

# **Alteraciones de la Hemostasia y Opciones Terapéuticas**

**Dr. Ramiro Núñez  
H.U. Virgen del Rocío. Sevilla**



**X JORNADAS FARMACÉUTICAS  
SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS  
COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS**

**Madrid 7, 8 y 9 de Octubre, 2015**

# Concepto de hemostasia

---

Mecanismo de defensa constituido por un conjunto organizado de interacciones entre células y vasos sanguíneos, proteínas plasmáticas y sustancias de muy bajo peso molecular cuya función es:

- Prevenir la pérdida de sangre de los vasos intactos.
- Detener hemorragia de vasos lesionados.
- Mantener flujo sanguíneo.
- Interacción con otros sistemas biológicos: reparación de tejidos y vasos lesionados, defensa frente a microorganismos

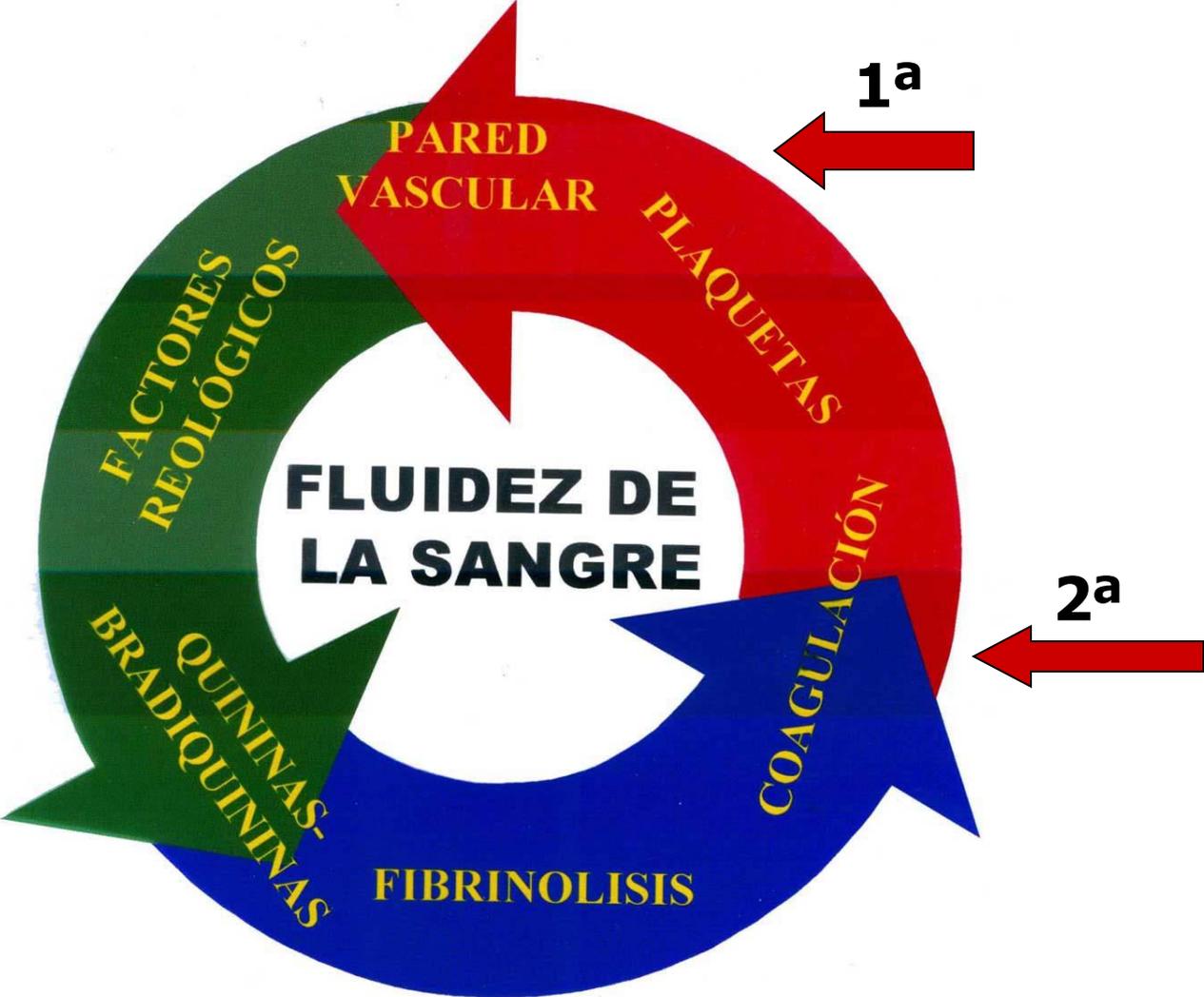


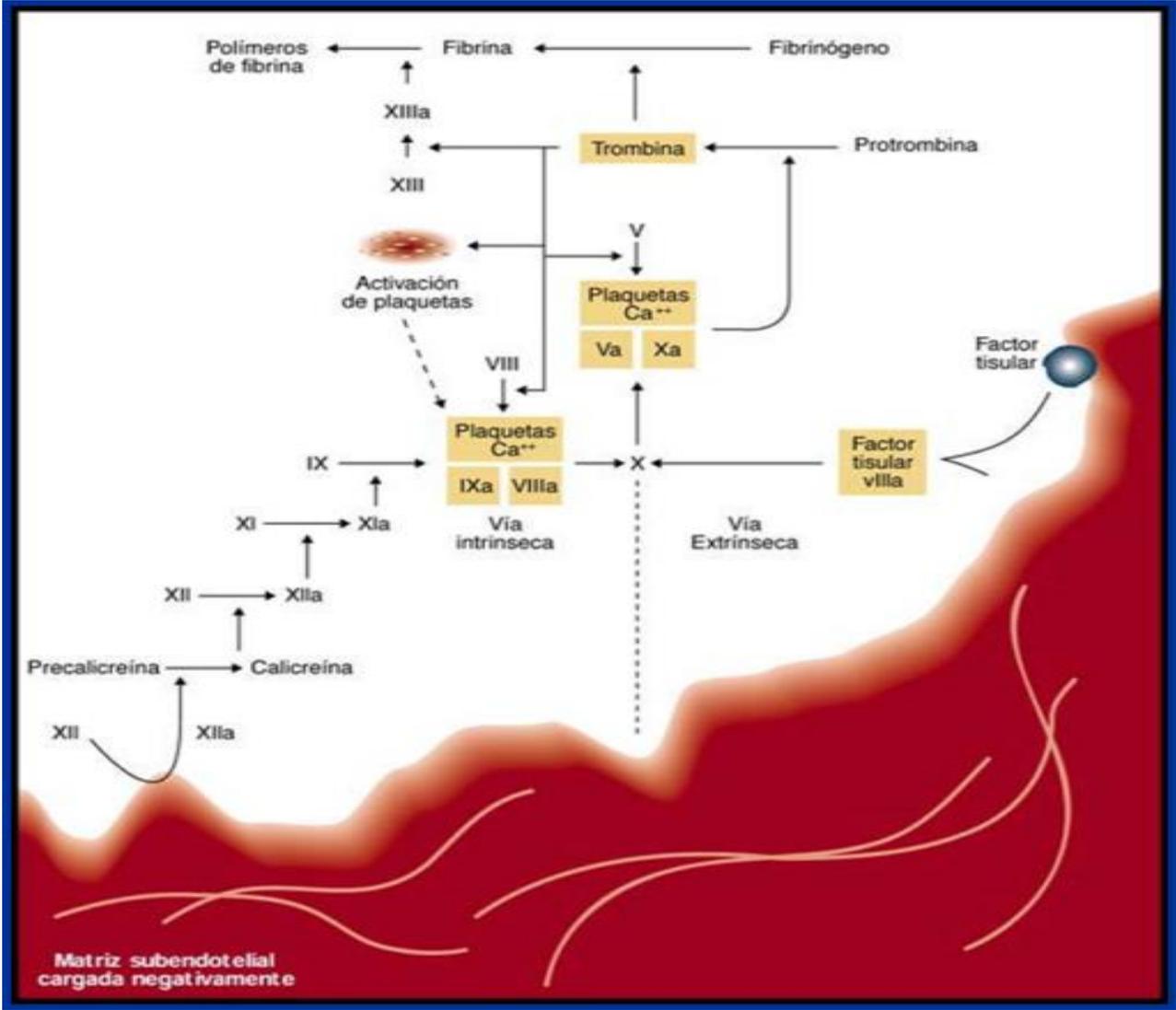
**Eficacia + Inocuidad: rápida, localizada y poco extensa.**



# Sistema hemostático

---





Historia de sangrado



Test iniciales

Hemograma, TP, TTPa, TT, TR, PFA-100

Defectos de la hemostasia primaria

Defectos de los factores de coagulación

EVW

Alteraciones plaquetarias

Dosificación específica de factor

FVW: Ag

FVW: Rco

FVIII

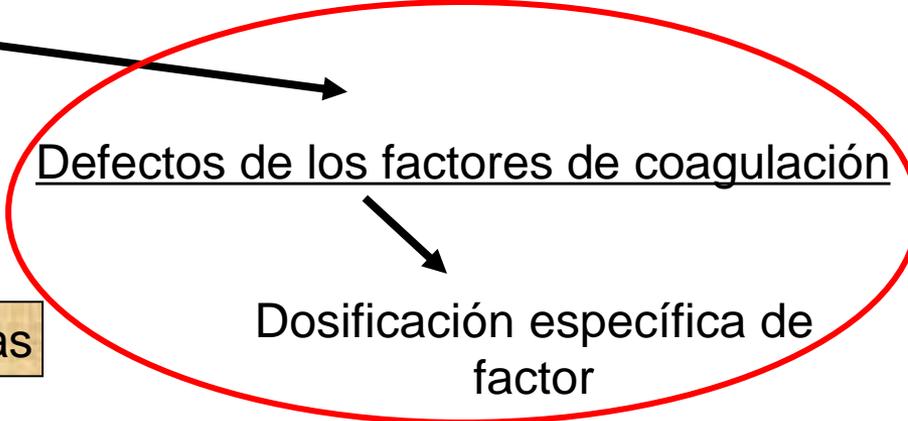
Multímeros

RIPA

Número de plaquetas

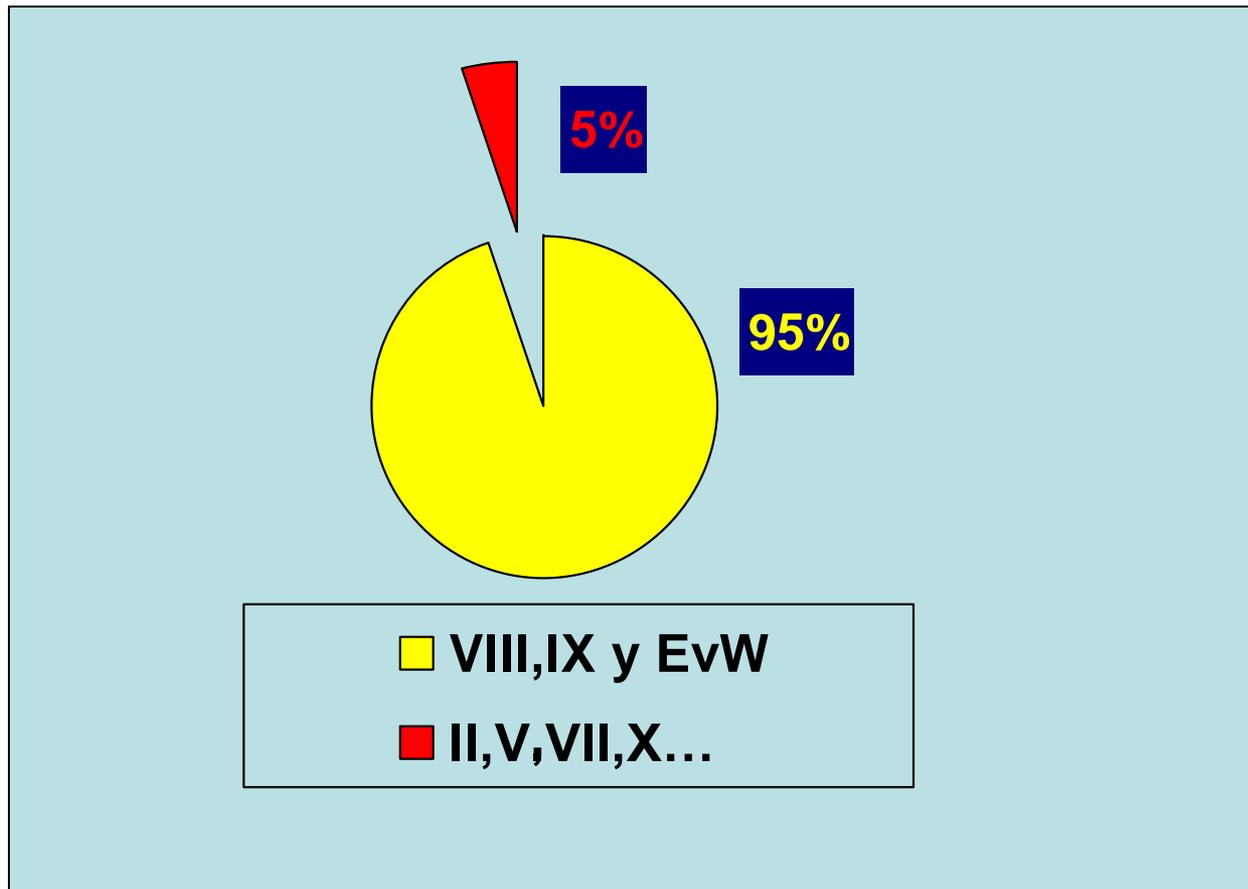
Morfología de plaquetas

Pruebas de función de plaquetas



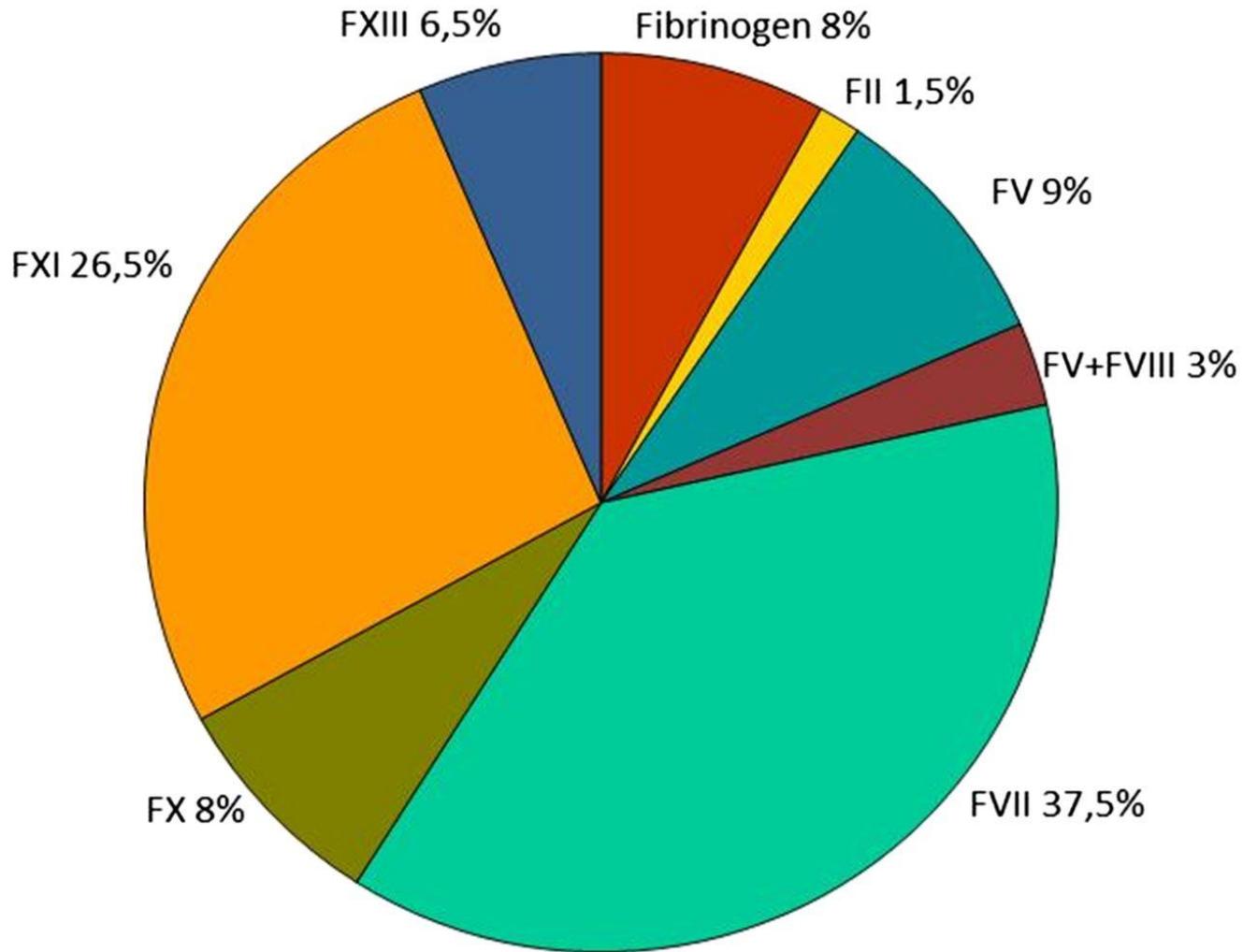
# Enfermedades congénitas hemorrágicas de la coagulación

---



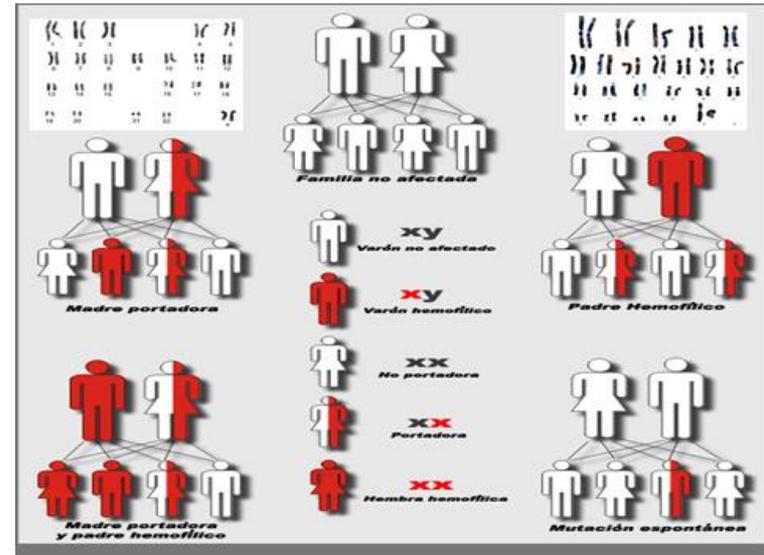
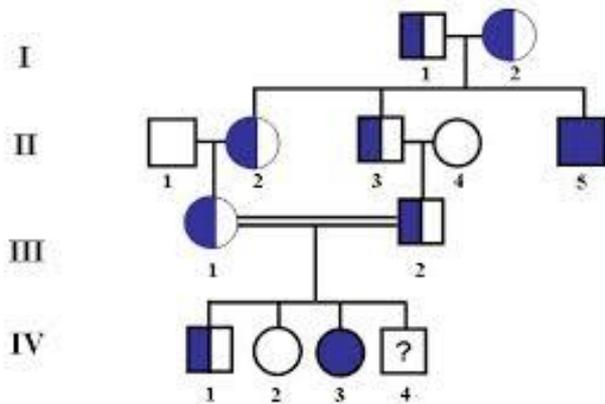
- European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD; Peyvandi et al, 2012a),
- North American Rare Bleeding Disorders Registry (Acharya et al, 2004)
- Several disease-specific registries (Herrmann et al, 2006, 2009; Ivaskevicius et al, 2007; Bernardi et al, 2009).

## Worldwide distribution of RBDs derived from the WFH and EN-RBD.



# Herencia

Autosómica recesiva	F: I, II, V, VII, IX, X, XI, XIII, V-VIII, FVKD
Autosómica dominante	Algunos déficit FI (Disfibrinogenemia), XI
Ligadas a cromosoma x	FVIII y IX



# Deficiencias infrecuentes. Manifestaciones

---

- Amplia variedad de síntomas, de leves a graves
- Asociación variable entre el nivel de actividad del factor deficitario y el riesgo de sangrado



- Epistaxis, menorragia, hemorragia postparto
- Sangrado postquirúrgico excesivo
- Hemorragia intracraneal: FXIII, FI, FX, FVII
- Cordón umbilical: FXIII, FI, FX
- Gastrointestinal: FX
- Hematomos: FI, FII, FX, FIX, FXIII
- Muscular: FI, FII, FX.
- Trombosis: FI
- Abortos de repetición: FI, FXIII
- Dificultad para cicatrización: FXIII

# Fenotipo clínico y de laboratorio

## OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

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

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

Table 3 Proposal of the project on RBDs

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

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

# Opciones terapéuticas

---

## Tratamiento sustitutivo

- Plasma Fresco Congelado (PFC)
- Crioprecipitado (*no utilizado en la UE*)
- Concentrados de Complejo Protrombínico (CCP)
- Concentrados específicos:
  - Derivados del plasma: Fibrinógeno, FVII, FX, FXI y FXIII
  - Recombinantes: FVIIa y FXIII<sub>A2</sub>

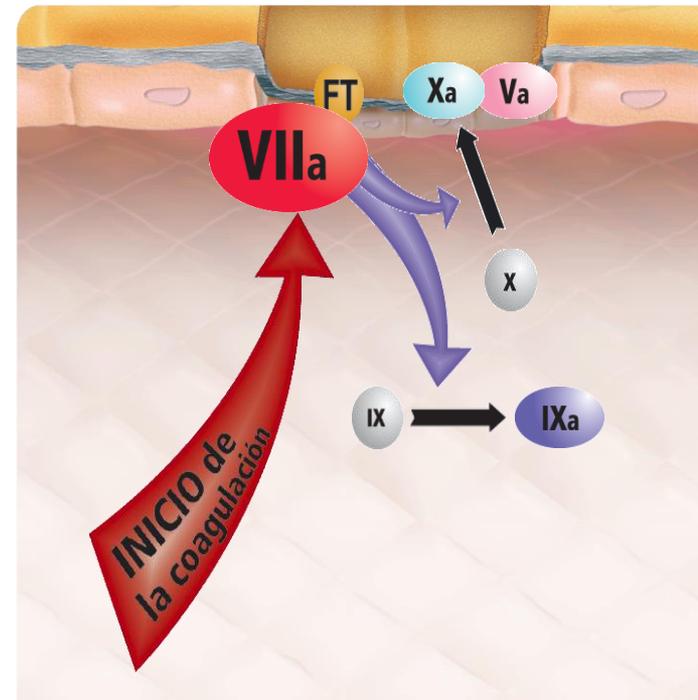
## Terapias adyuvantes

- **Antifibrinolíticos**
- Desmopresina
- Estrógenos/ progesterona
- Trombina/fibrina tópicos

# Deficiencia FVII

---

- Descrita por Alexander en 1951.
  - Síntesis hepática (vit. K dependiente).
  - **Vida media 3-5 horas.**
  - Prevalencia 1:300.000.
  - Fase de inicio: Unión FT-FVIIa.
  - Clínica:
    - Homocigotos y dobles heterocigotos.
    - FVII <1%: Hemorragias graves
    - FVII >5%: síntomas leves
- SNC, hemartros, hemorragias mucosas



# Deficiencia FVII. Tratamiento

---

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

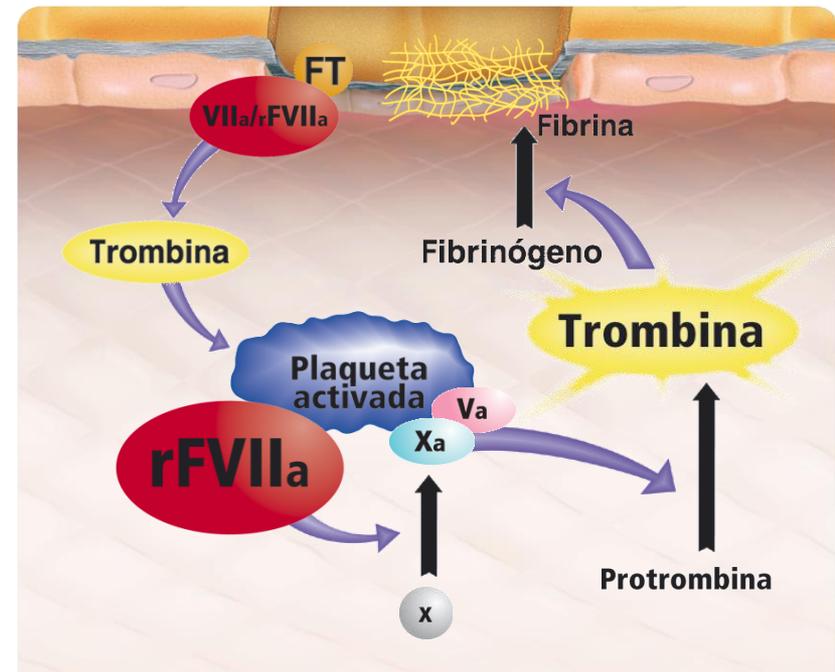
\*No comercializado en España

FVII vida media 3-5 h

Nivel hemostático 10-20%

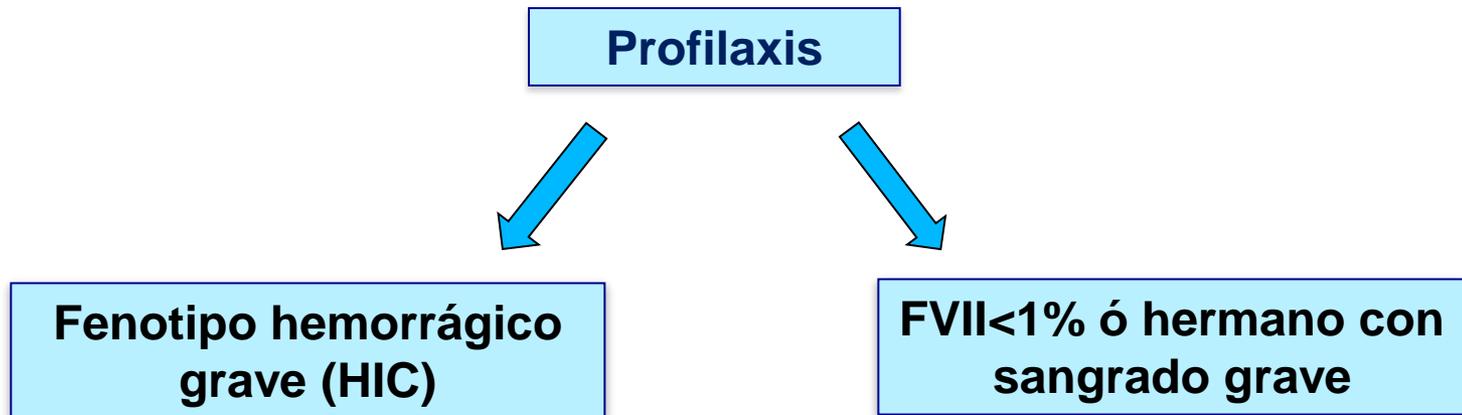
# Deficiencia FVII. Tratamiento

- rFVIIa, Novoseven ®, Novonordisk, Dinamarca.
  - Recombinante, células BEK, cromatografía inmunoafinidad e intercambio aniónico, solvente-detergente
- Indicaciones
  - Hemofilia congénita con inhibidor.
  - Hemofilia adquirida
  - **Deficiencia de FVII**
  - Trombastenia de Glanzmann y refractariedad a la trasfusión de plaquetas.
- Dosis: 20-30 µg/kg/4-6 h  
(90-120 µg/kg/2.5 h)



# Deficiencia FVII. Profilaxis

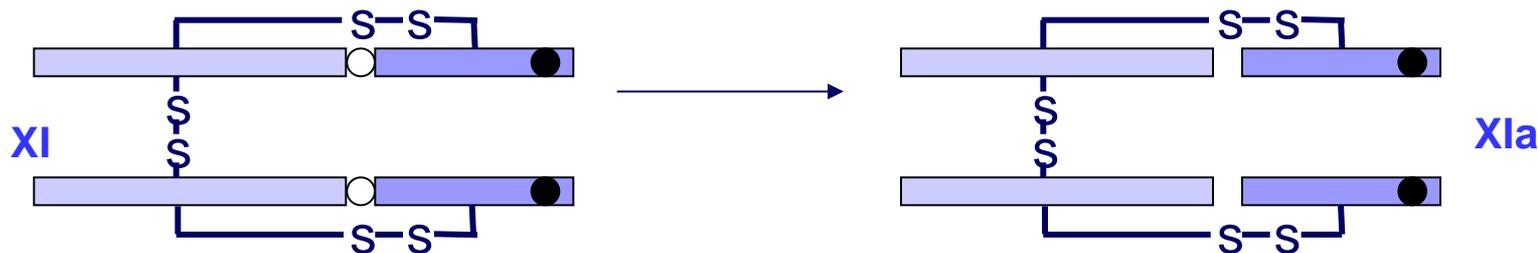
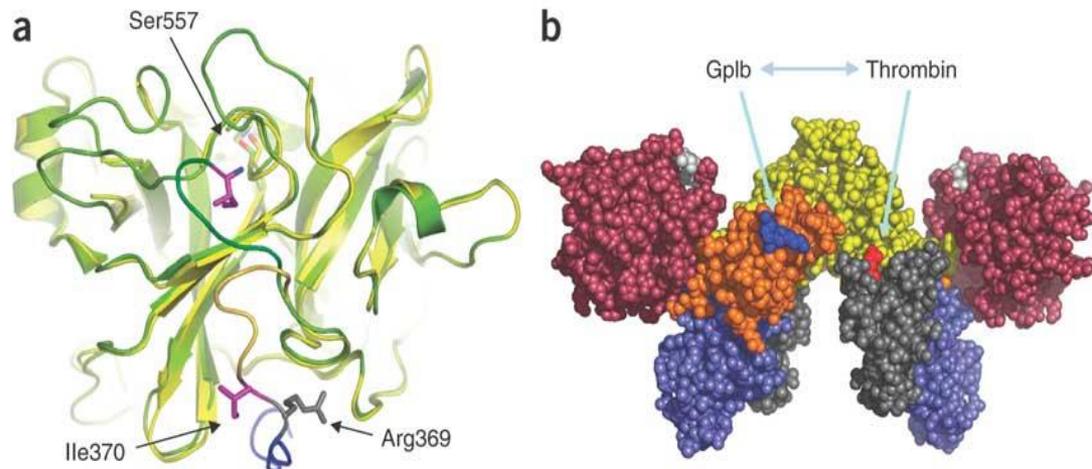
---



- En cirugía mayor:
  - FVII:C < 10%
  - FVII:C > 10% y < 30% + H<sup>a</sup> hemorragias

# Deficiencia FXI

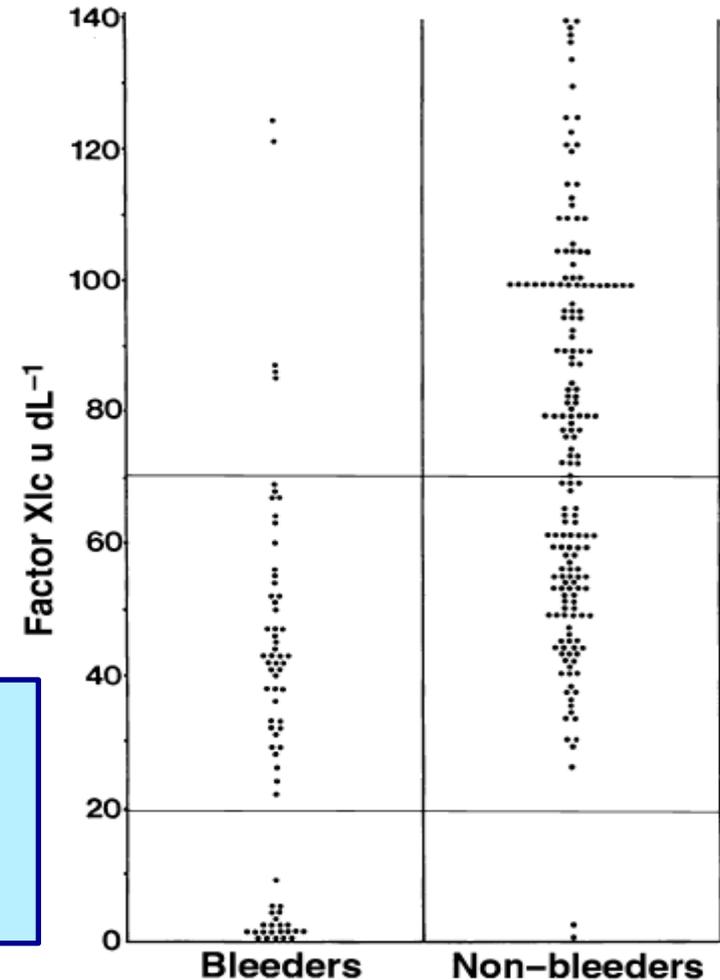
- Hemofilia C (1953).
- Prevalencia 1:1.000.000 (judíos asquenazi: 9%).
- Síntesis hepática.
- Glicoproteína de dos cadenas idénticas (160 kD).
- **Vida media 48 h.**
- Función importante en amplificación de coagulación. Inhibición fibrinolisis.



# Deficiencia FXI. Clínica

- HETEROGÉNEA.
- FXI < 20%: pueden presentar sangrado grave (homocigotos, dobles heterocigotos)
- FXI > 20%: fenotipo mas variable. No espontáneo, tras trauma o cirugía (heterocigotos)
- Hematomas, epistaxis, hematuria.
- Menorragia, posparto.

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



# Deficiencia FXI. Tratamiento

---

- **Episodios leves:** pueden no requerir.
- **Antifibrinolíticos (no en hematurias).**
- **PFC:**
  - Carga: 15-20 mL/kg.
  - Mantenimiento: 3-6 mL/kg cada 24 horas.
- **Concentrados de FXI**
  - 10-15 UI/kg cada 24-48 h.

# Deficiencia FXI. Productos

---

- **Hemoleven. LFB, Francia**

- Plasma: Europa Occidental: no remunerado
- Inactivación viral: TNBP/polisorbato 80, 15 nm nanofiltración
- Adición de heparina, antitrombina III e inhibidor de la C-1 esterasa.

## FXI concentrate use and risk of thrombosis



P. BOLTON-MAGGS,\* J. GOUDEMANT,† C. HERMANS,‡ M. MAKRIS§ and P. DE MOERLOOSE¶

*\*SHOT Office, Manchester Blood Centre, Plymouth Grove, Manchester, UK; †Department of Haematology Lille University Hospital, Hopital Cardiologique, Lille, France; ‡Division of Haematology Haemostasis and Thrombosis Unit, Haemophilia Clinic, St-Luc University Hospital, Brussels, Belgium; §Department of Cardiovascular Science University of Sheffield and Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Sheffield, UK; and ¶Angiology and Haemostasis Division University Hospital Geneva, Geneva, Switzerland*

*Haemophilia (2014), 20, e336–e358*

Hemoleven: 12 episodios de tromboembolismo

**“parsimonious use of replacement therapy”**

Salomon et al. Haemophilia 2006; 12:490

# Deficiencia FXI. Tratamiento

---

- **Trombosis venosa, arterial y CID tras tratamiento con concentrados.**

Descrito en ancianos con factores de riesgo tromboembólico o cardiovascular, en gestantes y en pacientes neoplásicos.

**Evitar niveles plasmáticos de FXI:C > 50-70%**

**Evitar antifibrinolíticos**

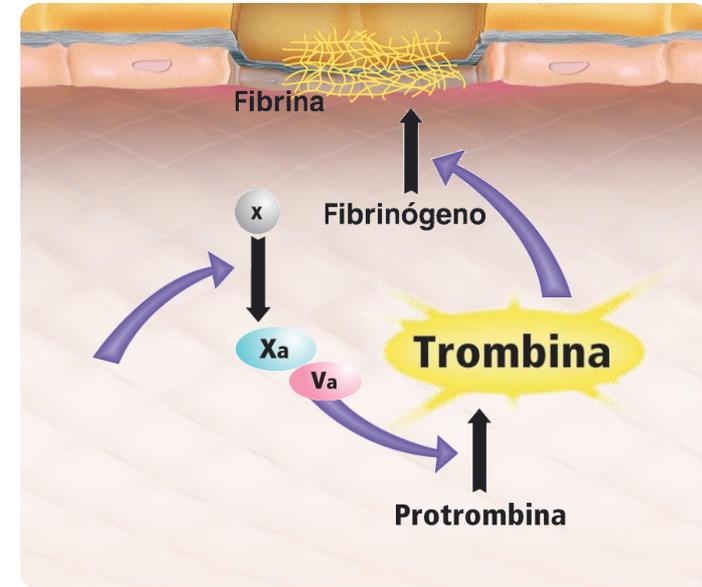
- **Inhibidores en deficiencias graves tras exposición a productos derivados del plasma (PFC, dpFXI)**

Screening de inhibidores antes de procedimientos invasivos programados.

# Deficiencia FX.

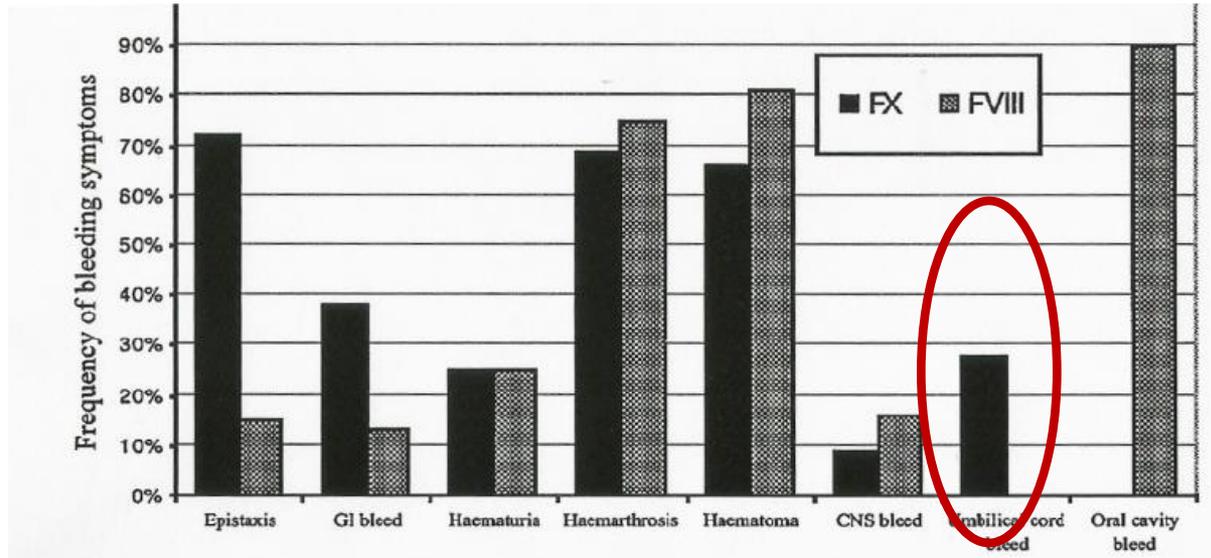
---

- Descrita familias Stuart y Power 1956-57.
- Síntesis hepática (vit. K dependiente).
- Prevalencia 1:1.000.000 (Irán 1:200.000).
- Activador fisiológico de protrombina.
- Junto con el FV (complejo protrombinasa).
- **Vida media 40 h.**



# Deficiencia FX. Clínica

- Síntomas graves infrecuentes con niveles > 2%.
- Hemartros, tejidos blandos, gastrointestinal, hematuria, epistaxis, SNC.
- Sangrado de cordón umbilical (28%).



**Los pacientes con deficiencia grave: síntomas más severos de todas las coagulopatías infrecuentes**

Déficit adquirido (9–14%) de casos en amiloidosis, post.infección, drogas, neoplasias

# Deficiencia FX. Tratamiento

---

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

FX vida media 40 h

Nivel hemostático 10-20%

# Deficiencia FX. Productos

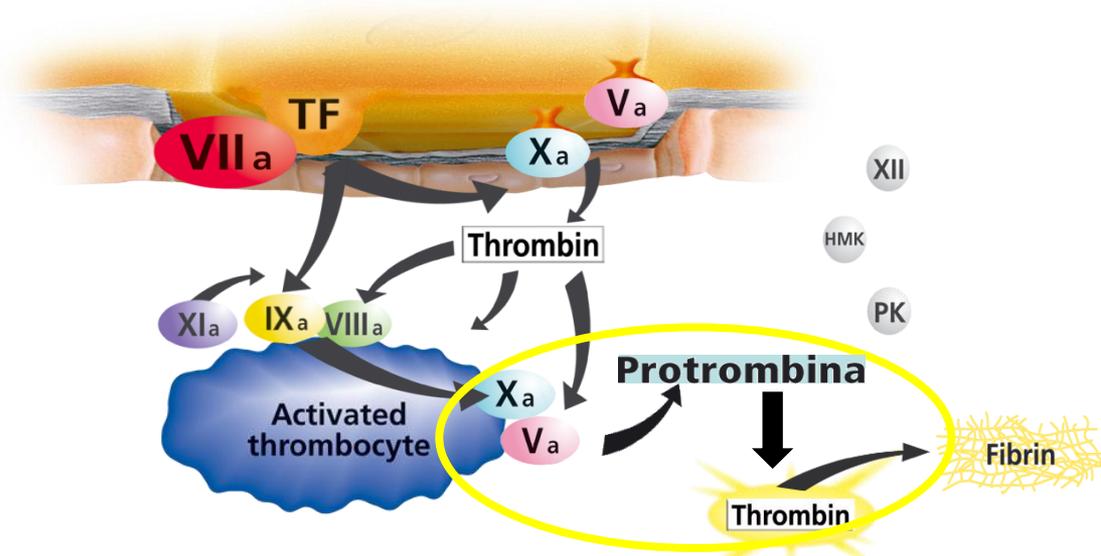
---

- Factor X P Behring (CSL, Marburg, Alemania).
- Inactivación viral: pasteurización a 60°, 10 h.
- Contenido:
  - Factor X: 30-60 UI/mL.
  - Factor IX: 30 UI/mL.
- Indicación:
  - Hemofilia B.
  - Otras deficiencias: FX.
- Presentación: Factor IX P Behring 600 U.I.

# Deficiencia FV

---

- Descrita por Owren en 1947 (parahemofilia).
- Síntesis hepática y megacariocítica.
- **Vida media 15-30 h.**
- 75% circula en la sangre. 25 % almacenado en las plaquetas.
- Prevalencia 1:1.000.000.
- FV actúa como cofactor no enzimático del FXa para convertir la protrombina en trombina.



# Deficiencia FV. Clínica

---

- Sintomatología en homocigotos y dobles heterocigotos
  - FV: 10-15% no sangrados espontáneos
  - FV: 5-10% síntomas leves
  - FV: <5% síntomas graves
    - Primeros años de vida, con sangrado de cordón umbilical, epistaxis, sangrado oral y hematomas.
    - Menorragia, sangrado posparto.
    - Sangrado posquirúrgico.
    - Hemartros traumáticos ocasionales.

**Sintomatología más leve** que otras deficiencias de factores

# Deficiencia FV. Tratamiento

---

	Demanda	Profilaxis
PFC	15-20 ml/kg + 10 ml/12-24 h	15-20 U/Kg/2 veces/sem
Plaquetas	1 U/10 Kg	
rFVIIa (casos aislados)	15-30 µg/kg/4-6 h	

FX vida media 12-36 h  
Nivel hemostático 15-25%



# WFH 2014 WORLD CONGRESS

MELBOURNE, AUSTRALIA · MAY 11-15

## In vitro characterizations of the first therapeutic factor V concentrate

ANDREW S LAWRIE,<sup>1</sup> CHIARA BERBENNI,<sup>2</sup>  
MARZIA MENEGATTI,<sup>2</sup> ILARIA NARDINI,<sup>3</sup> IAN MACKIE,<sup>1</sup>  
SAMUEL MACHIN<sup>1</sup> and FLORA PEYVANDI<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Haemostasis Research Unit, Department of Haematology, University College London, London, UK; <sup>2</sup>Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; <sup>3</sup>Kedrion S.p.A - Loc. Ai Conti 55051 - Castelvecchio, Pascoli Barga (Lucca), Italia; and <sup>4</sup>Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

**Introduction and Objectives:** Congenital factor V (FV) deficiency can give rise to a life threatening bleeding disorder which generally develops during the first years of life. The only available treatment for FV deficiency is fresh frozen plasma, which has potential safety and hypervolaemia problems, since the FV level can realistically only be elevated to approximately 20% in severely affected patients (i.e. FV<1%). Kedrion S.p.A is developing the first plasma derived FV concentrate using both a solvent detergent treatment and nanofiltration techniques for virus inactivation / depletion.

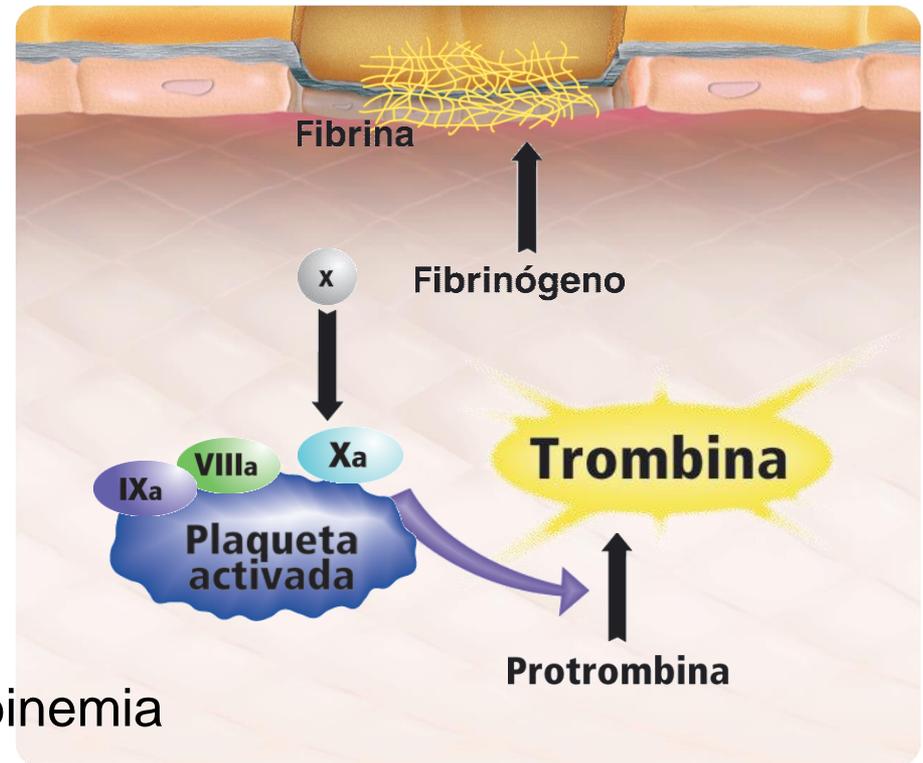
**Materials and Methods:** In order to study hemostatic efficacy, FV procoagulant activity (FV:C) and antigen (FV:Ag) levels were assayed. FV:C was analysed relative to the WHO International Standard for FV activity (03/116) using a range of thromboplastin reagents and FV depleted plasmas in parallel-line bioassays system. FV:Ag was measured using Zymutest Factor V (Hyphen BioMed). On three consecutive days, concentrate was thawed at 37°C and then left for 30 minutes at ambient temperature to equilibrate. The analyser (Sysmex CS-5100) was calibrated using four combinations of thromboplastins and deficient plasmas. The FV concentrate was then pre-diluted in three sources of deficient plasma prior to determining the relative

**Results:** The four reagent combinations over the three days gave a mean relative potency at 30 minutes of: FV:C = 14.8 IU/mL (CV=9.2%) and at 2 hours: FV:C = 14.6 IU/mL (CV=10.4%), although some of the reagent combinations gave poor assay parallelism. Using the antigen kit reference preparation (the WHO standard is only calibrated for activity) a mean FV:Ag=16.1 U/mL (CV=9.3%) was obtained giving a FV:C/FV:Ag ratio of 92%.

**Conclusions:** The arrival of this therapeutic FV concentrate potentially offers a major advance for treatment of patients with FV and FV+FVIII deficiency. However, our data illustrated that care must be taken in selecting reagents for assay of this product.

# Deficiencia FII (Protrombina)

- Descrita por Quiz en 1947.
- Prevalencia: 1:2000000.
- Síntesis hepática  
(Vit. K dependiente)
- **Vida media 70 horas**
- Sustrato FXa+FV+Ca
- Deficiencia tipo I: hipoprotrombinemia
- Deficiencia tipo II: disprotrombinemia y dishipoprotrombinemia



# Deficiencia FII. Clínica

Manifestaciones hemorrágicas	Pacientes	Sangrados	%
 Hemorragia umbilical	26	4	15.4
	Epistaxis	14	53.8
	Hematomas y equimosis	17	65.3
	Gingivorragias	3	11.5
	Exodoncias	9	34.6
Gastrointestinal o abdominal	26	3	11.5
 Hemartros	26	11	42.3
Hematuria	26	2	7.6
	Menorragias, metrorragias	3	100.0
	Post-parto hemorragias	2	100.0
HIC	26	3	11.5

# Deficiencia FII. Tratamiento

---

	<b>Demanda</b>	<b>Profilaxis</b>
<b>PFC</b>	15-20 ml/kg + 5-10 ml/24-48 h	
<b>CCPs</b>	30 U/kg/48 h	15-25 U/kg/semana

Vida media 70 h

**Nivel hemostático 20-30%**

# Deficiencia FII. Tratamiento. CCPs

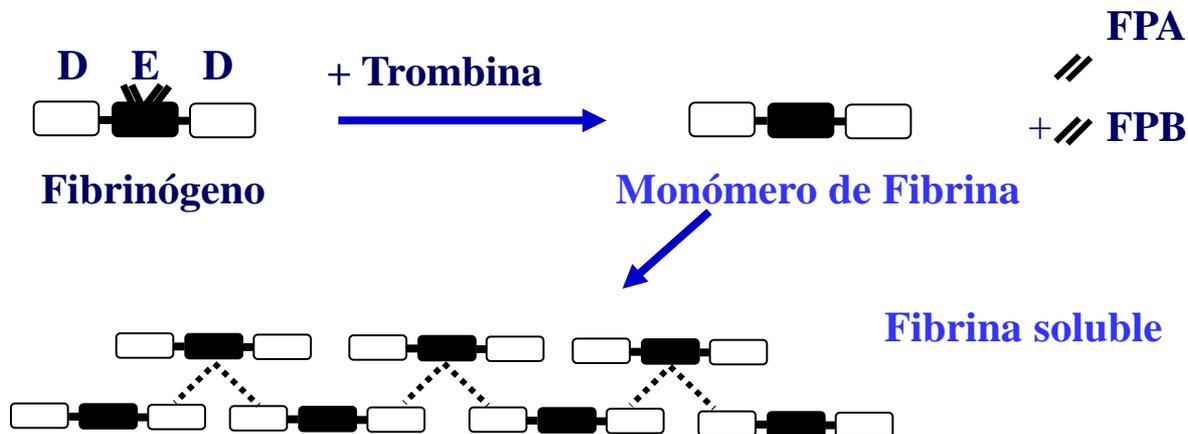
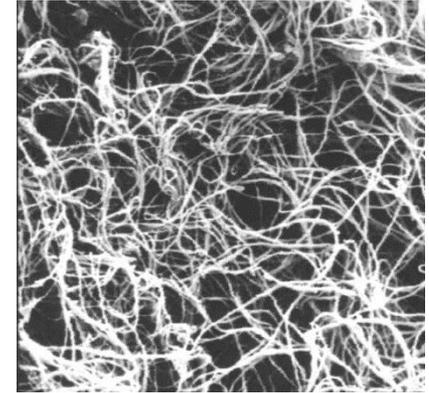
---

	<b>FII</b>	<b>FVII</b>	<b>FIX</b>	<b>FX</b>
<b>Beriplex 500UI</b>	20-48 (133%)	10-25 (69%)	20-31 (100%)	22-60 (161%)
<b>Octaplex 500UI</b>	11-38 (98%)	9-24 (66%)	25 (100%)	18-30 (96%)
<b>Prothromplex 600UI</b>	30 (100%)	25 (83%)	30 (100%)	30 (100%)

No superar niveles de 150% del resto de los factores

# Deficiencia Fibrinógeno

- Autosómica recesiva. Disfibrinogenemia: AD
- Prevalencia 1:1.000000.
- Síntesis hepática.
- Reserva intracelular: gránulos  $\alpha$  plaquetarios.
- Paso final: formación de fibrina. Agregación plaquetaria.
- **Vida media: 4 días.**



# Deficiencia Fibrinógeno. Clínica

- Periodo neonatal: **cordón umbilical (75%)**.
- Infancia: **HIC** causa de muerte (10%).
- Hemartros 20%-54%.
- Hematomas, mucosas, gastrointestinal, genitourinario
- Rotura esplénica espontánea.
- Mujeres: abortos espontáneos precoces, metrorragias, h. postparto.
- Mala cicatrización de heridas, dehiscencia de suturas.
- **Trombosis arterial o venosa** (28% disfibrinogenemia).

# Deficiencia Fibrinógeno. Tratamiento

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

**Niveles hemostáticos: 50-100 mg/dl**

Riesgo de complicaciones trombóticas.

\*150 mg de fibrinógeno por bolsa.

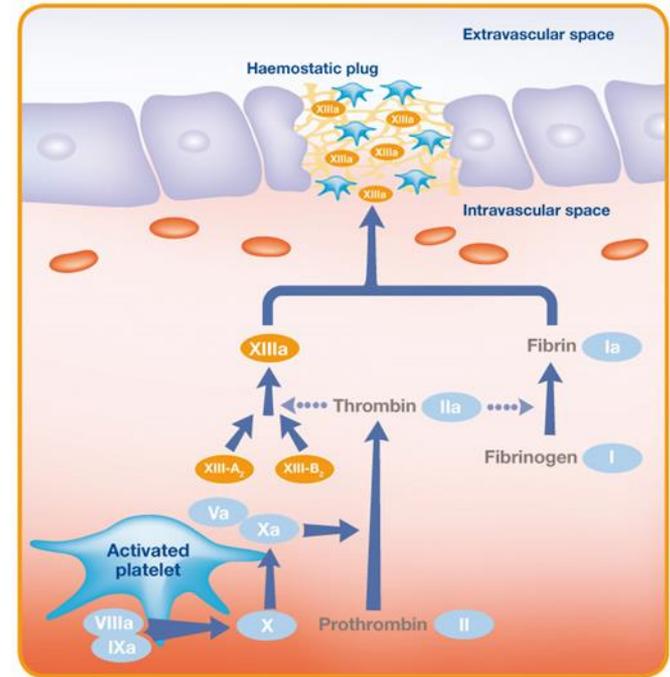
# Deficiencia Fibrinógeno. Tratamiento

---

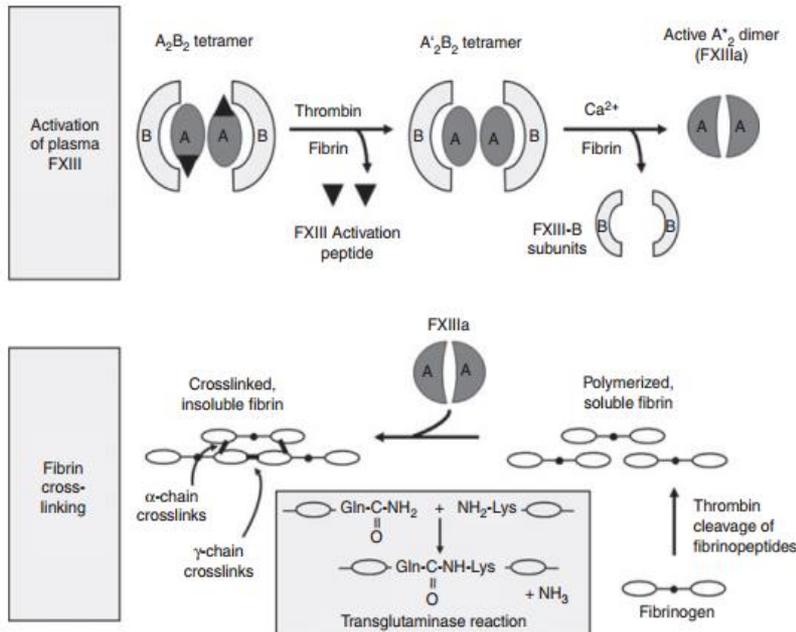
- **Riastap.** CSL Behring Marburg, Alemania.
- Inactivación: pasteurización, 60° C, 20 h.
- Adición de albúmina
- Indicaciones:
  - Tratamiento y profilaxis de diátesis hemorrágica afibrinogenemia congénita y adquirida (dis-hipofibrinogenemia).

# Deficiencia FXIII

- Descrita por Duckert en 1960.
- Incidencia 1:2.000.000.
- Heterotretámero
  - 2 cadenas  $\alpha$  (cromosoma 6).
  - 2 cadenas  $\beta$  (cromosoma 1).
- **Vida media: 7-10 días**
- Síntesis: placenta, macrófagos/monocitos y megacariocitos. Hepatocitos.
- Une y estabiliza los monómeros de fibrina.
- Deficiencia FXIII-A: tipo I (cuantitativa), tipo II (cualitativa)
- Deficiencia FXIII-B (<5%).

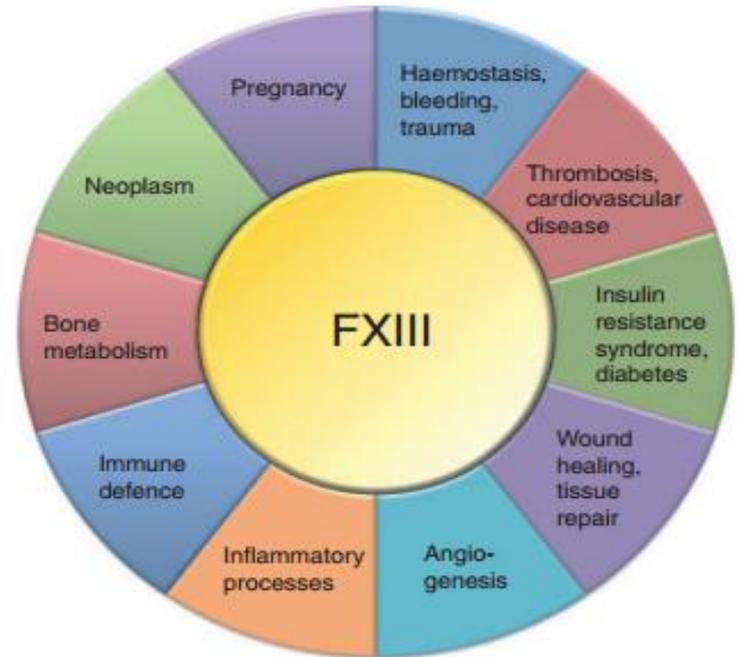


# Deficiencia FXIII



**Fig. 2.** Activation and action of plasma factor FXIII. Thrombin initiates FXIII activation by cleavage of the FXIII activation peptide. Then A- and B-subunits dissociate in the presence of  $Ca^{2+}$ . Both FXIII activation steps are enhanced by fibrinogen/fibrin. Thrombin also initiates conversion of fibrinogen into soluble fibrin by cleaving off fibrinopeptides A and B. Activated FXIII (FXIIIa) cross-links lysine (Lys) and glutamine (Gln) residues of fibrin  $\alpha$ - and  $\gamma$ -chains in a transglutaminase reaction leading to a three-dimensional, insoluble fibrin network.

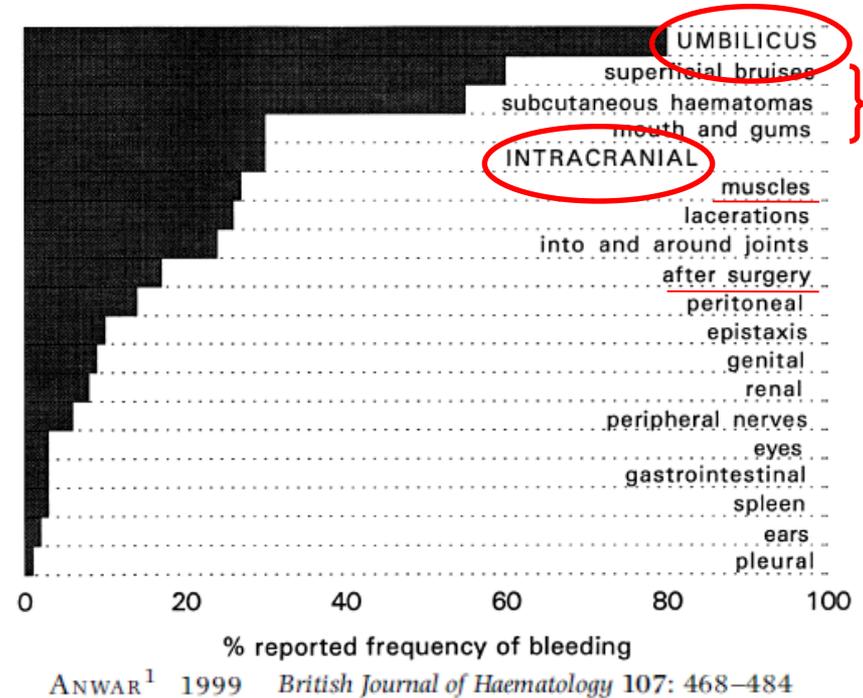
© 2012 International Society on Thrombosis and Haemostasis



**Fig. 3.** Diversity of factor FXIII functions. As a result of its multiple functions, FXIII is involved in many different physiological and pathological processes and hence FXIII is of interest in different areas of biology and medicine.

# Deficiencia FXIII. Clínica

- La severidad del fenotipo es variable, incluso dentro de la misma familia.
- **FXIII > 3-10 UI/dL**: suficiente para evitar diátesis espontáneas.
- Manifestaciones precoces, con sangrado de **cordón umbilical (80%)**.
- **HIC: (30%), principal causa de muerte y discapacidad**
- Hematomas, tejidos blandos,
- Mala cicatrización de heridas.
- Abortos espontaneos recurrentes.
- Oligospermia e infertilidad.



# Deficiencia FXIII. Tratamiento

---

	<b>Demanda</b>	<b>Profilaxis</b>
<b>PFC</b>	2-3 ml/kg	--
<b>pdFXIII</b>	10-20 U/kg	10 U/kg/4 sem
<b>rFXIIIa</b>		35 U/Kg/4 sem

Nivel hemostático 5-10 U/dL

# **Deficiencia FXIII. Tratamiento**

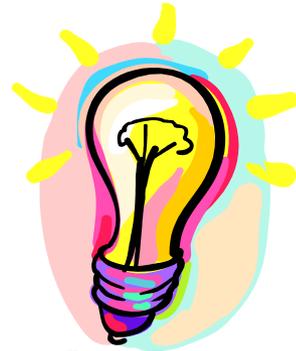
---

- **Fibrogammin P 250.** CSL Behring Marburg, Alemania.
  - Plasma: EE.UU, Austria, Alemania: remunerado y no remunerado
  - Inactivación viral: pasteurización, 60° C, 10 h.
  - Adición de albúmina
- **rFXIII (Novothirteen):** Novonordisk.
  - Dímero idéntico a la subunidad FXIII-A.

# Deficiencia FXIII

---

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



**FACTOR XIII**

Riesgo de hemorragia intracraneal  
Profilaxis exigible

# Deficiencia FV y VIII

---

- Descenso concomitante de FV y VIII con niveles 5-20%.
- Asociado a la mutación del LMAN1 y MCFD2 (proteína transportadora intracelular de ambos factores)
- Prevalencia 1/2.000.000
- Clínica normalmente leve con predominio de sangrado mucocutáneo, postraumatismos o quirúrgico
- Niveles hemostáticos: 10-15%?

# Comentarios

---

- Baja prevalencia: 1 en 300.000 a 2.000.000 individuos.
- La mayoría se heredan de forma AR.
- Heterogeneidad genética y clínica.
- Sintomatología variable.
- Tratamientos individualizados en función de los antecedentes hemorrágicos familiares y personales
- Tratamiento específico.
- Utilidad de registros y colaboración internacional



The screenshot displays the website of the Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). The header includes the SETH logo and name. A navigation menu features categories such as INICIO, SETH (La Sociedad), INVESTIGACIÓN (Grupos de trabajo), FORMACIÓN (Becas y Cursos), CONGRESOS (Ponencias y Simposios), and PUBLICACIONES (Biblioteca virtual). Below the menu, a breadcrumb trail reads: Inicio > Investigación > Biología y Patología Hemorrágica > Registro de Coagulopatías Congénitas. The main content area is titled 'BIOLOGÍA Y PATOLOGÍA HEMORRÁGICA' and contains a list of links: 'Registro de Coagulopatías Congénitas', 'Registro de Hemofilia A y B', 'Registro de Fibrinógeno', and 'Registro de otras coagulopatías' (highlighted in red). To the right, the page title is 'Registro de otras coagulopatías', followed by the coordinators' names: 'Coordinadores: José Antonio Aznar Lucea, Andrés Moret'. At the bottom, there are three buttons: 'Presentación', 'Acceso al registro', and 'Centros participantes'.



**Muchas gracias**