



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN DE CONJUNTO

Papel de los trastornos de la hemostasia en el sangrado uterino anormal



M.D. Tàssies Penella

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 30 de septiembre de 2022; aceptado el 13 de octubre de 2022

Disponible en Internet el 10 de noviembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Trastornos
hemorrágicos
congénitos;
Deficiencia de
factores de
coagulación;
Trastornos
plaquetarios;
Sangrado uterino
anormal

Resumen El sangrado uterino anormal es una manifestación hemorrágica que afecta la calidad de vida de las mujeres al limitar sus actividades laborales y sociales. Con frecuencia, es la primera manifestación de un trastorno hemorrágico subyacente, por lo que su identificación temprana es fundamental para evitar retrasos en el tratamiento.

Los trastornos hemorrágicos congénitos incluyen una amplia variedad de defectos de la hemostasia. Entre ellos, la enfermedad de von Willebrand es el más prevalente. Con una frecuencia menor encontramos los trastornos plaquetarios congénitos y las deficiencias de otros factores de la coagulación que también pueden manifestarse con sangrado uterino anormal. Existe una amplia variación en la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas entre los distintos trastornos de la hemostasia, así como entre distintos pacientes afectados del mismo trastorno. Estas manifestaciones pueden ser de carácter leve o moderado o bien presentar una diátesis hemorrágica grave. Por ello, cada paciente debe ser valorado de manera individual. El manejo de las mujeres con sangrado uterino anormal y trastornos de la hemostasia es multidisciplinar, con participación conjunta de ginecólogos y hematólogos.

Para el diagnóstico de un trastorno hemorrágico asociado a sangrado uterino anormal es fundamental la sospecha clínica, la elaboración de una historia personal y familiar dirigida, el empleo de herramientas estandarizadas que evalúen la magnitud del sangrado y la realización de una serie de estudios de laboratorio que permitan confirmar el diagnóstico. El tratamiento será individualizado en función de la gravedad de las manifestaciones clínicas y del tipo de alteración de la hemostasia subyacente.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: dtassies@clinic.cat

<https://doi.org/10.1016/j.gine.2022.100820>

0210-573X/© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hereditary
coagulation
deficiencies;
Congenital platelet
defects;
Abnormal uterine
bleeding

Role of haemostatic disorders in abnormal uterine bleeding

Abstract Abnormal uterine bleeding is a haemorrhagic manifestation that affects women's quality of life by limiting their work and social activities. It is often the first manifestation of an underlying bleeding disorder, so its early identification is essential to avoid delays in treatment.

Congenital bleeding disorders include a wide variety of haemostatic defects. Among them, von Willebrand disease is the most prevalent. Less frequently we find congenital platelet disorders and deficiencies of other coagulation factors that can also manifest with abnormal uterine bleeding. There is wide variation in the severity of bleeding manifestations among different disorders of haemostasis, as well as among different patients with the same disorder. These manifestations can be mild, moderate, or present severe bleeding diathesis. Therefore, each patient must be assessed individually. The management of women with abnormal uterine bleeding and haemostasis disorders is multidisciplinary with the joint participation of gynaecologists and haematologists.

For the diagnosis of a bleeding disorder associated with abnormal uterine bleeding, clinical suspicion is essential, as well as taking a targeted personal and family history, using standardized tools that assess the magnitude of the bleeding, and performing a series of laboratory studies to confirm the diagnosis. Treatment will be individualized based on the severity of the clinical manifestations and the type of underlying haemostasis alteration.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El sangrado uterino anormal (SUA) puede ser el primer síntoma de un trastorno hemorrágico y debe ser tenido en consideración en todas las pacientes, independientemente de la franja de edad a la que pertenezcan¹. Se estima que una de cada 5 adultas y una de cada 3 adolescentes con SUA serán diagnosticadas de un trastorno hemorrágico subyacente². A la vez, el SUA es el síntoma más común en los trastornos hemorrágicos congénitos (THC).

Los THC incluyen una amplia variedad de defectos de la hemostasia. Entre los de herencia autosómica, la enfermedad de von Willebrand es el más prevalente, seguida de los defectos plaquetarios congénitos y, con menor prevalencia, los déficits infrecuentes de factores de la coagulación³. En los de herencia ligada al cromosoma X están los déficits de factor VIII (hemofilia A) y déficit de factor IX (hemofilia B), que afectan predominantemente al sexo masculino pero que también pueden dar clínica significativa de sangrado en las mujeres afectas (tabla 1).

Existe, asimismo, una amplia variación en la gravedad de las manifestaciones clínicas hemorrágicas, que pueden ser leves o moderadas o bien presentar una diátesis hemorrágica grave. Cada paciente con un THC debe ser valorado de manera individual, ya que el fenotipo hemorrágico no siempre se relaciona de manera directa con el nivel de factor de la coagulación, debido a la naturaleza multifactorial del fenotipo hemorrágico.

En un estudio reciente¹ en una cohorte de 1.092 pacientes de ambos sexos con THC de herencia autosómica, el SUA fue el síntoma hemorrágico más frecuente en las mujeres de más de 12 años, con una prevalencia del 80%. Además, las mujeres fueron remitidas a la consulta por sintomatología hemorrágica con mayor frecuencia que los hombres, tuvieron un mayor retraso en el diagnóstico del THC y el 72%

Tabla 1 Principales trastornos congénitos de la hemostasia asociados con sangrado uterino anormal

Déficit de factores:

- Enfermedad de von Willebrand
- Factor VIII, hemofilia A
- Factor IX, hemofilia B
- Factor XI, hemofilia C
- Fibrinógeno
- Factor II
- Factor V
- Factor VII
- Factor X
- Factor XIII
- Déficits combinados (factor V+ factor VIII)

Alteraciones congénitas de la función plaquetaria

requirió algún tipo de tratamiento por sangrado específico del sexo. El 41% de las mujeres recibieron suplementos de hierro¹.

La sospecha y el diagnóstico de un THC en la mujer pueden retrasarse en el tiempo, con el consiguiente retraso en la instauración de medidas terapéuticas y en la mejora de la calidad de vida. El SUA tiene impacto negativo en las actividades diarias de las mujeres (relaciones sociales, práctica de deportes, absentismo escolar o laboral), en su salud (anemia, dolor) y en su calidad de vida⁴.

Las pacientes con THC requieren de atención especializada multidisciplinaria. La evaluación inicial de la mujer con SUA debe incluir una historia clínica dirigida a los síntomas de sangrado, incluyendo la historia familiar, una revisión ginecológica que descarte enfermedades pélvicas comunes y una determinación de pruebas de laboratorio que evalúen los THC. Las guías recomiendan una evaluación

Tabla 2 Signos y síntomas que indican un trastorno hemorrágico subyacente en pacientes con sangrado uterino anormal

<i>Sangrado menstrual abundante desde la menarquia</i>
<i>Historia familiar de un trastorno hemorrágico</i>
<i>Historia personal de uno o más de los siguientes síntomas</i>
Epistaxis espontánea de más de 10 min o que requiera taponamiento o cauterización
Hematomas espontáneos de más de 2 cm
Sangrado por heridas leves (mayor de 5 min)
Sangrado por la cavidad oral o tracto gastrointestinal sin lesiones aparentes
Sangrado excesivo o inesperado tras extracciones dentales o cirugía
Sangrado muscular o articular
Hemorragia en quiste ovárico o cuerpo lúteo
Hemorragia posparto
Cualquier hemorragia que requiera transfusión de hemoderivados

Fuente: modificada de James et al.⁶ y Rodeghiero et al.⁷.

periódica para la deficiencia de hierro. Las adolescentes con SUA deberían ser visitadas sin demora para descartar la existencia de un THC al primer síntoma de SUA⁵.

En la [tabla 2](#) se recogen los signos y síntomas de la historia clínica que deben hacer sospechar la existencia de un trastorno hemorrágico subyacente en mujeres con SUA^{6,7}.

Debido a la naturaleza subjetiva en la interpretación del sangrado, en la última década se han sumado esfuerzos para elaborar herramientas basadas en puntuaciones que cuantifiquen de manera objetiva el sangrado⁸. Actualmente, la más utilizada es la publicada por la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) en 2010, la *ISTH Bleeding Assessment Tool* (ISTH-BAT)⁷, que es un cuestionario validado para la identificación de pacientes con enfermedad de von Willebrand, hemofilia y algunos trastornos plaquetarios^{7,9,10}. Se han identificado puntuaciones de corte específicas para pacientes pediátricos, hombres y mujeres adultos. La puntuación ISTH-BAT normal para un niño es inferior a 3, para un hombre adulto es inferior a 4 y para una mujer adulta es inferior a 6¹¹. En un estudio reciente, que incluye a 300 adolescentes con SUA, una puntuación ISTH-BAT de 4 o más fue altamente predictiva de la existencia de un THC¹².

Con el fin de facilitar la aplicación del BAT como herramienta de cribado, se ha diseñado un cuestionario simplificado para la autoevaluación (*self*-ISTH-BAT), que ha mostrado muy buena correlación con el ISTH-BAT experto para la detección de trastornos hemorrágicos, incluyendo el SUA^{13,14}.

A continuación, se revisarán los principales trastornos hemorrágicos hereditarios asociados a SUA.

Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand está causada por un defecto cuantitativo o cualitativo del factor von Willebrand y afecta al 1% de la población¹⁵. El factor von Willebrand es

una proteína multimérica que se une al colágeno en los sitios de lesión vascular y media en la adhesión y agregación plaquetaria, además de actuar como proteína transportadora del factor VIII de la coagulación.

Se distinguen 3 tipos de enfermedad de von Willebrand basados en si el déficit es cuantitativo o cualitativo. El tipo 1 es el más frecuente (70-80% de los pacientes) y se caracteriza por un nivel de factor cuantitativamente disminuido. El tipo 2 (aproximadamente el 20% de pacientes) se caracteriza por alteración funcional del factor y se distinguen diferentes subtipos: 2A (actividad del factor von Willebrand disminuida con pérdida de los multímeros de alto peso molecular), 2M (actividad disminuida con preservación del patrón de multímeros), 2N (disminución de la unión del factor von Willebrand al factor VIII), 2B (aumento de la unión del factor von Willebrand a la glicoproteína plaquetaria Ib-alfa que, a menudo, cursa con trombocitopenia). El tipo 3 es la forma más grave, es muy infrecuente y se caracteriza por la ausencia de factor von Willebrand. Los tipos 1 y 2 tienen un patrón de herencia autosómico dominante, mientras que el tipo 3 es de herencia autosómica recesiva¹⁵.

Las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes incluyen sangrado mucocutáneo, como SUA, epistaxis o gingivorragia¹ y sangrado en relación con procedimientos quirúrgicos o invasivos. La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hereditario hemorrágico más frecuentemente hallado en mujeres adolescentes o adultas con SUA¹⁶: se diagnostica en el 5-20% de ellas¹⁵. Por otra parte, más del 75% de las mujeres con enfermedad de von Willebrand presentan menorragia, que puede dar lugar a anemia ferropénica y que se asocia a una reducción significativa de la calidad de vida⁴.

En el estudio WiN, más del 80% de las mujeres con enfermedad de von Willebrand moderada o grave refirieron SUA durante el ciclo menstrual y a más del 20% se les realizó una histerectomía, una proporción que es el doble de la correspondiente a la población general¹⁷.

Existe debate sobre si un nivel del factor von Willebrand entre 30 y 50 UI/dL es un factor de riesgo de sangrado¹⁸. Recientemente se ha propuesto denominar a los pacientes con fenotipo hemorrágico que presentan estos niveles intermedios como pacientes con «nivel bajo de factor von Willebrand» en contraposición a pacientes con «enfermedad de von Willebrand de tipo 1», que se reservaría para aquellos con niveles de factor inferior a 30 UI/dL^{19,20}. Estudios recientes en adultos han demostrado que el nivel bajo de factor von Willebrand se puede asociar a sangrado significativo, especialmente en mujeres, en quienes causa menorragia y sangrado posparto¹⁸. Del mismo modo, estudios en mujeres adolescentes confirman que un nivel bajo de factor von Willebrand se asocia con un fenotipo hemorrágico similar al de las mujeres adultas y que el SUA está entre los síntomas más frecuentes y que se asocia a anemia ferropénica, requerimientos transfusionales y hospitalización en algunas pacientes²¹.

El diagnóstico de enfermedad de von Willebrand se basa en la historia personal o familiar de sangrado y en criterios de laboratorio. Es imprescindible elaborar una historia clínica de sangrado bien estructurada y utilizar las herramientas de valoración del sangrado, como el cuestionario

ISTH-BAT⁷. Las pruebas de laboratorio específicas incluyen la determinación del factor von Willebrand (antigénico y funcional) y de factor VIII y, si procede, pruebas adicionales para caracterizar las variantes cualitativas de factor von Willebrand, propias de laboratorios especializados de hemostasia.

El tratamiento se adaptará a la magnitud de sangrado. Las guías⁵ proponen el empleo de terapia hormonal (anticonceptivos hormonales combinados o DIU de levonorgestrel) o ácido tranexámico mejor que la desmopresina para el tratamiento de mujeres con enfermedad de von Willebrand y SUA que no desean embarazo y terapia de ácido tranexámico mejor que desmopresina en aquellas que buscan embarazo. Ambas son recomendaciones condicionales basadas en poca evidencia⁵. Si con la terapia inicial no se controla el SUA, es habitual añadir en combinación otras medidas. La desmopresina no es efectiva en la enfermedad de von Willebrand de tipo 3 ni en la mayoría de los casos de von Willebrand de tipo 2 y está contraindicada en la enfermedad de von Willebrand de tipo 2B.

Hemofilia A y B

La hemofilia es un trastorno hemorrágico causado por un déficit del factor VIII de la coagulación (hemofilia A) o un déficit del factor IX (hemofilia B). Su herencia es recesiva ligada al cromosoma X, por lo que los pacientes de sexo masculino portadores de la mutación están afectados, mientras que los miembros de la familia de sexo femenino que heredan un cromosoma X afecto son heterocigotas para la mutación y se denominan portadoras de hemofilia. De manera excepcional, una mujer puede heredar un cromosoma X mutado de ambos progenitores, lo que da lugar a la expresión fenotípica de la hemofilia similar a la de los hombres. Se calcula que por cada hombre hemofílico se pueden identificar 1,6 mujeres portadoras^{22,23}.

Las portadoras de hemofilia pueden presentar diferente nivel de factor VIII/IX y diferente riesgo hemorrágico. El mosaicismo celular en la expresión del cromosoma X normal usualmente permite la expresión de factor VIII/IX normal en alrededor de la mitad de las células. Sin embargo, algunas portadoras pueden expresar el cromosoma X normal en una proporción mayor o menor de células, en parte, debido a una variabilidad en los patrones de inactivación de dicho cromosoma, lo que resultará en un nivel de factor VIII/IX más elevado o inferior, respectivamente²⁴.

El nivel plasmático medio de factor VIII/IX en portadoras de hemofilia varía ampliamente, con una media de 60 UI/dL y un rango entre 5 y 200 UI/dL, y se estima que el 28% de ellas tiene un nivel de factor por debajo de 40 UI/dL^{22,25}. Recientemente, con el fin de estandarizar la terminología y categorizar a este grupo de pacientes, la ISTH ha definido una nueva nomenclatura para las portadoras de hemofilia que distingue 5 categorías clínicas en función del nivel de factor VIII/IX y del fenotipo hemorrágico: a) mujer con hemofilia grave (factor inferior a 1 UI/dL), b) hemofilia moderada (factor entre 1 y 5 UI/dL), c) hemofilia leve (factor entre 5 y 40 UI/dL), d) portadora de hemofilia sintomática (factor igual o mayor de 40 UI/dL y fenotipo hemorrágico) y e) portadora de hemofilia asintomática (factor igual o mayor de 40 UI/dL sin fenotipo hemorrágico)²⁶.

Se calcula que una de cada 4 portadoras con un nivel de factor VIII/IX superior a 50 UI/dL tiene un riesgo aumentado de sangrado²⁷. El fenotipo hemorrágico se manifiesta en forma de sangrado mucocutáneo excesivo y también puede presentar sangrado articular, que incide negativamente en la salud articular de la mujer y en su calidad de vida²².

El SUA ocurre en alrededor del 64% de las portadoras de hemofilia y es una manifestación clínica que también disminuye de manera significativa la calidad de vida de las pacientes²⁸.

En un estudio prospectivo en portadoras de hemofilia A que utilizó cuestionarios validados, se identificó un incremento de los síntomas de sangrado respecto a mujeres sanas. Los sangrados incluían SUA, hemartrosis espontánea, sangrado cutáneo y hemorragia periparto²⁹.

En una serie de 244 portadoras de hemofilia (215 hemofilia A y 29 hemofilia B), se seleccionó a aquellas con un nivel de factor VIII/IX entre 1 y 50 UI/dL, que constituían el 30% de las pacientes. El síntoma de sangrado más frecuente fue la menorragia (74%), seguido del sangrado cutáneo (69%). Otros sangrados frecuentes fueron tras extracciones dentales (54%), tras cirugía (42%) y por epistaxis (43%). Los sangrados articulares y los hematomas musculares, que son los síntomas más frecuentes en los hombres con hemofilia, se hallaron solo en el 11% y el 17% de las portadoras, respectivamente, y ocurrieron en las pacientes que tenían un nivel de factor VIII/IX más bajo²⁴.

Para el diagnóstico de portadora de hemofilia es muy importante la historia familiar, con la identificación de hombres afectados de hemofilia. Las pruebas básicas de coagulación pueden mostrar un alargamiento del aPTT (tiempo de tromboplastina parcial activado) y las pruebas específicas mostrarán un nivel disminuido de factor VIII/IX con factor von Willebrand normal. El estudio de la alteración genética familiar confirmará el diagnóstico.

El tratamiento del SUA en estas pacientes desde el punto de vista hematológico incluye, además de las medidas generales adyuvantes, el tratamiento sustitutivo con concentrados de factor VIII/IX en los casos de mayor gravedad.

Trastornos hemorrágicos congénitos infrecuentes

Se denomina así a los déficits de fibrinógeno, factor II, factor V, factor VII, factor X, factor XI, factor XIII y al déficit combinado de factor V y factor VIII. Su prevalencia varía de 1:500.000 (factor VII) a 1:2-3 millones (factor XIII) y representan solo el 3-5% de todos los déficits congénitos de factores de la coagulación^{30,31}. En la [tabla 3](#) se recogen las frecuencias estimadas de los diferentes déficits.

El tipo de herencia suele ser autosómico recesivo, excepto para la disfibrinogenemia y algunos casos de déficit de factor XI, que son de herencia autosómica dominante³⁰.

Las manifestaciones clínicas hemorrágicas en este grupo de trastornos son diversas y varían significativamente entre los distintos déficits de factores, pero también entre pacientes afectados de un mismo déficit. Además, puede haber poca correlación entre el nivel de factor y el fenotipo hemorrágico^{32,33}. Los individuos heterocigotos raramente presentan síntomas.

Tabla 3 Prevalencia y pruebas básicas de coagulación para el diagnóstico de los déficits de factores de coagulación infrecuentes

Deficiencia	Prevalencia estimada	Diagnóstico de laboratorio
Fibrinógeno	1 en un millón	Afibrinogenemia: aPTT ↑↑, TP ↑↑, TT↑↑, fibrinógeno ↓↓ Dis- e hipodisfibrinogenemia: aPTT↑, TP ↑↑, TT↑, fibrinógeno funcional ↓
Factor II	1 en 2 millones	aPTT ↑, TP↑, TT normal
Factor V	1 en un millón	aPTT ↑, TP↑, TT normal
Factor V + factor VIII	1 en un millón	aPTT ↑, TP↑, TT normal
Factor VII	1 en 500.000	TP ↑, aPTT normal, TT normal
Factor X	1 en un millón	aPTT ↑, TP↑, TT normal
Factor XI	1 en un millón	aPTT ↑, TP normal, TT normal
Factor XIII	1 en 2 millones	TP normal, aPTT normal, TT normal. Requiere pruebas de laboratorio específicas.

aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina.

Fuente: Modificada de Palla et al.³³.

Las manifestaciones clínicas frecuentes incluyen sangrado mucocutáneo y el asociado a cirugía. Existen importantes diferencias en cuanto a la presentación, diagnóstico y manejo de los trastornos hemorrágicos congénitos infrecuentes entre hombres y mujeres¹. Las mujeres afectas requieren de especial atención por el riesgo de sangrado durante la menstruación, el embarazo y el parto. El SUA es la manifestación hemorrágica más frecuente, que se da, aproximadamente, en la mitad de las pacientes y puede ser el primer síntoma o incluso el único síntoma del trastorno subyacente que, a menudo, está presente desde la menarquia^{2,33,34}.

Además, en las pacientes con afibrinogenemia y con déficit de factor XIII, se ha descrito una asociación con abortos de repetición³³.

El déficit de factor VII es el más frecuente dentro de los déficits infrecuentes de factores de coagulación. En un amplio estudio de 234 mujeres con déficit de factor FVII, la mitad de ellas tuvieron SUA durante el periodo reproductivo y en el 12% el SUA fue el primer síntoma de sangrado³⁵.

El diagnóstico de laboratorio se inicia con las pruebas generales de coagulación: aPTT y TP (tiempo de protrombina) (tabla 3). Un aPTT alargado con un TP normal indica un déficit de factor XI (una vez excluido el déficit de factores VIII, IX y XII). Por el contrario, el alargamiento del TP con un aPTT normal indica un déficit de factor VII, mientras que el alargamiento tanto de TP como de aPTT puede verse en los déficits combinados de factor V y FVIII, y en los déficits de factor X, V, II o fibrinógeno. Las pruebas de coagulación que dependen de la formación de fibrina como punto final se utilizan para evaluar las alteraciones del fibrinógeno, por lo que, además, del TP y aPTT, es útil el cálculo del TT (tiempo de trombina).

Los test específicos de cuantificación de cada uno de los factores se utilizan para la identificación del déficit. Las pruebas generales de coagulación (TP, aPTT, fibrinógeno, recuento de plaquetas y tiempo de sangría) son normales en el déficit de factor XIII, cuyo diagnóstico se establece con pruebas específicas³⁶.

Las opciones terapéuticas incluyen tratamiento adyuvante, como antifibrinolíticos, terapia hormonal o desmopresina, que se reservan para los sangrados menos graves. En sangrados graves está indicado el tratamiento sustitutivo de factor deficitario con concentrados específicos (fibrinógeno, factor VII, factor X, factor XI y factor XIII) (algunos no disponibles en todos los países), concentrados de complejo protrombínico (factores II, VII, X) o plasma fresco congelado³⁷.

Trastornos plaquetarios congénitos

Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por anomalías moleculares en los genes, que determinan la formación o el funcionamiento de las plaquetas. Se trata de enfermedades raras por su escasa frecuencia. Hasta el momento actual, se han descrito unos 60 tipos de TPC debidos a alteraciones en 75 genes distintos³⁸. La descripción detallada de cada uno de ellos está recogida en una revisión reciente³⁹.

Los pacientes con TPC tienen tendencia al sangrado espontáneo mucocutáneo (epistaxis, gingivorragia, púrpura, menorragia), que se inicia en la infancia, y es generalmente moderado, excepto en situaciones de riesgo hemorrágico, como intervenciones quirúrgicas, traumatismos o parto⁴⁰. Con menor frecuencia se puede presentar sangrado grave intracraneal o digestivo⁴¹.

Un subgrupo de TPC se caracteriza por deficiencias cuantitativas o cualitativas de los receptores de la membrana plaquetaria, que pueden cursar con disfunción plaquetaria grave, en ocasiones, asociada a trombocitopenia y a un riesgo de sangrado elevado, especialmente en situaciones de alto compromiso hemostático. A continuación, se hará referencia a 2 de ellos, que son los que están mejor caracterizados: el síndrome de Bernard-Soulier (BS) y la tromboastenia de Glanzmann (TG).

Tabla 4 Investigación secuencial en pacientes con sospecha de trastorno hemorrágico congénito

Investigación inicial	Paciente considerada de riesgo de tener un trastorno hemorrágico congénito Solicitar hemograma, ferritina, estudio básico de coagulación
Remitir al hematólogo	Posible significado de los estudios básicos de coagulación: aPTT alargado: déficit de factores VIII, IX, XI, XII (factor XII no relevante para hemorragia) TP alargado: déficit de factor VII TP y aPTT alargados: déficit de factor II, V, X, déficit de fibrinógeno Resultados normales: déficit de factor von Willebrand, trastornos plaquetarios, déficit de factor XIII
Investigaciones específicas	Dosificación individual de factores de coagulación Factor von Willebrand antigénico y funcional, multímeros, caracterización de trastornos cualitativos, funcionalismo plaquetario, glicoproteínas de membrana plaquetaria, microscopia electrónica Estudios genéticos

aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; TP: tiempo de protrombina.

Fuente: Modificada de Curry et al.⁴⁵.

Síndrome de Bernard Soulier

Se debe a la ausencia del complejo glicoproteína Ib/IX/V en las plaquetas y se hereda de manera autosómica recesiva. Esta glicoproteína es esencial para la adhesión de las plaquetas en la zona de lesión vascular a través de la unión al factor von Willebrand. Su prevalencia se estima en uno en un millón⁴². Se caracteriza por trombocitopenia grave o moderada y plaquetas de tamaño grande y disfuncionales. Se han descrito más de 100 mutaciones causantes de BS.

Los pacientes homocigotos presentan clínica hemorrágica relevante, con sangrado mucocutáneo que se inicia en la infancia. En las mujeres con BS el SUA es un síntoma frecuente. En una revisión sistemática reciente, se calcula que el SUA afecta al 25% de los pacientes con BS⁴³.

En el laboratorio se identifica trombocitopenia con volumen plaquetario medio elevado. La anomalía característica para el diagnóstico es la ausencia de agregación plaquetaria con ristocetina, con agregación normal para el resto de los agonistas. La citometría de flujo permite la detección del déficit de la glicoproteína Ib/IX/V en la membrana de las plaquetas.

Tromboastenia de Glanzmann

La TG es una alteración hereditaria cuantitativa o cualitativa de la glicoproteína de membrana plaquetaria α Ib β 3, que es el receptor del fibrinógeno, y es necesaria para la correcta agregación de las plaquetas. Su herencia es autosómica recesiva y se han descrito más de 200 mutaciones causales. Su prevalencia en la población general se estima

en uno en un millón, aunque en áreas geográficas de alta consanguinidad se encuentra en hasta 1 en 200.000⁴².

Solo presentan clínica relevante los individuos homocigotos, con sangrado mucocutáneo que se inicia en la infancia, mientras que los heterocigotos tienden a ser asintomáticos. Las adolescentes afectas de TG presentan SUA desde la menarquia. En una revisión sistemática reciente, se calcula que el SUA se presenta en el 22,1% de las mujeres con TG⁴³.

Los pacientes con TG tienen cifra de plaquetas y morfología plaquetaria normal. Presentan alteración de la agregación plaquetaria con todos los agonistas (ADP, colágeno, ácido araquidónico, trombina), excepto la agregación con ristocetina, que es normal. La citometría de flujo evidencia la ausencia de la glicoproteína α Ib β 3 en la membrana plaquetaria.

En los pacientes con BS o TG, el tratamiento va dirigido a prevenir el sangrado en situaciones de riesgo (procedimientos invasivos, cirugía) y a tratar las manifestaciones hemorrágicas en función de su gravedad. Los antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, son especialmente útiles en el sangrado mucocutáneo, como epistaxis, extracciones dentales y SUA. La desmopresina se ha propuesto para el manejo del SUA en los defectos plaquetarios, pero no ha demostrado que sea eficaz⁴⁴. El empleo de factor VII activado recombinante, que actúa incrementando la generación de trombina, está aprobado para la TG, pero también se ha usado con éxito en pacientes con BS⁴². Las transfusiones de plaquetas se reservan para sangrados graves en los que otras medidas fallen, ya que suponen un riesgo alto de aloinmunización³⁸.

Evaluación hematológica en el sangrado uterino anormal

En la consulta de ginecología es importante identificar si una paciente, de cualquier grupo de edad, con SUA puede estar afectada de un THC. La historia clínica dirigida, los antecedentes familiares y el empleo de herramientas que cuantifican la magnitud del sangrado (como ISTH-BAT) serán de gran utilidad para la sospecha diagnóstica.

Las pruebas de laboratorio iniciales incluirán un recuento celular completo, la determinación de ferritina y las pruebas básicas de coagulación (TP, aPTT, fibrinógeno). Hay que señalar que los 2 THC más comunes, la enfermedad de von Willebrand y las alteraciones plaquetarias, no se detectan habitualmente en las pruebas estándar de coagulación y que las alteraciones plaquetarias pueden cursar con un recuento de plaquetas normal. Por el contrario, la mayor parte de los déficits de factores infrecuentes (excepto el de factor XIII) se pueden sospechar a través de las pruebas de coagulación iniciales (tabla 4). Por lo tanto, un resultado normal de las pruebas iniciales de coagulación no excluye totalmente la existencia de un THC.

En la evaluación por parte del hematólogo y en función de los resultados iniciales, se incluirán otras pruebas, como la determinación específica de factores de la coagulación, determinación del factor von Willebrand antígeno y actividad y funcional, funcionalismo plaquetario, citometría de flujo plaquetaria, ensayos para la determinación del factor XIII o estudios genéticos. En la tabla 4 se proponen los distintos niveles de estudio secuencial de la hemostasia en los THC⁴⁵.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Atiq F, Saes JL, Punt MC, van Galen KP, Schutgens RE, Meijer K, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100726.
- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*. 1998;351:485–9.
- Mikhail S, Varadarajan R, Kouides P. The prevalence of disorders of haemostasis in adolescents with menorrhagia referred to a haemophilia treatment centre. *Haemophilia*. 2007;13:627–32.
- Kadir RA, Edlund M, von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010;16:832–9.
- Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5:301–25.
- James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: Consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:e1–8, 12.
- Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al., ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: A standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2063–5.
- O'Brien SH. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents: The role of the hematologist. *Blood*. 2018;132:2134–42.
- Borhany M, Fatima N, Abid M, Shamsi T, Othman M. Application of the ISTH bleeding score in hemophilia. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:556–60.
- Kaur H, Borhany M, Azzam H, Costa-Lima C, Ozelo M, Othman M. The utility of International Society on Thrombosis and Haemostasis-Bleeding Assessment Tool and other bleeding questionnaires in assessing the bleeding phenotype in two platelet function defects. *Blood Coagul Fibrinol*. 2016;27:589–93.
- Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: Adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia*. 2014;20:831–5.
- Jain S, Zhang S, Acosta M, Malone K, Kouides P, Zia A. Prospective evaluation of ISTH-BAT as a predictor of bleeding disorder in adolescents presenting with heavy menstrual bleeding in a multidisciplinary hematology clinic. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2542–50.
- Punt MC, Blaauwgeers MW, Timmer MA, Welsing PM, Schutgens RE, van Galen KP. Reliability and feasibility of the self-administered ISTH-bleeding assessment tool. *TH Open*. 2019;3:e350–5.
- Hansen RS, Carlsen M, Rasmussen KF, Vinholt PJ. Translation, validation, and usability of the International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool (Self-ISTH-BAT). *Eur J Haematol*. 2021;107:104–10.
- Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2067–80.

16. Srivaths LV, Zhang QC, Byams VR, Dietrich JE, James AH, Kouides PA, et al. Hemophilia Treatment Centers Network Investigators. Differences in bleeding phenotype and provider interventions in postmenarchal adolescents when compared to adult women with bleeding disorders and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2018;24:63–9.
17. De Wee EM, Knol HM, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Eikenboom JC, Fijnvandraat K, et al. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2011;106:885–92.
18. Lavin M, Aguila S, Dalton N, Nolan M, Byrne M, Ryan K, et al. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. *Blood Adv*. 2018;2:1784–91.
19. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. Von Willebrand disease (VWD): Evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008;14:171–232.
20. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014;167:453–65.
21. Srivaths L, Minard CG, O'Brien SH, Wheeler AP, Mullins E, Sharma M, et al. The spectrum and severity of bleeding in adolescents with low von Willebrand factor-associated heavy menstrual bleeding. *Blood Adv*. 2020;4:3209–16.
22. D'Oiron R, O'Brien S, James AH. Women and girls with haemophilia: Lessons learned. *Haemophilia*. 2021;3:75–81.
23. Kasper CK, Lin JC. How many carriers are there? *Haemophilia*. 2010;16:842.
24. Garagiola I, Mortarino M, Siboni SM, Boscarino M, Mancuso ME, Biganzoli M, et al. X Chromosome inactivation: A modifier of factor VIII and IX plasma levels and bleeding phenotype in haemophilia carriers. *Eur J Hum Genet*. 2021;29:241–9.
25. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vrie AH, van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108:52–6.
26. Van Galen KP, d'Oiron R, James P, Abdul-Kadir R, Kouides PA, Kulkarni R, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1883–7.
27. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Ljung R, Baghaei F. Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinol*. 2014;25:471–5.
28. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Baghaei F. Association between bleeding tendency and health-related quality of life in carriers of moderate and severe haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21:742–6.
29. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170:223–8.
30. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders: General aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:349–55.
31. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004;104:1243–52.
32. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeiser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: Results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost*. 2012;10:615–21.
33. Palla R, Peyvandi F, Shapiro A. Rare bleeding disorders; diagnosis and treatment. *Blood*. 2015;26:2052–61.
34. James AH. More than menorrhagia: A review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2005;11:295–307.
35. Napolitano M, Di Minno MN, Batorova A, Dolce A, Giansily-Blaizot M, Ingerslev J, et al. Women with congenital factor VII deficiency: Clinical phenotype and treatment options from two international studies. *Haemophilia*. 2016;22:752–9.
36. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders - review with guidelines for the management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004;10:593–628.
37. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood*. 2019;133:415–24.
38. Bastida JM, Benito R, Lozano ML, Marín-Quílez A, Janusz K, Martín-Izquierdo M, et al. Molecular diagnosis of inherited coagulation and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45:695–707.
39. Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, Zamora Cánovas A, Rodríguez-Alén A, Marín-Quílez A, et al. Inherited platelet disorders: An updated overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4521.
40. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*. 2006;135:603–33.
41. Gresele P, Orsini S, Noris P, Falcinelli E, Alessi MC, Bury L, et al. Validation of the ISTH/SSC bleeding assessment tool for inherited platelet disorders: A communication from the Platelet Physiology SSC. *J Thromb Haemost*. 2020;18:732–9.
42. Grainger JD, Thachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. *Br J Haematol*. 2018;182:621–32.
43. Punt MC, Schuitema PC, Bloemenkamp KW, Kremer Hovinga IC, van Galen KP. Menstrual and obstetrical bleeding in women with inherited platelet receptor defects: A systematic review. *Haemophilia*. 2020;26:216–27.
44. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol*. 2010;149:813–23.
45. Curry N, Bowles L, Clark TJ, Lowe G, Mainwaring J, Mangles S, et al. Gynaecological management of women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1111/hae.14643> (Publicación electrónica).