



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Enfoque clínico y de laboratorio para el diagnóstico y tratamiento del déficit de factor VII (FVII).

Egilea /Autor/a:

Clara Díez Sanz

Zuzendaria / Director/a:

José María Guinea de Castro

Ko-Zuzendaria / Co-Director/a:

Miren Gabilondo Jalón

© 2022, Clara Díez Sanz

Vitoria-Gasteiz, 2022ko apirilaren 26a / Vitoria-Gasteiz, 26 de abril de 2022

Título:

**ENFOQUE CLÍNICO Y DE LABORATORIO PARA EL
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE FACTOR
VII (FVII).**

Investigador Principal (IP): Miren Gabilondo Jalón¹

Equipo de Investigación: Clara Díez Sanz², Ángel Pereda Vicandi¹, Carlos Pisón
Herrero¹, José María Guinea de Castro¹

¹*Servicio de Hematología y Hemoterapia. OSI Araba.*

²*Estudiante de Medicina. UPV/EHU.*

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	III
DICCIONARIO DE ABREVIATURAS	IV
RESUMEN.....	VI
ABSTRACT	VII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS	1
1.1.1. Fisiopatología.....	1
1.1.2. Clínica	2
1.1.3. Diagnóstico	2
1.1.4. Tratamiento	3
1.2. DÉFICIT DE FVII	4
1.2.1. Fisiopatología.....	4
1.2.2. Clínica	5
1.2.3. Diagnóstico	5
1.2.4. Tratamiento	7
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	9
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	10
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	10
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	10
4. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO	10
4.1. TIPO DE ESTUDIO	10
4.2. ÁMBITO	11
4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO.....	11
4.4. MUESTRA.....	11
5. RECOGIDA DE DATOS	12
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
6.1. VARIABLES PRINCIPALES	14
6.2. VARIABLES SECUNDARIAS	14
7. RESULTADOS.....	14

7.1. PERFIL DE PACIENTES Y METODOLOGÍA DE ESTUDIO.....	14
7.2. PARÁMETROS ANALÍTICOS.....	17
7.3. DETERMINACIÓN DE FVII Y DIAGNÓSTICO FINAL	18
7.3.1. Probabilidad pre-prueba y Número Necesario de Pacientes a Tratar (NNT).....	20
7.3.2. Correlación de los niveles de FVII con los tiempos de coagulación ...	21
7.4. FENOTIPO HEMORRÁGICO.....	24
7.4.1. Correlación de los niveles de FVII con el fenotipo hemorrágico	24
7.5. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS	26
7.5.1. Preparación quirúrgica	29
7.6. DÉFICIT DE FVII EN LA EDAD PEDIÁTRICA	32
8. ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y DE TRATAMIENTO	32
9. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN.....	32
10. SESGOS Y LIMITACIONES.....	35
11. CONFLICTO DE INTERESES	35
12. BIBLIOGRAFÍA.....	36

ANEXO I: Protocolo OSI Araba para el Diagnóstico de Déficit Congénito de FVII y Preparación previa a Intervenciones Quirúrgicas

ANEXO II: Autorización del Comité Ético

ANEXO III: Documento de Confidencialidad como Estudiante

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la investigadora principal, la Dra. Miren Gabilondo Jalón, su apoyo, sus indicaciones, su cercanía y disponibilidad durante todo el proceso. Me ha acompañado a lo largo del proyecto y sin su participación, ideas y aportaciones este trabajo no hubiera sido lo que es hoy.

También agradecer la colaboración de Julene Argaluz Escudero, matemática del Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba. Ha sido imprescindible para obtener los resultados y dar forma a nuestras ideas.

A todo el personal del Servicio de Hematología, que me han ayudado a conocer el entorno. En especial agradecer a la sección de Hemostasia su implicación en el trabajo, tanto a la hora de realizarlo como a la hora de elaborar el algoritmo final de diagnóstico y tratamiento.

Al Dr. José María Guinea de Castro, director del proyecto, su apoyo a lo largo de la realización del trabajo, mostrándose siempre cercano y dispuesto a ayudar.

Por último, quiero agradecer a mi familia y amigos el apoyo y la confianza depositada en mí a lo largo de todo el proceso.

DICCIONARIO DE ABREVIATURAS

- AL: Anticoagulante lúpico
- AVK: Antivitamina K
- CEI: Comité Ético de Investigación
- CI: Consentimiento Informado
- CCP: Concentrados de complejo protrombínico
- CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica
- DSM: Disección Endoscópica Submucosa
- EGF: Epidermal growth factor
- F: Factor de coagulación
- FIXa: Forma activa de factor IX
- FT: Factor tisular
- FVIIa: Forma activa de factor VII
- FVIIar: Factor VII activado recombinante
- FXa: Forma activa de factor X
- F7: Gen del factor VII
- HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular
- HIC: Hemorragia intracraneal
- IP: Investigador principal
- IQ: Intervención Quirúrgica
- i.v.: Intravenoso
- N: Tamaño Muestral
- NNT: Número Necesario de Pacientes a Tratar
- OSI: Organización Sanitaria Integrada
- P: Percentil
- PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina
- PEG: Gastrostomía Endoscópica Percutánea
- PFC: Plasma fresco congelado
- PICC: Catéter Central de Inserción Periférica
- RBD: Rare bleeding disorders
- RME: Resección Mucosa Endoscópica
- RTU: Resección Transuretral
- TFG: Trabajo de fin de grado

- TP: Tiempo de protrombina
- TR: Tiempo de reptilase
- TT: Tiempo de trombina
- TTPa: Tiempo parcial de tromboplastina activado
- v.o.: Vía Oral
- vWF: Factor de von Willebrand

RESUMEN

Introducción: El factor (F) VII tiene un papel imprescindible en la cascada de coagulación a través de la vía extrínseca. Por lo tanto, la coagulopatía congénita por déficit de FVII puede conllevar un riesgo hemorrágico. Para su diagnóstico es primordial descartar otras patologías que puedan causar el déficit de este factor (falta de fitomenadiona, sepsis, hepatopatía...).

Objetivo del estudio: Conocer a fondo la coagulopatía congénita por déficit de FVII, su forma de presentación y comportamiento, con el fin de crear un algoritmo de diagnóstico y tratamiento para nuestros pacientes que consiga unificar líneas de actuación.

Material y métodos: Estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo aprobado por el Comité Ético de Investigación (CEI) de la OSI Araba. Se han recogido datos de variables cualitativas (datos clínicos) y cuantitativas (parámetros analíticos) de los pacientes a los que se les haya realizado una dosificación de factores de la coagulación que incluyan el FVII en el periodo del 01/01/2020 hasta el 31/01/2022 para estudiarlos posteriormente.

Resultados: Se registraron un total de 382 pacientes. 181 (47,9%) pacientes tenían un valor por debajo de lo normal (<50%) de FVII (por cualquier causa), mientras que el 52,1% restante (197 pacientes) tuvieron un resultado normal ($\geq 50\%$). Finalmente, 138 (76,2%) fueron los que se diagnosticaron de déficit de FVII congénito, lo que supone un 36,5% del total. De los 138 pacientes con déficit de FVII de nuestra población, 131 (95%) fueron un déficit leve (FVII entre 20-50%) y sólo 7 casos (5%) se clasificaron como moderado-severo (FVII <20%). Además, existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$) entre la gravedad del déficit y el alargamiento del TP confirmándose una correlación negativa entre las dos variables, es decir, a menor valor de FVII, mayor es el alargamiento del TP. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas de clínica hemorrágica entre los pacientes con déficit de FVII y población normal, tampoco cuanto más severo sea el déficit. En cuanto a la preparación quirúrgica, se confirma la utilización de ácido tranexámico en déficits más leves y PFC en déficits más severos ($p<0,001$). No se han encontrado diferencias entre pacientes pediátricos vs. no-pediátricos sobre las principales variables estudiadas.

Conclusiones: En nuestra población, la coagulopatía congénita por déficit de FVII moderada-severa (<20%) es poco frecuente. Los niveles de FVII no se correlacionan con el fenotipo hemorrágico, que por lo general es leve. El TP es el parámetro analítico clave para el diagnóstico del déficit de FVII y a menor valor de FVII, mayor es el alargamiento del TP. Gracias a este estudio se ha creado un protocolo de diagnóstico y tratamiento del déficit de FVII en el Servicio de Hematología de la OSI Araba.

Palabras clave: Coagulopatía congénita, FVII, TP, Fenotipo hemorrágico, Preparación quirúrgica.

ABSTRACT

Introduction: Factor (F) VII has an indispensable role in the coagulation cascade via the extrinsic pathway. Therefore, congenital coagulopathy due to FVII deficiency may entail a haemorrhagic risk. For its diagnosis, it is essential to rule out other pathologies that may cause this factor deficiency (lack of phytomenadione, sepsis, liver disease, etc.).

Aim of the study: To gain in-depth knowledge of congenital coagulopathy due to FVII deficiency, its form of presentation and behaviour, in order to create a diagnostic and treatment algorithm for our patients to unify lines of action.

Material and methods: Single-centre, retrospective observational study approved by the Research Ethics Committee (REC) of the OSI Araba. Qualitative (clinical data) and quantitative (analytical parameters) variables were collected from patients who underwent coagulation factor dosing including FVII between 01/01/2020 and 31/01/2022 for subsequent study.

Results: A total of 382 patients were registered. 181 (47.9%) patients had a below normal (<50%) FVII value (all-cause), while the remaining 52.1% (197 patients) had a normal result ($\geq 50\%$). Finally, 138 (76.2%) were diagnosed with congenital FVII deficiency, representing 36.5% of the total. Of the 138 patients with FVII deficiency in our population, 131 (95%) were mild deficient (FVII between 20-50%) and only 7 cases (5%) were classified as moderate-severe (FVII <20%). Furthermore, there is a statistically significant difference ($p=0.001$) between the severity of the deficit and the lengthening of the PT confirming a negative correlation between the two variables, i.e. the lower the FVII value, the greater the lengthening of the PT. No statistically significant differences in haemorrhagic symptoms were found between patients with FVII deficiency and the normal population, nor the more severe the deficiency. In terms of surgical preparation, the use of tranexamic acid in milder deficiencies and FFP in more severe deficiencies was confirmed ($p<0.001$). No differences were found between paediatric vs non-paediatric patients on the main variables studied.

Conclusions: In our population, congenital coagulopathy due to moderate-severe FVII deficiency (<20%) is rare. FVII levels do not correlate with the haemorrhagic phenotype, which is usually mild. PT is the key analytical parameter for the diagnosis of FVII deficiency and the lower the FVII value, the greater the PT elongation. This study has led to the creation of a protocol for the diagnosis and treatment of FVII deficiency in the Haematology Department of the OSI Araba.

Key words: Congenital coagulopathy, FVII, PT, Haemorrhagic phenotype, Surgical preparation.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

1.1.1. Fisiopatología

El proceso de coagulación, que previene el sangrado, está constituido por varios mecanismos que incluyen la contracción vascular, la agregación plaquetaria y la formación de un coágulo. La cascada de coagulación comienza con la lesión de un vaso y continua con varias reacciones bioquímicas llevadas a cabo gracias a los factores de coagulación. Los factores de coagulación forman parte de una familia de proteínas glicosiladas del plasma que deben activarse correctamente para una hemostasia eficaz ¹. En general, estos factores se encuentran en baja concentración en sangre y algunos dependen de la vitamina K para su actividad ². Los déficits de los factores de coagulación se pueden dar de forma cualitativa o cuantitativa. La consecuencia principal de la cascada de coagulación es la formación de sustancias activas llamadas activadores de protrombina. Estos activadores catalizan la conversión de protrombina a trombina, que a su vez transforma el fibrinógeno en fibrina. Finalmente, las fibras de fibrina atrapan las plaquetas que forman el coágulo. Los activadores de la protrombina se forman gracias a dos vías que interaccionan mutuamente: la vía extrínseca que comienza con el daño vascular y de los tejidos adyacentes y la vía intrínseca que comienza en la sangre ¹. El FVII tiene un papel muy importante en la cascada de coagulación a través de la vía extrínseca ².

Las hemofilias A y B constituyen, junto con la enfermedad de von Willebrand, el 95% de todas las deficiencias congénitas de los factores de la coagulación. Sin embargo, existen otras coagulopatías hemorrágicas infrecuentes, conocidas 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 este apartado las deficiencias congénitas de fibrinógeno, FII, 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. De manera global, los RBD tienen una prevalencia variable que fluctúa 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.¹

1.1.2. Clínica

Las manifestaciones hemorrágicas de estas coagulopatías son variables, incluso entre pacientes con el mismo tipo de deficiencia. Los pacientes homocigotos o dobles heterocigotos suelen presentar sintomatología hemorrágica, especialmente en zonas mucocutáneas y secundarias a intervenciones quirúrgicas; aunque es importante tener presente que los individuos heterocigotos, generalmente asintomáticos, pueden tener un elevado riesgo de sangrado ante procedimientos invasivos o mínimos traumatismos. La cantidad de factor en ciertos déficits ayuda a predecir la frecuencia y la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas, aunque en los casos de deficiencia de FVII dicha asociación es muy débil.¹

Algunos síntomas pueden indicar la presencia de una coagulopatía hemorrágica y conducir a su diagnóstico en el período perinatal: cefalohematomas, sangrados tras inyecciones intramusculares o sitios de venopunción. Las mujeres con RBD pueden presentar menorragia, hemorragia posparto u otras complicaciones obstétricas. A diferencia de la hemofilia, los hemartros se describen poco frecuentemente y asociados principalmente a las deficiencias de FVII y FX. Aunque la hemorragia intracraneal (HIC) es una manifestación rara en los RBD, es la causa de morbimortalidad más importante en los pacientes con déficit FVII (en las dos primeras décadas de vida).¹

1.1.3. Diagnóstico

En ocasiones el diagnóstico se sospecha ante una historia personal o familiar de diátesis hemorrágica y se confirma por técnicas de laboratorio. Pero muchas veces, el diagnóstico es fortuito, fruto de una alteración casual en el estudio básico de coagulación.¹

Por un lado, los defectos de factores que alteran la vía intrínseca y que por tanto condicionarían un alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) son el VIII, IX, XI y XII. Ante un TTPa alargado lo primero a descartar es la presencia de un anticoagulante lúpico (AL) así como el efecto de heparina con el estudio del tiempo de trombina (TT) y tiempo de reptilase (TR). Si el test de mezclas corrige, se descarta la presencia de un inhibidor y orienta hacia un déficit de factor (hemofilia A, hemofilia B, etc.).¹

Por otro lado, y en lo que al estudio en cuestión nos concierne, la realización de un tiempo de protrombina (TP) está indicada para controlar el tratamiento con fármacos antivitaminas K (AVK), hepatópatas, colestasis, sepsis, o sangrantes. La normalidad del TP habitualmente conlleva la normalidad de los factores de vía extrínseca. Pero cuando éste está alargado puede estar indicada la dosificación de FII, FV, FX (vía común) y FVII (vía extrínseca). La detección de un nivel normal de FV asociada a un déficit de los otros tres, es diagnóstica del déficit de factores vitamínicos K dependientes (situaciones de malnutrición, intoxicación con raticidas, otras causas). El TP es especialmente sensible al déficit, incluso muy débil, de FVII, por lo que es la primera causa a descartar.¹

1.1.4. Tratamiento

Las actuales opciones terapéuticas comprenden concentrados específicos para la mayoría de las deficiencias de estos factores. Si no se encuentran disponibles, el plasma fresco congelado (PFC) y los concentrados de complejo protrombínico (CCP) serán los principales soportes terapéuticos para la reposición del factor. Otras medidas incluyen agentes hemostáticos como antifibrinolíticos, desmopresina, FVII activado recombinante (FVIIar), medidas tópicas (trombina y gomas de fibrina), estrógenos-progesterona y la transfusión de plaquetas.¹

Los antecedentes hemorrágicos personales y familiares del paciente son guías importantes para la planificación del tratamiento. Las recomendaciones se hacen en función del nivel hemostático mínimo y de la vida media de cada factor y debe

mantenerse, de forma general, hasta la resolución del episodio de sangrado, durante 2 o 3 días en intervenciones quirúrgicas menores y hasta la cicatrización de la herida quirúrgica en casos de cirugía mayor. El tratamiento en la mayoría de los RBD se realiza a demanda. En casos clínicamente graves o específicos se considera como una opción el tratamiento profiláctico.¹

1.2. DÉFICIT DE FVII

1.2.1. Fisiopatología

El FVII es uno de los factores del complejo protrombínico y se sintetiza en el hígado en presencia de vitamina K. Se trata de una glicoproteína de 50 kDa, que interviene en la fase de inicio de la coagulación uniéndose al factor tisular (FT) y produce la activación del FX y el FIX. Su actividad se incrementa unas cuarenta veces cuando se convierte en su forma activa (FVIIa). El FVIIa requiere FT y calcio para ejercer su actividad proteolítica sobre sus sustratos, FIX y FX¹. La interacción entre el factor tisular y el FVIIa requieren todos los dominios del FVIIa. Esta unión inicia la coagulación gracias a la transformación del FX y FIX en sus formas activas, (FXa) y (FIXa)³.

La deficiencia de FVII es la más frecuente entre las alteraciones congénitas poco comunes, dándose en 1:300.000-500.000 habitantes². La incidencia aumenta en áreas en las que es frecuente la consanguinidad⁴. El déficit del FVII puede clasificarse en leve (>20%), moderado (10-20%) o severo (<10%)⁵.

El gen del FVII (F7) está localizado en el brazo largo del cromosoma 13, cerca del FX, compuesto por 8 exones y 7 intrones¹. Otros dos genes que codifican proteínas asociadas a la vitamina K están localizados cerca del locus del gen F7². Este gen abarca más de 200 variantes. Estas variantes incluyen missense, nonsense, pequeñas inserciones/delecciones y mutaciones en sitios de empalme. La causa principal de déficit congénito de FVII son mutaciones puntuales del tipo missense (70-80%). La mayoría se dan en el exón 8². A día de hoy se han descrito más de 250 mutaciones, y

es frecuente que se asocien dos tipos de mutaciones. Los mismos fenotipos pueden deberse a mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas. Aun así, pacientes con genotipos idénticos pueden presentar diferentes fenotipos clínicos ³.

1.2.2. Clínica

Es una deficiencia fenotípicamente variable: algunos pacientes no sangran a pesar de una actividad muy baja, mientras que otros con niveles similares experimentan episodios hemorrágicos frecuentes. Aunque las manifestaciones clínicas no se correlacionan bien con los niveles de FVII en plasma, en general, pacientes con una actividad inferior al 2% presentan una clínica hemorrágica grave mientras que por encima del 20% son, con frecuencia, asintomáticos ¹. Se ha sugerido que otros factores como el FT, el factor von Willebrand (vWF) o las plaquetas están asociados en la tendencia hemorrágica ³. Normalmente se considera el 50% de actividad como el mínimo necesario, aunque las manifestaciones clínicas raramente aparecen con una actividad mayor al 30% ³. En el caso de un déficit congénito aproximadamente el 30-40% de los pacientes son asintomáticos ⁴.

Los síntomas más frecuentes son epistaxis (60%), gingivorragia (34%), hematomas (36%) y menorragia (69% de las mujeres) ⁶. Las mujeres suelen tener más síntomas debido al sangrado menstrual ⁴: pueden sufrir de quistes ováricos y sangrado ovulatorio, además de tener más riesgo de hemorragia en el posparto ⁶. Las hemorragias graves del sistema nervioso central (2,5%), gastrointestinales (15%) y la hemartrosis recurrente (19%) pueden producirse en el primer año de vida ⁶. Los episodios del aparato locomotor, hemartrosis y hematomas musculares pueden provocar secuelas articulares e incapacidad. Por otro lado, la deficiencia de FVII se ha asociado con episodios tromboembólicos, sobre todo, asociados a terapia sustitutiva ⁷.

1.2.3. Diagnóstico

El déficit de FVII puede ser congénito o adquirido. Si bien el estudio se centrará en los déficits congénitos (y generalmente aislados), resulta imprescindible realizar un

screening diagnóstico y diferenciarlos de las causas adquiridas de FVII (que en general suele ir en asociación con otros factores deficitarios).

Por lo tanto, es importante excluir una deficiencia de vitamina K u otras causas adquiridas de un trastorno de la coagulación antes de realizar el diagnóstico ¹. Son varias las patologías que asocian desórdenes en todos o varios factores de la coagulación:

- Una disminución en la síntesis, asociada por ejemplo a fallo hepático. Todos los factores estarían disminuidos.
- Una síntesis defectuosa por hipovitaminosis K (causa carencial, desnutrición). En este caso solo estarían disminuidos los factores dependientes de esta vitamina (II, VII, IX y X, además de proteínas C y S) con normalidad del FV.
- Tratamiento con anticoagulantes dicumarínicos.
- Asociado a una coagulopatía por consumo ³.

Debe tenerse en cuenta que el FVII tiene una vida media más corta y, por tanto, un déficit pseudoaislado de FVII puede aparecer antes de que se produzca el descenso en los demás factores.¹

En cuanto al diagnóstico de un déficit de FVII congénito puede alcanzarse por dos situaciones: historia personal o familiar de diátesis hemorrágica por lo que se hace estudio de laboratorio o, por el contrario, a raíz de un hallazgo causal en un paciente con TP largo pero asintomático (en contexto de un preoperatorio etc.).¹

La media de edad al diagnóstico es de 8 años, aunque cuando el déficit es grave las manifestaciones se dan en el primer mes de vida ³. La deficiencia de FVII es la única que produce un alargamiento del TP de forma aislada ¹. Aun así, también es útil la cuantificación del TTPa ³ (en valores normales) ⁴ y el recuento de plaquetas ⁶. Su confirmación viene dada por la dosificación del FVII, que deberá demostrarse <50%

en, al menos, dos ocasiones. Cabe destacar que el resultado varía dependiendo de la tromboplastina utilizada. Se aconseja el uso de tromboplastina humana ya que probablemente refleje mejor los niveles de FVII in vivo. Las pruebas inmunológicas basadas en test de ELISA pueden detectar niveles de FVII de 0,01 U/dL y son importantes para caracterizar las variantes disfuncionales. La deficiencia de FVII puede ser difícil de diagnosticar en recién nacidos a causa de bajos niveles fisiológicos. En aquellos casos en los que se detecten valores de FVII inferiores a los esperados, el estudio de los padres puede ser de gran ayuda para establecer el diagnóstico ¹.

Adicionalmente se puede hacer un estudio genético para el diagnóstico. Anomalías en el gen del FVII pueden traducirse en déficits cualitativos (tipo 2) o cuantitativos (tipo 1) ³.

Dado que las mutaciones en el gen F7 son heterogéneas, resulta útil la secuenciación para la detección de estas. La secuenciación del gen es el método recomendado para el diagnóstico molecular. En un 10% de los déficits de FVII no se identifica ninguna mutación con la secuenciación, que podría venir dada por la mutación en otro gen. El diagnóstico prenatal está recomendado para familias con historia de sangrados graves, aun así, no se recomienda el test genético de forma rutinaria. ⁶

1.2.4. Tratamiento

Dada la falta de correlación entre el nivel plasmático de FVII y la clínica hemorrágica, el abordaje de estos pacientes sigue siendo un reto. En la mayoría de los casos el déficit adquirido de FVII está relacionado con una patología subyacente, por lo que el tratamiento consistiría en tratar ésta. Aun así, las herramientas más útiles para valorar el riesgo hemorrágico son la sintomatología del paciente, el tipo de cirugía a la que se va a someter y el nivel de FVII. Cabe destacar que niveles superiores al 15-20% se consideran hemostáticos y, por tanto, seguros de cara a intervenciones quirúrgicas; de manera que no precisarían de una preparación específica. Cuando la sintomatología sea severa (hemartrosis recurrente, HIC), o si por el contrario la cirugía supone un riesgo elevado de hemorragia (urología, neurocirugía o procedimientos oncológicos)

debería darse tratamiento sustitutivo, a no ser que los niveles plasmáticos sean superiores al 20%.³

El FVII es una proteína que circula a muy baja concentración (350-450 ng/mL) y con una vida media muy corta (3-5 horas), lo que dificulta la preparación de concentrados plasmáticos de alta pureza y también hace que el PFC no sea aconsejable para tratamientos prolongados, ya que puede provocar una sobrecarga circulatoria y no está libre de una posible transmisión de patógenos. Los CCP tiene como inconveniente el aportar factores que no son necesarios y pueden aumentar el riesgo trombotico. El FVIIar, se considera el producto de elección para el tratamiento de esta deficiencia. En pacientes graves, la dosis recomendada es de 15-30 µg/kg de peso. Esta dosis normaliza el TP y mantiene el FVII en niveles hemostáticos. En sangrados importantes deberá repetirse la dosis cada 4-6 horas hasta la resolución del episodio. En casos de hemorragias con compromiso vital, la frecuencia y la dosis pueden aumentarse. En cirugía se considera la administración cada 6-12 horas, durante 2-3 días en cirugía menor y hasta la cicatrización de la herida en cirugía mayor. Se ha recomendado asociar con ácido tranexámico a 10 mg/kg de peso cada 8 horas i.v. o 25 mg/kg cada 8 horas v.o¹. También habría que tener en cuenta el tratamiento a las mujeres con este déficit en el momento del parto, ya que su hospital de referencia debería contar con terapia sustitutiva⁴. La menorragia en las mujeres debe ser tratada de forma multidisciplinaria, con agentes como el ácido tranexámico y tratamientos hormonales en combinación o no con terapia sustitutiva⁶.

La terapia de sustitución tiene el riesgo de aparición de aloanticuerpos, lo cual disminuye la eficacia del tratamiento. Aunque infrecuente, la formación de inhibidores aumenta la tasa de morbilidad y mortalidad. Pacientes con déficit de FVII e inhibidores pueden desarrollar una alta probabilidad de sangrado⁵. Aun así, la trombosis relacionada con este tratamiento es muy rara, no hay riesgo de transmisión vírica y se han registrado pocos casos de anticuerpos inhibitorios contra el FVIIar³.

Se recomienda valorar la profilaxis a largo plazo en pacientes con deficiencia de FVII y fenotipo hemorrágico grave, especialmente si han sufrido una HIC, han tenido sangrado del tracto intestinal o sufren de hemartrosis recurrente ³. La profilaxis primaria puede estar especialmente indicada en pacientes con deficiencia grave (FVII < 1 U/dL), si existe historia familiar con fenotipo grave o durante el período neonatal. Se aconseja que a los pacientes que reciben tratamiento se les realice la determinación de anticuerpos frente al FVII de forma periódica. Los concentrados de FVII derivados de plasma (no disponibles en España) a dosis de 10-40 UI/kg cada 4-6 h son una alternativa para el tratamiento de estos pacientes ¹.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Debido a la baja prevalencia de estas coagulopatías, la información sobre las características genéticas, clínicas y de laboratorio de estos trastornos es limitada. Teniendo en cuenta que la deficiencia de FVII es la más frecuente y fenotípicamente variable, es innegable la importancia de conocer y diagnosticar adecuadamente a los pacientes que presenten esta coagulopatía de forma congénita, diferenciándolos de los déficits transitorios debidos a otras causas: tener la sospecha clínica adecuada y hacer un correcto diagnóstico diferencial. Por lo tanto, es importante revisar las técnicas de laboratorio empleadas, asegurar la correcta interpretación de los resultados analíticos obtenidos, confirmar el diagnóstico y personalizar el tratamiento en función de los riesgos.

Hoy en día no disponemos de un protocolo de diagnóstico y tratamiento para los pacientes que presentan esta coagulopatía. Así pues, su manejo y el empleo de diferentes recursos es muy heterogéneo incluso dentro de un mismo servicio. Por lo tanto, sería interesante crear unas líneas de tratamiento común que unifique y facilite el abordaje de estos pacientes, adecuado al riesgo particular de cada uno y una preparación óptima de cara a las posibles intervenciones potencialmente sangrantes a las que puedan enfrentarse.

Esta enfermedad supone un reto para los pacientes que la sufren y sus cuidadores. Los pacientes podrían beneficiarse de un estudio continuo de la enfermedad y una atención integrada para prevenir sangrados que podrían poner en riesgo su vida.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer a fondo el déficit congénito de FVII, su forma de presentación y comportamiento, con el fin de crear un algoritmo estándar de diagnóstico para facilitar el correcto y precoz diagnóstico de nuestros pacientes.

Para ello comprobaremos su prevalencia y el perfil clínico de nuestros pacientes. Analizaremos la forma de presentación, en qué momento se sospecha, el proceso diagnóstico desde el punto de vista de laboratorio, cómo se establecen los diagnósticos diferenciales, y si los parámetros analíticos guardan correlación con la clínica hemorrágica.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Analizar el abordaje terapéutico que se lleva a cabo en los sangrados o cómo se prepara a los pacientes diagnosticados para posibles intervenciones quirúrgicas. Además, comprobaremos los resultados de los tratamientos ofrecidos a los pacientes. En base a eso, revisar el manejo que más se asemeja al que se describe en la literatura y a partir de ahí establecer unas líneas de tratamiento común.

4. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo aprobado por el Comité Ético de Investigación (CEI) de la OSI Araba (Ver Anexo II), a partir de los datos analíticos de pacientes con resultado anómalo (<50%) de FVII en los últimos dos años.

4.2. ÁMBITO

El estudio se ha realizado en la organización sanitaria integrada (OSI) Araba, perteneciente a Osakidetza, que abarca pacientes tanto de la sede del Hospital Universitario Txagorritxu como del Hospital Santiago; centros de referencia para aproximadamente 260.000 habitantes.

4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO

Para el proceso de selección como fuente de información primordial hemos utilizado el programa de laboratorio GestLab. Mediante este programa se han extraído todos los pacientes a los que en el periodo del 01/01/2020 hasta el 31/01/2022 se les haya realizado un estudio/dosificación de factores de la coagulación que incluyan el FVII y el resto de la vía extrínseca y común, sea cual sea el servicio que haya solicitado este estudio de factores, sean pacientes ingresados o ambulatorios, a los que se les realiza dicho estudio por sospecha clínica (antecedente personal o familiar de hemorragia) o por alargamiento del TP (en contexto de un estudio preanestésico, en ingreso hospitalario o por hallazgo casual en analítica solicitada por otro motivo).

A partir del total de pacientes, el estudio se ha centrado en aquellos que tengan un déficit de FVII <50%, acorde con los valores de normalidad establecidos actualmente por el reactivo específico de laboratorio.

- Criterios de inclusión: Pacientes con determinación de niveles de FVII en el periodo comprendido entre el 01/01/2020 hasta el 31/01/2022.
- Criterios de exclusión: Pacientes con estudios de coagulación que no incluyan el FVII.

4.4. MUESTRA

Hemos estimado un tamaño muestral de 377 pacientes. Esta estimación se ha realizado en base a una recogida de base piloto realizada por el Servicio de Hemostasia en 2020

ante la sensación de validar desde laboratorio un gran número de deficiencias de FVII y con la intención de detectar un problema de reactivos o, por el contrario, confirmar una prevalencia de dicho déficit mayor a la descrita en la literatura.

En el estudio piloto se realizaron 50 estudios en 6 meses, con déficit de FVII en 31 de ellos (62%), de los cuales sólo el 13% se consideró grave. Para realizar el cálculo del tamaño muestral del estudio se ha utilizado la fórmula: $n = (2^2 \times p \times q) / d^2$. Donde, teniendo en cuenta que la seguridad es del 95%, el primer valor será de 2^2 ; la p , hace referencia a la proporción esperada, que en este caso es del 62% (0,62); la q , que será $1 - p$, será $1 - 0,62 = 0,38$; la d hace referencia a la precisión, en este caso se desea un 5% (0,05) ya que la seguridad es de un 95%. Haciendo el cálculo con estos valores conseguimos una n de 377.

5. RECOGIDA DE DATOS

El estudio ha precisado de la realización de las siguientes tareas y obligaciones (**Tabla 1**):

- La investigadora principal ha procedido a la extracción de datos mediante el programa de laboratorio GestLab de todos aquellos pacientes que, en el periodo indicado, se les haya realizado, al menos, un estudio de FVII.
- Se han completado los datos clínicos y médicos necesarios a través de la plataforma Osabide Global.
- Los datos han sido volcados a una base Excel® seudoanonimizada para que sea trabajada por el equipo investigador.
- La base de datos ha sido proporcionada a la estudiante, Clara Díez, de forma seudoanonimizada para el análisis de la información. Se adjunta documento de confidencialidad de la estudiante (Ver Anexo III).
- La estudiante ha seleccionado los pacientes a estudio, filtrado y limpiado datos, los ha analizado, y ha hecho una interpretación médica de los resultados y su redacción final.

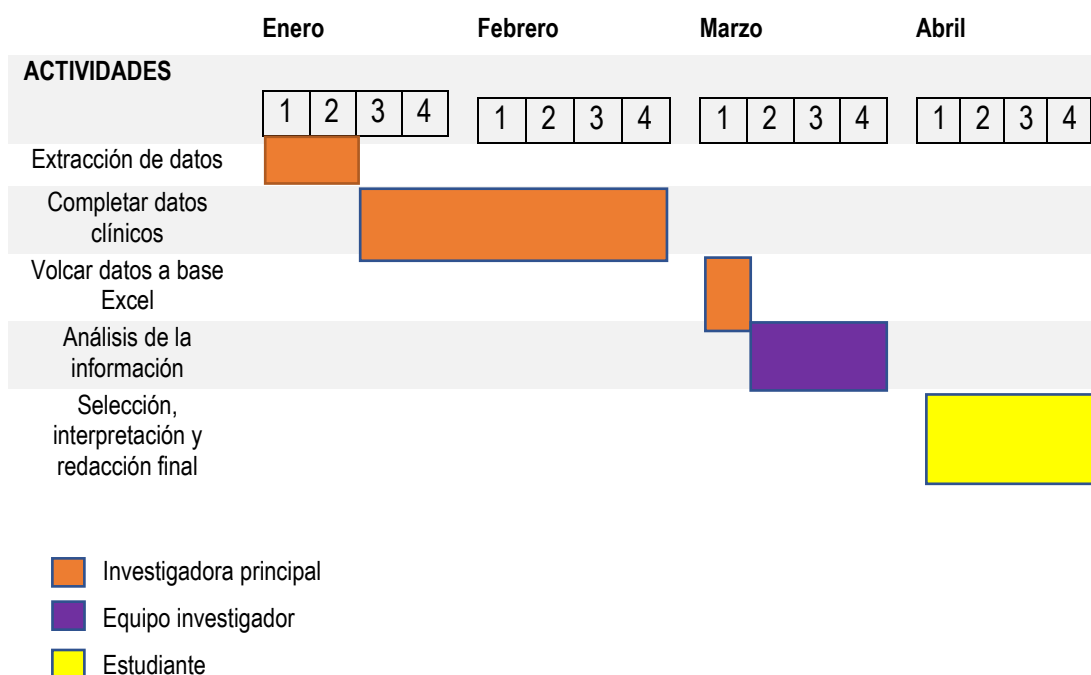


Tabla 1: Cronograma de las tareas del estudio y las responsabilidades.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos registrados en Osabide Global se han volcado a la herramienta de trabajo Excel® con el fin de organizar y filtrar la base de datos que se nos ha facilitado, y después al programa IBM SPSS Statistics® en su versión 23.0 y/o STATA para realizar el análisis estadístico; fijando un nivel de confianza del 95%.

Para el análisis descriptivo se ha procedido a perfilar las características generales de la muestra mediante el estudio de las variables. Las variables categóricas, expresadas con el porcentaje y el intervalo de confianza al 95%, y las variables cuantitativas con el porcentaje, la media y la desviación estándar si la distribución es normal ($p > 0,05$); o mediana y percentil 25 (p_{25}) y 75 (p_{75}) para las que presenten distribución no normal ($p < 0,05$). Se ha usado el chi-cuadrado para las variables categóricas y la distribución t de Student para las variables continuas. El conjunto de datos se ha trabajado gracias al equipo de estadística del Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba.

6.1. VARIABLES PRINCIPALES

Los parámetros analíticos que se han recogido son variables principalmente cuantitativas: TTPa, TP, INR, FII, FV, FVII, FX.

6.2. VARIABLES SECUNDARIAS

La edad al diagnóstico es una variable cuantitativa, pero la mayoría de las variables secundarias son cualitativas: hacen referencia a la sospecha o confirmación diagnóstica (congénito, carencial, hepática...), al fenotipo hemorrágico (asintomático, sangrados leves, moderados o graves), y al manejo terapéutico (diferentes fármacos empleados) tanto de las complicaciones sangrantes como de las preparaciones quirúrgicas.

7. RESULTADOS

7.1. PERFIL DE PACIENTES Y METODOLOGÍA DE ESTUDIO

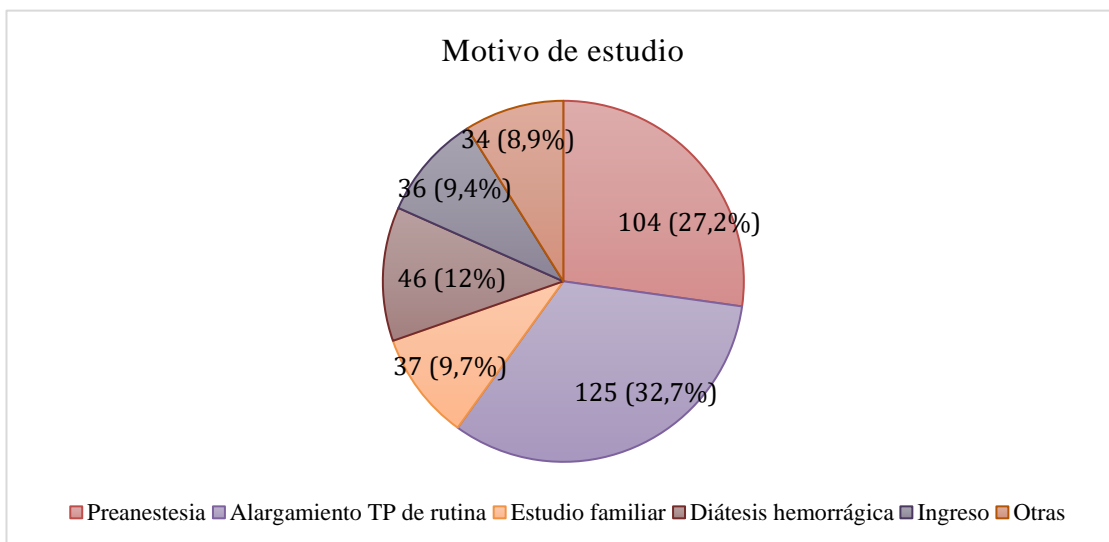
De los 382 pacientes finalmente incluidos en el estudio, 189 eran hombres (49,5%) y 193 eran mujeres (50,5%), con una mediana de edad de 36 [16;59] años.

El motivo por el cual se estudiaron a estos pacientes fue, en su mayoría, por hallazgo casual en analítica de control de un alargamiento del TP; 125 (32,7%) pacientes a raíz de una analítica de rutina y 104 (27,2%) en contexto de un estudio preanestésico. Por otro lado, 46 (12%) fueron estudiados por presentar algún tipo de diátesis hemorrágica, 37 (9,7%) a raíz de un estudio familiar, 36 (9,4%) por alargamiento de TP en una analítica en contexto de ingreso hospitalario y 34 (8,9%) por otros motivos (**Gráfica 1**).

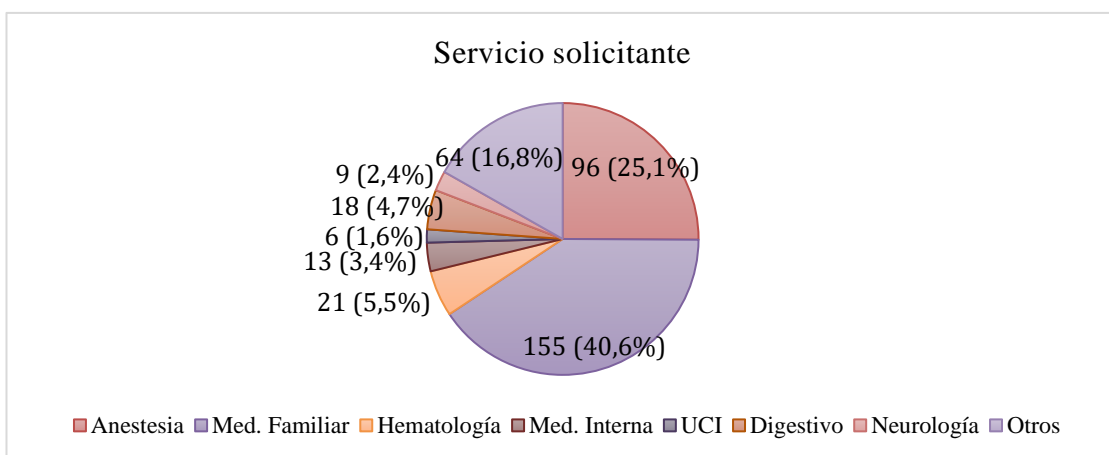
Si bien el estudio se realiza siempre desde la unidad de Hematología, los servicios que derivan al paciente para dicho análisis pueden ser varios. Resultó que el servicio solicitante va acorde con el motivo de estudio, ya que el 40,6% de los estudios fueron solicitados por Medicina Familiar, y el 25,1% por el servicio de Anestesia. Le siguen

en frecuencia otros servicios, el propio de Hematología (5,5%), Digestivo (4,7%), Medicina Interna (3,4%), Neurología (2,4%) y UCI (1,6%) (**Gráfica 2**).

Así pues, el 84,6% de las analíticas fueron pedidas desde consultas externas, mientras que el 15,4% se realizaron desde el medio hospitalario.



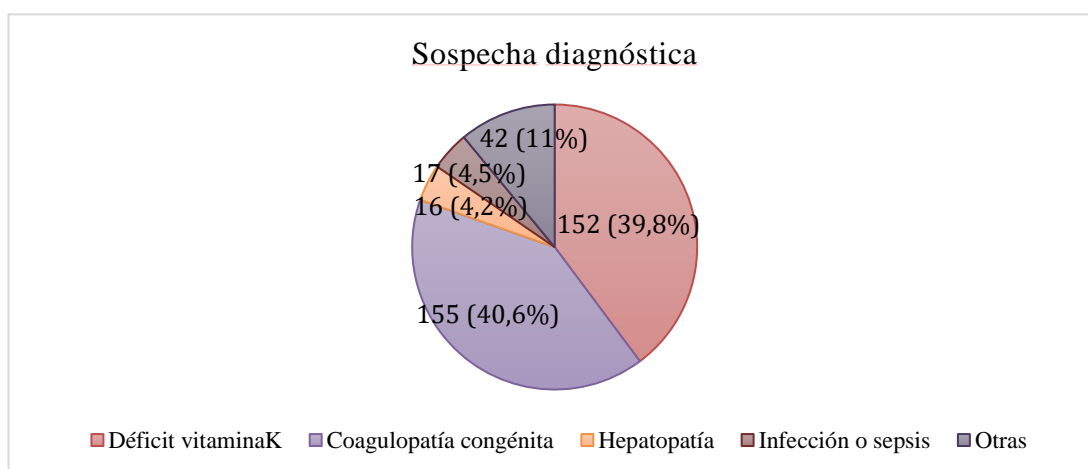
Gráfica 1: número absoluto y porcentaje de pacientes del total de la muestra según el motivo de estudio.



Gráfica 2: número absoluto y porcentaje de pacientes del total de la muestra según el servicio solicitante de estudio.

A todos ellos se les realizó un estudio de factores de vía extrínseca que incluía, al menos, la cuantificación de FVII. Se registró la sospecha clínica inicial del médico antes de tener resultados y diagnóstico final, siendo la orientación diagnóstica más frecuente la de coagulopatía congénita (40,6%). El resto de las sospechas fueron de coagulopatía adquirida: hasta un 39,8% de los casos se planteó que fuera por déficit de vitamina K, 4,5% por infección o sepsis subyacente, y en el 4,2% de los casos se achacó a hepatopatía (**Gráfica 3**).

En consonancia con lo anterior, el despistaje de déficit de vitamina K subyacente se hizo en menos de la mitad de la muestra; administrándose fitomenadiona, previa realización de analítica en un 43,5% de los casos.



Gráfica 3: número absoluto y porcentaje de pacientes del total de la muestra según sospecha diagnóstica inicial.

Cuando el paciente tiene episodio abierto en su Historia Clínica informatizada, debe asociarse un código diagnóstico al capítulo en cuestión. Si bien 236 de los 382 casos (61,8%) tenían un código adecuado en relación con la coagulación (estudio de coagulación, alteración analítica, diátesis hemorrágica, etc.), los restantes pacientes no

tenían un código acorde con dicho episodio hematológico y hacían referencia a diagnósticos previos que no guardaban relación con el motivo de seguimiento actual.

7.2. PARÁMETROS ANALÍTICOS

Como medidas cuantitativas contamos con el TTPa (ratio), el TP (segundos), el INR (ratio) y la cuantificación de factores II, V, VII y X (expresado en porcentaje) (**Tabla 2**).

- Valores normales de TTPa se consideran entre 0,8 y 1,3. La mediana de nuestra muestra se mantiene en rango normal 1,02 [0,94;1,1].
- Los valores normales del TP están delimitados entre 10 y 13seg. La muestra tiene una mediana de TP discretamente alargada de 13,8 [12,85;14,9]seg.
- El umbral normal de INR es entre 0,8 y 1,2. La mediana, en consonancia con el TP, también se encuentra en el límite alto de la normalidad siendo de 1,2 [1,1;1,3].
- De acuerdo con la ficha técnica de los reactivos de los diferentes factores empleados en nuestro laboratorio, los valores normales del factor II están entre 79 y 131%. La mediana de nuestra muestra es normal, de 85,5 [73;95]%.
- El factor V se considera normal entre 62 y 139%. De igual manera, la mediana de nuestros pacientes está dentro de dicho rango, de 87 [75;101]%.
- El rango normal de factor X es entre 77 y 131%. Igualmente, la mediana entra dentro de la normalidad, siendo de 82 [66;96]%.
- Finalmente, los valores considerados normales de factor VII están comprendidos entre 50 y 129%. La media de FVII de todos los pacientes estudiados fue de 55,349 ($\pm 25,00674$) %. La mediana es de 50,5 [37;70]%.
- Hubo 122 pacientes del total a los que se les realizó una segunda determinación de FVII, procedimiento aconsejado para confirmar un déficit cuando en la primera analítica el resultado de FVII es anómalo. Es por lo que la media de esta segunda determinación sale más baja, 48,197 ($\pm 16,8556$) %. La mediana es de 48 [35;57,8]% (nuevamente valores más bajos que en la primera determinación).

	Valores normales	Mediana	N
TTPa	0,8-1,3	1,02 [0,94;1,1]	358
TP	10-13seg	13,8 [12,85;14,9]seg	357
INR	0,8-1,2	1,2 [1,1;1,3]	360
FII	79-131%	85,5 [73;95]%	252
FV	62-139%	87 [75;101]%	252
FVII 1ª determinación	50-129%	50,5 [37;70]%	378
FVII 2ª determinación	50-129%	48 [35;57,8]%	122
FX	77-131%	82 [66;96]%	249

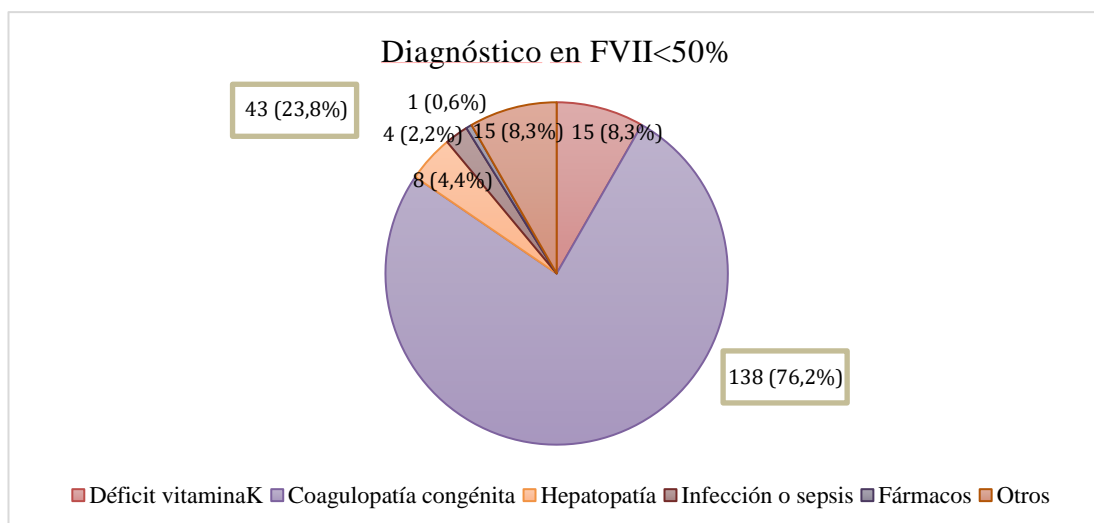
Tabla 2: valores normales, medianas y tamaño muestral de los parámetros analíticos estudiados.

Puntualizar que, solo un 65,9% tiene hecho el estudio completo de vía extrínseca, por lo que los FII, FV, FX tienen un menor tamaño muestral; mientras que prácticamente la totalidad de los pacientes tiene pedido el FVII y los tiempos de coagulación básicos.

7.3. DETERMINACIÓN DE FVII Y DIAGNÓSTICO FINAL

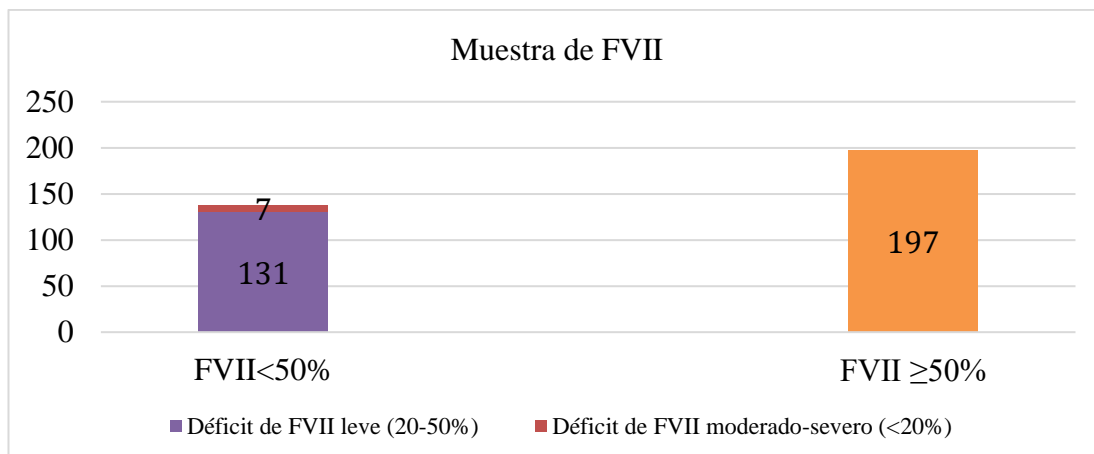
Centrándonos en las determinaciones de FVII, nuestro objeto de estudio, dividiremos la muestra en función de si tiene un FVII normal ($\geq 50\%$), o deficitario ($< 50\%$). De la muestra de pacientes obtenida (378 totales, 4 pérdidas por motivos técnicos de laboratorio), prácticamente la mitad (181 pacientes, 47,9%) tenían un valor por debajo de lo normal de FVII (por cualquier causa), mientras que el 52,1% restante (197 pacientes) tuvieron un resultado normal. Paralelamente, y de forma casual, se diagnosticaron 25 pacientes con déficits aislados de factor V, X y XI (8, 14 y 3 pacientes respectivamente).

De los 181 pacientes con niveles de $FVII < 50\%$, 138 (76,2%) fueron los que se diagnosticaron finalmente de déficit de FVII congénito, lo que supone un 36,5% del total. Este dato indica el porcentaje de diagnóstico final sobre los 378 pacientes estudiados. Los 43 pacientes restantes con $FVII < 50\%$ fueron diagnosticados de: 15 (8,3%) de déficit de vitamina K, 8 (4,4%) de hepatopatía, 4 (2,2%) de infección o sepsis, 1 (0,6%) de déficit por fármacos y 15 (8,3%) de otras afecciones (**Gráfica 4**).



Gráfica 4: número absoluto y porcentaje de pacientes con FVII <50% según diagnóstico final.

El déficit de FVII se clasifica, según la literatura, en leve (20-50%) y moderado-severo (<20%); siendo el primero el más frecuente. Acorde con esto, de los 138 pacientes con déficit de FVII nuestra población, la mayoría 131 (95%) fueron un déficit leve y sólo 7 casos (5%) eran moderado-severo (**Gráfica 5**). La mediana de edad al diagnóstico de los pacientes con déficit moderado-severo fue de 54 [4;71] años, mientras que la mediana de edad en los pacientes con déficit leve fue de 28 [16;52] años, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,827$).



Gráfica 5: número de pacientes con valores normales de FVII y con diagnóstico final de déficit congénito de FVII (que se dividen a su vez en leve y moderado-severo).

Cabe señalar que la recomendación general es repetir la determinación de FVII para dar por confirmado un posible déficit, y evitar así sesgos diagnósticos por causas transitorias o errores de laboratorio. Sin embargo, en nuestro centro, sólo se repitió esa segunda analítica a 62 (44,9%) de los 138 pacientes diagnosticados. De estos 62 pacientes a los que se repitió dicho parámetro, 6 (9,7%) obtuvieron un nivel $\geq 50\%$ en la segunda determinación y por tanto no se pudo confirmar el diagnóstico.

7.3.1. Probabilidad pre-prueba y Número Necesario de Pacientes a Tratar (NNT)

Al haber solicitado a todos los pacientes la cuantificación de FVII, el cálculo de la prevalencia en la población total está sesgado (39,2%). Para solventarlo, se ha estudiado la probabilidad pre-prueba estimada a partir del Teorema de Bayes, es decir, la probabilidad de que los pacientes tengan la enfermedad antes de aplicar la prueba, siendo esta de un 4,2%.

Por otro lado, se ha calculado una NNT de 6, es decir, es necesario realizar la analítica a 6 pacientes para diagnosticar uno con déficit de FVII.

7.3.2. Correlación de los niveles de FVII con los tiempos de coagulación

Se ha estudiado la relación de los parámetros analíticos entre los pacientes diagnosticados de déficit de FVII (138) y los pacientes sin déficit de ningún tipo (197). A continuación, se exponen los resultados de aquellos que han alcanzado la significación estadística:

Cobra sentido que la primera sospecha analítica de esta coagulopatía sea el alargamiento del TP, ya que el estudio demuestra un alargamiento del TP estadísticamente significativo en pacientes con déficit del FVII, y que resulta mayor en los casos de déficit más grave. La mediana de TP está en 14,6 [14,0;15,6]seg, frente a 13 [12,3;13,7]seg del grupo sin déficit, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). A su vez, atendiendo a la gravedad del déficit, existe una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$) entre el grupo leve, siendo la mediana de 14,6 [14;15,5]seg y el grupo con déficit moderado-severo, con una mediana de 19,9 [17,8;30,8]seg. Lo mismo ocurre con el INR, siendo la mediana de 1,30 [1,3;1,4] en el grupo $< 50\%$ y de 1,2 [1,1;1,2] en $\geq 50\%$ ($p < 0,001$). El grupo leve tiene una mediana de INR de 1,3 [1,3;1,4] y el grupo moderado-severo de 1,75 [1,58;2,72] ($p = 0,001$).

Sin embargo, el TTPa permanece inalterable en todos los casos. En los pacientes con FVII $< 50\%$ la mediana de TTPa está en 0,99 [0,93;1,08] y la mediana del grupo $\geq 50\%$ en 1,03 [0,95;1,11]; una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,027$) pero clínicamente irrelevante ya que ambos tiempos son considerados normales.

También existe una diferencia estadística respecto al FX, siendo la mediana de 89 [78;102]% en $< 50\%$ y de 77 [64;92,5]% en $\geq 50\%$ ($p < 0,001$); si bien en ambos casos el valor de FX se mantiene dentro de la normalidad por lo que no tiene relevancia clínica.

Las diferencias entre los dos grupos en valores de FII y FV no son estadísticamente significativas (**Tabla 3**). Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo leve y el grupo moderado-severo en el resto de las variables (TTPa, FII, FV y FX) (**Tabla 4**).

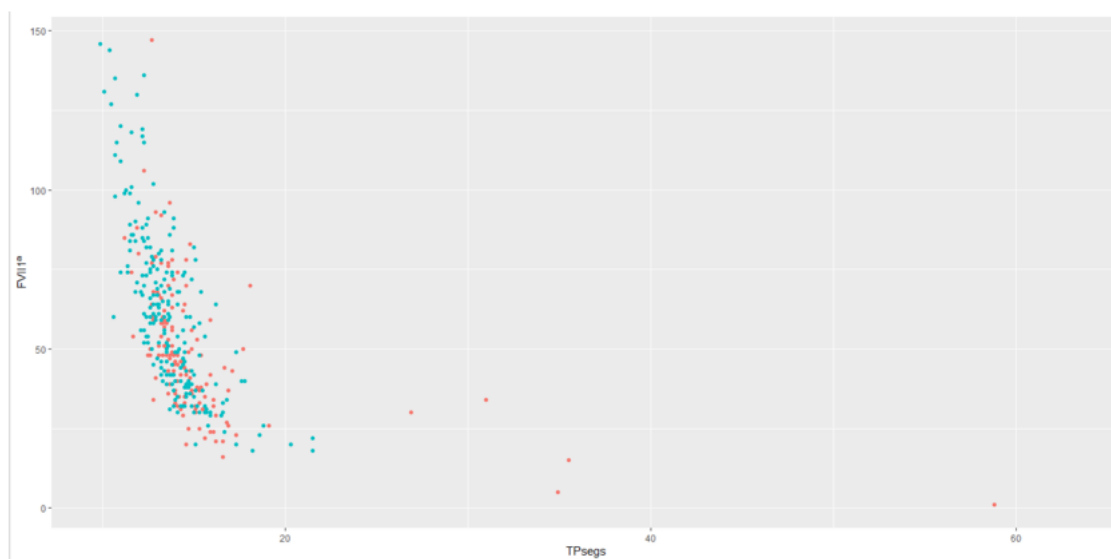
	Valores normales	Mediana		p-valor
		Déficit (FVII <50%)	Normal (FVII ≥50%)	
TTPa	0,8-1,3	0,99 [0,93;1,08]	1,03 [0,95;1,11]	0,027
TP	10-13seg	14,6 [14,0;15,6]seg	13 [12,3;13,7]seg	<0,001
INR	0,8-1,2	1,30 [1,3;14]	1,2 [1,1;1,2]	<0,001
FII	79-131%	88 [74;97]%	86 [76;95]%	0,837
FV	62-139%	89 [79;99]%	86 [75;102]%	0,551
FX	77-131%	89 [78;102]%	77 [64;92,5]%	<0,001

Tabla 3: valores normales, medianas y p-valor de los grupos comparativos déficit (FVII <50%) vs. normal (FVII ≥50%).

	Valores normales	Mediana		p-valor
		Déficit leve (FVII 20-50%)	Déficit moderado-severo (FVII <20%)	
TTPa	0,8-1,3	0,99 [0,93;1,08]	1,13 [0,98;1,27]	0,247
TP	10-13seg	14,6 [14,0;15,5]seg	19,9 [17,8;30,8]seg	0,001
INR	0,8-1,2	1,30 [1,3;14]	1,75 [1,58;2,72]	0,001
FII	79-131%	88 [73;99]%	85 [80,8;89,8]%	0,917
FV	62-139%	89 [79,3;99]%	87 [43,5;106]%	0,836
FX	77-131%	89 [78;102]%	92 [85;99]%	0,856

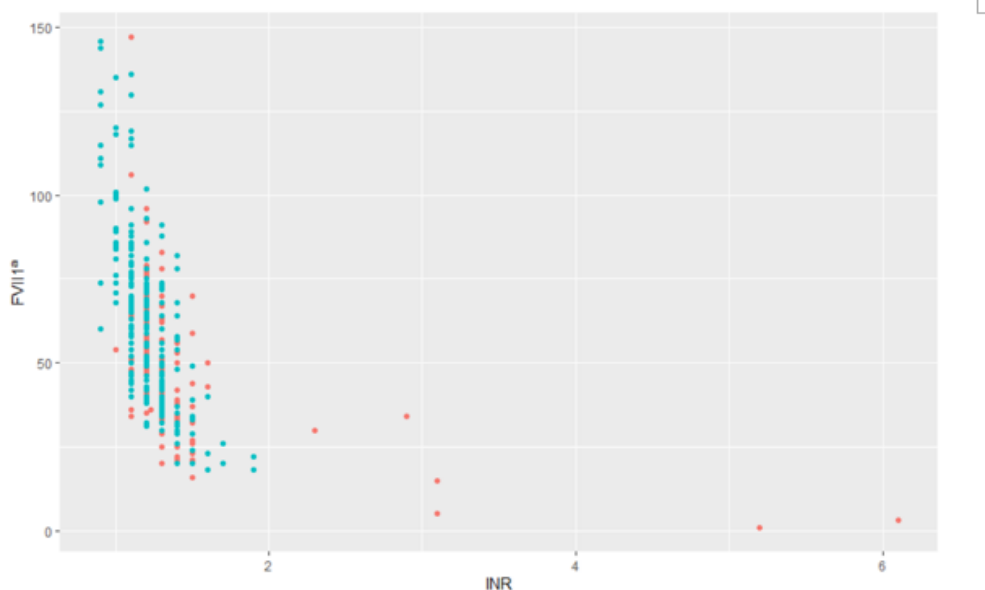
Tabla 4: valores normales, medianas y p-valor de los grupos comparativos déficit leve (FVII 20-50%) vs. moderado-severo (FVII <20%).

Se confirma la existencia de una correlación negativa moderada estadísticamente significativa entre las dos variables principales, es decir, a menor valor de FVII, mayor es el alargamiento del TP. Esta correlación está expresada mediante el coeficiente de correlación de Pearson: $r = -0,494$ ($p < 0,001$) (**Gráfica 6**).



Gráfica 6: correlación entre valores de FVII (%) y TP (seg).

Esta relación se ha estudiado también con el INR. También se confirma la existencia de una correlación negativa moderada estadísticamente significativa entre las dos variables: a menor valor de FVII, mayor es el valor del INR. Esta correlación está expresada mediante el coeficiente de correlación de Pearson: $r = -0,448$ ($p < 0,001$) **(Gráfica 7)**.



Gráfica 7: correlación entre valores de FVII (%) e INR (ratio).

7.4. FENOTIPO HEMORRÁGICO

El déficit de FVII es una deficiencia fenotípicamente muy variable en la que los niveles de FVII no guardan relación con la gravedad de la clínica hemorrágica; aunque en general, un valor de FVII superior al 15-20% se considera hemostáticamente seguro y los pacientes son asintomáticos. La clínica hemorrágica se clasifica en leve (epistaxis, gingivorragias y/o hematomas cutáneos), moderada (hemartros, sangrado muscular y/o hemorragia aguda) y grave (hemorragia crítica o vital).

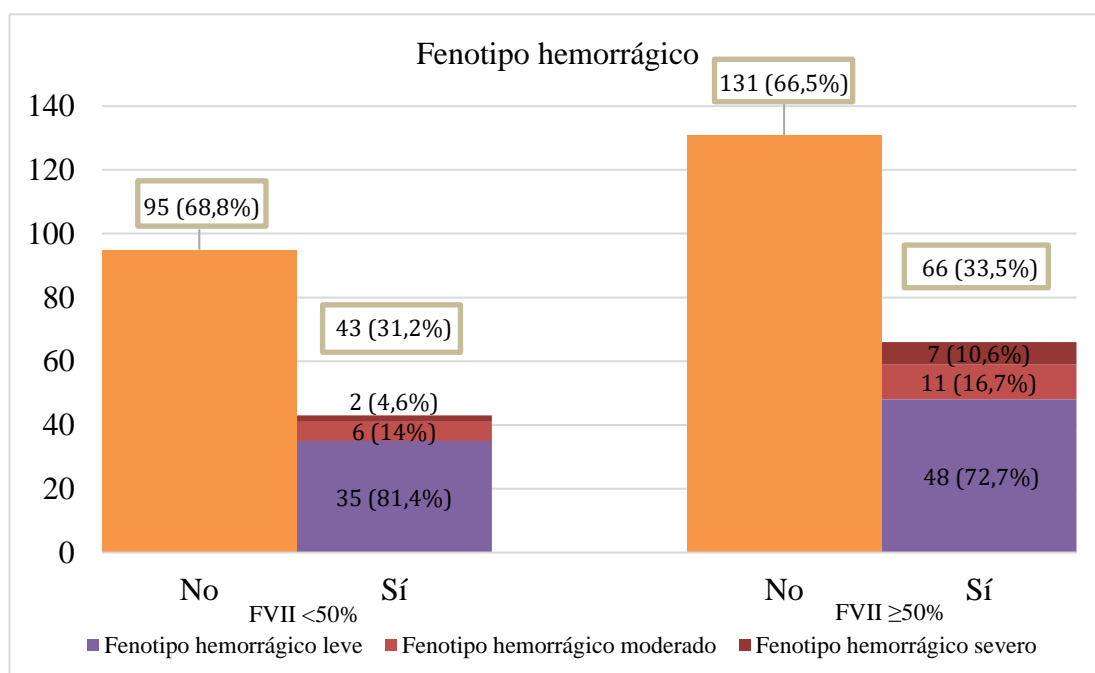
7.4.1. Correlación de los niveles de FVII con el fenotipo hemorrágico

De los 197 pacientes con valores de FVII $\geq 50\%$, la mayoría fueron asintomáticos (131, 66,5%) y 66 (33,5%) sí habían sufrido algún tipo de hemorragia. De entre estos últimos 66 pacientes con fenotipo hemorrágico, 48 (72,7%) fue considerada leve, 11 (16,7%) moderada y 7 (10,6%) severa.

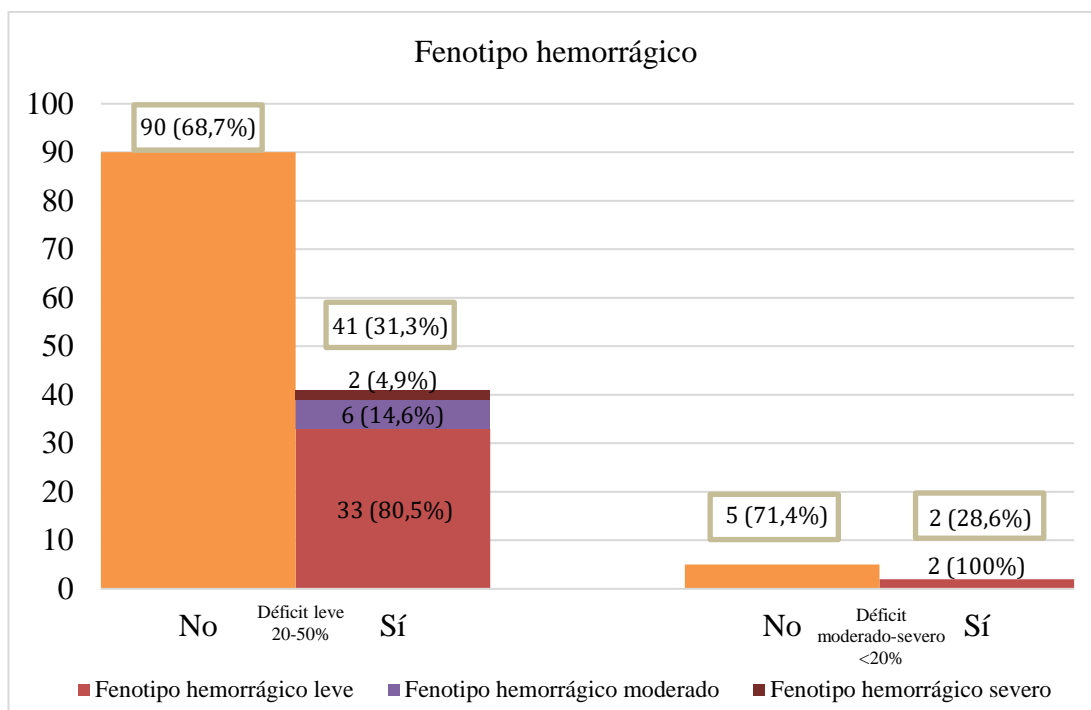
De entre los 138 pacientes con diagnóstico final de coagulopatía por déficit de FVII, 95 (68,8%) no tenían historia de diátesis hemorrágica y 43 (31,2%) sí. De entre los pacientes sintomáticos, 35 (81,4%) tuvieron un fenotipo sangrante leve, 6 (14%)

moderado y 2 (4,6%) severo (**Gráfica 8**). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas de clínica hemorrágica entre los pacientes con déficit de FVII <50% y población normal.

A su vez, de entre los 131 pacientes con déficit leve, 90 (68,7%) no tenían ningún tipo de hemorragia y 41 (31,3%) sí: 33 (80,5%) tuvieron un fenotipo leve, 6 (14,6%) moderado y 2 (4,9%) severo. De los 7 pacientes con déficit moderado-severo 5 (71,4%) no tenían historia de sangrados y 2 (28,6%) sí, siendo estos 2 (100%) leves (**Gráfica 9**). Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre sí.



Gráfica 8: presencia de fenotipo hemorrágico (sí/no) en pacientes con FVII <50% y FVII ≥50%. Presencia de fenotipo hemorrágico dividido en leve, moderado y severo.



Gráfica 9: presencia de fenotipo hemorrágico (sí/no) en pacientes con déficit de FVII leve (20-50%) y moderado-severo (<20%). Presencia de fenotipo hemorrágico dividido en leve, moderado y severo.

Cabe destacar que, dentro de dicho proceso diagnóstico, sólo al 56,8% de los pacientes se les pregunta en la anamnesis por antecedente familiar de sangrado (dejando constancia de ello en su Historia Clínica); un dato clave a tener en cuenta por cualquier clínico para poder establecer una sospecha diagnóstica.

Al ser un déficit tan variable y en su mayoría asintomático, resulta esperable que el 84,8% de los 382 pacientes de la muestra no recibieran ningún tipo de tratamiento; si bien los fármacos más empleados fueron el ácido tranexámico y la fitomenadiona (acorde con los dos diagnósticos más prevalentes de coagulopatía congénita y déficit de vitamina K).

7.5. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Las coagulopatías congénitas suponen un reto en tratamientos potencialmente sangrantes como son las cirugías, por lo que se estudió la evolución de estos pacientes

frente a diferentes procesos quirúrgicos que se clasificaron, a su vez, en función del riesgo hemorrágico de la misma (**Tabla 5**).

Alto	Moderado	Bajo
<ul style="list-style-type: none"> ● Neurocirugía y Cirugía raquídea (Excepto rizólisis) ● Bloqueos Profundos / Anestesia neuroaxial ● Cirugía ocular (cámara posterior o anestesia retrobulbar) y cirugía orbitaria ● Cirugía urológica: <ul style="list-style-type: none"> - Prostatectomía (incluido RTU no láser) - Nefrectomía izda y suprarrenalectomía por laparoscopia ● Cirugía oncológica intraoral ● Cirugía hepática ● Procedimientos endoscópicos digestivos: <ul style="list-style-type: none"> - CPRE con esfinterotomía - Dilataciones de estenosis - Coagulación con láser Argón - Ecoendoscopia + PAAF - Ampulectomía - Tratamiento de varices esofágicas - PEG - RME y DSM - Quistogastrostomía ● Procedimientos respiratorios: <ul style="list-style-type: none"> - Fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial - Ecobroncoscopia ● Cirugía maxilofacial: <ul style="list-style-type: none"> - Disección cervical o grandes reconstrucciones con microcirugía ● Litotricia renal 	<p>Resto de procedimientos médicos o quirúrgicos, incluida Radiología Intervencionista</p>	<p>Cirugía menor con anestesia local</p>

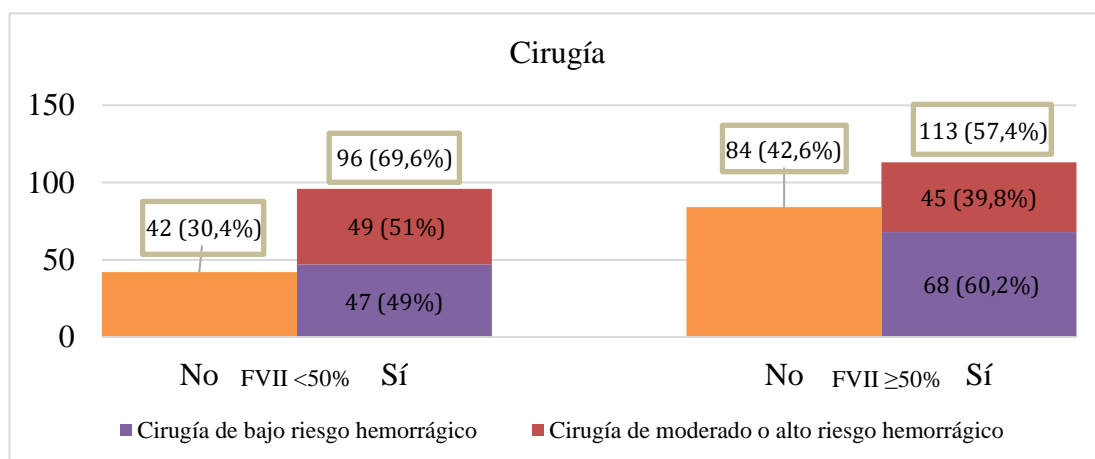
Tabla 5: Clasificación de los procedimientos quirúrgicos según su riesgo hemorrágico. Guía de manejo periprocedimiento pacientes con tratamiento antitrombótico (antiagregación y/o anticoagulación) de la OSI Araba

(Revisión 3, Mayo 2021) ⁸.

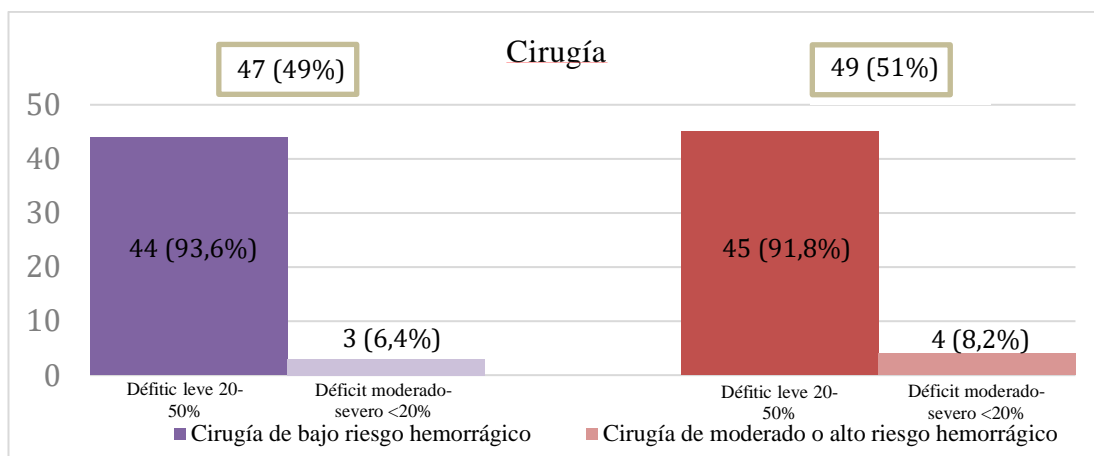
De los 197 pacientes con valores normales, 113 (57,4%) habían sido sometidos a cirugías: 68 (60,2%) de bajo riesgo hemorrágico y 45 (39,8%) de moderado o alto riesgo hemorrágico. En cambio, 84 (42,6%) no habían sido sometidos a ningún tipo de cirugía.

De los 138 pacientes con déficit, 96 (69,6%) habían sido sometidos a cirugías: 47 (49%) cirugías de bajo riesgo hemorrágico y 49 (51%) de moderado o alto riesgo hemorrágico. Mientras que los 42 (30,4%) pacientes restantes no habían sido sometidos a ningún tipo de procedimiento quirúrgico (**Gráfica 10**).

De los 96 pacientes con coagulopatía sometidos a algún procedimiento quirúrgico, 89 eran déficits de FVII leve: 44 (93,6%) cirugías de bajo riesgo y 45 (91,8%) de moderado o alto riesgo. Y los 7 pacientes restantes eran, precisamente, el total de pacientes con déficit moderado-severo de FVII: 3 (6,4%) cirugías de bajo riesgo hemorrágico y 4 (8,2%) de riesgo moderado o alto (**Gráfica 11**).



Gráfica 10: procedimientos quirúrgicos (sí/no) en pacientes con FVII <50% y FVII ≥50%. División de pacientes sometidos a cirugías en procedimientos de bajo riesgo hemorrágico y de moderado o alto riesgo hemorrágico.



Gráfica 11: número de pacientes con déficit de FVII (<50%) sometidos a procedimientos quirúrgicos, divididos en cirugías de bajo riesgo y moderado o alto riesgo hemorrágico. División de pacientes en déficit de FVII leve (20-50%) y moderado-severo (<20%).

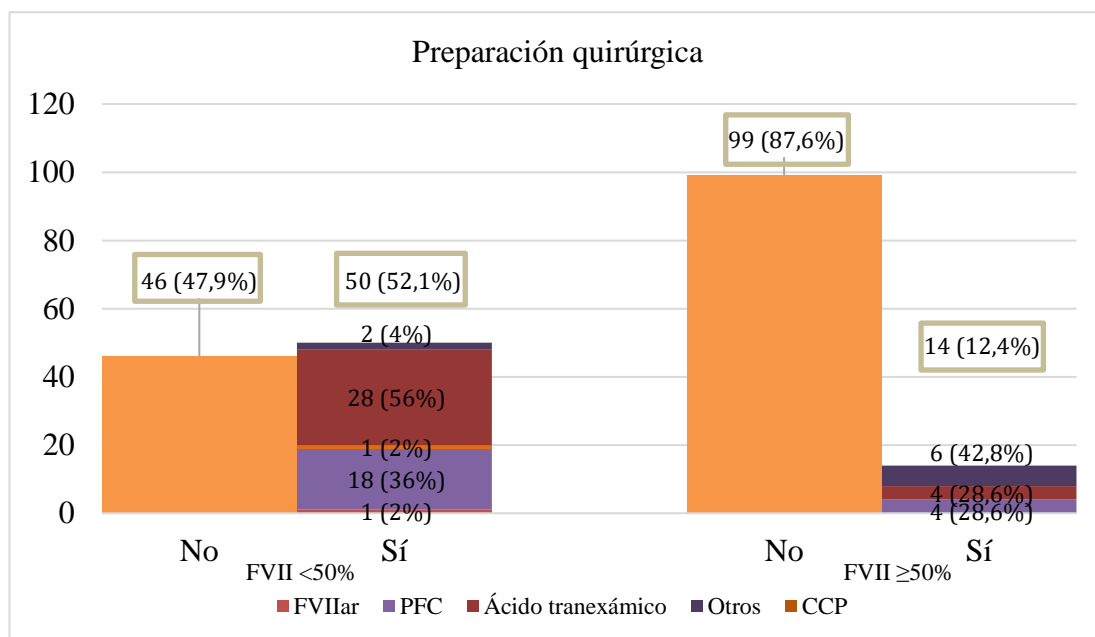
7.5.1. Preparación quirúrgica

De los 113 pacientes sometidos a cirugías con valores de FVII $\geq 50\%$, la gran mayoría, 99 (87,6%), no llevaron preparación quirúrgica y 14 (12,4%) sí. De los que llevaron, 4 (28,6%) fue con ácido tranexámico, 4 (28,6%) con PFC, y 6 (42,8%) con otros.

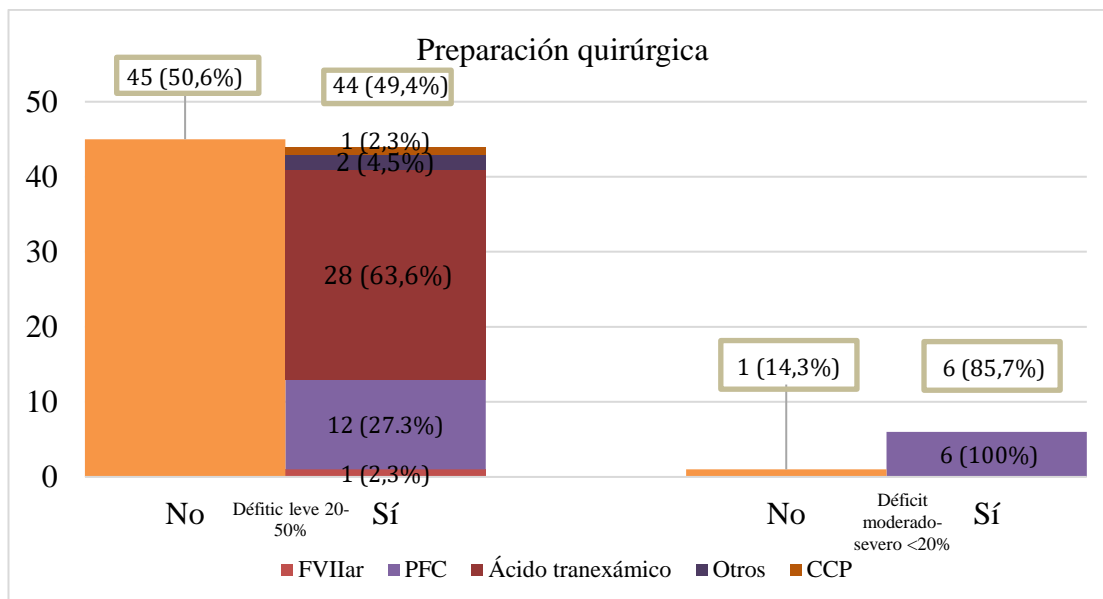
De los 96 pacientes con coagulopatía del FVII que fueron sometidos a cirugías, 46 (47,9%) no precisaron una preparación específica de cara a la cirugía, mientras que 50 pacientes (52,1%) sí: 28 (56%) recibieron tratamiento con ácido tranexámico, 18 (36%) con PFC, 1 (2%) con FVIIar, 1 (2%) CCP y 2 (4%) con otros (**Gráfica 12**). Estas diferencias en cuanto a la preparación quirúrgica entre el grupo con déficit y el grupo normal, resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Atendiendo a la severidad de la coagulopatía, de los 89 pacientes con déficit leve sometidos a cirugías, prácticamente la mitad, 44 (49,4%) recibieron algún tipo de preparación prequirúrgica: 28 (63,6%) recibieron tratamiento con ácido tranexámico, 12 (27,3%) con PFC, 1 (2,3%) con FVIIar, 1 (2,3%) con CCP y 2 (4,5%) con otros; mientras que 45 (50,6%) no recibieron ningún tipo de preparación. Por otro lado, de los 7 pacientes con déficit moderado-severo (todos sometidos a cirugías) 1 (14,3%) no

recibió preparación quirúrgica, mientras que los 6 (85,7%) restantes recibieron tratamiento con PFC previo a la cirugía. Las diferencias en la preparación quirúrgica entre el grupo leve y el grupo moderado-severo son estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (**Gráfica 13**).



Gráfica 12: preparación quirúrgica (sí/no) en pacientes con FVII <50% y FVII ≥50%. División de pacientes con preparación según fármaco utilizado: ácido tranexámico, PFC, CCP, FVIIar u otros.



Gráfica 13: preparación quirúrgica (sí/no) en pacientes con déficit de FVII leve (20-50%) y moderado-severo (<20%). División de pacientes con preparación según fármaco utilizado: ácido tranexámico, PFC, CCP, FVIIar u otros.

Sólo hubo complicaciones postquirúrgicas en 7 (1,8%) pacientes del total de la muestra, independientemente de los niveles de FVII ya que sólo 2 casos (1,4%) ocurrieron dentro del grupo de pacientes con coagulopatía:

- Cabe destacar la complicación trombotica sufrida por el paciente que recibió FVIIar, aunque no se puede afirmar que fuera una reacción adversa del mismo. Se trata de un paciente de 57 años al que en el estudio preoperatorio se le objetivó déficit de FVII del 44%. Previo a gastrectomía total con Y de Roux se administró ácido tranexámico y FVIIar dado el alto riesgo hemorrágico de la cirugía. En la semana posterior al procedimiento presentó trombosis venosa profunda relacionada con el catéter central de inserción periférica (PICC) y, más tarde, una trombosis venosa tibial. Fue anticoagulado como corresponde según las guías actuales. Sin embargo, en el estudio de hipercoagulabilidad realizado, se objetivó una doble mutación heterocigota del gen FII G20210A Protrombina y FV Leiden, lo que se considera una trombofilia de alto riesgo trombotico y que podría justificar el evento trombotico sin poder achacarlo directamente al fármaco empleado.

- Otro paciente de 87 años fue éxitus por causas ajenas al déficit. Se le diagnosticó de déficit de FVII (no confirmado) durante el ingreso por fractura de cadera, y precisó preparación prequirúrgica con PFC. Sin embargo, en contexto de paciente pluripatológico, el caso tuvo un desenlace fatal (insuficiencia cardiaca y neumonía secundaria a broncoaspiración).

7.6. DÉFICIT DE FVII EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Los 138 pacientes finalmente diagnosticados de déficit de FVII se han dividido en pacientes en edad pediátrica (≤ 14 años) y pacientes >14 años. 30 (21,7%) pacientes en edad pediátrica han sido finalmente diagnosticados de esta patología, siendo el 7,9% de toda la muestra (378 pacientes). Al ser un déficit congénito, se ha hecho una comparación entre los dos grupos en todas las variables para estudiar las diferencias entre los pacientes diagnosticados a más temprana edad y los que han recibido un diagnóstico más tardío. El único valor en el que se han detectado diferencias estadísticamente significativas ha sido en el TTPa: 1,07 [1,01;1,17] en edad pediátrica vs. 0,98 [0,92;105] ($p<0,001$). En otros parámetros analíticos o en otras variables como fenotipo hemorrágico o preparación quirúrgica no existen diferencias estadísticamente significativas en comparación con pacientes adultos.

8. ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y DE TRATAMIENTO

Gracias a los resultados de este estudio, y con el fin de mejorar el diagnóstico y manejo terapéutico de nuestros pacientes, el servicio de Hematología de la OSI Araba ha elaborado un protocolo propio. Un algoritmo que consigue unificar unas líneas de actuación hasta ahora dispares, que faciliten y optimicen la práctica clínica diaria (Ver Anexo I).

9. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

El estudio ha reclutado un total de 382 personas, con una mediana de edad joven (36 años) atendiendo al carácter congénito de la patología estudiada. Sin embargo, no se

han encontrado diferencias entre pacientes pediátricos vs. no-pediátricos sobre las principales variables estudiadas.

El motivo por el cual se realizó un estudio de factores a esta población fue, en más de la mitad de los casos (229, 59,95%), por un hallazgo casual en analítica de control, donde se objetivaba un alargamiento del tiempo de coagulación. La gran mayoría de los estudios, 84,6%, se solicitaron desde la Consulta Externa (en su mayoría por el servicio de Medicina de Familia y de Anestesia).

Finalmente, 138 pacientes fueron diagnosticados de coagulopatía por déficit congénito aislado de FVII (36,5% del total de la muestra), 43 pacientes tenían un déficit de FVII por otras causas y 197 casos tenían un FVII normal $\geq 50\%$.

Como curiosidad, hasta en el 40,6% de los casos en los que se solicita un estudio de coagulación se sospecha un déficit de vitamina K, sin embargo, sólo se confirmó esta entidad en 15 pacientes (8,3%).

Analíticamente se corrobora que el déficit de FVII se acompaña exclusivamente de un alargamiento significativo del TP e INR, sin alterarse el TTPa ni el resto de factores. Destacar que ese alargamiento es mayor en los casos de coagulopatía moderada-severa (mediana TP 19,9seg.; INR 1,75) respecto a los déficits leves (mediana TP 14,6seg.; INR 1,3) y que se ha confirmado la correlación negativa entre dichas variables, por lo que podemos afirmar que cuanto mayor es el déficit de FVII mayor es el alargamiento del TP e INR. Unos resultados útiles que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar una coagulación básica y que implica a diferentes especialidades.

Como conclusión general podemos afirmar que esta coagulopatía es una entidad, en su mayoría, de poca gravedad y que con un manejo terapéutico adecuado su evolución es satisfactoria.

En cuanto a episodios hemorrágicos, no se han encontrado diferencias entre pacientes con dicha coagulopatía y el resto de la población; ni siquiera se han objetivado más sangrados en pacientes con déficit moderado-grave respecto a los que tienen un déficit leve. Por lo que, acorde con la literatura, la cantidad de FVII es no se correlaciona con el fenotipo hemorrágico.

Cuando estos pacientes son sometidos a un procedimiento quirúrgico se les prepara previamente para evitar complicaciones hemostáticas. Si bien niveles de FVII >15-20% se consideran seguros, el empleo de ácido tranexámico ha sido el más extendido en cirugías potencialmente sangrantes; reservándose el PFC (muy por encima del CCP) para pacientes con déficit grave.

Las pocas complicaciones derivadas de dichas intervenciones han sido independientes del déficit de FVII.

Gracias a este estudio, desde el servicio de Hematología de la OSI Araba hemos redactado un protocolo propio, en el que se han enfatizado y sistematizado varios aspectos de gran importancia que hasta el día de hoy no teníamos del todo establecidos ni unificados:

- La importancia de una adecuada anamnesis que recabe la presencia o no de historia familiar hemorrágica; porque es básica en la sospecha de una coagulopatía hereditaria hemorrágica y, en general, un buen acto médico.
- Ante un alargamiento aislado del TP o INR es interesante, además del FVII, solicitar el resto de factores de la vía extrínseca y común; que nos ayude a realizar un screening correcto para el despistaje de otras entidades.
- La necesidad de repetir una segunda determinación de FVII en aquellos casos con niveles <50% para poder confirmar un posible déficit. De esta manera evitaríamos colocar una etiqueta errónea a un número significativo de

pacientes; una etiqueta que repercutiría en acciones médicas futuras (cirugías, ingresos, estudios familiares, etc.).

- Utilizar el código informático que mejor describa el episodio hematológico abierto en cuestión. Esto ayuda al clínico a controlar su población de pacientes y también puede ser de utilidad para explotación de datos en estudios clínicos.
- Revisar la preparación quirúrgica empleada en los casos de déficit moderado-severo de FVII que se someten a cirugías: hacer balanza entre el uso de PFC vs. CCP, y plantear un uso más acorde con las guías existentes actualmente. Así mismo, plantear indicaciones claras para el uso de FVIIar en la población de alto riesgo hemorrágico.

10. SESGOS Y LIMITACIONES

Tratándose de un estudio retrospectivo, la información se obtiene de una fuente de información preexistente. Aunque de entrada la información ha sido extraída de forma automatizada de la misma manera en todos los pacientes, deja lugar a que se disponga de datos incompletos con el potencial sesgo de información o factores de confusión que ello conlleva.

Algunos datos estadísticos pueden verse sesgados por un tamaño muestral pequeño, como es el caso de los grupos de pacientes con fenotipo hemorrágico moderado y severo, siendo no representativa de la población.

11. CONFLICTO DE INTERESES

La estudiante de Medicina y los investigadores participantes declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses, así como apoyo financiero, que pudiera sesgar los resultados obtenidos.

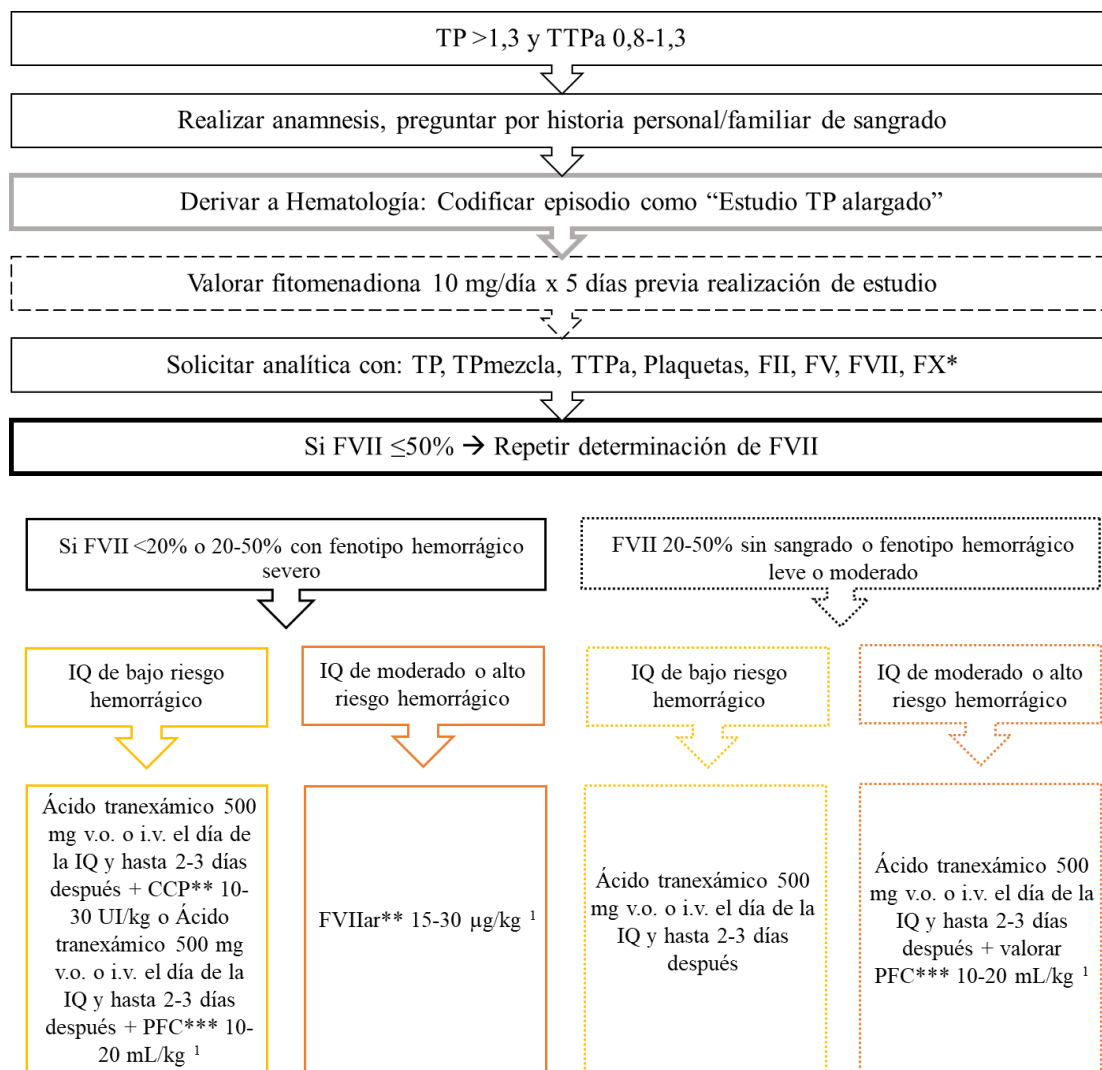
12. BIBLIOGRAFÍA

1. Núñez R. Otras coagulopatías. En: Soto I, Álvarez MT, editores. Hemostasia y trombosis en la práctica clínica. 1ª edición. Ergon; 2018. p. 217-232.
2. Shahbazi S, Mahdian R. Factor VII Gene Defects: Review of Functional Studies and Their Clinical Implications. *Iran Biomed J.* 2019 May;23(3):165-74.
3. Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII Deficiency: From Basics to Clinical Laboratory Diagnosis and Patient Management. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Oct;23(7):703-710.
4. Peltier S, Kellum A, Brewer J, Duncan A, Cooper DL, Saad H. Psychosocial Impact and Disease Management in Patients with Congenital Factor VII Deficiency. *J Blood Med.* 2020 Sep 11;11:297-303.
5. Ramezanpour N, Zaker F, Biswas A, Dorgalaleh A. Inhibitor in Congenital Factor VII Deficiency; a Rare but Serious Therapeutic Challenge-A Systematic Literature Review. *J Clin Med.* 2021 Jan 8;10(2):211.
6. Napolitano M, Siragusa S, Mariani G. Factor VII Deficiency: Clinical Phenotype, Genotype and Therapy. *J Clin Med.* 2017 Mar 28;6(4):38.
7. Núñez R. Diagnóstico y tratamiento de otras coagulopatías hereditarias menos frecuentes. En: Curso III. Diagnóstico y acercamientos terapéuticos de la hemofilia A y B. Complicaciones de la hemofilia. Otras coagulopatías hereditarias. 2020-2021. Capítulo 6. p 18-21.
8. Guía de manejo periprocedimiento pacientes con tratamiento antitrombótico (antiagregación y/o anticoagulación) de la OSI Araba. Revisión 3. Mayo 2021. p. 15.
9. Rajpurkar M, Cooper DL. Continuous infusion of recombinant activated factor VII: a review of data in congenital hemophilia with inhibitors and congenital factor VII deficiency. *J Blood Med.* 2018 Nov 29;9:227-239.
10. Jain S, Donkin J, Frey MJ, Peltier S, Gunawardena S, Cooper DL. Phenotypical variability in congenital FVII deficiency follows the ISTH-SSC severity classification guidelines: a review with illustrative examples from the clinic. *J Blood Med.* 2018 Nov 19;9:211-218.

11. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. 6 de diciembre de 2018. Boletín Oficial del Estado 294. ISSN: 0212-033X. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2018/12/06/pdfs/BOE-A-2018-16673.pdf>

ANEXO I:

PROTOCOLO OSI ARABA PARA EL DIAGNÓSTICO DE DÉFICIT CONGÉNITO DE FVII Y PREPARACIÓN PREVIA A INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS



*Realizar las determinaciones de factores dentro de las 3-4 primeras horas tras la extracción; de no poder hacerlo, congelar la muestra.

**A tener en cuenta el riesgo trombótico asociado con la administración de estos fármacos. Valorar administración de HBPM también como profilaxis trombótica en función del tipo de IQ realizada.

***A tener en cuenta el riesgo de sobrecarga circulatoria y la posible transmisión de patógenos.

CCP: concentrados de complejo protrombínico; F: factor; FVIIar: factor VII activado recombinante; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IQ: intervención quirúrgica; i.v.: intravenoso; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activado; PFC: plasma fresco congelado; v.o.: vía oral.

De: Secretaría del Comité de Ética de la Investigación OSI Araba

A: Miren Gabilondo Jalón.

DICTAMEN:

En la reunión mantenida por el Comité de Ética de la Investigación OSI Araba DEL 17/12/2021 se evaluó el proyecto de investigación que se detalla a continuación:

CODIGO: sin código (Expte. 2021-112) **TFG**

TITULO: Enfoque clínico y de laboratorio para el diagnóstico y tratamiento del déficit de factor VII (FVII).

Versión Protocolo: Versión 2, Fecha 02/12/2021.

Versión HIP y CI: no presenta.

PROMOTOR: sin promotor.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Miren Gabilondo Jalón.

SERVICIO: Hematología y Memoterapia. OSI Araba.

Tras la valoración de la respuesta a aclaraciones solicitadas se considera que se cumplen los requisitos necesarios, por lo que emite DICTAMEN FAVORABLE para la realización del estudio en el Centro.

En Vitoria-Gasteiz, A 17 de diciembre 2021.

Fdo: Secretaria CEI OSI ARABA



Osakidetza
ARABAKO UNIBERTSITATE OSPITALEA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ARABA
IKERKETAKI INKOKO BATZORDE ETIKOA
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Nota: Se recuerda la obligación de:

- Incluir en Osabide la alerta correspondiente a cada paciente, de que se encuentra bajo estudio o ensayo clínico
- Enviar un informe de seguimiento anual y el informe final que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente. Al correo cei.osiaraba@osakidetza.eus

ANEXO III:**DOCUMENTO DE CONFIDENCIALIDAD**

Yo, Clara Díez Sanz, estudiante de 6º de Medicina en la UPV/EHU, con DNI 72830492A, me comprometo a cumplir en todo momento el pacto de confidencialidad respecto a la información personal que se me ofrezca para la realización de mi Trabajo de Fin de Grado (TFG), así como a no identificar a los pacientes cuya información mi tutora, Miren Gabilondo, me vaya a proporcionar de forma pseudoanonimizada.

Firmado: Clara Díez Sanz

