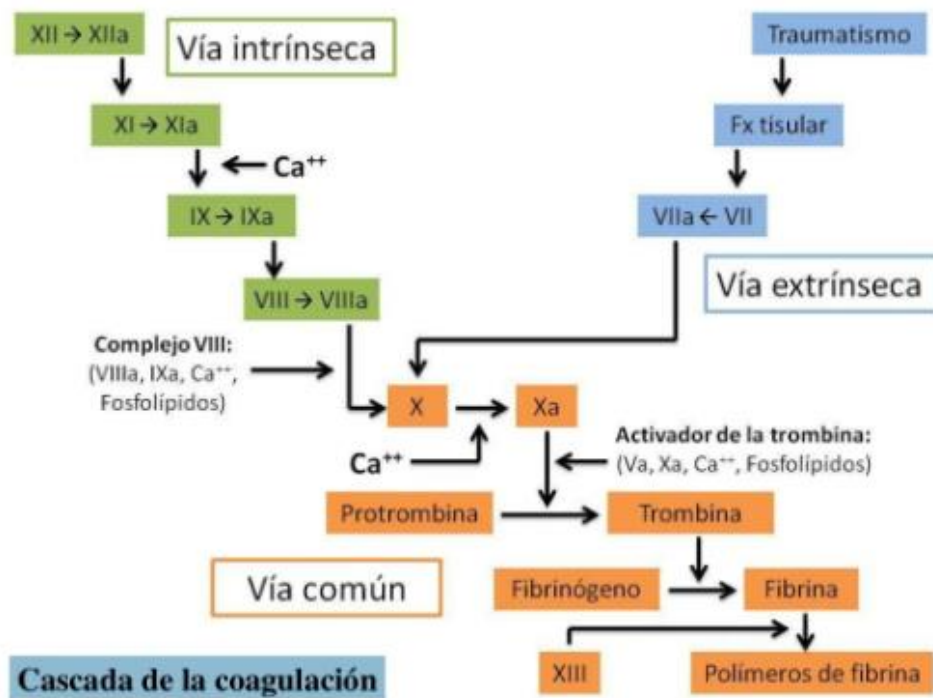
(Anexo 4) Factores de Coagulación



Fuente: <http://www.hemofiliagalicia.com/wp-content/uploads/2014/03/factorescoagula.jpg>

(Anexo 5) Cascada de la coagulación





**Fuente:** <https://es.slideshare.net/JuanLeoRM/cascada-de-coagulacin-75032884>





# Factor XI

## Deficient Plasma

Para la determinación coagulométrica en una etapa del factor XI

### SIGNIFICACION CLINICA

El factor XI (FXI) es una serino-proteasa de síntesis hepática que circula en plasma unido al quinínogeno de alto peso molecular, formando un complejo no covalente, que facilita su interacción con superficies de cargas negativas. Es activado por trombina.

El déficit de FXI suele acompañarse de sangrado anormal, luego de trauma o cirugía. Tanto la frecuencia como la severidad del sangrado no se correlacionan con el nivel plasmático de FXI. La deficiencia congénita del FXI tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y es poco frecuente en la población general, presentándose con mayor prevalencia en judíos ashkenazis.

### FUNDAMENTOS DEL METODO

La determinación cuantitativa del FXI consiste en medir el tiempo de coagulación de una muestra diluida que contiene el factor a determinar, con un plasma deficiente que aporta el resto de los factores en niveles adecuados excepto el FXI, en presencia de fosfolípidos, superficies de cargas negativas y calcio (tiempo de tromboplastina parcial activada: aPTT). El tiempo de coagulación obtenido es inversamente proporcional a la actividad del FXI presente en la muestra. Este método puede usarse con cualquier instrumento capaz de realizar pruebas de valoraciones de factores basadas en el Tiempo de tromboplastina parcial activada.

### REACTIVOS PROVISTOS

**A. Reactivo A:** plasma humano liofilizado deficiente en factor XI, con una actividad de coagulación < 1% de FXI.

### INSTRUCCIONES PARA SU USO

Disolver el **Reactivo A** en el volumen de agua destilada indicado en el rótulo. Dejar reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego, homogeneizar la solución por agitación suave antes de su uso.

### REACTIVOS NO PROVISTOS

- Agua destilada
- Imidazole Buffer de Wiener lab.
- APTT ellagic de Wiener lab.
- Coagulation Control N y Coagulation Control P de Wiener lab.
- Coagulation Calibrator de Wiener lab.

### PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro". El Reactivo A ha sido preparado a partir de material no reactivo para HBsAg, HCV y HIV. Sin embargo, al igual que

las muestras de sangre, debe manejarse como si se tratara de material infectivo.

Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

### ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

El **Factor XI Deficient Plasma** es estable en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. Una vez reconstituido el reactivo es estable 2 horas a temperatura ambiente (< 25°C) o 1 mes congelado (-20°C). Evitar los congelamientos y descongelamientos reiterados. El reactivo congelado deberá descongelarse durante al menos 10 minutos a 37°C y homogeneizarse antes de usar.

### MUESTRA

Plasma citratado

**a) Recolección:** obtener sangre cuidadosamente (evitando estasis o trauma) y colocar en un tubo con anticoagulante en proporción 9 + 1 exacta (ejemplo: 4,5 ml de sangre + 0,5 ml de anticoagulante). Mezclar suavemente. Centrifugar durante 15 minutos y separar el plasma antes de los 30 minutos. Es recomendable efectuar la extracción con jeringas plásticas.

**b) Aditivos:** para obtener el plasma debe emplearse Anticoagulante TP de Wiener lab. o citrato de sodio 130 mmol/l (3,8%) o 109 mmol/l (3,2%).

**c) Sustancias interferentes conocidas:**

- No debe emplearse EDTA o heparina para obtener plasma.
- Las contaminaciones, visibles o no, son causa de tiempos falsamente prolongados.
- Hemólisis y lipemias visibles dificultan la medición en algunos de los sistemas analíticos empleados.

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

**d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento:** el plasma debe mantenerse a temperatura ambiente hasta el momento de efectuar la prueba. Este período no debe prolongarse más de 4 horas. En caso de no poder procesarse en este lapso, el plasma puede congelarse hasta 2 semanas a -20°C. En este caso la muestra debe ser congelada inmediatamente y deberá ser descongelada rápidamente a 37°C, no prolongando más de 10 minutos este período.

### MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Tubos de hemólisis.
- Pipetas o micropipetas para medir los volúmenes indicados.

- Cronómetro.
- Baño de agua a 37°C.
- Coagulómetro semiautomático o automático.

#### PROCEDIMIENTO

##### I- CURVA DE CALIBRACION

Emplear Coagulation Calibrator de Wiener lab e Imidazole Buffer como diluyente.

1- Realizar una dilución 1:5 del Coagulation Calibrator de Wiener lab. en Imidazole Buffer (1 parte de Calibrador + 4 partes de Imidazole Buffer) y a partir de esta última las siguientes diluciones geométricas en Imidazole Buffer (1:2, 1:4, 1:8, 1:16 y 1:32). El Calibrador diluido 1:10 representa el 100% del valor asignado al FXI en la tabla de valores del calibrador. Para calcular el resto de las actividades de los puntos de calibración, referirse a la tabla que se muestra más abajo.

2- Precalentar el cloruro de calcio 25 mM (Reactivo B APTT ellagic de Wiener lab.) a 37°C.

3- En un tubo de hemólisis colocar:

Reactivo A	100 µl
Diluciones del Calibrador	100 µl
Reactivo aPTT (Reactivo A)	100 µl

4- Mezclar e incubar durante 4 minutos a 37°C

5- Disparar el cronómetro con el agregado de 100 µl de cloruro de calcio 25 mM precalentado y registrar el tiempo de formación del coágulo.

6- Calcular el tiempo promedio de coagulación para cada dilución, por duplicado.

7- Construir la curva de calibración representando los tiempos de coagulación en función de la actividad del FXI, sobre papel log-log. Unir a través de una recta la mayoría de los puntos representados. La recta final debe contener por lo menos 3 puntos consecutivos.

La actividad de FXI en cada dilución de la curva se determina multiplicando el %FXI del Coagulation Calibrator por el factor de dilución indicado en la tabla. Ejemplo para un valor asignado de 100% al Coagulation Calibrator:

Dilución del Coagulation Calibrator	Dilución Final	Cálculo de FXI (%)	Actividad Factor XI (%)
2:1	2,0	100 x 2,0	200
1:1	1,0	100 x 1	100
1:2	0,5	100 x 0,5	50
1:4	0,25	100 x 0,25	25
1:8	0,125	100 x 0,125	12,5
1:16	0,063	100 x 0,063	6,3

##### II- MUESTRAS DE PACIENTES

1- Preparar diluciones 1:10 de los plasmas de pacientes en Imidazole Buffer (1 parte de muestra + 9 partes de

Imidazole Buffer).

2- Precalentar el cloruro de calcio 25 mM (Reactivo B APTT ellagic de Wiener lab.) a 37°C.

3- En un tubo de hemólisis colocar:

Reactivo A	100 µl
Muestra diluida	100 µl
Reactivo aPTT (Reactivo A)	100 µl

4- Mezclar e incubar durante 4 minutos a 37°C

5- Disparar el cronómetro con el agregado de 100 µl de cloruro de calcio 25 mM precalentado y registrar el tiempo de formación del coágulo.

6- Repetir la determinación y promediar el resultado para cada muestra.

#### CALCULO DE LOS RESULTADOS

Los valores de las muestras de plasma diluidas 1:10 se interpolan en la curva de calibración.

#### INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Si la actividad del FXI obtenido por interpolación directa de la curva de calibración es menor al punto más bajo de la curva, es conveniente repetir la determinación de la muestra con una dilución menor (1:5), multiplicando el resultado por 0.5. Si la actividad del FXI obtenido por interpolación directa de la curva de calibración es mayor al punto más alto de la curva, es conveniente repetir la determinación de la muestra con una dilución mayor (1:20), multiplicando el resultado por 2.

#### METODO DE CONTROL DE CALIDAD

Coagulation Control N y Coagulation Control P de Wiener lab. El control deberá procesarse de la misma manera que las muestras.

#### VALORES DE REFERENCIA

70-120 %

Cada laboratorio debe establecer sus propios valores de referencia a partir de las técnicas e instrumental empleado.

#### LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Ver Sustancias interferentes conocidas y Estabilidad e instrucciones de almacenamiento en MUESTRA.

Conservar las muestras de plasma a temperatura ambiente para evitar la activación por baja temperatura.

Se recomienda respetar el tiempo de incubación de las muestras con el Reactivo A.

La manipulación incorrecta de las muestras puede ocasionar la activación parcial de los factores de coagulación lo que ocasionaría un resultado erróneo en la determinación.

El anticoagulante típico puede afectar la determinación de la actividad del factor.

Si se sospecha la presencia de inhibidores de factor XI, deben procesarse varias diluciones diferentes de la muestra. Se requiere una nueva calibración para cada lote de reactivos y para cada instrumento utilizado.

## PERFORMANCE

a) **Reproducibilidad:** se determinó con diferentes muestras (en series y día a día). Se obtuvieron los siguientes resultados:

**Precisión intra-ensayo:**

Nivel	D.S.	C.V.
44,9 seg	0,148 seg	0,33%
52,1 seg	0,112 seg	0,21%

**Precisión inter-ensayo**

Nivel	D.S.	C.V.
44,9 seg	0,254 seg	0,57%
52,1 seg	0,349 seg	0,67%

b) **Rango de medición:** 10 -170%

**PARAMETROS PARA ANALIZADORES AUTOMATICOS**  
Referirse a las adaptaciones específicas de cada analizador.

## PRESENTACION


5 x 1 ml (Cód. 1705020)

## BIBLIOGRAFIA

- Gallani D, Structural and functional features of factor XI, J Thromb Haemost; 7: 75-78, (2009).
- Gomez K, Factor XI deficiency, Haemophilia, 14: 1183-89, (2008).
- Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Haemostasis Assays: Approved Guideline, 5<sup>th</sup> ed. CLSI: H21-A5.
- Triplett DA, New Methods in Coagulation, Crit Rev Clin Lab Sci. 15 (1):25-84, (1981).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 4<sup>th</sup> ed. 2001.

## SIMBOLOS

Los siguientes símbolos se utilizan en todos los kits de reactivos para diagnóstico de Wiener lab.

 Este producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79 CE de productos sanitarios para el diagnóstico "in vitro"

 Representante autorizado en la Comunidad Europea

 Uso diagnóstico "in vitro"

 Contenido suficiente para <n> ensayos

 Fecha de caducidad

 Límite de temperatura (conservar a)

 No congelar


 Riesgo biológico


 Volumen después de la reconstitución

 Contenido

 Número de lote

 Elaborado por:

 Noctivo

 Corrosivo / Cáustico

 Irritante

 Consultar instrucciones de uso

 Calibrador

 Control

 Control Positivo

 Control Negativo

 Número de catálogo

Wiener Laboratorios S.A.I.C.  
Riccamba 2944  
2000 - Rosario - Argentina  
<http://www.wiener-lab.com.ar>  
Dir. Téc.: Viviana E. Cótola  
Bioquímica  
Producto Autorizado A.N.M.A.T.  
PM-1102-119

 **Wiener lab.**

2000 Rosario - Argentina

871230022 / 01 p. 3/9

UR16613

Obtenido de: [https://www.wiener-ab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/factor\\_xi\\_deficient\\_plasma\\_sp.pdf](https://www.wiener-ab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/factor_xi_deficient_plasma_sp.pdf)



(Anexo 7) Inserto Factor VIII



**REACTIVOS BIOLABO**  
www.biolabo.fr  
**FABRICANTE:**  
**BIOLABO SAS,**  
Les Hautes Rives  
02160, Malzy, France

**Factor VIII Plasma Deficiente**

Plasma Immune- depletado para la dosificación del Factor VIII en plasma humano citratado

REF 13300 R1 6 x 1 mL



Made in France

**SOPORTE TECNICO Y PEDIDOS**  
Tel: (33) 03 23 25 15 50  
Fax: (33) 03 23 256 256  
support@biolabo.fr  
Última versión: www.biolabo.fr

I: corresponde a las modificaciones significativas



**USO PREVISTO**

Este reactivo es destinado a personal cualificado, para un uso en el laboratorio (semiautomático y automático método).  
Permite la dosificación del Factor VIII en el plasma humano citratado. Esta dosificación se realiza con Reactivos BIOLABO:  
REF 13560 y 13570: TTPA Caolín  
REF 13660 y 13670: TTPA Silicio  
REF 13565: Solución CaCl<sub>2</sub> 0.025 M  
REF 13653: Tampón Owren Kóller para la dilución del plasma de referencia, de los plasmas de control y de pacientes.

**GENERALIDADES (1) (5) (7) (8) (10) (11)**

El Factor VIII (factor antihemofílico A) es una glicoproteína que está presente en el hígado, el bazo, los riñones y los linfocitos. Circula en el plasma bajo la forma de un complejo no covalente con el factor de Von Willebrand. El F. VIII está activado por la trombina y el F. Xa; el F.VIII acelera la activación del F.X por el F. IXa en presencia de fosfolípidos y de Ca<sup>2+</sup>.

Se observa variaciones patológicas del F.VIII en los siguientes casos:  
- Hemofilia A:  
La gravedad de la hemofilia se evalúa en función de la concentración de F.VIII: C.

Hemofilia grave	< 0.1% (0.01 UI/mL)
Hemofilia moderada	1 a 5% (0.01 – 0.05 UI /mL)
Hemofilia atenuada	5 a 40% (0.05-0.40 UI/mL)

- Enfermedad de Willebrand:  
Disminución más o menos pronunciada de la tasa de F.VIII  
- La elevación de la tasa de F.VIII es un factor de riesgo de trombosis, notablemente venosa. Se observa esta elevación en el caso de complicaciones tromboembólicas, de aterosclerosis coronaria, de insuficiencia renal, diabetes, síndrome inflamatorio...  
-Se observa una disminución de la tasa de F.VIII en presencia de inhibidor de F. VIII.

**PRINCIPIO (1) (3)**

El principio del método consiste en determinar, en presencia de Cefalina y de activador, el tiempo de coagulación de un sistema donde todos los factores están presentes en exceso (traídos por el Factor VIII-Plasma Deficiente) con excepción del Factor VIII traído por el plasma de paciente a testar.

**REACTIVOS**

**R1 F-VIII** Plasma deficiente   
Origen humano  
Plasma liofilizado citratado desprovisto de Factor VIII por inmunoadsorción específica.

**PRECAUCIONES**

- La ficha de datos de seguridad puede obtenerse por petición.
- Cada plasma procedente de un donante humano y utilizado ha sido analizado y ha dado resultados negativos para el antígeno Hbs y los anticuerpos de la hepatitis C y del VIH-1, VIH-2.
- A pesar de eso, ningún test puede garantizar de forma absoluta la ausencia de todo agente infeccioso. Por medida de seguridad, tratar toda muestra o reactivo de origen biológico como potencialmente infeccioso.
- Eliminación de los desechos: respetar la legislación en vigor.  
Todo incidente ocurrido en relación con el dispositivo es objeto de una notificación al fabricante y a la autoridad competente del Estado miembro en el cual el usuario y/o el paciente está establecido.

**PREPARACION DE LOS REACTIVOS**

- Abrir un vial con precaución, añadir exactamente el volumen de agua desmineralizada **indicado en la etiqueta**
- Cerrar el tapón y dejar reposar 15 minutos a temperatura ambiente
- Antes del uso, remover suavemente para evitar la espuma.

**ESTABILIDAD Y CONSERVACION**

Almacenado protegido de la luz, bien cerrado en el vial de origen a 2-8°C, utilizado y conservado en las condiciones indicadas, el plasma es estable:

- Antes de abrir:
- Hasta la fecha indicada en la etiqueta de la caja.
- Después de abrir:
- R1 debe reconstituirse inmediatamente.
  - Después de reconstitución: 8 horas a 2-25°C

**TOMA Y PREPARACION DE LA MUESTRA (9) (12)**

Plasma citratado: Mezclar la sangre recién extraída (9 volúmenes) con una solución tamponada de citrato trisódico 3.2% (1 volumen).  
Centrifugar 10 min a 3000 g y extraer el sobrenadante.  
Conservación en tubo de plástico: 4h a 2-25°C  
Si congelado rápidamente, 15 días a -20°C, 1 mes a -80°C (poner las muestras a 37°C el tiempo necesario y suficiente a una descongelación completa).

**LIMITES (6)**

Los inhibidores de la trombina (ej.: hirudina, argatroban...), presentes en el plasma de los pacientes a testar pueden conducir a una subestimación de la tasa de factor VIII en este plasma.  
La presencia de lupus anticoagulantes puede conllevar una subestimación del F.VIII  
Young D.S. a publicado una lista de las sustancias que interfieren con la dosificación.

**REACTIVOS Y MATERIAL COMPLEMENTARIOS**

- Equipamiento de base del laboratorio de análisis médico
- Analizador de coagulación automático o semi-automático

Fabricante	Fecha de caducidad	Diagnóstico In vitro	Temperatura de conservación	Agua desmineralizada	Riesgo biológico
Referencia Producto	Consultar las instrucciones	Número de lote	Almacenar protegido de la luz	Suficiente para	Diluir con

## CALIBRACION

- **REF** 13970: BIO CAL, plasma de referencia para la calibración de los tests de coagulación.

La frecuencia de calibración depende de las prestaciones del analizador et y de las condiciones de almacenamiento del reactivo.

## CONTROL DE CALIDAD

- **REF** 13971: COATROL 1 Nivel 1
- **REF** 13972: COATROL2 Nivel 2

- Programa externo de control de calidad.

Se recomienda controlar en los siguientes casos:

- Por lo menos un control por serie.
- Por lo menos un control cada 24 horas.
- Cambio de vial de reactivo.
- Después de operación de mantenimiento del analizador.

Cuando un valor de control esta fuera de los límites de confianza, aplicar las siguientes acciones:

1. Preparar un suero de control reciente y repetir el test.
2. Si el valor obtenido sigue estando fuera de los límites, utilizar otro reciente vial de calibrador
3. Si el valor obtenido sigue estando fuera de los límites, calibrar con otro vial de reactivo.

Si el valor obtenido sigue estando fuera de los límites, contactar el servicio técnico BIOLABO o el distribuidor local.

## INTERVALOS DE REFERENCIA (2) (7)

Plasma (en el adulto) Generalmente entre 60 - 150 %

Entre los factores susceptibles de influir en la tasa de Factor VIII: C, se encuentran:

- estroprogestativos, embarazo
- AVK, corticoides,
- esfuerzo físico, estrés...

Se recomienda a cada laboratorio establecer sus propios valores normales.

## PRESTACIONES

Sobre analizador automático SOLEA100, 37°C

Precisión:

Intra-serie N = 20	Nivel 1		Nivel 2	
	Media %	S.D. %	Media %	S.D. %
Media %	127	52	100	43
S.D. %	6,6	2,9	9,0	2,6
C.V. %	5,2	5,6	9,0	6,2

Límite de detección: 6 % del Factor VIII

Dominio de medida: entre 20% (LQ) y 135%

Interferencias sobre TTPA Silicio (segundos):

Turbidez	No hay interferencia hasta 0,404 abs
Bilirrubina	Interferencia positiva a partir de 133 µmol/L
Hemoglobina	No hay interferencia hasta 261 µmol/L

Otras sustancias son susceptibles de interferir (ver § Límites).

Estabilidad a bordo: el factor deficiente es estable 4 horas.

Estabilidad de la calibración: Calibrar nuevamente cada día.

Efectuar una nueva calibración en caso de cambio de lote de reactivo, si los resultados de los controles están fuera del intervalo establecido, y después de operación de mantenimiento.

## MODO OPERATORIO

Método manual sobre semi automática BIO SOLEA2, BIO SOLEA 4:

Preparar una gama de dilución 1/10, 1/20, 1/40, 1/80 del **REF** 13970 plasma de referencia en tampón Owren.

Pre-incubar PT Reactivo por lo menos 15 minutos a 37°C y homogeneizar.

Determinar los tiempos de coagulación de cada punto como sigue:

Plasma de referencia 1/10 a 1/80	0,1 mL
Plasma deficiente	0,1 mL
Reactivo TTPA:	0,1mL
Incubar 3 minutos a 37°C	
CaCl <sub>2</sub> 0,025 M:	0,1mL
El descuento automático del tiempo empieza al añadir el reactivo de trabajo y se para en el momento de la formación del coagulo.	

Proceder de la misma forma para los controles y plasmas a testar previamente diluido al 1/10 en el tampón Owren Köller

Controles o plasmas de pacientes (diluido 1/10)	0,1 mL
Plasma deficiente	0,1 mL
Reactivo TTPA:	0,1mL
Incubar 3 minutos a 37°C	
CaCl <sub>2</sub> 0,025 M:	0,1mL
El descuento automático del tiempo empieza al añadir el reactivo de trabajo y se para en el momento de la formación del coagulo.	

Método automático: Aplicación detallada disponible por petición.

- Prestaciones y estabilidad han sido validados sobre SOLEA100 y Thrombolyzer Compact X (disponibles por petición).
- En método manual y sobre otros analizadores de coagulación, prestaciones y estabilidad deben ser validados por el usuario.
- Otras aplicaciones o propuestas están disponibles.

## CALCULO

Método manual:

Trazar la curva de calibración con la ayuda de los resultados obtenidos con la gama de calibración

Concentración % = f (tiempo de coagulación).

Leer las concentraciones (%) de los controles y ensayos reportando los tiempos de coagulación sobre el grafico.

Método automatizado y semi- automatizado:

Los resultados de los pacientes (segundos) serán convertidos automáticamente en % de Factor Deficiente según la curva de calibración

## REFERENCIAS

- (1) SOULIER J.P., LARROU M.-J.: Sang 24, 3, 205-215, 1953
- (2) CAEN J., LARROU M.-J., SAMAMA M.: Paris, L'Exp. Scient., 181, 1975
- (3) ZACHARSKEL R., ROSENSTEIN R.: "Standardization of the one stage assay for F VIII (antihemolytic factor)". Am. J. Clin. Pathol., 70, 260-266, 1978
- (4) BARDEN V.J., MARINUCCI P.M., FERRIN B.G., JOYER L.W., MEYER D.: "Standard nomenclature for F VIII and Von Willebrand Factor: a recommendation by the International Committee on Thrombosis and haemostasis". Thromb. Haemostasis, 54, 4, 671-672, 1985.
- (5) SAMAMA M., CONARD J., MORELLOU M.H., LECOMPTE T.: "physiologie et exploration de l'hémostasie" Paris: Doin, 81, 109-112, 1990
- (6) YOUNG D.S.: Effect of Drugs on Clinical laboratory Tests, 4<sup>th</sup> Ed. (1995) p.3-254 a 3-257
- (7) SAMPOL J., ARNOUX D., SOUTIENE B.: "manuel d'hémostasie" Paris: Editions scientifiques et médicales ELSEVIER, 311-336, 379-381, 552-553, 608-609, 1995.
- (8) KAMPFUNGSEN P.W., EIKENBOOM J.C.J., BERTINA R.M.: "Elevated F. VIII levels and the risk of thrombosis". Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol., 21, 731-736, 2001
- (9) WOODHAMS B., GIRARDOU O., BLANCO M.J., COLESSE G., GOUNNELIN Y.: "Stability of coagulation proteins in frozen plasma". Blood Coag. Fibrinolysis, 12, 229-236, 2001
- (10) WHITE G.C., ROSENDAAL P., ALEDORT L.M., LUSHER J.M., ROTSHILD C., INGERSLEV J.: "Definition in haemophilia-Recommendation of the Scientific Subcommittee on factor VIII and factor VII of the Scientific and Standardization Committee of the international society on Thrombosis and haemostasis". Thromb. Haemostasis, 85, 560, 2001
- (11) PRESSNAUD E., MEYER D.: "La maladie de Willebrand: du diagnostic au traitement". Rev. Prat., 55, 2209-2215, 2005
- (12) CLSI Document H21-A5: "Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular haemostasis assays: approved guideline". Fifth edition, 28, 5, 2005

FVIII\_DT\_200a\_IFU\_13308\_ES\_V01\_20210112

Obtenido de: [https://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/factor\\_ix\\_deficient\\_plasma\\_sp.pdf](https://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/factor_ix_deficient_plasma_sp.pdf)



## (Anexo 8) Inserto Factor IX

- Cronómetro.
- Baño de agua a 37°C.
- Coagulómetro semiautomático o automático.

### PROCEDIMIENTO

#### I- CURVA DE CALIBRACION

Emplear Coagulation Calibrator de Wiener lab e Imidazole Buffer como diluyente.

1- Realizar una dilución 1:10 del Coagulation Calibrator, mezclando 1 parte de calibrador + 9 partes de Imidazole Buffer y a partir de esta última, las siguientes diluciones geométricas en Imidazole Buffer: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 y 1:32. El calibrador diluido 1:20 representa el 100% del valor asignado a FIX. Ver cómo calcular el resto de las actividades para cada punto de calibración en la tabla que se muestra más abajo.

2- Precalear el cloruro de calcio 25 mM (Reactivo B de APTT ellagic de Wiener lab) a 37°C.

3- En un tubo de hemólisis colocar:

Reactivo A	100 µl
Diluciones del Calibrador	100 µl
Reactivo aPTT (Reactivo A)	100 µl

4- Mezclar e incubar durante 3 minutos a 37°C

5- Disparar el cronómetro con el agregado de 100 µl de cloruro de calcio 25 mM precalentado y registrar el tiempo de formación del coágulo.

6- Calcular el tiempo promedio de coagulación para cada dilución, por duplicado.

7- Construir la curva de calibración representando los tiempos de coagulación en función de la actividad del FIX, sobre papel log-log. Unir a través de una recta la mayoría de los puntos representados. La recta final debe contener por lo menos 3 puntos consecutivos.

La actividad de FIX en cada dilución de la curva se determina multiplicando el %FIX del Coagulation Calibrator por el factor de dilución que se indica en la tabla. Ejemplo para un valor asignado de 110% al Coagulation Calibrator:

Dilución del Coagulation Calibrator	Dilución Final	Cálculo de FIX (%)	Actividad FIX (%)
2:1	2.0	110 x 2.0	220
1:1	1.0	110 x 1.0	110
1:2	0.5	110 x 0.5	55
1:4	0.25	110 x 0.25	27.5
1:8	0.125	110 x 0.125	13.8
1:16	0.063	110 x 0.063	6.9

#### II- MUESTRAS DE PACIENTES

1- Preparar diluciones 1:20 de los plasmas de pacientes en Imidazole Buffer (1 parte de muestra + 19 partes de Imidazole Buffer).

2- Precalear el cloruro de calcio 25 mM (Reactivo B de APTT ellagic de Wiener lab) a 37°C.

3- En un tubo de hemólisis colocar:

Reactivo A	100 µl
Muestra diluida	100 µl
Reactivo aPTT (Reactivo A)	100 µl

4- Mezclar e incubar durante 3 minutos a 37°C

5- Disparar el cronómetro con el agregado de 100 µl de cloruro de calcio 25 mM precalentado y registrar el tiempo de formación del coágulo.

6- Repetir la determinación y promediar el resultado para cada muestra.

#### CALCULO DE LOS RESULTADOS

Los valores de las muestras de plasma diluidas 1:20 se interpolan en la curva de calibración.

#### INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Si la actividad del FIX obtenido por interpolación directa de la curva de calibración es menor al punto más bajo de la curva, es conveniente repetir la determinación de la muestra con una dilución menor (1:10), multiplicando el resultado por 0.5.

Si la actividad del FIX obtenido por interpolación directa de la curva de calibración es mayor al punto más alto de la curva, es conveniente repetir la determinación de la muestra con una dilución mayor (1:40), multiplicando el resultado por 2.

#### METODO DE CONTROL DE CALIDAD

Coagulation Control N y Coagulation Control P de Wiener lab. El control deberá procesarse de la misma manera que las muestras.

#### VALORES DE REFERENCIA

50-150 %

Cada laboratorio debe establecer sus propios valores de referencia a partir de las técnicas e instrumental empleado.

#### LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Ver Sustancias interferentes conocidas y Estabilidad e instrucciones de almacenamiento en MUESTRA.

Conservar las muestras de plasma a temperatura ambiente para evitar la activación por baja temperatura.

Se recomienda respetar el tiempo de incubación de las muestras con el Reactivo A.

La manipulación incorrecta de las muestras puede ocasionar la activación parcial de los factores de coagulación lo que ocasionaría un resultado erróneo en la determinación.

El anticoagulante lúpico puede afectar la determinación de la actividad del factor.

Si se sospecha la presencia de inhibidores de factor IX, deben procesarse varias diluciones diferentes de la muestra.

Se requiere una nueva calibración para cada lote de reactivos y para cada instrumento utilizado.



# Factor IX

## Deficient Plasma

Para la determinación coagulométrica en una etapa del factor IX

### SIGNIFICACION CLINICA

El factor IX (FIX) es una serino-proteasa, vitamina K dependiente, de síntesis hepática.

La alteración congénita del FIX se asocia a un desorden hemorrágico conocido como hemofilia B de herencia recesiva ligada al sexo.

El déficit adquirido puede ser aislado como ante la presencia de inhibidores específicos o déficit asociado al de otros factores como en el caso de tratamiento con antagonistas de vitamina K, hipovitaminosis K, daño hepático, coagulación intravascular diseminada, etc.

### FUNDAMENTOS DEL METODO

La determinación cuantitativa del FIX consiste en medir el tiempo de coagulación de una muestra diluida que contiene el factor a determinar, con un plasma deficiente que aporta el resto de los factores en niveles adecuados excepto el FIX, en presencia de fosfolípidos, superficies de cargas negativas y calcio (tiempo de tromboplastina parcial activada: aPTT). El tiempo de coagulación obtenido es inversamente proporcional a la actividad del FIX presente en la muestra. Este método puede usarse con cualquier instrumento capaz de realizar pruebas de valoraciones de factores basadas en el Tiempo de tromboplastina parcial activada.

### REACTIVOS PROVISTOS

**A. Reactivo A:** plasma humano liofilizado deficiente en factor IX, obtenido por inmunoadsorción, con una actividad de coagulación < 1% de FIX.

### INSTRUCCIONES PARA SU USO

Disolver el Reactivo A en el volumen de agua destilada indicado en el rótulo. Dejar reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego, homogeneizar la solución por agitación suave antes de su uso.

### REACTIVOS NO PROVISTOS

- Agua destilada
- Imidazole Buffer de Wiener lab
- APTT ellagic de Wiener lab.
- Coagulation Control N y Coagulation Control P de Wiener lab.
- Coagulation Calibrator de Wiener lab.

### PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro".  
El Reactivo A ha sido preparado a partir de material no reactivo para HBsAg, HCV y HIV. Sin embargo, al igual que

las muestras de sangre, debe manejarse como si se tratara de material infeccioso.

Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

### ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE

#### ALMACENAMIENTO

El Factor IX Deficient Plasma es estable en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. Una vez reconstituido el reactivo es estable 3 horas a temperatura ambiente (< 25°C) o 1 mes congelado (-20°C). Evitar los congelamientos y descongelamientos reiterados. El reactivo congelado deberá descongelarse durante al menos 10 minutos a 37°C y homogeneizarse antes de usar.

#### MUESTRA

Plasma citratado

**a) Recolectión:** obtener sangre cuidadosamente (evitando estasis o trauma) y colocar en un tubo con anticoagulante en proporción 9 + 1 exacta (ejemplo: 4,5 ml de sangre + 0,5 ml de anticoagulante). Mezclar suavemente. Centrifugar durante 15 minutos y separar el plasma antes de los 30 minutos. Es recomendable efectuar la extracción con jeringas plásticas.

**b) Aditivos:** para obtener el plasma debe emplearse Anticoagulante TP de Wiener lab. o citrato de sodio 130 mmol/l (3,8%) o 109 mmol/l (3,2%).

#### c) Sustancias interferentes conocidas:

- No debe emplearse EDTA o heparina para obtener plasma.
- Las contaminaciones, visibles o no, son causa de tiempos falsamente prolongados
- Hemólisis y lipemias visibles dificultan la medición fotométrica de los resultados

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

**d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento:** el plasma debe mantenerse a temperatura ambiente hasta el momento de efectuar la prueba. Este período no debe prolongarse más de 4 horas. En caso de no poder procesarse en este lapso, el plasma puede congelarse hasta 2 semanas a -20°C. En este caso la muestra debe ser congelada inmediatamente y deberá ser descongelada rápidamente a 37°C, no prolongando más de 10 minutos este período.

#### MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Tubos de hemólisis.
- Pipetas o micropipetas para medir los volúmenes indicados.

## PERFORMANCE

a) **Reproducibilidad:** se determinó con diferentes muestras (en series y día a día). Se obtuvieron los siguientes resultados:

**Precisión intra-ensayo:**

Nivel	D.S.	C.V.
52,5 seg	0,69 seg	1,31%
60,3 seg	0,42 seg	0,70%

**Precisión inter-ensayo**

Nivel	D.S.	C.V.
52,5 seg	1,04 seg	1,98%
60,3 seg	1,14 seg	1,88%

b) **Rango de medición:** 5 -180%

## PARAMETROS PARA ANALIZADORES AUTOMATICOS

Referirse a las adaptaciones específicas de cada analizador.

## PRESENTACION


- 5 x 1 ml (Cód. 1705018)


## BIBLIOGRAFIA

- White G - Definitions in Hemophilia, Thromb Haemost 85:560, (2001).
- Kasper C - Hemophilia B: Characterization of Genetic Variants and detection of carriers, Blood, 50 (3): 351:366, (1977).
- Barrowcliffe T - Standardization of FIX & FIX assays, Haemophilia, 9: 397-402, (2003).
- Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Haemostasis Assays: Approved Guideline, 5<sup>th</sup> ed. CLSI: H21-A5.
- Triplett DA - New Methods in Coagulation, Crit Rev Clin Lab Sci. 1981;15 (1):25-84, (1981).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 4<sup>th</sup> ed. 2001.

## SIMBOLOS

Los siguientes símbolos se utilizan en todos los kits de reactivos para diagnóstico de Wiener lab.


 Este producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79 CE de productos sanitarios para el diagnóstico "in vitro"

 Representante autorizado en la Comunidad Europea

 Uso diagnóstico "in vitro"

 Contenido suficiente para <n> ensayos

 Fecha de caducidad

 Límite de temperatura (conservar a)

 No congelar

 Riesgo biológico

 Volumen después de la reconstitución


 Contenido

 Número de lote

 Elaborado por:

 Nocivo

 Corrosivo / Cáustico

 Irritante

 Consultar instrucciones de uso


 Calibrador

 Control

 Control Positivo

 Control Negativo

 Número de catálogo

 Wiener Laboratorios S.A.I.C.  
Riobamba 2944  
2000 - Rosario - Argentina  
<http://www.wiener-lab.com.ar>  
Dir. Téc.: Viviana E. Cólola  
Bioquímica  
Producto Autorizado A.N.M.A.T.  
PM-1102-118

 Wiener lab.

2000 Rosario - Argentina

K71180022 / 01 p. 3/9

UR160412

Obtenido de: [https://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/factor\\_ix\\_deficient\\_plasma\\_sp.pdf](https://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/factor_ix_deficient_plasma_sp.pdf)





# APTTtest

Para la determinación del Tiempo de Tromboplastina  
Parcial Activada

## SIGNIFICACION CLINICA

El tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), es una prueba sensible a la deficiencia de factores procoagulantes del plasma así como a la presencia de ciertos inhibidores de la coagulación.

Sirve para detectar anomalías en la vía intrínseca de la coagulación, como son los factores necesarios para la formación del activador intrínseco de la protrombina, o sea los factores VIII, IX, XI y XII.

También detecta deficiencias severas de los factores II, V, X y fibrinógeno, no siendo así con los trastornos plaquetarios, las deficiencias de los factores VII y XIII ni los problemas vasculares.

La rapidez, sencillez y reproducibilidad de la prueba la hacen muy adecuada para el control de la terapéutica anticoagulante por heparina. También permite la identificación rápida de hemofílicos en potencia, a fin de poder someterlos a tratamientos preventivos prequirúrgicos y evitar problemas hemorrágicos.

## FUNDAMENTOS DEL METODO

El ensayo se basa en la medida del tiempo que tarda en coagular un plasma descalcificado, colocado en un baño a 37°C y en presencia de un exceso de cefalina, activador y calcio.

## REACTIVOS PROVISTOS

**A. Reactivo A:** viales conteniendo cefalina con tierra de diatomeas como activador particulado.

**B. Reactivo B:** solución de cloruro de calcio 0,025 mol/l.

## REACTIVOS NO PROVISTOS

Agua bidestilada o desionizada.

## INSTRUCCIONES PARA SU USO

**Reactivo A,** preparación:

- Abrir un vial quitando el precinto metálico y retirando lentamente el tapón de goma para evitar pérdidas del material.
- Agregar el volumen de agua bidestilada o desionizada indicado en el envase.
- Verificar que la temperatura del agua empleada no sea mayor a 37°C.
- Tapar y agitar suavemente hasta obtener una suspensión homogénea. Volver a homogeneizar cada vez que se emplee.

**Reactivo B:** listo para usar.

## PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro".

Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

## ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

**Reactivos Provistos:** estables en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

**Reactivo A:** una vez reconstituido es estable durante 14 días en refrigerador o 30 días congelado (-20°C).

El congelado y descongelado sólo puede realizarse una vez. Por esto se recomienda dividirlo en porciones, de acuerdo a las necesidades de trabajo.

## MUESTRA

Plasma

**a) Recolección:** obtener sangre cuidadosamente (evitando estasis o trauma) y colocar en un tubo con anticoagulante en proporción 9 + 1 exacta (ejemplo: 4,5 ml de sangre + 0,5 ml de Anticoagulante TP de Wiener lab.). Mezclar suavemente. Centrifugar y separar el plasma antes de los 30 minutos. Es recomendable efectuar la extracción con jeringas plásticas.

**b) Aditivos:** para obtener el plasma debe emplearse Anticoagulante TP de Wiener lab. o citrato de sodio 130 mmol/l (3,8%) o 109 mmol/l (3,2%).

**c) Sustancias Interferentes conocidas:**

- Las contaminaciones, visibles o no, son causa de tiempos falsamente prolongados.

- No debe emplearse EDTA o heparina para obtener plasma. Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

**d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento:** el plasma debe mantenerse en refrigerador (2-10°C) hasta el momento de efectuar la prueba.

Este período no debe prolongarse más de 4 horas. En caso de no poder procesarse en este lapso, el plasma debe congelarse a -20°C. Este procedimiento al igual que el descongelado debe realizarse con rapidez (sumergiendo en baño a 37°C) previo a la determinación.

La muestra debe conservarse hasta el momento de su análisis en tubos plásticos para minimizar los efectos de activación por contacto que pueden ocurrir con los tubos de vidrio.

## MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Tubos de hemólisis.
- Pipetas y micropipetas para medir los volúmenes indicados.
- Baño de agua a 37°C.

- Cronómetro.
- Fuente luminosa, para la observación del coágulo.

#### PROCEDIMIENTO

Precalentar el Reactivo B antes de realizar la prueba en baño de agua a 37°C.

En un tubo de hemólisis colocar:

<b>Muestra</b> (plasma desconocido o control)	100 ul
<b>Reactivo A</b> (homogeneizado)	100 ul

Mezclar e incubar 3 minutos a 37°C, luego agregar:

<b>Reactivo B</b> (a 37°C)	100 ul
----------------------------	--------

Disparar simultáneamente un cronómetro. Agitar brevemente para homogeneizar el contenido, mantener en el baño unos 25 segundos. Luego sacar el tubo del baño, inclinar suavemente una vez por segundo y detener el cronómetro en el momento de la formación del coágulo. Tomar nota del tiempo de coagulación.

#### INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Los resultados pueden expresarse de distinta forma:

- 1) Como tiempo de tromboplastina parcial activada en segundos.
- 2) Como relación entre el tiempo obtenido con el desconocido y el de un plasma control.

#### METODO DE CONTROL DE CALIDAD

Plasma Control normal - patológico de Wiener lab.

#### VALORES DE REFERENCIA

El intervalo de valores observados en individuos normales oscila entre 33-48 segundos.

Se considera fuera de lo normal valores que difieran en más de 6 segundos de un plasma control.

Es recomendable que cada laboratorio procese un plasma control con cada lote de reactivos empleado y que correlacione los valores obtenidos para los pacientes con el de dicho plasma, haciendo constar estos resultados en el informe.

#### CURVA DE CALIBRACION

Este método es útil como control de la respuesta a la heparina en pacientes tratados con este anticoagulante.

La técnica empleada es la siguiente:

- 1) Preparar una Solución de Trabajo de heparina en solución fisiológica cuya concentración sea 10 Unidades/ml. Debe emplearse la misma heparina que se suministra al paciente.
- 2) Preparar diluciones de esta Solución de Trabajo utilizando un pool de plasmas frescos normales o Plasma Control normal como diluyente. Se deberán obtener diluciones de 0,8; 0,6; 0,4; 0,2; y 0,1 Unidades/ml.
- 3) Determinar el tiempo de tromboplastina parcial para cada una de estas soluciones así como para el pool de plasmas y graficar en papel semilogarítmico APTT vs. concentración de heparina.

El valor obtenido para el paciente debe correlacionarse con

los valores de la gráfica, para obtener la concentración actual de heparina circulante.

#### LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Ver Sustancias interferentes conocidas y Estabilidad e instrucciones de almacenamiento en MUESTRA.

El mecanismo de la coagulación involucra una serie de reacciones enzimáticas que pueden ser influenciadas por toda condición que afecte a los sistemas enzimáticos en general, razón por la cual se deben observar las mismas precauciones metodológicas.

Debe tenerse en cuenta que variaciones en la relación anti-coagulante/muestra o en la concentración de citrato utilizada afectan los tiempos de tromboplastina parcial activada, por lo que se recomienda controlar la dosis de anticoagulante empleada al tomar la muestra.

#### PERFORMANCE

**Reproducibilidad:** procesando replicados de las mismas muestras en un mismo día se obtuvieron los siguientes resultados:

Nivel	D.S.	C.V.
45 seg	± 1,1 seg	2,5 %
62 seg	± 1,8 seg	3,0 %

#### PRESENTACION

- 150 determinaciones (6 x 2,5 ml) (Cód. 1705002).

#### BIBLIOGRAFIA

- Bell, W.N.; Alton, H.G. - Nature 174:880 (1954).
- Dacie, J.B.; Lewis, S.M. - Hematología Práctica - Ediciones Toray, 2ª Edición (1970).
- Wintrobe, M.M. - Hematología Clínica 3ª Edición Intermedia (1969).
- Bragos, I; Rodríguez Pécora, S; Lorenzo, L; Capriotti, G.
- "Evaluación de un nuevo Reactivo de Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada" - 53º Triduo Bioquímico Científico Anual; Bahía Blanca (1988).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 4ª ed., 2001.

# Símbolos

Los siguientes símbolos se utilizan en todos los kits de reactivos para diagnóstico de Wiener lab.

	Este producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79 CE de productos sanitarios para el diagnóstico "in vitro"		Elaborado por:
	Representante autorizado en la Comunidad Europea		Noctivo
	Uso diagnóstico "in vitro"		Corrosivo / Cásustico
	Contenido suficiente para <n> ensayos		Iritante
	Fecha de caducidad		Consultar instrucciones de uso
	Límite de temperatura (conservar a)		Calibrador
	No congelar		Control
	Riesgo biológico		Control Positivo
	Volumen después de la reconstitución		Control Negativo
	Contenido		Número de catálogo
	Número de lote		

Wiener Laboratorios S.A.I.C.  
 Riobamba 2944  
 2000 - Rosario - Argentina  
<http://www.wiener-lab.com.ar>  
 Dir. Téc.: Viviana E. Cétola  
 Bioquímica  
 Producto Autorizado A.N.M.A.T.  
 Disp. N°: 1611.89



**Wiener lab.**

2000 Rosario - Argentina

870100022 / 02 p. 3/9

UR190308

Obtenido de: [https://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/aptest\\_sp.pdf](https://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/aptest_sp.pdf)