



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA



CICLO DE
SEMINARIOS ONLINE
**ACTUALIZACIONES
EN HEMOFILIA Y
OTRAS COAGULOPATÍAS**
Visión multidisciplinar

“COAGULOPATÍAS NO RELACIONADAS CON EL FACTOR VIII Y IX”

19 febrero 2025 / 18:00 horas

CON LA COLABORACIÓN DE:



SEMINARIO ONLINE:
"Coagulopatías no relacionadas con el factor VIII y IX"

EDITA:
Real Fundación Victoria Eugenia

Maquetación: A Imprenta Ourense S.L.

www.rfve.es

ISBN: 978-84-09-70912-0

ÍNDICE

Introducción2

Dra. María Victoria Aznar Moreno

Sección de Coagulación. Servicio de Hematología y Hemoterapia. H.U. de Navarra, Pamplona, Navarra.

Bibliografía4

Epidemiología y diagnóstico5

Dr. Faustino García Candel

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Sección de Hemostasia. H.C.U. Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Bibliografía24

Manifestaciones clínicas y tratamiento de las coagulopatías hemorrágicas infrecuentes.....25

Dr. Ramiro Núñez Vázquez

Jefe de Sección de Trombosis y Hemostasia del Servicio de Hematología del H.U. Virgen del Rocío, Sevilla.

Bibliografía.....40

Introducción

“COAGULOPATÍAS NO RELACIONADAS CON EL FACTOR VIII Y IX”

Dra. Maria Victoria Aznar Moreno¹.

Las coagulopatías hemorrágicas más frecuentes son la enfermedad de von Willebrand, la hemofilia A y hemofilia B. Existen otros déficits congénitos de los factores de la coagulación más infrecuentes como las deficiencias de fibrinógeno, FII, FV, FVII, FX, FXI, FXIII y las deficiencias combinadas (FV+FVIII y deficiencia de factores vitamina K dependientes). Representan entre el 3-5% de todas las deficiencias hereditarias de la coagulación y están incluidos dentro los trastornos raros de la coagulación o Rare Bleeding Disorders (RBD)(1). En la mayoría de los casos la transmisión es autosómica recesiva y su prevalencia es variable; por ejemplo, la deficiencia de FVII se detecta en 1 de cada 500.000 habitantes mientras que en el caso de deficiencia de FII y FXIII la prevalencia es de 1 caso por cada 2 millones de personas (2).

La clínica hemorrágica es heterogénea, incluso entre pacientes con el mismo tipo de deficiencia. Los pacientes homocigotos o dobles heterocigotos suelen presentar sangrado mientras que los individuos heterocigotos por lo general son asintomáticos. En las deficiencias de fibrinógeno, FX y FXIII existe una fuerte asociación entre la gravedad de la sintomatología hemorrágica y la actividad del factor, mientras que en la deficiencia de FV y FVII hay una asociación débil y no hay correlación clara en el caso del FXI (3)

Por lo general, la clínica hemorrágica es menos severa que la que experimentan pacientes con Hemofilia A o B. Los hemartros son infrecuentes y se asocian mayoritariamente a las deficiencias del FII, FVII y FX. El sangrado suele ser mucocutáneo y en el contexto de intervenciones quirúrgicas y/o pruebas invasivas. Los sangrados de mayor gravedad, como la hemorragia de cordón umbilical y la hemorragia intracraneal son más frecuentes en deficiencias graves de fibrinógeno, FII, FX y FXIII; y en algunos pacientes con deficiencia grave de FVII. Las mujeres con RBD pueden padecer sangrado menstrual abundante, hemorragia de quiste o cuerpo lúteo y

1. Sección de Coagulación. Servicio de Hematología y Hemoterapia. H.U. de Navarra.

hemorragia posparto. Se han documentado abortos espontáneos y recurrentes en las deficiencias de fibrinógeno y FXIII. En determinadas deficiencias, los pacientes pueden presentar complicaciones trombóticas (1).

Se debe sospechar de un RBD ante un paciente con antecedentes personales o familiares de diátesis hemorrágica y/o una alteración en las pruebas de coagulación (3). El estudio molecular permite identificar la mutación responsable del RBD y hay varios registros donde se puede consultar información. World Federation of Hemophilia (www.wfh.org). Coagulation Factor Variant Databases supported by the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (dbs.eahad.org).

El pilar del tratamiento consiste en reemplazar el factor deficitario. Según tipo de RBD se puede utilizar concentrado de fibrinógeno, FVII activado recombinante (rFVIIa), FX, FXI, FXIII, plasma fresco congelado (PFC), concentrados de complejo protrombínico (CCP), plaquetas y antifibrinolíticos. En la mayoría de los casos el tratamiento es a demanda, pero algún paciente puede requerir profilaxis (5).

En este seminario el Dr. Faustino García Candel nos hablará de “Epidemiología y diagnóstico de laboratorio y molecular”. Y el Dr. Ramiro Núñez Vázquez nos hablará de las “Manifestaciones clínicas y tratamiento”.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Núñez R. Otras coagulopatías. En: Soto, I y Álvarez, MT, editoras. Hemostasia y trombosis en la práctica clínica. 2ª Edición. Ergon; 2024. p. 251-267.
2. Casini A, Al-Samkari H, Hayward C, Peyvandi F. Rare bleeding disorders: Advances in management. *Haemophilia*. 2024 Apr 1;30(S3):60–9.
3. Rodríguez MF. Diagnosing rare bleeding disorders. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2022 Jan 1;33:S15–6.
4. Meijer K, van Heerde W, Gomez K. Diagnosis of rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2021 Feb 1;27(S3):60–5.
5. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Vol. 133, *Blood*. American Society of Hematology; 2019. p. 415–24.

Epidemiología y diagnóstico

Dr. Faustino García Candell

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Sección de
Hemostasia. H.C.U. Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Epidemiología general

2018: WFH reporta 14% pacientes con alteraciones hemorrágicas diferentes a Hemofilia y EvW.

2019: Registro UK de alteraciones hemorrágicas diferentes a Hemofilia o EVW: 44%



Puede ser raro a nivel global, pero no tanto en países con sistema de salud avanzados

Registro de UK, deficiencia de FXI 13%, Hemofilia A 12%, Hemofilia B 3%.



Se registran los casos heterocigotos leves también.

Diagnóstico general



Historia clínica detallada:
Antecedentes familiares
Antecedentes quirúrgicos.
Antecedentes de tratamientos anticoagulantes.



Diferenciar entre sangrado anormal y normal a la hora de derivar al especialista.



Para definir la tendencia elevada al sangrado se usa Bleeding Assessment Tool (BAT). El consenso de la EHA plantea el punto de corte de:
Hombres: ≥ 4
Mujeres: ≥ 6



Los centros de tercer nivel pueden llegar al diagnóstico con técnicas avanzadas de los pacientes remitidos hasta en un 30-50% de los casos.

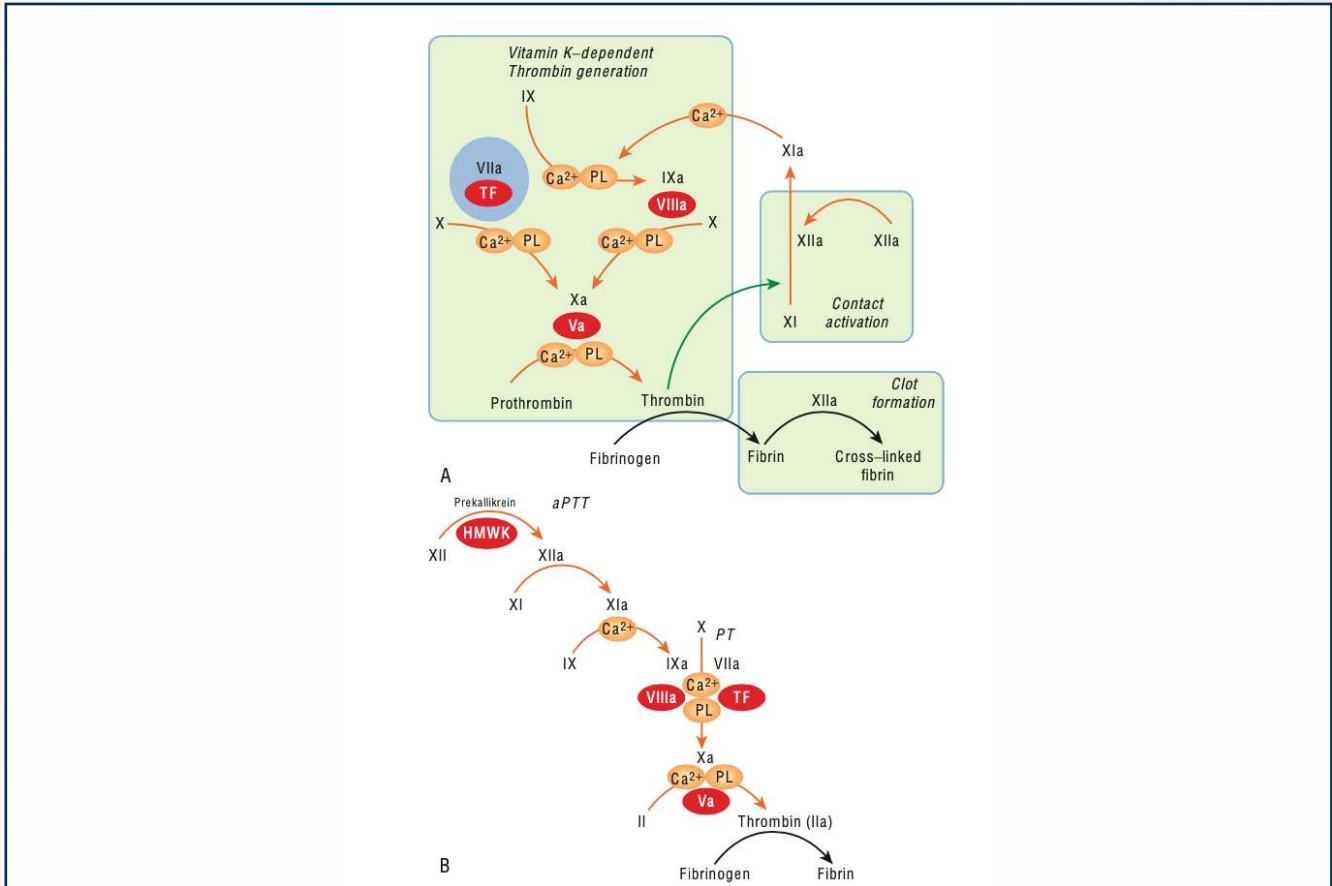


Tabla de frecuencias y niveles de factor

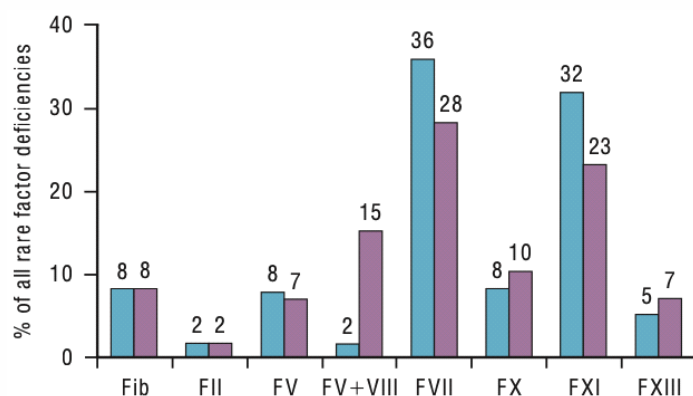
Protein	Factor Plasma Half-Life (h)	Vitamin K Dependent Modification	Factor Level in Pregnancy	Incidence of Severe Inherited Deficiency	Autosomal Inheritance Pattern of Deficiency	Other Names for Deficiency State	Bleeding Diathesis in Severe Deficiency	Screening Tests in Deficiency	
								PT	PTT
Fibrinogen	72-120	No	↑	~1:1 × 10 ⁶	Recessive or Dominant	Afibrinogenemia	Severe	↑	↑
Prothrombin	60-100	Yes	↔	~1:2 × 10 ⁶	Recessive	Hypoprothrombinemia	Severe	↑	↑
Factor V	12-14	No	↔	~1:1 × 10 ⁶	Recessive	Parahemophilia	Moderate to Severe	↑	↑
Factor VII	3-4	Yes	↑	~1:5 × 10 ⁵	Recessive	Serum prothrombin conversion accelerator deficiency	Moderate to Severe	↑	↔
Factor X	20-40	Yes	↑	~1:1 × 10 ⁶	Recessive	Stuart-Prower factor deficiency	Severe	↑	↑
Factor XI	45-52	No	Inconsistent	~1:1 × 10 ⁶	Recessive or Dominant	Hemophilia C, plasma thromboplastin antecedent deficiency	Asymptomatic to Moderate	↔	↑
Factor XII	60	No	↑	Unknown	Recessive	Hageman trait	Asymptomatic	↔	↑
Prekallikrein	Not known	No	↔	Unknown	Recessive	Fletcher trait	Asymptomatic	↔	↑
High molecular weight kininogen	170	No	↔	Unknown	Recessive	Flaujeac trait, Williams trait, Fitzgerald trait	Asymptomatic	↔	↑
Factor XIII	150	No	↓	1:2 × 10 ⁶	Recessive	Fibrin stabilizing factor deficiency	Severe	↔	↔

↑ Increase in coagulation factor; ↓ decrease; ↔ no change.

CLASIFICACIÓN POR GRAVEDAD Y RELACIÓN CON NIVEL DE FACTOR

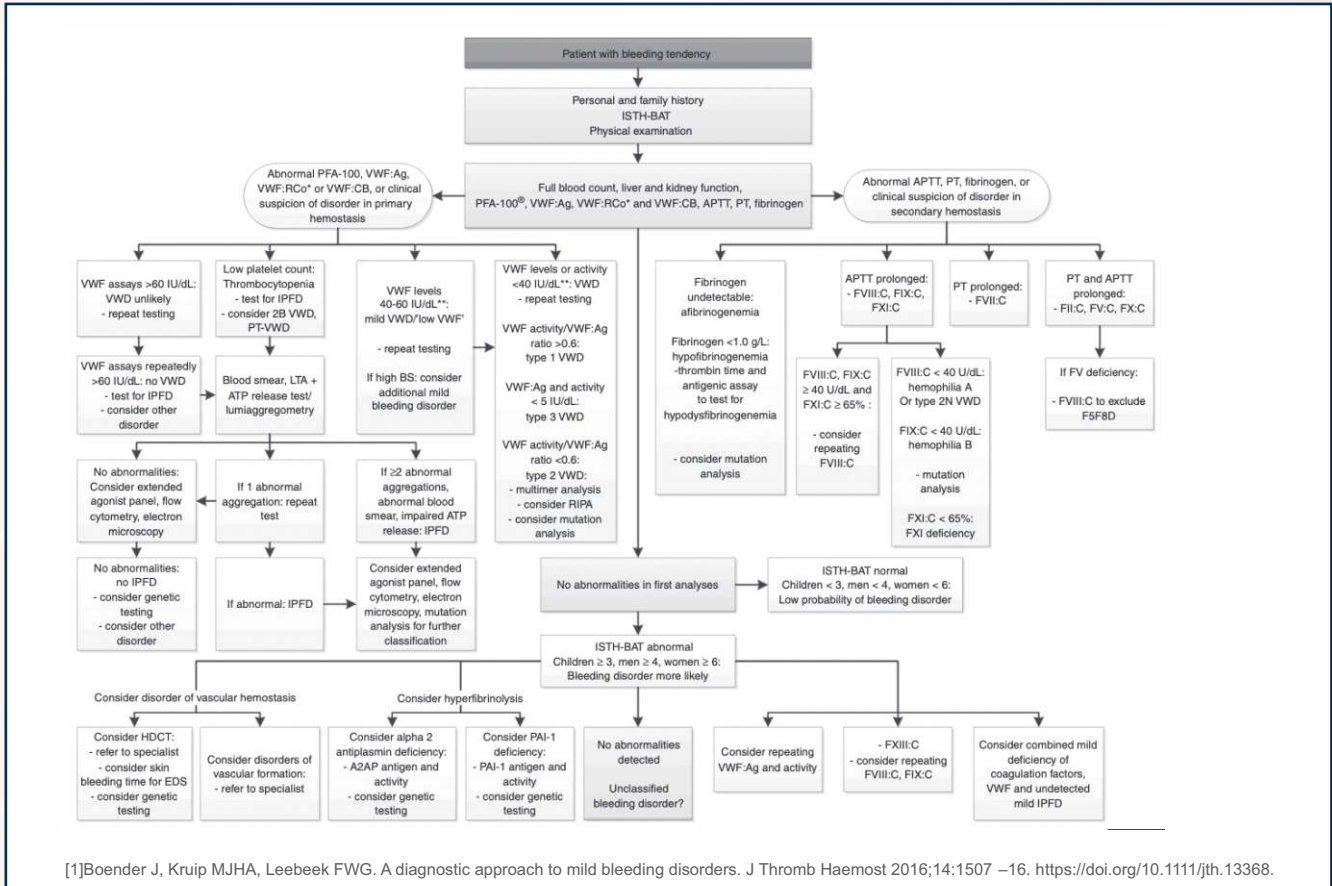
Disorder	EN-RBD Severity Category			Clinical Correlation With Factor Level
	Severe	Moderate	Mild	
Fibrinogen deficiency	Undetectable	0.1–1.0gm/dL	>1.0g/dL	Strong
Prothrombin deficiency	Undetectable	≤0.1 IU/mL (≤10%)	>0.1 IU/mL (>10%)	Strong
Factor V deficiency	Undetectable	<0.1 IU/mL (<10%)	≥0.1 IU/mL (≥10%)	Weak
Factor VII deficiency	<0.1 IU/mL (<10%)	0.1–0.2 IU/mL (10%–20%)	>0.2 IU/mL (>20%)	Weak
Factor X deficiency	<0.1 IU/mL (<10%)	0.1–0.4 IU/mL (10%–40%)	>0.4 IU/mL (>40%)	Strong
Factor XI deficiency	—	—	—	Very weak
Factor XIII deficiency	Undetectable	<0.3 IU/mL (≤30%)	≥0.3 IU/mL (>30%)	Strong
Combined factor V and VIII deficiency	<0.2 IU/mL (<20%)	0.2–0.4 IU/mL (20%–40%)	>0.4 IU/mL (>40%)	Weak
Vitamin K-dependent factor deficiencies	—	—	—	Weak

Prevalencia de coagulopatías raras hemorrágicas a nivel mundial



- <http://www.isth.org/?MutationsRareBleedin>
- <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
- <http://www.rbdd.org>
- http://www.lumc.nl/4010/research/factor_V_gene.html
- <https://gnomad.broadinstitute.org/>
- <http://www.factorxi.com>
- <https://dbs.eahad.org/>

Barra azul: Datos de la WFH. Barra púrpura: Datos del registro internacional



Deficiencia hereditaria de fibrinógeno (OMIM 202400)

Hipofibrinogenemia



Fibrinógeno de síntesis hepática.

Presencia en gránulos alfa plaquetarios.
 Dos trómeros con A alfa, B beta y gamma.

Codificado en genes FGA, FGB y FGG.



Niveles normales: 1.5 - 4 g/L



Tipos:

Afibrinogenemia (Déficit completo): <0.1g/L. Mutaciones homocigotas o doble heterocigotas.

Hipofibrinogenemia (Déficit parcial): Mutaciones heterocigotas.

Hipofibrinogenemia

- Aproximadamente 200 mutaciones identificadas en FGA, FGB y FGG.
- Deleciones, frameshifts, mutaciones puntuales.
- FGA es el gen más afectado.
- Mutaciones missense son más frecuentes en FGB y FGG.: Interferencia de secreción por afectación del dominio D.

Afibrinogenemia

- No secreción por:
 - Falta de síntesis de cadenas.
 - Defectos en mecanismos de secreción.



Alteraciones cuantitativas fibrinógeno

Diagnóstico

✓
Alargamiento de T.P y TTPA en afibrinogenemia.

Tiempos normales por relativa baja sensibilidad a niveles bajos de Fg.

Método de von Clauss usado para cuantificación de Fg en plasma.

Confirmación de afibrinogenemia: Demostración de ausencia de fibrinógeno por técnica inmunoreactiva.

✓
Hipofibrinogenemia: Déficit funcional y antigénico de forma proporcional

Disfibrinogenemia: Déficit funcional mayor en relación al antigénico.

✓
Tiempo de hemorragia y agregación estándar: Alteradas en afibrinogenemia.

PFA-100 normal (no depende de Fg, sólo de FVW).

✓
Afibrinogenemia: Descenso de VSG, menor induración cutánea en test de hipersensibilidad por ausencia de fibrina.

Alteraciones cualitativas del fibrinógeno

DISFIBRINOGENEMIA



Presencia de variantes estructurales de fibrinógeno circulantes.

Casos de proteína disfuncional descendida:
HIPODISFIBRINOGENEMIA.

Incidencia desconocida: Mayoría de casos asintomáticos.



Herencia: Autosómica dominante.

Mutaciones principalmente de tipo missense.:
FGA-Arg16 /FGG-Arg275

Alteración de la secreción (más frecuentemente afectado)

Alteración de la polimerización de fibrina.

Alteración de la degradación de la fibrina.

Diagnóstico

- Ratio Fibrinógeno funcional/Antigénico (medido por técnica inmunológica): Bajo.
- Variantes detectadas son las que afectan a la secreción.
- En hipodisfibrinogenemia: Mutaciones más frecuentes son Missense
 - Alteración del ensamblaje/secreción.
 - Alteración de la función.
 - Heterocigotos dobles: Alteración de la síntesis (un alelo) y síntesis disfuncional (el 2º alelo)

Diagnóstico coagulativo

- Alargamiento de T.p y TTPA.
- T. trombina alargado (como screening):
 - Dx dif. con:
 - Heparina
 - Inhibidores directos de la trombina
 - Productos de degradación de fibrinógeno.
 - Paraproteína.
 - Hipofibrinogenemia

- T. Reptilase: En combinación con T. Trombina.
 - No sensible a la heparina ni a inhibidores de trombina.
- Concentración de fibrinógeno por método de Clauss: Puede falsos descensos por algunas variantes de disfibrinogenemia.
- Técnicas inmunológicas: Antígeno normal, pero puede estar descendido en hipodisfibrinogenemia.
- PDFg pueden parecer aumentados por variantes que se incorporan de forma incompleta al coágulo: Falsa impresión de CID.

Muy importante la historia familiar de hemorragia y trombosis



Deficiencia de protrombina

Su ausencia completa no es compatible con la vida.

Prevalencia: 1/2 millones.

Herencia: A. Recesiva.

Tipos:

Hipoprotrombinemia: Descenso de actividad y de antígeno (CRM-)

Disprotrombinemia: Descenso de actividad en relación con el antígeno (CRM+)

Combinado.

50 mutaciones descritas. Mayoría tipo Missense.

Afectación a:

Defectos de conversión a trombina

Trombina defectuosa.

Alteración de regulación de trombina.

Interferencia con la formación de complejo Trombina-antitrombina (Resistencia a antitrombina) Riesgo trombótico)

Puede heredarse junto con deficiencia de vit. K dependiente.

Déficit de protrombina

Diagnóstico

- Alargamiento de TTPA y TP (en los casos graves)
- Déficit leves no suelen alterar los tiempos (depende de sensibilidad de reactivos).
- Conformación y gravedad: Dosificación de FII por técnica coagulométrica.
- Para Hipo-Disprotrombinemia: Se precisa estudio de antígeno.
- Dx. diferencial: ↓Fib, FV, ↓FX

Déficit de FV Epidemiología /Genética

Déficit moderado-grave (1-10%): 1/1 millón. ✓

80% en plasma. 20%v en gránulos alfa plaquetarios.

Déficit grave: A. Recesiva (FV <1%)

Déficit moderado; 1-10% de actividad.



> 150 mutaciones descritas. Mas frecuentes de tipo frameshift. Tipo CRM-. ✓

Raro las mutaciones que afectan al FV plaquetario.

Mutaciones con aumento de mRNA codificante de FV de cadena corta que se asocia con aumento de TFPI.(más clínica hemorrágica)

Mayoría de mutaciones con déficit de FV producen descenso de TFPI y compensa la clínica hemorrágica.

- FV plaquetario puede compensar el déficit plasmático.

Déficit de FV Diagnóstico

Se requiere FV para que protrombina active a FX.

hay alargamiento de T.P y TTPA.

Confirmación y gravedad mediante medición de actividad de FV.

Si déficit grave: Tiempo de hemorragia alargado.

Descartar presencia de déficit de FVIII asociado.

En casos de mutaciones que producen aumento de TFPI:

Alargamiento de T.P y TTPA por acción de TFPI.

No corrección con test de mezcla.

Actividad de FV puede ser normal.

Déficit de FVII

Epidemiología / Genética

Alteración más frecuente de la deficiencias no hemofílicas.

Herencia A. recesiva.

Prevalencia $1/3 \times 10^5$ - 5×10^5 .

Frecuencia portador heterocigoto: 1/350 personas.


Correlación débil entre nivel de actividad y clínica.

< 10%: Grave

10-20%: Moderado

>20%: Leve

FVII aumenta durante la gestación.



Asociación con trombosis:
FVII Padua
Mutación Ala294Val

300 mutaciones descritas en gen F7.

Más frecuentes de tipo missense.

FVII Padua: Actividad variable en función del origen de reactivo tromboplastina (p.Arg304Gln). No riesgo de sangrado.

Puede haber déficits combinados:

Con otros vit. K dependientes.

Con déficit de FX (del.13q34)

Casos con trisomía 8 asociados a alteraciones sindrómicas.

Persistencia de ductus arterioso en casos con del13q.

Déficit FVII

Diagnóstico

- Screening: Alargamiento de TP con TTPA normal.
- Confirmación y gravedad: Medición de actividad de FVII.
- Si tromboplastinas sensibles: Alargamiento de TP con FVII en el límite bajo de la normalidad.
- FVII Padua interactúa pobremente con tromboplastina de conejo (mejor usar tromboplastina de origen bovino).

Déficit de FX Epidemiología /Genética

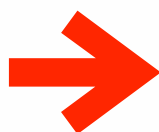
Prevalencia de déficit grave: 1×10^6 personas.

A. Recesivo

>140 mutaciones descritas.

No mutaciones con riesgo trombótico.

Mayoría de tipo missense.



• Clasificación:

- Tipo I: CRM neg (Val298Met)
- Tipo II: CRM pos: Doble heterocigoto para Arg287Trp y Asp282Asn.
- Tipo III:
 - Formas activadas por veneno de víbora pero no por FVIIa/FT o FXa/FVIIa.
 - Formas defectivas con la activación de FVIIa/FT.
 - Formas con aumento de actividad de test cromogénicos con respecto a coagulativos.

Déficit de FX asociado a otros déficit de vit. K.

Déficit de FX asociado con déficit FVII (del13q34)

Clasificación:

Grave <10%
Moderado: 10-40%
Leve: >40%



Déficit FX Diagnóstico

- Alargamiento de T.P y TTPA.
 - Dx dif. con otros déficits de la vía común: Fg, FII y FV
 - Confirmación y de gravedad: Determinación de niveles de FX coagulométrico.
 - Algunas formas prolongan de forma preferente el TP o el TTPA.

Déficit de FXI (Hemofilia C)

Epidemiología / Genética

Herencia autosómica.

Déficit <15%: 1/10e6 personas.

Más frecuente en judíos Ashkenazi (1/450). En estos es A. Recesivo.

Homocigotos: Carecen de FXI.

Dobles heterocigotos: 3% de actividad.

Heterocigotos: 50-60% de actividad.

- Glu117Stop
- Phe283Leu

Las más frecuentes

Descritas >250 mutaciones en F11

Mayoría d casos: Descenso de actividad y de antígeno (CRM NEG)

Clasificación según tipo de mutación:

Interferencia en la síntesis: Glu117Stop.

Formación de dímero: Phe283Leu.

Secreción: Gly400Val

Déficit FXI

Diagnóstico

- Screening: Alargamiento de TTPA (con TP normal). En déficit leves (heterocigotos) puede ser TTPA normal.
- Confirmación y gravedad: Nivel de FXI.

Déficit FXII

Epidemiología / Genética

- Incidencia de casos graves no conocida (infradiagnosticada).
- Polimorfismo C/T (46 C/T) influye significativamente en los niveles. Su correlación con eventos trombóticos es pobre.
- > 50 mutaciones descritas
- Tipos de mutaciones:
 - Mayoría CRM neg: Descenso proporcional de Ag y actividad.
 - CRM pos: raros
- Casos de abortos: Se cree que es por la asociación con ac. antifosfolipídicos contra FXII.

Déficit FXII

Diagnóstico

- Screening: En déficit grave hay alargamiento importante del TTPA.
- Confirmación: Dosificación de FXII
 - Ac antifosfolipídicos pueden interferir en la prueba (se asocian hasta en un 50% de casos leves)

Déficit de prekaliceína

Epidemiología / Genética

- Déficit graves: A. recesivos.
- Mayoría son de tipo CRM neg.
- Déficit leves infradiagnosticados.: Defectos leves son suficientes para conseguir un TTPA normal.
- Déficit parciales (10-50% d actividad): En casos de déficit grave de HK.
- No clínica hemorrágica.

- Diagnóstico.
 - Screening: Alargamiento de TTPA.
 - Se puede acortar tras aumentar el tiempo de incubación.
 - En déficit de FVIII, GFIX, FXI, FXII y HK no se corrige al aumentar el tiempo de incubación.
 - Reactivos con eláigico son insensibles y pueden dar falsos negativos.
 - Confirmación: Niveles de prekalikreína

Déficit de Kininógenos de alto peso molecular (HK)

Epidemiología / Genética / diagnóstico

- Requerido para la activación de FXI por FXIIa.
- Prekalikreína+FXI circulan unidos a HK.
- Gen Kng1
- Herencia: A. Recesiva.



- Dx:
 - Screening: alargamiento de TTPA.
 - Casos graves: Alargamiento muy importante de TTPA.
 - Confirmación: Dosificación de HK.
 - En casos graves puede haber déficit parcial de prekalikreína por aumento de aclaramiento al no unirse a HK

Déficit de FXIII

Epidemiología / Genética

- Incidencia: 1/2 millones de personas.
- Distribuido en plasma y plaquetas (pequeña proporción en monocitos)
- Tetrámero:
 - 2 subunidades A (plasma, plaquetas, monocitos y placenta). Síntesis en células hematopoyéticas.
 - 2 Subunidades B (sólo en plasma). Síntesis en hígado.
- Favorece el entrecruzamiento de fibrina con matriz extracelular y unión a proteínas del citoesqueleto.
- Aumenta la adherencia del coágulo a la lesión endotelial.
- Herencia: A. recesiva.
- Clasificación:
 - Def. subunidad A:
 - Tipo I: Cuantitativo.
 - Tipo II: Cualitativo
 - Def. subunidad B
 - Casos con déficit de ambos: Secundario a déficit de Sub. B.
- Mayoría de casos: Mutaciones en gen subunidad A (>95%).
- >100 mutaciones en F13A1
- Aprox. 20 mutaciones en F13B

Incidencia puede ser mayor, al estudiarse sólo los casos graves (<5% de actividad)

Déficit FXIII

Diagnóstico

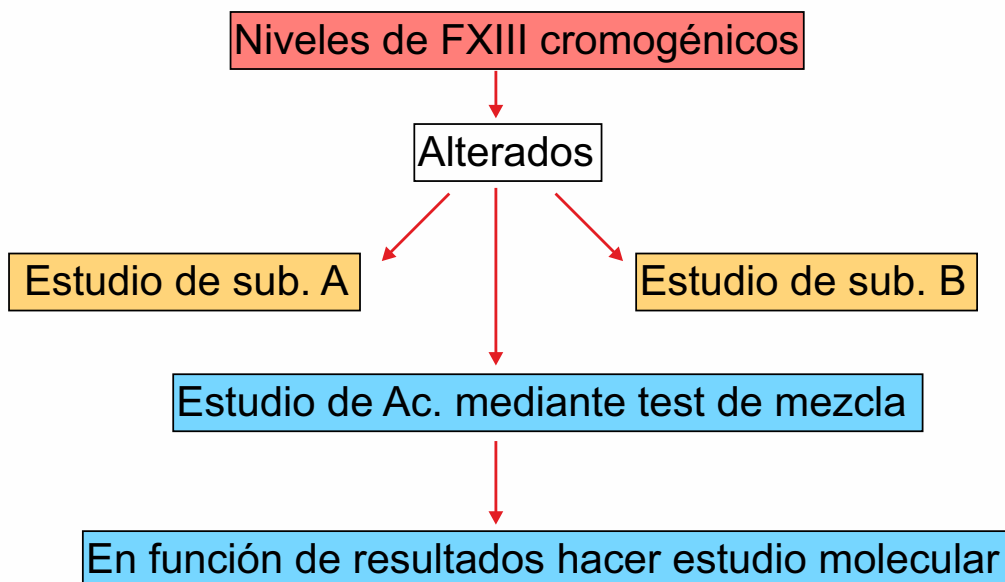
- T.P y TTPA son normales.
- Screening: Prueba de solubilidad el coágulo con Urea 5M o solución de ácido monocloroacético al 1%
 - Dx dif: Déficit de alfa1 antiplasmina (coágulo soluble con Urea 5M).
 - Baja sensibilidad y puede fallar en casos de FXIII <2% o incluso >=5%.
- Confirmación: Test cromogénico de cuantificación de FXIIIa. Puede usarse para estudios de anticuerpos con test de mezcla.



ISTH recomienda iniciar el dx con la prueba cromogénica.

Déficit FXIII

Algoritmo diagnóstico



Déficits combinados


Introducción

- Alteraciones en el procesamiento intracelular de proteínas.
- Alteraciones en la modificación post-traslacional.
- Más frecuentes:
 - Descenso de FV + FVIII
 - Descenso de factores vit. K dependientes.
- Si anticuerpo potente contra un factor, puede alterar la prueba de la dosificación de otros factores (Ej; Hemofilia adquirida)

Regla de oro

Ante sospecha de déficits múltiples: 1º descartar la presencia de anticoagulante lúpico.

Combinados FV + FVIII

- Herencia: A. recesiva
- Mutaciones en:
 - LMAN1
 - MCFD2 

Sus productos transportan FV y FVIII desde RE a aparato de Golgi y hay defecto de secreción
- Incidencia: 1/ 1 millon.
- Frecuencia alélica: 1% en población judía.
- Niveles de FV y FVIII en torno a 5-30%

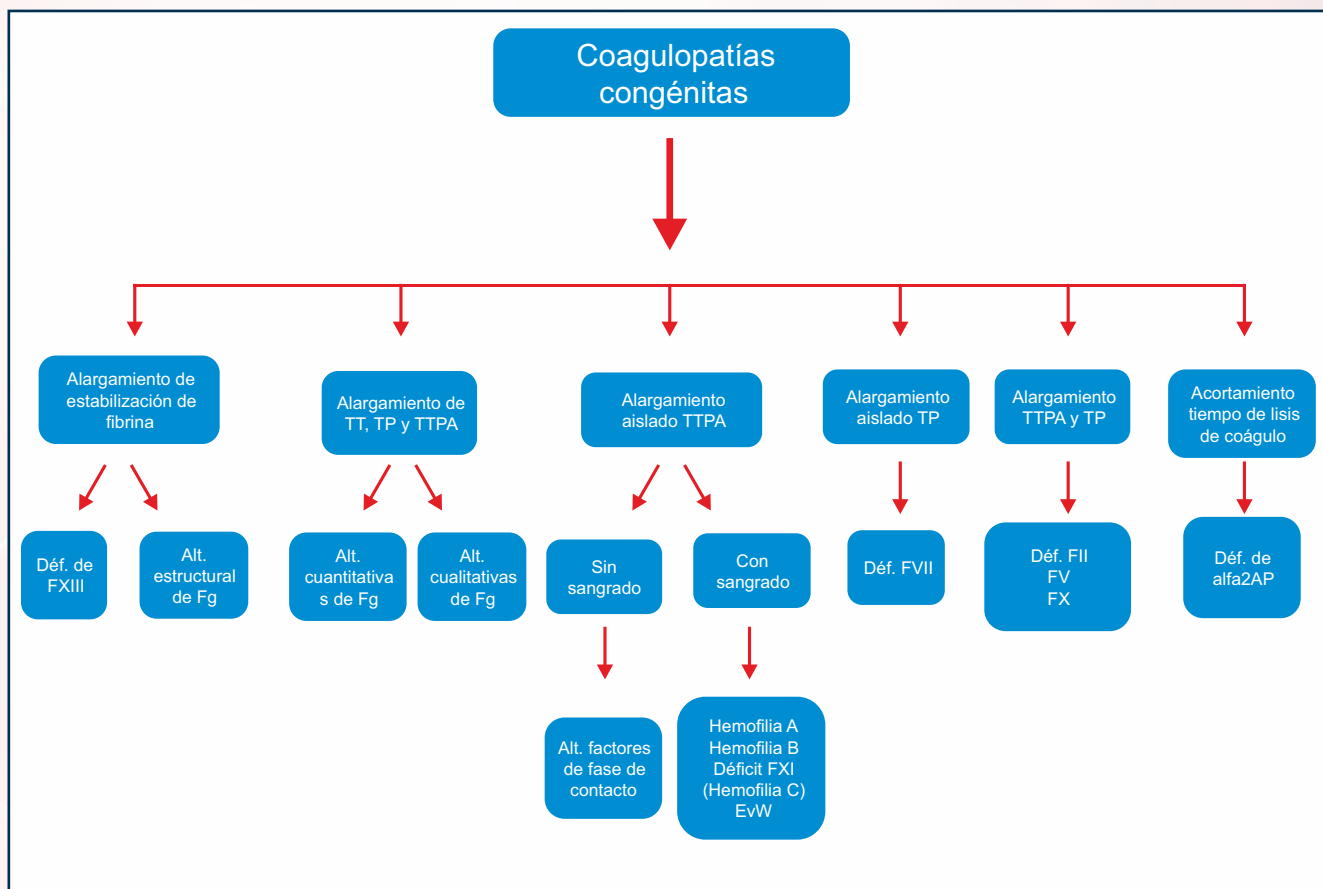
- Dx:
- Screening: Alargamiento de TP y TTPA.
- Confirmación: Medición de FV y FVIII (def de FV también da alargamiento de TP y TTPA)

Combinados Factores vit- K dependientes

- Déficit de factores en ausencia de hepatopatía o malabsorción.
- También estarán afectados PC y PS
- Mutaciones en gen GGCX: se afecta a la formación de gamma-glutamil carboxilasa en RE.
 - Cataliza la adición de residuo Gla a FII, FVII, FIX, PC, PS, (requiriendo vitamina K reducida)
- Reducción de GGCxasa o VKORC1 produce baja gama-carboxilación y reducción de factores 10-50%.
- >40 mutaciones descritas.
- Normalmente A. recesivo.



- Dx:
- Screening: alargamiento de TP y TTPA.
- Descenso de PC y PS
- Corrección de tiempos con plasma normal.
 - No corrección: Sospecha de inhibidor como Ac. Lúpico.
- Descartar hepatopatía , malabsorción, AVK



Conclusiones sobre el diagnóstico

- Las causas adquiridas son más frecuentes que las congénitas en los déficits múltiples.
- Ac. Lúpico, heparina y ACODs interfieren en los estudios de coagulación.
- Muestra obtenidas de venopunción directa.
- Importante hacer estudio de mezcla con plasma normal para descartar inhibidor.
- Estudios de mezcla: Inmediato e incubado 2 h.
- Estudiar primero la presencia de ac. Lúpico que el factor específico.
- Existencia de anticuerpos no neutralizantes, que aumentan la eliminación, pero que no se detectan con las pruebas de mezclas. (Una falta de respuestas con mezcla negativa sugiere su presencia)
- Si un factor vit. K dependiente está bajo, estudiar FV y otro vit. K dependiente. Si vit dependientes son bajos y FV normal, sospechar déficit vit- K. Si FV también bajo, sospechar enfermedad hepática o CID.
- Recordar que en CID, FV y FVIII estarían bajos, mientras que en hepatopatía, FVIII está elevado.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Boender J, Kruij MJHA, Leebeek FWG. A diagnostic approach to mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2016;14:1507–16. <https://doi.org/10.1111/jth.13368>.
2. Dorgalaleh A, Bahraini M, Shams M, Parhizkari F, Dabbagh A, Naderi T, Fallah A, Fazeli A, Ahmadi SE, Samii A, Daneshi M, Heydari F, Tabibian S, Tavasoli B, Noroozi-Aghideh A, Tabatabaei T, Gholami MS. Molecular basis of rare congenital bleeding disorders. *Blood Rev* 2023;59:101029. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.101029>.
3. Girolami A, Ferrari S, Cosi E, et al. Congenital prothrombin defects: they are not only associated with bleeding but also with thrombosis: a new classification is needed. *Hematology*. 2018;23(2):105–110.
4. James P, Salomon O, Mikovic D, Peyvandi F. Rare bleeding disorders – bleeding assessment tools, laboratory aspects and phenotype and therapy of FXI deficiency. *Haemophilia* 2014;20:71–5. <https://doi.org/10.1111/hae.12402>.
5. Menegatti M, Palla R. Rare bleeding disorders: worldwide efforts for classification, diagnosis, and management. *Semin Thromb Haemost*. 2013;39:579
6. Mohsenian S, Palla R, Menegatti M, Cairo A, Lecchi A, Casini A, Neerman-Arbez M, Asselta R, Scardo S, Siboni SM, Blatny J, Zapletal O, Schved J-F, Giansily-Blaizot M, Halimeh S, Daoud MA, Platokouki H, Pergantou H, Schutgens REG, Haafte-Spoor MV, Brons P, Gorkom BL, Pinxten EV, Borhany M, Fatima N, Mikovic D, Saracevic M, Özdemir GN, Ay Y, Makris M, Lockley C, Mumford A, Harvey A, Austin S, Shapiro A, Williamson A, McGuinn C, Goldberg I, Moerloose PD, Peyvandi F. Congenital fibrinogen disorders: a retrospective clinical and genetic analysis of the Prospective Rare Bleeding Disorders Database. *Blood Adv* 2024;8:1392–404. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023012186>.
7. Mohsenian S, Mannucci PM, Menegatti M, Peyvandi F. Rare inherited coagulation disorders: no longer orphan and neglected. *Res Pr Thromb Haemost* 2024;8:102460. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102460>.
8. RARE COAGULATION FACTOR DEFICIENCIES, David Gailani, Benjamin F. Tillman, and Allison P. Wheeler, Chapter 135 Hematology Basic Principles and Practice 8th Edition
9. Tabibian S, Shiravand Y, Shams M, et al. A comprehensive overview of coagulation factor V and congenital factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(5):523–543

Manifestaciones clínicas y tratamiento de las coagulopatías hemorrágicas infrecuentes

Dr. Ramiro Núñez Vázquez

Jefe de Sección de Trombosis y Hemostasia del Servicio de
Hematología del H.U. Virgen del Rocío, Sevilla.

Manifestaciones clínicas

- Clínica heterogénea: hemorragias espontáneas o postraumáticas, muy variables.
- Hemofilia: hemartrosis y hematomas.
- RBDs:
 - Hemorragias del tracto mucoso.
 - Hemorragias excesivas en procedimientos invasivos.
 - Hemorragias postparto, circuncisión.

Menegatti M, Peyvandi F. Blood 2019,133:415-424

Manifestaciones clínicas

- Clínica heterogénea: hemorragias espontáneas o postraumáticas, muy variables.
- Hemofilia: hemartrosis y hematomas.
- RBDs:
 - Hemorragias del tracto mucoso.
 - Hemorragias excesivas en procedimientos invasivos.
 - Hemorragias postparto, circuncisión.

Menegatti M, Peyvandi F. Blood 2019,133:415-424

Manifestaciones clínicas

Frecuencia	A-/Hipo/Disfibrinogenemia	Déficit FII	Déficit FV	Déficit combinado FV+FVIII	Déficit FVII	Déficit FX	Déficit FXI	Déficit FXIII	Déficit FDK
Frecuente	Cordón umbilical Epistaxis Abortos 1 ^{er} T	Hematomas musculares y subcutáneos Post-cirugía Mucosas Hemartrosis SMA	Epistaxis SMA Equimosis Mucosas Post-cirugía	Equimosis Epistaxis Gingivorragia postexodoncia SMA HPP	Equimosis Epistaxis Gingivorragias SMA Post-cirugía	Cordón umbilical Epistaxis SMA Hemartrosis Post-traumáticos Post-cirugía	Cavidad oral Genitourinario Post-cirugía SMA	Cordón umbilical SNC Equimosis Cavidad oral Post-traumáticos SMA Cavidad oral Pérdidas fetales	HIC (perinatal) Cordón umbilical Retroperitoneal Equimosis Mucocutáneo Post-cirugía Malformaciones
Menos frecuente	Cutánea GI Genitourinaria SNC SMA	Post-cirugía	Cordón umbilical Hematomas Hemartros		Hemartrosis Hematuria SNC GI	SNC GI Hematuria		Cicatrización Hemartrosis Muscular Epistaxis GI Post-cirugía	
Poco frecuente	Musculoesquelético	SNC GI		Hemartrosis Cordón umbilical					
Muy poco frecuente			SNC GI	SNC GI					
RIESGO TROMBÓTICO									
	+	-	-	-	TVP (espontánea / relacionada tratamiento)	-	IAM / TVP (idiopática / asociada a tratamiento)	-	-

Menegatti M, Peyvandi F. Blood 2019;133:415-424

Fenotipo clínico y laboratorio

OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity

F. PEYVANDI,* D. DI MICHELE,† P. H. B. BOLTON-MAGGS,‡ C. A. LEE,§ A. TRIPODI¶ and A. SRIVASTAVA** FOR THE PROJECT ON CONSENSUS DEFINITIONS IN RARE BLEEDING DISORDERS OF THE FACTOR VIII/FACTOR IX SCIENTIFIC AND STANDARDISATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS

Table 3 Proposal of the project on RBDs

Coagulant factor	Laboratory phenotype		
	Coagulant activity		
	Severe	Moderate	Mild
Fibrinogen	Undetectable clot	0.1–1 g L ⁻¹	> 1 g L ⁻¹
FII	Undetectable activity	≤ 10%	> 10%
FV	Undetectable activity	< 10%	≥ 10%
FV + FVIII	< 20%	20–40%	> 40%
FVII	< 10%	10–20%	> 20%
FX	< 10%	10–40%	> 40%
FXIII	Undetectable activity	< 30%	≥ 30%

- 1 Fibrinogen, FII, FX and FXIII deficiencies are RBDs with a **strong association** between clinical severity and coagulant activity level, with a few exceptions.
- 2 FV and FVII deficiencies are RBDs with a **poor association** between clinical severity and coagulant activity level.
- 3 FXI deficiency shows **no association** between clinical severity and coagulant activity level, both when undetectable or moderately reduced (< 20%).
- 4 Compound FV + FVIII deficiency is mainly associated with **mild or moderate clinical symptoms** and patients rarely experience severe bleeding.

J Thromb Haemost 2012; 10: 1938–43

Fenotipo clínico y de laboratorio

Coagulation factor concerned	Half life	Coagulation factor threshold				
		Mannucci et al. 2004	Peyvandi et al. 2012		UK Guidelines Mumford A et al. 2014	FRCH proposals 2021
			Threshold to “remain asymptomatic”	Threshold to “avoid severe bleeding”		
Fibrinogen	80 h	0.5 g/L	1 g/L	“Detectable”	1–1.5 ^a g/L	0.5 g/L
Factor II	100 h	20–30 IU/dL	–	–	20 IU/dL	30 IU/dL ^b
Factor V	25 h	15–20 IU/dL	12 IU/dL	15 IU/dL	15–20 IU/dL	20 IU/dL
Factor VII	4–6 h	15–20 IU/dL	25 IU/dL	8 IU/dL	10–20 ^a IU/dL	20 IU/dL
Factor X	40–60 h	15–20 IU/dL	56 IU/dL	10 IU/dL	20 IU/dL	20 IU/dL
Factor XI	50 h	15–20 IU/dL	26 IU/dL	25 IU/dL	20 IU/dL	15–30 IU/dL ^c
Factor XIII	150 h	2–5 IU/dL	3 IU/dL	15 IU/dL	10–20 IU/dL	20 IU/dL
Factor V + Factor VIII	FV 25 h and FVIII 12 h	15–20 IU/dL	43 IU/dL	8 IU/dL	FV: 15 IU/dL and FVIII: 50 IU/dL	FV: 20 IU/dL and FVIII: 50 IU/dL

Trossaert M. Eur J Haematol. 2023;110:584–601.

Opciones terapéuticas

• Tratamiento sustitutivo

- Plasma Fresco Congelado (PFC).
- Crioprecipitado (no utilizado en la UE).
- Concentrados de Complejo Protrombínico (CCP).
- Concentrados específicos:
 - **Derivados del plasma: Fibrinógeno, FVII, FX, FXI y FXIII.**
 - **Recombinantes: FVIIa y FXIIIa2.**

• Terapias adyuvantes

- Antifibrinolíticos. →
- Desmopresina.
- Estrógenos/ progesterona.
- Trombina/fibrina tópicos.



Deficiencia de Fibrinógeno

Afibrinogenemia:

- Periodo neonatal: **cordón umbilical (75%)**.
- Infancia: **HIC** causa de muerte (10%).
- Hemartros 20%-54%.
- SMA, pérdidas fetales y HPP.

Hipo-/dis-/hipodifibrinogenemia: asintomáticos

- Trombosis arterial o venosa (28% disfibrinogenemia).

	Demanda	Profilaxis
PFC	15-20 ml/kg	--
Crioprecipitado*	1 bolsa/10 kg	--
Fibrinógeno	30-50 U/kg/6-24 h	20-30 mg/kg/1-2 sem.

Niveles hemostáticos: 50-100 mg/dl. Riesgo de complicaciones trombóticas.

*150 mg de fibrinógeno por bolsa.

Deficiencia de FII

	Demanda	Profilaxis
PFC	15-25 ml/kg/24-48 h	
CCPs	30 U/kg/48 h	15-25 U/kg/semana

Vida media: 3-4 d. **Nivel hemostático: 20%**

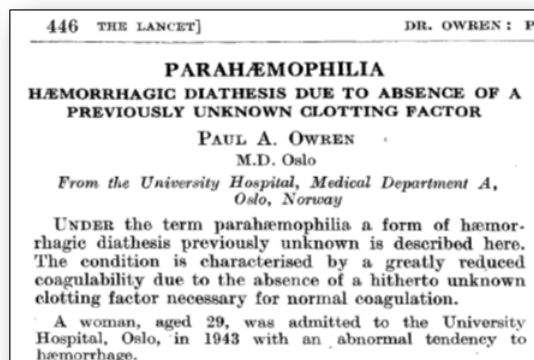
- Deficiencia completa incompatible con la vida.
- Homocigotos (<10% FII con clínica grave) / Heterocigotos (asintomáticos).

CCPs: concentrados de complejo protrombínico.

Lobel J. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(8):480-3. Todd T. *Haemophilia* (2010), 16, 569-583.

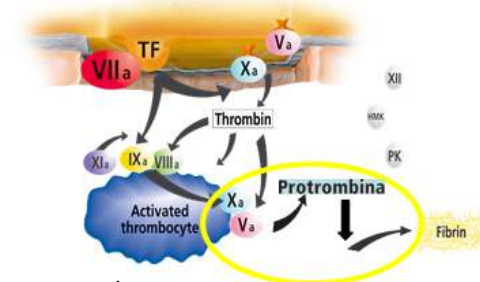
Deficiencia de FV

- Descubierto por Paul Owren en 1947.
- Dedujo la existencia de un quinto componente necesario para la formación de fibrina: “factor V”.
- Paciente índice:
 - Epistaxis de repetición.
 - Pérdida de visión.
 - Sangrados prolongados después de traumatismos.
 - Menorragias.
- Sintomatología en homocigotos y dobles heterocigotos:
 - FV: 10-15% no sangrados espontáneos.
 - FV: 5-10% síntomas leves.
 - FV: <5% síntomas graves.



Deficiencia de FV

- **No existe concentrado específico.**
- **PFC: opción terapéutica principal.**
 - Objetivo: FV 20%.
 - Vida media 36 h:
 - Dosis inicial 15-20 ml/kg.
 - Mantenimiento 10 ml/kg cada 24 h (12 h episodios graves).
 - Potenciales reacciones alérgicas, infecciones, sobrecarga de volumen.
 - Profilaxis: 15-20 ml/kg cada 48/72 h si HIC.
 - Octaplas: plasma humano mezclado y tratado solvente/detergente.
- Plaquetas.
- rFVIIa.
- “In vitro” correction of the severe factor V deficiency-related coagulopathy by a novel plasma-derived factor V concentrate. *Haemophilia*. 2018;1-9. Patent No. 8,822,643 B2, 2014 (Kedrion).



Deficiencia de FVII

Manifestaciones clínicas: Homocigotos y dobles heterocigotos.

- FVII <1%: Hemorragias graves.
- FVII >5%: síntomas leves.
- SNC, hemartros, hemorragias mucosas.

	Potencia (UI/mL)	Demanda	Profilaxis
PFC	1	15-20 ml/kg + 5 ml/12 h	--
PCCs	5-10	50 U Kg + 10-20 U/kg/8 h	--
pdFVII*	20-40	30-40 U/kg/6-24 h	--
rFVIIa	>25000	20-30 µg/Kg/4-6 h	20 µg/Kg/2-3xsem

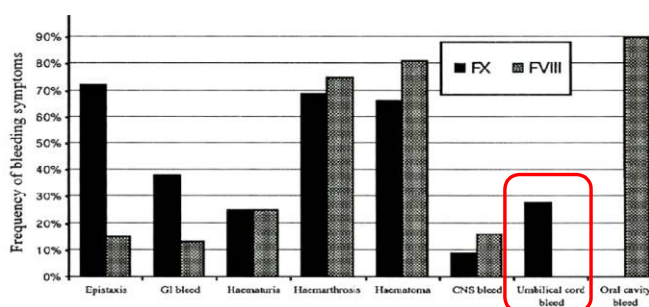
- Fase de inicio: Unión FT-FVIIa.
- FVII vida media 3-5 h.
- Nivel hemostático 10-20%

*No comercializado en España.

rFVIIa en hemofilia + inhibidor: 90-120 µg/Kg/2-3 h

Deficiencia de FX

- Síntomas graves infrecuentes si niveles > 2%.



	Demanda	Profilaxis
PFC	15-20 ml/kg + 10 ml/24-48 h	-
CCP	30 U/Kg/48 h	-
FX-dp*	10-20 U/kg/48 h	10-15 U/Kg/semana

- FX vida media 40 h
- Nivel hemostático 10-20%

*Factor X P Behring (CSL, Marburg, Alemania).

*Coagadex (Bio Products Laboratory, Elstree, UK).

Deficiencia de FXI

- Episodios leves: pueden no requerir tratamiento.
 - Antifibrinolíticos (no en hematurias).
- PFC:
 - Carga: 15-20 mL/kg.
 - Mantenimiento: 3-6 mL/kg cada 24 horas.
- Concentrados de FXI
 - 10-15 UI/kg cada 24-48 h.
 - Riesgo de desarrollo de inhibidores
 - Se ha asociado con trombosis. Adición de antitrombina y heparina. Atención a pacientes ancianos con factores de riesgo ateroescleróticos.
 - Hemoleven (LFB, Francia).
- FVIIa recombinante
 - Pacientes con inhibidores o deficiencia de IgA.
 - Dosis bajas (10 ug/kg) deberían ser suficientes para corregir el defecto hemostático con un riesgo trombótico mínimo en cirugía mayor.

FXI concentrate use and risk of thrombosis
 P. BOLTON-MAGGS,* J. GOUEMAND,† C. HERMANS,‡ M. MAKRI§ and P. DE MOERLOOSE¶
 *SHEFF Office, Manchester Blood Centre, Plymouth Grove, Manchester, UK; †Department of Haematology Lille University Hospital, Hospital Cardiologique, Lille, France; ‡Division of Haematology Haemostasis and Thrombosis Unit, Haemophilia Clinic, St-Luc University Hospital, Brussels, Belgium; §Department of Cardiovascular Science University of Sheffield and Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Sheffield, UK; and ¶Angiology and Haemostasis Division University Hospital Geneva, Geneva, Switzerland. Haemophilia (2014), 20, e336–e358

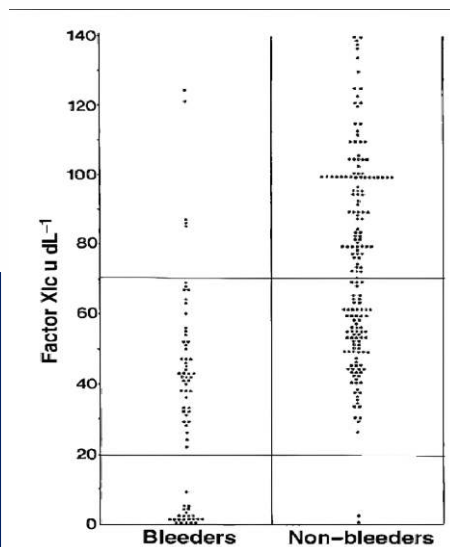
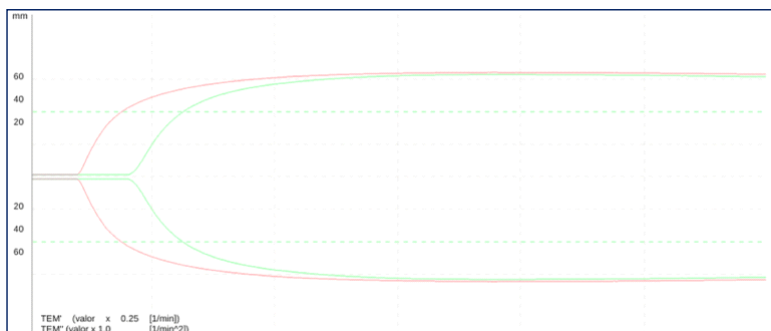
“parsimonious use of replacement therapy”
 Salomon et al. Haemophilia 2006; 12:490

Haemophilia 2008, 14, 1183-1189
 Das et al. Blood 2021

Deficiencia de FXI

- Clínica: HETEROGÉNEA (traumatismos, cirugías).
- FXI > 20%: fenotipo muy variable.

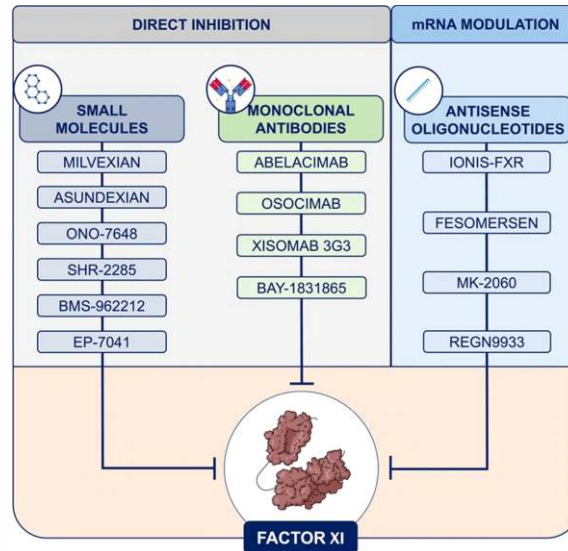
Pobre/nula correlación con la actividad basal del FXI
 Las decisiones terapéuticas deben **individualizarse** siempre en función del **fenotipo hemorrágico** del paciente



Haemophilia 2008, 14, 1183-1189
 Martinez-Lopez et al. Cureus 16(10): 2024. e72594. DOI 10.7759/cureus.72594

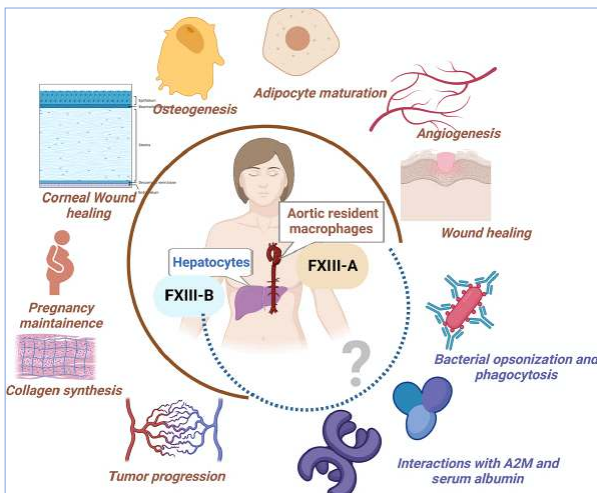
Deficiencia de FXI

- La falta de sangrados espontáneos: diana atractiva para inhibir para prevenir trombosis y preservar la hemostasia.
- Numerosas dianas en desarrollo clínico.



Prakash S. Vasc Med. 2023 Nov 10:1358863X231206778.
 Presume J. Cardiol Ther (2024) 13:1–16

Deficiencia de FXIII



- **FXIII > 3-10 UI/dL:** suficiente para evitar diátesis espontáneas.
- Manifestaciones precoces

Cordón umbilical (80%).

HIC: (30%), principal causa de muerte y discapacidad.

Mala cicatrización de heridas. Abortos espontáneos recurrentes. Infertilidad.

	Demanda	Profilaxis
PFC	10 ml/kg	--
pdFXIII*	20-40 U/kg	10 U/kg/4 sem
rFXIII-A**	35 U/kg	35 U/Kg/4 sem

*Fibrogammin P 250 (CSL Behring Marburg, Alemania)

**Novothirteen (Novo Nordisk).

J Thromb Haemost 2013; 11 (2): 234-44. Blood Reviews 59 (2023) 101032

Deficiencia de FXIII

Sangrado cordón umbilical/sangrado diferido + estudio básico de coagulación normal.



Factor XIII

Riesgo de hemorragia intracraneal
Profilaxis exigible

Deficiencias combinadas

DEFICIENCIA COMBINADA FV+FVIII

- Niveles en torno al 5-20%.
- Clínica leve (equimosis, epistaxis y sangrado postexodoncia).
- **Tratamiento:** concentrados de FVIII/desmopresina + antifibrinolíticos y/o PFC.

DEFICIENCIA FDVK

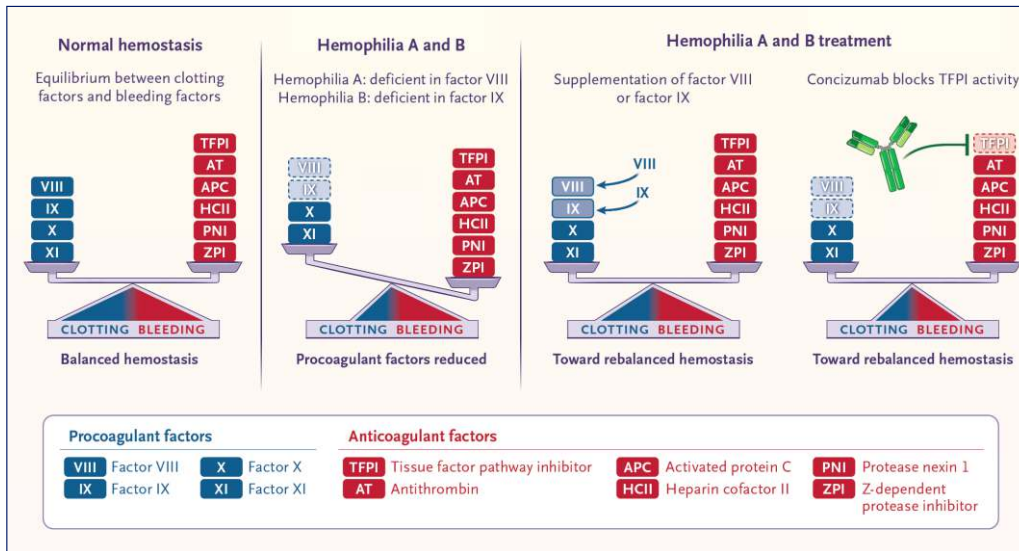
- Debut periodo neonatal (HIC) enmascarado por la administración de Vitamina K.
- Formas graves: malformaciones macizo facial.
- Adultos: equimosis, mucosas y postcirugía.
- **Tratamiento específico de cada factor:** vitamina K, CCP, PFC.

REVIEW ARTICLE



Rare inherited coagulation disorders: no longer orphan and neglected

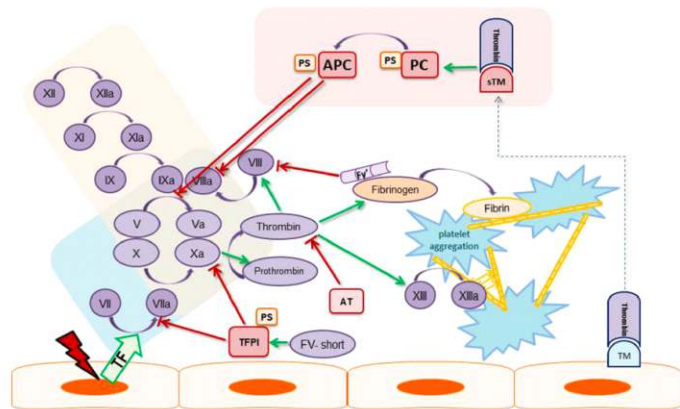
Samin Mohsenian¹ X | Pier Mannuccio Mannucci² X | Marzia Menegatti² | Flora Peyvandi^{1,2} X



Res Pract Thromb Haemost. 2024;8:e102460. HH. Marijke van den Berg. N Engl J Med. 2023 Aug 31;389(9):853-856

Nuevas dianas terapéuticas: terapias “rebalanceadoras”

- Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)
 - Inhibición de TF/FVIIa y Fxa
- Antitrombina (AT)
 - Inhibición de la trombina y el Fxa
- Proteína S (PS)
 - Cofactor en la vía de la APC y la TFPI.



Nuevas dianas terapéuticas: terapias “rebalanceadoras”

Fitusiran displays efficient pro-hemostatic activity in a mouse model of inducible FX deficiency

Geneviève McCluskey, Sebastien Verhenne, Hortense Maynadié, Frédéric Adam, Caterina Casari, Cécile Denis, Olivier Christophe, Peter Lenting



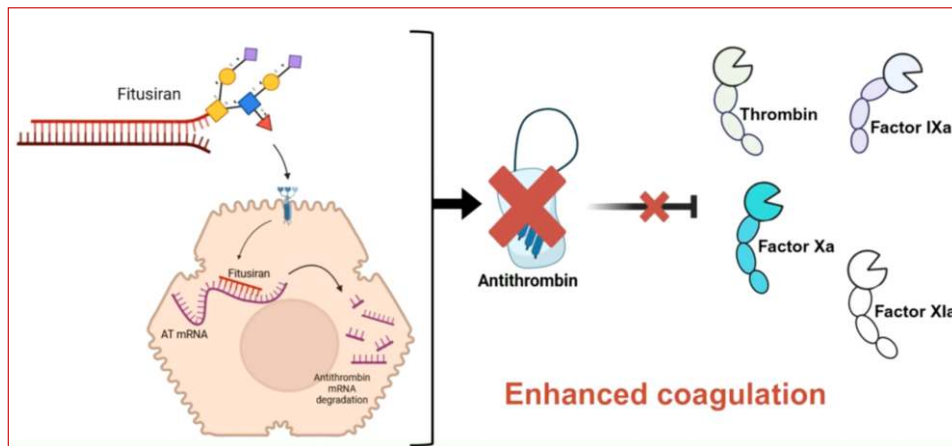
ISTH 2024
BANGKOK
JUNE 22-26 CONGRESS

#ISTH2024 • ISTH2024.ORG 13:16

Unit 1176 INSERM, University Paris Saclay

McCluskey G. Comunicación oral. Congreso anula ISTH. Bangkok 2024.

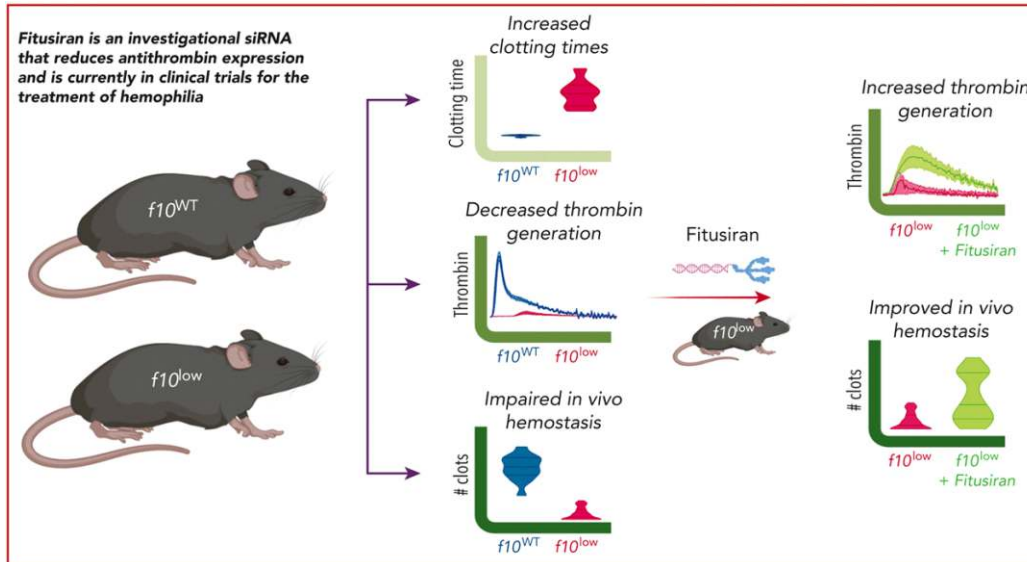
Nuevas dianas terapéuticas: terapias “rebalanceadoras”



Could Fitusiran be a candidate for treating FX deficiency?

McCluskey G. Comunicación oral. Congreso anula ISTH. Bangkok 2024.

Nuevas dianas terapéuticas: terapias “rebalanceadoras”



→ Results are encouraging to explore the potential use of fitusiran in FX deficient patients

Verhenne S. Blood, Volume 144, Issue 2, 2024, Pages 227-236

Home \ Outreach \ Outreach articles \

Coagulation factor V deficiency. From mutation to cure by advanced therapies

New article published in Anales de la Real Academia de Farmacia

January 1st, 2024

Lirias A., Bernal S., Serrano LJ., Bermejo-Alvarez P., Miguel-Batuecas A., Garcia-Olmo D., Garcia-Arranz M., Garcia-Bravo M., Segovia JC., Gonzalez-Brusi L., de Pablo-Moreno JM., Rodriguez-Bertos A., Garcia-Torralba A., Extremera MJ., Camero MD., Revuelta L. and de Pablo-Moreno JA.


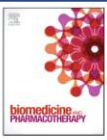

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Biomedicine & Pharmacotherapy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biopharm

Cell therapy for factor V deficiency: An approach based on human decidual mesenchymal stem cells

Luis J. Serrano^b, Paz de la Torre^a, Antonio Lirias^{a,b,*,1,2}, Ana I. Flores^{a,*,1,3}

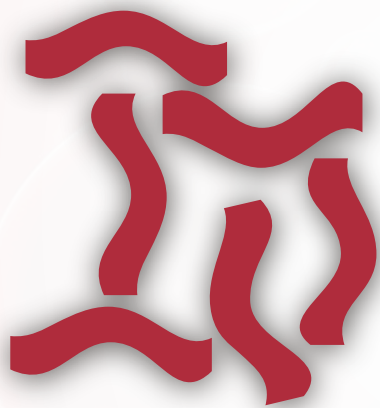




Comentarios

- Conjunto de trastornos hemorrágicos heterogéneo.
- Asociación variable entre fenotipo hemorrágico y actividad de cada factor.
- Disponibilidad de concentrados específicos en la mayoría de las coagulopatías infrecuentes.
- El tratamiento antifibrinolítico es una herramienta eficaz y segura (SMA y a nivel de mucosas).
- Baja prevalencia: necesidad de participar en registros multicéntricos.
- Nuevas dianas terapéuticas: opciones de futuro.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Menegatti M. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia: *Blood* 2019 Jan 31;133(5):415-424. doi: 10.1182/blood-2018-06-820738.
2. Robinson KS. An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfusion and Apheresis Science*. 2019 Oct;58(5):569-571. doi: 10.1016/j.transci.2019.08.006.
3. Sevenet, P. O., Kaczor, D. A., & Depasse, F. Factor VII Deficiency: From Basics to Clinical Laboratory Diagnosis and Patient Management. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*; 2017 Oct;23(7):703-710. doi: 10.1177/1076029616670257
4. Hampshire DJ. Factor VII deficiency: A cause of (or risk factor for) bleeding? *Br J Haematol*. 2023 Aug;202(3):457-458. doi: 10.1111/bjh.18806
5. Peyvandi et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J.Thromb Haemost* 2012 Sep;10(9):1938-43. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04844.x.
6. Mariani G, et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005 Mar;93(3):481-7. doi: 10.1160/TH04-10-0650
7. Abdul-Kadir and Gomez K. Reproductive health and hemostatic issues in women and girls with congenital factor VII deficiency: A systematic review. *J Thromb Haemost* 2022 Dec;20(12):2758-2772. doi: 10.1111/jth.15872
8. Mumford AD, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology* 2014 Nov;167(3):304-26. doi: 10.1111/bjh.13058.
9. Elbatarny, M., Mollah, S., Grabell, J., Bae, S., Deforest, M., Tuttle, A., Hopman, W., Clark, D.S., Mauer, A.C., Bowman, M., Riddel, J., Christopherson, P.A., Montgomery, R.R., , Rand, M.L., Coller, B. and James, P.D. (2014), Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia*, 20: 831-835. <https://doi.org/10.1111/hae.12503>. doi: 10.1111/hae.12503.
10. Mohsenian S, Mannucci PM, Menegatti M, Peyvandi F. Rare inherited coagulation disorders: no longer orphan and neglected. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 May 27;8(4):102460. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102460. PMID: 39022653; PMCID: PMC11253144.



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA

Seminario Online

**“Coagulopatías no relacionadas
con el factor VIII y IX”**

19

febrero 2025

18:00

horas



MODERADORA:

DRA. MARIVÍ AZNAR MORENO

FILIACIÓN: Sección de Coagulación.
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
H.U. de Navarra.



PONENTE:

DR. FAUSTINO GARCÍA CANDEL

PONENCIA: “Epidemiología y diagnóstico”
FILIACIÓN: Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Sección de Hemostasia. H.C.U. Virgen de la Arrixaca. Murcia.



PONENTE:

DR. RAMIRO NÚÑEZ VÁZQUEZ

PONENCIA: “Manifestaciones clínicas y tratamiento de las coagulopatías hemorrágicas infrecuentes”
FILIACIÓN: Jefe de Sección de Trombosis y Hemostasia del Servicio de Hematología del H.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

CON LA COLABORACIÓN DE:



www.rfve.es



rfve@rfve.org



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**