

3 Capítulo

Otras enfermedades hereditarias de la hemostasia

Ramiro Núñez Vázquez

PUNTOS CLAVE

- Coagulopatías con baja prevalencia, estimada entre 1/500.000 y 2.000.000 individuos.
- Diagnóstico basado en antecedentes de diátesis hemorrágica personal o familiar; alteración de los tiempos básicos de coagulación. Se debería completar con el estudio molecular.
- Heterogeneidad clínica. Correlación variable entre la expresividad hemorrágica y la actividad de factor.
- Tratamiento basado en la reposición del factor deficitario a través de concentrados de factor específicos, fundamentalmente, complejo protrombínico y plasma fresco congelado. Disponibilidad de otras opciones y de tratamientos coadyuvantes.
- Utilidad de los registros nacionales e internacionales de coagulopatías hemorrágicas infrecuentes.

INTRODUCCIÓN

Las hemofilias A y B suponen junto con la enfermedad de von Willebrand el 95 % de todas las deficiencias congénitas de los

factores de la coagulación. Existen, sin embargo, otras coagulopatías hemorrágicas infrecuentes conocidas habitualmente como trastornos raros de la coagulación o *rare bleeding disorders* (RBD), que representan entre el 3 y el 5 % de todas las deficiencias hereditarias de la coagulación. Se incluyen en estas entidades las deficiencias congénitas de fibrinógeno, factor (F) II, FV, FVII, FX, FXI, FXIII y las deficiencias combinadas (FV + VIII y deficiencia de factores vitamina K dependientes). Se transmiten generalmente como rasgo autosómico recesivo. Algunos casos de deficiencia de FXI y disfibrinogenemia pueden ser autosómicos dominantes (1). Globalmente, los RBD tienen una prevalencia variable que oscila entre aproximadamente 1 de cada 500.000 habitantes para la deficiencia de FVII y 1 de cada 2-3 millones para deficiencias de FII y FXIII (2) (Tabla I).

Una serie de registros y bases de datos generales y específicos ofrecen una información valiosa sobre estas entidades, entre los que cabe mencionar el de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH, <http://www.wfh.org/>), la European Network of the Rare Bleeding Disorders (3) y el North American Rare Bleeding Disorders Registry (4).

Las deficiencias de FVII y FXI son las más prevalentes, con un 25-35 %, seguidas por las deficiencias de fibrinógeno, FV y FX con un 7-9 %, FXIII con un 6 % y la deficiencia

combinada de FV y FVIII con un 3 % aproximadamente, mientras que la deficiencia menos representada es la de FII con un 2 % del global (Figura 1) (5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los RBD presentan manifestaciones hemorrágicas heterogéneas, incluso entre pacientes con el mismo tipo de deficiencia. Se ha descrito diferente correlación entre la gravedad de las

manifestaciones clínicas y la actividad coagulante de los distintos factores implicados; se considera una fuerte asociación para las deficiencias de fibrinógeno, FX y FXIII, débil para las deficiencias de FV y FVII y muy escasa o sin asociación para la deficiencia de FXI (6). En general, los pacientes homocigotos o dobles heterocigotos suelen presentar sintomatología frente a los pacientes heterocigotos, generalmente asintomáticos.

Los sangrados se localizan fundamentalmente en zonas mucocutáneas y en relación con intervenciones quirúrgicas. Algunos síntomas pueden indicar la presencia de una coagulopatía hemorrágica y conducir a su diagnóstico en el periodo perinatal: cefalohematomas, sangrados después de procedimientos invasivos como inyecciones intramusculares, sitios de venopunción y, especialmente, el sangrado por el cordón umbilical, característico en la deficiencia de fibrinógeno y de FXIII (7). La hemorragia intracraneal (HIC) es una manifestación rara en los RBD, excepto en la deficiencia de FXIII, en la que se encuentra hasta en un tercio de los pacientes en un periodo temprano de la vida. También es común en pacientes con deficiencia de FVII. Se ha descrito en casos de deficiencia de FX y de fibrinógeno y, raramente, en pacientes con deficiencia de FII y FV (8). A diferencia de la hemofilia, los hemartros se describen como poco frecuentemente y asociados principalmente a las deficiencias de FII, FVII y FX.

Las mujeres con alguno de estos RBD requieren una atención específica puesto que son comunes los episodios hemorrágicos, en forma de menorragia, sangrado de quiste ovárico o cuerpo lúteo, hemorragia posparto u otras complicaciones obstétricas. Se han descrito abortos espontáneos recurrentes en las deficiencias de FXIII y fibrinógeno, implicados en el proceso de implantación y en el mantenimiento de la gestación (9).

Tabla I Prevalencia de las RBD y localización del gen implicado		
Deficiencia	Prevalencia	Cromosoma
Fibrinógeno	1:1.000.000	4
FII	1:2.000.000	11
FV	1:1.000.000	1
FVII	1: 500.000	13
FX	1:1.000.000	13
FXI	1:1.000.000	4
FXIII	1:2.000.000	Subunidad A: 6 Subunidad B: 1
V + VIII	1:2.000.000	LMAN1: 18 MCFD2: 2
Deficiencia combinada de factores de vitamina K dependientes	-	GGCX: 2 VKORC1: 16

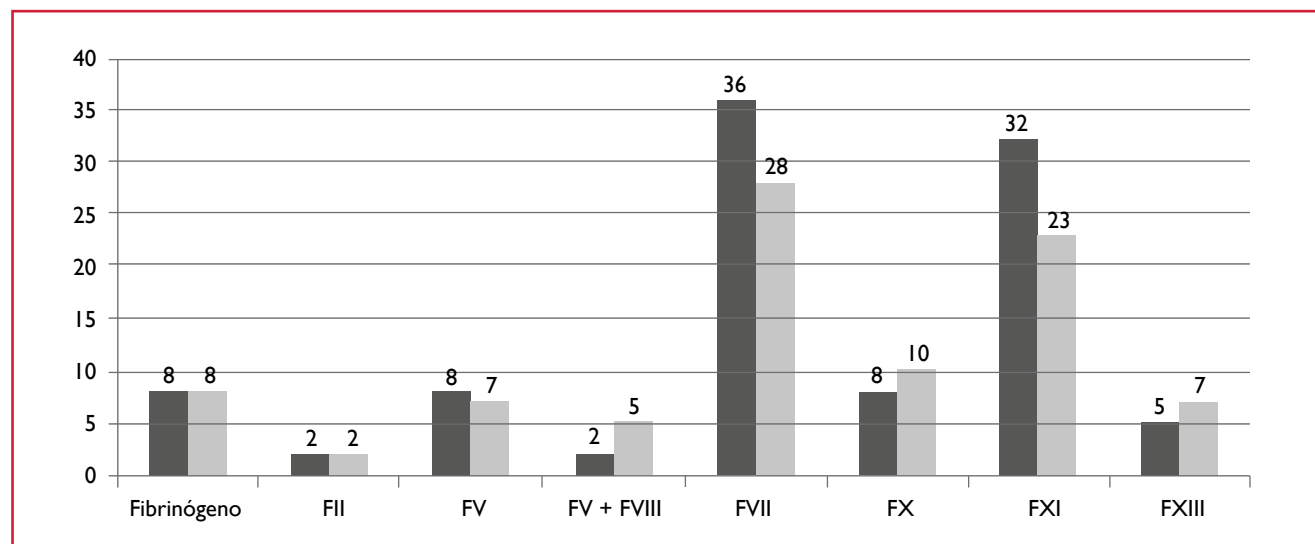


Figura 1. Distribución (%) de las RBD según los registros de la Federación Mundial de Hemofilia y de la European Network of the Rare Bleeding Disorders.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sospecha ante una historia personal o familiar de diátesis hemorrágica junto con la realización de un estudio básico de coagulación, accesible a cualquier laboratorio. Un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) prolongado con un tiempo de protrombina normal (TP) sugiere una deficiencia de FXI (excluidas las deficiencias de FVIII, FIX y FXII). Un TP alargado es sugestivo de una deficiencia del FVII, mientras que la prolongación de ambas pruebas sugiere una deficiencia de FX, FV, FII y fibrinógeno o combinada de FV y FVIII. En el caso del fibrinógeno el tiempo de trombina (TT) también estará prolongado. Los test de mezclas nos permitirán excluir la presencia de un inhibidor y la posterior cuantificación de los factores de la coagulación llevará al diagnóstico definitivo (Figura 2) (5).

Las determinaciones antigénicas en las deficiencias de fibrinógeno y FII son esenciales para su clasificación. En la deficiencia de FXIII hay que tener muy presente que los tiempos de coagulación son normales; el diagnóstico requiere pruebas específicas basadas en la solubilidad de coágulo en urea 5 M, ácido monoclóricoacético al 1 % o ácido acético, que solo detectarán niveles > 5 %. La actividad de FXIII debería cuantificarse con pruebas funcionales basadas en la incorporación de aminas sintéticas a un coágulo de fibrina o liberación de

amonio por transamidación. Las subunidades A o B del FXIII se determinan por pruebas antigénicas (10).

El diagnóstico molecular permite identificar la mutación responsable de los RBD (véase <http://www.isth.org/?Mutations-RareBleeding>). La aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación masiva (*next-generation sequencing*) en el ámbito de estas coagulopatías supone un impulso en el diagnóstico de los pacientes, así como la identificación de nuevas mutaciones (11).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas se basan en la disponibilidad de concentrados específicos para la mayoría de las deficiencias de estos factores. Si no se encuentran disponibles, las alternativas principales son el plasma fresco congelado (PFC) y los concentrados de complejo protrombínico (CCP). Otras medidas incluyen agentes hemostáticos como antifibrinolíticos, desmopresina, FVII activado recombinante (rFVIIa) en uso compasivo, medidas tópicos (trombina y gomas de fibrina), estrógenos-progesterona y la transfusión de plaquetas.

Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, los antecedentes hemorrágicos personales y familiares se consideran importantes para la planificación del tratamiento. Las recomendaciones se hacen en función del nivel hemostático

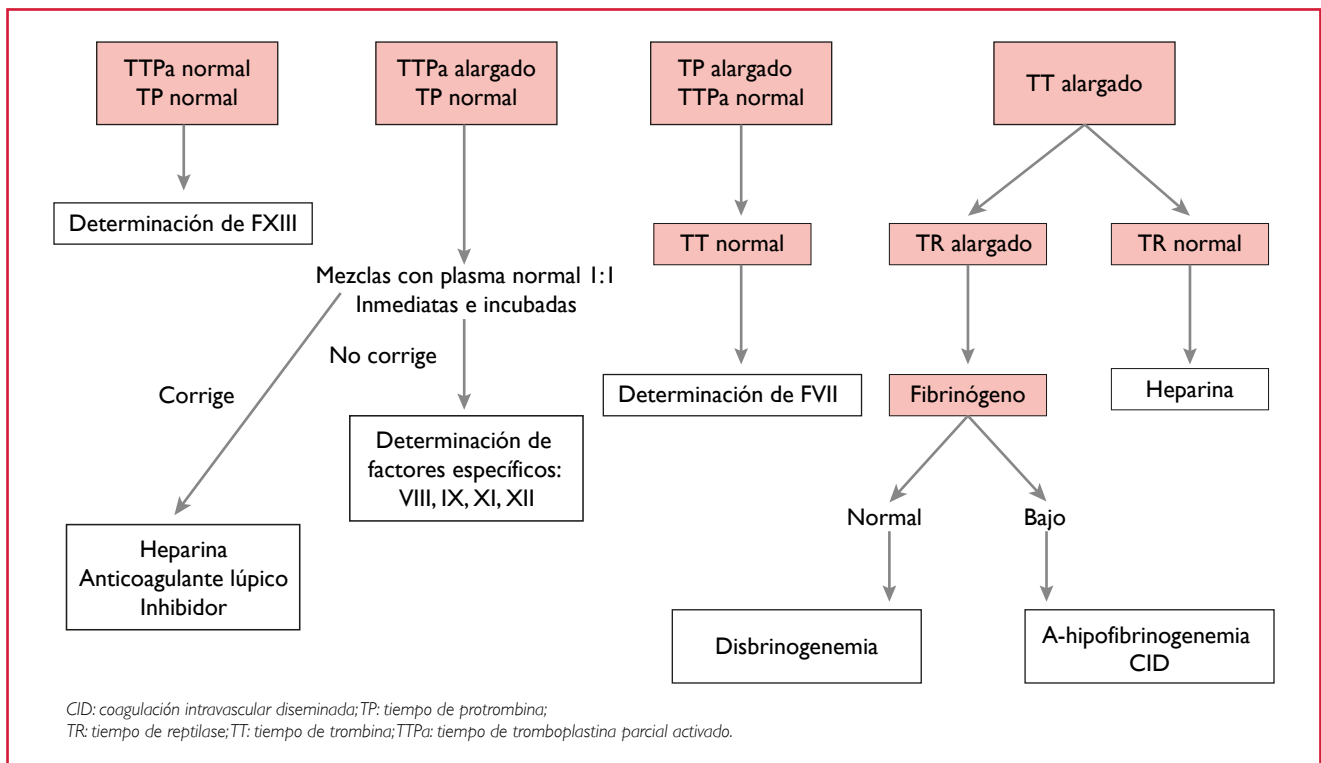


Figura 2. Diagnóstico de las RBD.

mínimo y de la vida media de cada factor (Tabla II). El tratamiento en la mayoría de los RBD se realiza a demanda, aunque en casos clínicamente graves o específicos se emplea la profilaxis (12).

DEFICIENCIA DE FIBRINÓGENO

El fibrinógeno es una glucoproteína heterodimérica de 340 kDa compuesta por dos copias de tres cadenas polipeptídicas homólogas (A α , B β y γ), cuyos genes codificantes se localizan en el cromosoma 4. Existe una deficiencia cuantitativa definida por una ausencia completa de fibrinógeno (afibrinogenemia) o un nivel disminuido por debajo de 1,5 g/l (hipofibrinogenemia). La deficiencia cualitativa (disfibrinogenemia e hipodisfibrinogenemia) se caracteriza por un fibrinógeno circulante disfuncional con una discrepancia entre el fibrinógeno antigénico y su actividad funcional (13).

Los pacientes con valores de fibrinógeno por encima de 0,1 g/l son normalmente asintomáticos, mientras que las afibrinogenemias suelen presentar manifestaciones ya en el periodo neonatal, en el que destaca la hemorragia del cordón umbilical presente hasta en el 85 % en algunas series (6). Otras localizaciones frecuentes son piel, cavidad oral, tractos gastrointestinal y genitourinario o en el sistema nervioso central, siendo la HIC la principal causa de muerte. Las mujeres con afibrinogenemia presentan una frecuencia aumentada de complicaciones como menometrorragias, abortos de repetición y hemorragia periparto. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con disfibrinogenemia son muy heterogéneas. Los episodios hemorrágicos son leves en la mayoría de los casos. De forma paradójica se han publicado casos de complicaciones trombóticas arteriales y venosas tanto en disfibrinogenemias como afibrinogenemias (14).

La administración de concentrados de fibrinógeno es la base del tratamiento; se recomiendan dosis de entre 50-100 mg/kg

Tabla II
Vida media de los distintos factores, nivel hemostático y opciones terapéuticas

Deficiencia	Vida media en plasma	Nivel hemostático recomendado	Opciones terapéuticas
Fibrinógeno	2-4 d	0,5-1 g/l	Concentrado de fibrinógeno (50-100 mg/kg) PFC (15-30 ml/kg) Crioprecipitado (15-20 ml/kg)
FII	3-4 d	20-30 %	PFC (15-25 ml/kg) CCP (20-40 U/kg)
FV	36 h	10-20 %	PFC (15-25 ml/kg)
FVII	4-6 h	10-15 %	rFVIIa (15-30 μ g/kg) Concentrado de FVII (10-40 U/kg) CCP (20-30 U/kg) PFC (15-20 mL/kg)
FX	40-60 h	10-20 %	Concentrado FIX/FX (10-20 U/kg) CCP (20-30 U/kg) PFC (15-20 ml/kg)
FXI	50 h	1-20 %	PFC (15-20 ml/kg) Concentrado de FXI (10-15 U/kg)
FXIII	9-12 d	2-5 %	Concentrado de FXIII (20-40 U/kg) rFXIII-A (35 U/kg) PFC (10 ml/kg)
V + VIII	-	-	PFC (15-25 ml/kg) + concentrado FVIII (20-40 U/kg) o desmopresina (0,3 μ g/kg)
Deficiencia combinada de factores de vitamina K dependientes	-	-	Vitamina K (10 ml) CCP (20 U/kg) PFC (15 ml/kg)

CCP: concentrado de complejo protrombínico; PFC: plasma fresco congelado; rFVIIa: factor VII recombinante. rFXIII-A: factor XIII recombinante.

que permitan alcanzar concentraciones de 0,5-1 g/l o algo mayores en el caso de cirugías (1-2 g/l) y en el periodo periparto (1,5-2 g/l). La profilaxis se ha mostrado efectiva a 20 y 30 mg/kg cada 7 días aumentando la dosis si fuera necesario para mantener niveles > 0,5 g/l. La alternativa a los concentrados es el PFC a 15-30 ml/kg y el crioprecipitado en los países en los que esté disponible.

Las disfibrinogenemias con sintomatología hemorrágica se benefician de las mismas recomendaciones indicadas para la afibrinogenemia/hipofibrinogenemia (12).

DEFICIENCIA DE PROTROMBINA

La protrombina o FII es una glicoproteína de 72 kDa sintetizada en el hígado codificada por un gen localizado en el cromosoma 11. Es transformada en trombina por la acción del complejo protrombinasa compuesto por FXa, FVa y calcio en una superficie de fosfolípidos.

Existen dos tipos de deficiencias: cuantitativa (hipoprotrombinemia) y cualitativa (disprotrombinemia). Los síntomas más comunes son los sangrados mucocutáneos, tejidos blandos, hemartros, en relación con cirugías y menorragias. La HIC se recoge hasta en el 7 % de los casos. Los pacientes heterocigotos normalmente son asintomáticos, pero pueden tener hemorragias después de traumatismos o intervenciones quirúrgicas. Las manifestaciones hemorrágicas en pacientes con disprotrombinemia son más variables y muchos casos son asintomáticos o presentan una clínica leve (15).

La actividad de FII necesaria para mantener la hemostasia es de 20-30 U/dl. Para episodios leves el empleo de antifibrinolíticos puede ser suficiente. Para casos graves o intervenciones mayores se administrará CCP a 20-40 U/kg (medido por el contenido de FIX) seguido por dosis de 10-20 U/kg cada 48 horas. El PFC a 15-25 ml/kg es una alternativa disponible (12).

Se debe considerar la profilaxis de forma continuada con CCP a 20-40 U/kg cada 5-7 días en casos con antecedentes personales o familiares de hemorragias graves o en pacientes con una actividad de FII < 1 % (16).

DEFICIENCIA DE FV

El FV es una glicoproteína de 249 kDa sintetizada por el hepatocito y el megacariocito, cuyo gen codificante se localiza en el cromosoma 1. El FV tiene actividad tanto procoagulante como anticoagulante.

La deficiencia puede ser de carácter cuantitativo (75 %) o cualitativo (25 %), en la que el nivel antigénico de FV se encuentra moderadamente reducido o incluso normal asociado con una actividad coagulante disminuida.

La mayoría de los casos sintomáticos se manifiestan en el momento del nacimiento o a una edad temprana por san-

grado del cordón umbilical y del área mucocutánea. Epistaxis, menorragia y sangrados postraumáticos después de parto o cirugía son frecuentes. Los hemartros y hematomas musculares se presentan solo en el 25 % de los pacientes. A pesar de ser considerado como un fenotipo hemorrágico benigno, se han descrito sangrados graves y amenazantes para la vida como pueden ser HIC o del aparato gastrointestinal (6 %), aunque limitados a pacientes con niveles de FV indetectable (4).

Los agentes antifibrinolíticos son suficientes para el control de episodios mucosos leves. El PFC es la opción terapéutica principal debido a la ausencia de concentrados específicos de FV. Dosis de 15-20 ml/kg de peso cada 12-24 horas son suficientes para lograr una hemostasia adecuada (10). Algunos pacientes con episodios graves y repetidos en edades tempranas de la vida requieren periodos de tratamiento profiláctico con infusiones de PFC a 20 ml/kg al menos 2 veces por semana (16). Las plaquetas, que también contienen FV, deben ser reservadas para los episodios en los que exista compromiso vital y para la cirugía mayor, por la posibilidad de que se creen anticuerpos antiplaquetarios. También se ha empleado el rFVIIa en pacientes sin respuesta a la administración de PFC (17).

DEFICIENCIA DE FVII

El FVII es una glicoproteína de 50 kDa, sintetizada en el hígado en presencia de vitamina K, que interviene en la fase de inicio de la coagulación uniéndose al factor tisular y provocando la activación del FX y el FIX.

La deficiencia de FVII es la más frecuente entre las alteraciones congénitas poco comunes. Fenotípicamente variable, los pacientes con una actividad inferior al 2 % presentan una clínica hemorrágica grave, mientras que por encima del 20 % son, con frecuencia, asintomáticos. Los síntomas más frecuentes son epistaxis y menorragia. Las hemorragias graves del sistema nervioso central y las gastrointestinales se producen en el primer año de vida. Los episodios del aparato locomotor, hemartros y hematomas musculares pueden provocar secuelas articulares e incapacidad. La deficiencia de FVII se ha asociado con episodios tromboembólicos, especialmente cuando se asocian a terapia sustitutiva (13).

El rFVIIa se considera el producto de elección para el tratamiento de esta deficiencia. La dosis recomendada en pacientes graves es de 15-30 µg/kg de peso. En sangrados importantes debe repetirse la dosis cada 4-6 horas hasta la resolución del episodio. Se ha recomendado la asociación con ácido tranexámico a 10 mg/kg de peso cada 8 horas iv o 25 mg/kg cada 8 horas vo (13). Los concentrados de FVII derivados de plasma (no disponibles en España) a dosis de 10-40 UI/kg cada 4-6 horas son una alternativa para el tratamiento de esta coagulopatía. Tanto el PFC como los CCP

contienen FVII, pero tienen como inconvenientes el riesgo de sobrecarga de volumen para tratamientos prolongados en el primero y el contenido en otros factores, que aumentan el riesgo trombótico, en los segundos (12).

La profilaxis a largo plazo se recomienda en pacientes con deficiencia de FVII < 1 U/dl y fenotipo hemorrágico grave, especialmente si han sufrido una HIC o tienen antecedentes familiares. Las pautas utilizadas son 20-40 µg/kg de rFVIIa tres veces por semana (16).

DEFICIENCIA DE FX

El FX es una proteína de 59 kDa sintetizada en el hígado en presencia de vitamina K y secretada al plasma de forma inactiva con una vida media de 40 horas. Es activado por el FVIIa y el FIXa, siendo el activador fisiológico más importante del FII.

La deficiencia de FX tiene en común con otras alteraciones de la coagulación la pobre correlación entre el nivel de factor y la tendencia hemorrágica. No obstante, se ha propuesto que pacientes con niveles inferiores al 1 % se consideran graves y puede asociarse con sangrado por el cordón umbilical, HIC, hemorragia gastrointestinal y menorragias. Se han registrado hemartros con frecuencia, hasta en el 69 % en algunas series. Pacientes con niveles de FX comprendidos entre 1 y 5 % son considerados moderados, y se asocian con episodios hemorrágicos relacionados con traumatismos o cirugías. Los pacientes con FX por encima del 5 % suelen ser asintomáticos o presentar hemorragias mucocutáneas leves. Las formas heterocigotas son generalmente asintomáticas (18).

El tratamiento se basa en la administración de PFC, CCP o concentrado de FX de pureza intermedia. En casos leves el empleo únicamente de antifibrinolíticos es suficiente. Una actividad de FX de 20 U/dl parece suficiente para alcanzar una adecuada hemostasia. Se recomienda PFC a dosis de 15-25 ml/kg, seguido de 5-10 ml/kg/día. Cuando se emplean CCP se ajustará la dosis a 20-30 U/kg de peso respecto a su contenido en FX. Existe la opción de un concentrado de FX de pureza intermedia, utilizado ya en los años noventa para el tratamiento de la hemofilia B por su contenido en FIX y FX; la dosis empleada en episodios hemorrágicos es de 10-20 U/kg. En cirugía se aconsejan 15-20 U/kg para elevar el nivel preoperatorio a 35 U/dl y dosis posteriores de 10-15 U/kg para mantener el FX por encima de 20 U/dl durante el posoperatorio, para asegurar una correcta hemostasia (12).

La profilaxis continuada solo es requerida en pacientes graves con FX < 1 %. Se ha empleado CCP a 30 U/kg dos-tres veces en semana y de forma más ventajosa el concentrado de FX a 20 U/kg una vez a la semana (19).

DEFICIENCIA DE FXI

El FXI es una serina-proteasa dimérica con peso molecular de 160 kDa. El gen responsable se localiza en el extremo distal del brazo largo del cromosoma 4. Una vez activado por el FXII y fundamentalmente por la trombina, el FXI se une a las plaquetas activadas y simultáneamente al FIX que resulta activado en presencia de calcio. También participa en la fibrinólisis, así como en funciones relacionadas con la respuesta inflamatoria y fenómenos trombóticos (20).

No existe una clara correlación entre los niveles de factor XI y la clínica hemorrágica. Los defectos graves, con niveles inferiores a 15-20 UI/dl, tienen un riesgo hemorrágico elevado, aunque también se han descrito eventos en pacientes con dosificación de factor XI entre 50 y 70 U/dl. Una característica de esta deficiencia es que la tendencia hemorrágica varía entre individuos de la misma familia e incluso en el mismo paciente en diferentes momentos. Las manifestaciones hemorrágicas suelen ser moderadas y ocurren tras cirugía o traumatismo y raramente de forma espontánea. Se suelen localizar con frecuencia en sitios con alta actividad fibrinolítica como cavidad oral, fosas nasales y tracto urinario. Las mujeres pueden sufrir menorragias y hemorragias en relación con el parto (21).

Los pacientes con deficiencia grave (FXI < 15-20 UI/dl) deberían recibir tratamiento para aumentar sus niveles. En los pacientes con valores más elevados, entre 20 y 70 UI/dl, es importante tener presente los antecedentes hemorrágicos, especialmente en relación con episodios quirúrgicos. Para procedimientos menores y escaso riesgo de sangrado puede ser suficiente la administración de antifibrinolíticos, incluso en deficiencias graves. Para cirugía mayor o menor con alto riesgo hemorrágico se precisa administración de PFC o concentrados de FXI. Dependiendo del tipo de intervención debe valorarse la administración de profilaxis antitrombótica. El PFC se ha empleado con éxito a dosis de 15-25 ml/kg. Existen concentrados de factor XI disponibles; se recomiendan dosis de 10-15 U/kg, evitando niveles plasmáticos superiores a 50-70 U/dl, debido a su efecto trombogénico. En mujeres con niveles < 15 U/dl, el parto debe ser tratado con concentrados de FXI o PFC si los primeros no están disponibles, a las dosis ya indicadas (12).

DEFICIENCIA DE FXIII

El factor XIII es una proteína que circula en el plasma en forma de heterotetramero, compuesto por 2 subunidades A y 2 subunidades B. Las subunidades A son las funcionalmente activas y son sintetizadas por los megacariocitos, los precursores de los monocitos y en la placenta. Las subunidades B son sintetizadas en el hígado y tienen función transportadora y reguladora. El FXIII circula en el plasma unido a fibrinógeno en gran parte y

tiene una prolongada vida media de 7-14 días. El FXIII tiene múltiples funciones entre las que destacan, la función estabilizante de la fibrina, la reparación tisular y la cicatrización (22).

Los pacientes con FXIII menor de 1 U/dl tienen alto riesgo de sangrado espontáneo, de inicio precoz, de forma que la hemorragia del cordón umbilical se produce hasta en el 80 % de los casos, por lo que es muy sugestivo de esta deficiencia. Son frecuentes las equimosis y los hematomas de partes blandas y musculares (32 %), hemartrosis (24 %), abortos de repetición, menorragias, sangrados posparto y hemorragias después de cirugía o traumatismos. Los episodios de HIC se producen hasta en el 30 % de los casos, cuya alta tasa de mortalidad justifica el tratamiento profiláctico. Los pacientes con niveles entre 1-4 U/dl suelen tener un fenotipo hemorrágico moderado o incluso grave, mientras que por encima de 5 U/dl la clínica hemorrágica es ocasional. Se ha comunicado que pacientes heterocigotos con niveles de actividad de FXIII del 30-60 % pueden sufrir sangrado anormal postraumático.

El dato más característico de esta deficiencia es que el estudio basal de coagulación y el funcionalismo plaquetario son normales.

El tratamiento de elección en la deficiencia de FXIII es el concentrado específico de FXIII. Teniendo en cuenta la vida media prolongada en el plasma del FXIII, la frecuencia y gravedad de las HIC y que niveles del 3-5 % se consideran suficientes para una correcta hemostasia, se recomienda de forma universal la profilaxis en pacientes con niveles de FXIII < 1 U/dl. También debería considerarse en aquellos pacientes con valores por debajo de 4 U/dl. Se recomiendan dosis de 20-40 U/kg de peso administradas cada 4-6 semanas, ajustados según niveles plasmáticos y respuesta clínica. Para el tratamiento de los episodios hemorrágicos se debe administrar una dosis 10-20 U/kg de peso y monitorización de los niveles de FXIII para mantenerlos en rango de normalidad hasta resolución del episodio.

En el embarazo, la profilaxis con FXIII debe mantenerse, ya que hasta el 50 % de las mujeres gravemente afectadas pueden presentar abortos. Durante el parto se recomienda alcanzar niveles superiores al 30 U/dl de FXIII. En los niños, los datos farmacocinéticos son diferentes y se recomienda administrar 30-50 U/kg cada 3-4 semanas (12,13).

También existe un concentrado de FXIII-A2 recombinante humano (rFXIII-A2), indicado en la deficiencia del FXIII por mutaciones que afecten a la subunidad A (23). Las dosis recomendadas son de 35 U/kg cada 28 días. Como alternativa a los concentrados de FXIII, se puede administrar PFC a 10 ml/kg de peso, para conseguir niveles por encima de 5 U/dl.

DEFICIENCIAS COMBINADAS

Se ha observado una serie de defectos combinados de distintos factores de la coagulación. Todos tienen una prevalencia

muy baja, aunque los más descritos son la deficiencia de FV y FVIII y la deficiencia de los factores vitamina K dependientes.

Deficiencia combinada de FV y FVIII

Se transmite de forma autosómica recesiva y los genes implicados (*LMAN1* o *MCFD2*) se localizan en el cromosoma 18. La expresividad clínica es similar a la de aquellos pacientes con deficiencia aislada de dichos factores. Se caracteriza por episodios de sangrado en relación con cirugía, traumatismos y extracciones dentarias, así como hematomas y menorragia. Por el contrario, son raros los episodios articulares y musculares.

La determinación de los factores correspondientes muestra valores habitualmente entre 5 y 20 U/dl tanto para el FVIII como para el FV. El tratamiento de episodios hemorrágicos significativos requerirá administrar concentrados de FVIII para alcanzar valores de al menos 50 U/dl de este factor y plasma para conseguir niveles de 25 U/dl de FV. La desmopresina puede ser de interés para aumentar la actividad de FVIII en caso de hemorragias leves o procedimientos invasivos menores (10).

Deficiencia de factores vitamina K dependientes

De herencia autosómica recesiva, se han descrito una treintena de familias afectadas por esta deficiencia. Las manifestaciones hemorrágicas pueden ser graves. Entre ellas se han descrito hematomas, sangrado en relación con el cordón umbilical, hematuria, hemorragia gastrointestinal y menorragia. Raramente los pacientes presentan hemartros.

El tratamiento con vitamina K1 está indicado en todos los pacientes al diagnóstico porque la mayoría van a presentar una respuesta parcial o completa a la administración de vitamina K oral o parenteral, con normalización de los tiempos de coagulación y resolución de los episodios hemorrágicos. En los raros casos en los que no hay respuesta o esta es pobre, ante episodios hemorrágicos o cirugía el tratamiento se basa en la administración de CCP a dosis de 20 U/kg de peso o PFC a 15 ml/kg de peso, considerando que el FVII tiene la vida media más corta y, por tanto, la monitorización de la respuesta se hará con el TP y la dosificación de FVII (24).

CONCLUSIONES

Las deficiencias congénitas infrecuentes de los factores de la coagulación tienen una baja prevalencia, pero pueden suponer un reto diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica. El desarrollo de opciones de tratamiento específicas, junto con los avances en el conocimiento de sus manifestaciones clínicas y la

mejoría en la técnicas diagnósticas son esenciales para alcanzar un resultado óptimo en el manejo de estos pacientes.

La participación en registros globales permite acumular información sobre la verdadera prevalencia de estas entidades, las alteraciones moleculares implicadas, el patrón, la frecuencia de sangrado y la mínima actividad de factor requerida para asegurar una hemostasia correcta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, De Moerloose P. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2012;18(Suppl 4):148-53.
2. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):349-55.
3. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10:615-21.
4. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004;2:248-56.
5. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015;125(13):2052-61.
6. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PHB, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost* 2012;10:1938-43.
7. Livnat T, Barg AA, Levy-Mendelovich S, Kenet G. Rare bleeding disorders-old diseases in the era of novel options for therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2017;14:S1079-9796.
8. Siboni S, Zanon E, Sottilotto G, Consonni D, Castaman G, Mikovic D, et al. Central nervous system bleeding in patients with rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2012;18:34-8.
9. Kadir R, Chi C, Bolton Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15(5):990-1005.
10. Muszbek L, Bagoly Z, Cairo A, Peyvandi F. Novel aspects of factor XIII deficiency. *Curr Opin Hematol* 2011;18(5):366-72.
11. Lu JT, Campeau PM, Lee BH. Genotype-phenotype correlation promiscuity in the era of next-generation sequencing. *New Engl J Med* 2014;371:593-6.
12. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, et al; BCSH Committee. 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. *Br J Haematol* 2014;167(3):304-26.
13. De Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia* 2016;22(Suppl 5):61-5.
14. Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006;4(7):1634-7.
15. Lancellotti S, Basso M, De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(6):596-606.
16. Todd T, Perry DJ. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. *Haemophilia* 2010;16(4):569-83.
17. Franchini M, Lippi G. Recombinant activated factor VII: mechanisms of action and current indications. *Semin Thromb Haemost* 2010;36:485-92.
18. Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia* 2008;14(6):1176-82.
19. Emsley J, McEwan PA, Gailani D. Structure and function of factor XI. *Blood* 2010;115(13):2569-77.
20. Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(6):621-31.
21. Rea CJ, Foley JH, Okaisabor O, Sørensen B. FXIII: mechanisms of action in the treatment of hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2014;12(2):159-68.
22. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood* 2012;119:5111-7.
23. Lunghi B, Redaelli R, Caimi TM, Corno AR, Bernardi F, Marchetti G. Novel phenotype and gamma-glutamyl carboxylase mutations in combined deficiency of vitamin K dependent coagulation factors. *Haemophilia* 2011;17(5):822-4.