

COMPLICACIONES GINECOLÓGICAS EN MUJERES CON TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Edición revisada

Renée Paper

Fundación de Hemofilia de Nevada
Nevada, Estados Unidos

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia, 1996; revisado 2000, 2004.

© World Federation of Hemophilia, 2004

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Publicaciones e Información a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Editor de la serie:
Dr. Sam Schulman

Índice

Introducción	1
Revisión simplificada de la hemostasis	1
Vasoconstricción.....	1
Formación del tapón de plaquetas	1
Formación del coágulo de fibrina.....	1
Trastornos de la coagulación que afectan a las mujeres	1
Enfermedad von Willebrand	2
Las hemofilias	3
Trastornos varios	3
Síntomas ginecológicos observados en mujeres con trastornos de la coagulación.....	3
Menorragia/ metrorragia.....	3
Dismenorrea y dolor a mitad del ciclo	3
Problemas de concepción/ fertilidad	4
Diagnóstico de un trastorno de la coagulación hereditario	4
Tratamiento de las complicaciones ginecológicas en mujeres con trastornos de la coagulación	6
Terapia hormonal	6
Acetato de desmopresina	6
Productos de plasma.....	7
Antifibrinolíticos.....	7
Supresores analgésicos de dolor, AINE	7
Opciones quirúrgicas	7
Ablación uterina	7
Histerectomía	7
Laparoscopia.....	8
Dilatación y Curetaje (D&C)	8
Ooforrectomía	8
Conclusión	8
Sobre la autora.....	8
Reconocimientos	8
Referencias adicionales	9

Complicaciones ginecológicas en mujeres con trastornos de la coagulación

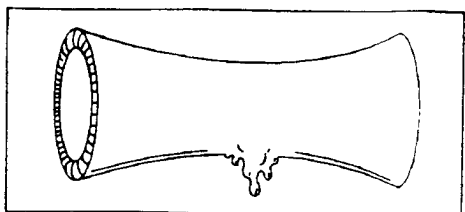
Renée Paper

Introducción

Los problemas de la coagulación en las mujeres no suelen ser reconocidos o son mal diagnosticados. Si bien de hecho son un problema común, hay muy poca información disponible sobre las complicaciones ginecológicas de esta población. En este artículo brindaré alguna información que he investigado, así como información anecdótica, para mujeres que buscan respuestas a estos problemas persistentes. Mucha de la información que presento acerca del diagnóstico y tratamiento de problemas específicos de la coagulación ha sido recopilada de entrevistas realizadas en los últimos ocho años a mujeres afectadas por trastornos de la coagulación provenientes de todas partes del mundo.

Revisión simplificada de la hemostasia

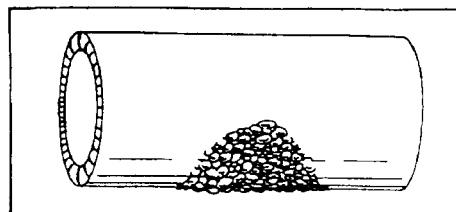
Vasoconstricción. Este es el primer paso en la hemostasia (la terminación de un sangrado), donde los vasos sanguíneos se contraen o se estrechan en un esfuerzo por disminuir el flujo de sangre en el área lesionada. (Fig. 1)



Vasoconstricción Fig. 1

Formación del tapón de plaquetas. A través de una serie de reacciones químicas, las plaquetas se apresuran al sitio de la lesión, se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos y se agregan o aglutinan unas a otras en un esfuerzo por taponar la lesión en la pared de los vasos sanguíneos (Fig. 2). Muchas sustancias químicas y proteínas toman parte en este proceso, pero uno de los más importantes es el factor von Willebrand (FvW). El

FvW es una proteína semejante a la goma cuyas funciones incluyen actuar como transportador y protector del factor VIII en el torrente sanguíneo y ayudar a la adhesión y agregación de plaquetas. (Una deficiencia cuantitativa o defecto molecular de esta proteína da por resultado la enfermedad von Willebrand). El tapón de plaquetas es solamente un tapón temporal, que requiere el reforzamiento del coágulo de fibrina.



Tapón de plaquetas Fig. 2

Formación del coágulo de fibrina. En este paso, algo semejante a una malla cubre al tapón de plaquetas y se conoce como coágulo de fibrina (coágulo de sangre). Se forma a través de la interacción de 10 factores de coagulación plasmáticos identificados con números romanos del I al XIII (Fig. 3). Una deficiencia en cualquiera de estas proteínas puede ocasionar un retraso o la formación incompleta de este coágulo y el sangrado subsiguiente.

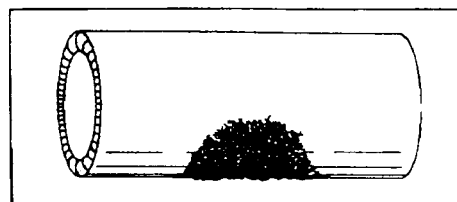


Fig. 3

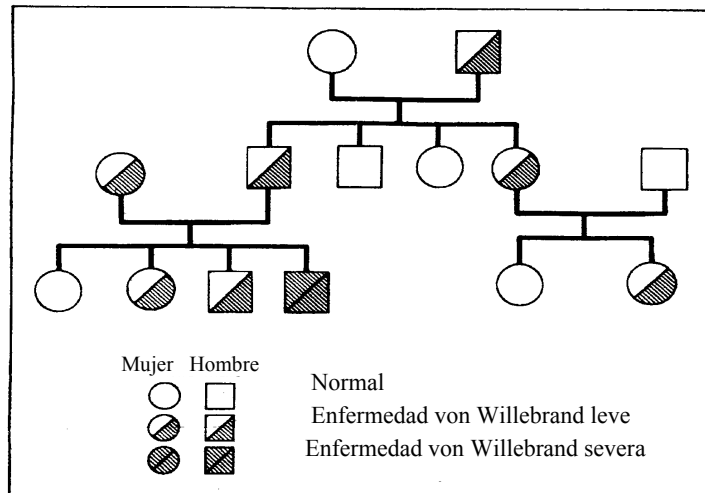
Formación del coágulo de fibrina

Trastornos de la coagulación que afectan a las mujeres

Los trastornos de la coagulación pueden ser heredados o adquiridos durante el transcurso de la vida de una persona. Ciertos tipos de medicamentos, tratamientos, malignidades y trastornos auto inmunes pueden causar trastornos de la coagulación. Enfocándose a los

Herencia de la enfermedad von Willebrand

Fig. 4



La presencia de la enfermedad von Willebrand (EvW) está determinada por un gen que se transmite del padre al hijo. El gen anormal en la EvW se encuentra en uno de los cromosomas regulares, no en uno de los cromosomas sexuales (como en la hemofilia) y por lo tanto la EvW ocurre con igual frecuencia y severidad en hombres y mujeres. Generalmente, un historial cuidadoso de la familia ayudará al especialista clínico a sospechar la existencia del trastorno. Ocasionalmente, el gen anormal puede aparecer por primera vez en un paciente sin que ninguno de sus padres tenga la anomalía. Esto podría ser debido a una nueva "mutación" y el trastorno podrá entonces transmitirse a los hijos en la manera usual. O posiblemente el trastorno estuviera presente, pero el paciente no presentó síntomas hasta que se vio sometido a cirugía, lesiones, menstruación o parto. Es muy posible llevar una vida normal con EvW leve y no saber que se padece el trastorno hasta que el cuerpo hace frente a una hemorragia severa. Ahora es posible realizar análisis específicos del gen del factor von Willebrand (ADN) para algunas de las formas de la enfermedad von Willebrand.

Algunas veces es posible rastrear la EvW a través de varias generaciones. La figura anterior muestra el patrón usual de la herencia dominante. Aunque el defecto genético se hereda en una forma autosómica, no concuerda con los patrones clásicos de autosómico dominante o autosómico recesivo. La EvW tipo 1 y algunas de las variantes de la enfermedad (tipo 2A o 2B) parecen seguir patrones autosómicos dominantes, pero la EvW severa (niveles indetectables de factor von Willebrand) por lo general sólo se observa cuando hay dos genes defectuosos. También es posible heredar dos genes defectuosos diferentes de la EvW; por ejemplo heredar la EvW tipo 1 del padre y el gene de la EvW tipo 2A de la madre o viceversa. A tales personas puede clasificárseles como afectadas por una forma mixta de la EvW tipo 1/2A.

Reimpreso con autorización de *Understanding von Willebrand disease*, publicado por la Fundación Nacional de Hemofilia (Estados Unidos).

trastornos hereditarios, a continuación se describen los trastornos de la coagulación más comunes que afectan a las mujeres:

Enfermedad von Willebrand

La enfermedad von Willebrand (EvW) es un trastorno de la coagulación hereditario muy común, con una frecuencia estimada de 2% entre la población, o de 1 en 50 personas. La EvW se encuentra en todas partes del mundo, entre personas de todos los grupos socioeconómicos y étnicos. Es un trastorno autosómico que afecta a hombres y mujeres por igual; no obstante, las mujeres que padecen EvW enfrentan retos adicionales debido a las hemorragias relacionadas con sus periodos menstruales y subsecuentes al parto. (Fig. 4)

La EvW se clasifica en tres tipos principales, dependiendo si el defecto en el factor von Willebrand (FvW) es cuantitativo (cantidad) o cualitativo (calidad de funcionamiento). El tipo 1 de la EvW es una deficiencia en el FvW. El tipo 2, del cual existen cuatro subtipos, implica un defecto cualitativo en el FvW (no funciona adecuadamente). El tipo 3 se refiere a la ausencia total o casi completa de FvW. La mayoría de los tipos se heredan de manera autosómica dominante. Los tipos 3 y 2N se heredan de manera recesiva. Es importante saber qué tipo de EvW tiene la persona, ya que el tratamiento varía dependiendo de los tipos específicos. Si hay una disminución importante en el FvW, como se observa en el tipo 3, o un problema de ligamiento del FvW al factor VIII, como se observa en el tipo 2N, entonces también podría presentarse un descenso considerable en

los niveles de factor VIII. Algunas veces, a las personas con EvW Tipo 3 ó 2N se les diagnostica erróneamente hemofilia A, debido a una disminución importante del factor VIII. Para evitar tal diagnóstico errado, cuando se evalúa a alguien debido a la presencia de un trastorno de la coagulación, es imperativo verificar los niveles del factor VIII y de FvW.

Los síntomas de la EvW están relacionados con la inhabilidad del cuerpo para formar un tapón de plaquetas. El sangrado es principalmente muco-cutáneo (membranas mucosas y piel). Los síntomas más comunes incluyen moretones, frecuentes y sangrados nasales prolongados, abundantes o prolongados períodos menstruales (menorragia) y sangrado prolongado después de lesiones, cirugías, trabajos dentales y partos. También puede ocurrir sangrado gastrointestinal. A diferencia de la hemofilia, es raro el sangrado en las articulaciones y generalmente ocurre en individuos que también tienen bajos niveles de factor VIII. Para mayor información sobre la herencia, tratamiento y diagnóstico de la EvW, comuníquese con su organización de hemofilia local o nacional.

Las hemofilias

Dado que el patrón hereditario tanto de la hemofilia A (deficiencia de factor VIII), como de la hemofilia B (deficiencia de factor IX) es recesivo, las mujeres raramente padecen alguno de estos trastornos. Sin embargo, las mismas mujeres portadoras de hemofilia A ó B podrían presentar síntomas de hemorragia prolongada debido a que sus niveles de factor VIII ó IX podrían ser anormalmente bajos. A estas portadoras con frecuencia se les conoce como "portadoras sintomáticas". Dado que la mayoría de la comunidad médica no está familiarizada con este término, otro más descriptivo y preciso es "hemofilia moderada", dado que los niveles de factor VIII ó IX de estas portadoras con frecuencia varían entre 6 y 35%, colocándolas en la categoría de hemofilia moderada. Al igual que los varones con hemofilia moderada, estas portadoras requieren tratamiento cuando enfrentan hemorragias prolongadas, ya sea debido a su ciclo menstrual o relacionadas con lesiones o cirugía. Clínicamente no hay diferencia entre hombres y mujeres que tienen niveles anormales de factor VIII ó IX, excepto que las mujeres también podrían padecer

hemorragias excesivas relacionadas con sus períodos menstruales y posteriores al parto.

Trastornos varios

Una deficiencia de cualquiera de las proteínas de coagulación plasmáticas puede producir síntomas de severidad variada, al igual que los trastornos plaquetarios cuantitativos o cualitativos. La mayoría de los trastornos plaquetarios imitarán los síntomas de la enfermedad von Willebrand. Algunas deficiencias de factor de coagulación producen pocos o ningún síntoma (como por ejemplo la deficiencia de factor XII). Otros, tales como la hipofibrinogenemia (una deficiencia de factor I) son especialmente problemáticos. Con excepción de la hemofilia A y la hemofilia B (deficiencias de factor VIII y factor IX) las deficiencias de todos las demás proteínas de coagulación plasmáticas son hereditarias de manera autonómica, lo que quiere decir que pueden afectar tanto a hombres como a mujeres. Algunas se heredan de manera recesiva y otras de manera dominante.

Síntomas ginecológicos observados en mujeres con trastornos de la coagulación

Menorragia / metrorragia

La complicación hemorrágica más común reportada por mujeres con trastornos de la coagulación son los períodos menstruales abundantes y prolongados. Algunas sangran excesivamente durante el ciclo menstrual (lo que se conoce como menorragia); otras sangran durante todo el ciclo menstrual (metrorragia). El útero es un órgano sumamente vascular, capaz de perder gran cantidad de sangre en un corto período. Los sangrados prolongados pueden ocasionar anemia por deficiencia de hierro. Las intervenciones terapéuticas como dilatación y curetaje (D&C) generalmente sólo agravarán este problema puesto que el raspado del revestimiento del útero destruye cualquier tapón de plaquetas o coágulos de fibrina que pudieran haberse formado, dejando una superficie uterina en carne viva y haciendo difícil que la hemostasia comience de nuevo.

Dismenorrea y dolor a mitad del ciclo

Otra queja común de las mujeres con trastornos de la coagulación es dolor durante los períodos

menstruales y a mitad del ciclo. La causa sólo puede ser hipotética, dado que no existen datos científicos. Algunas mujeres pueden tener dolor debido al mero volumen del sangrado y a la formación de coágulos incompletos en el útero. Otras reportan dolor pélvico y abdominal generalizado cuando tienen endometriosis coexistente. La endometriosis es una condición anormal en la que el tejido endometrial crece en el abdomen, fuera del útero. Cuando cualquier mujer menstrúa, el tejido endometrial – dondequiera que se encuentre en el cuerpo – sangrará. Si una mujer tiene un defecto de la coagulación y también endometriosis, el tejido que se encuentra fuera del útero podría sangrar excesivamente, causando irritación peritoneal (irritación del revestimiento de la cavidad abdominal).

También es probable que una mujer con un trastorno de la coagulación sangre excesivamente durante la ovulación y sufra mucho dolor pélvico. La minúscula cantidad de sangrado que ocurre en mujeres normales cuando el óvulo se desprende del ovario puede ser exageradamente grande en una mujer con un trastorno de la coagulación. En una ocasión conocí a una mujer con EvW tipo 3 que sangra tanto durante la ovulación, que se encuentra bajo tratamiento con anticonceptivos orales de por vida para inhibir la ovulación. Estas son las causas más probables de muchos de los dolores pélvicos y abdominales que reportan las mujeres con trastornos de la coagulación durante el ciclo menstrual.

Problemas de concepción / fertilidad

Muchas mujeres con trastornos de la coagulación se someten a terapias de pastillas anticonceptivas u otro tipo de terapias hormonales. Obviamente esto afectará la capacidad de una mujer para concebir. No se conoce el impacto que a largo plazo una terapia hormonal tan prolongada puede tener sobre la concepción. Algunas mujeres reportan sangrado excesivo durante el coito, lo cual también podría causar una dificultad para concebir. Tampoco se sabe si la deficiencia de FvW tiene algún efecto en la habilidad de un embrión fertilizado para implantarse en el útero; esto a su vez podría afectar la concepción y la capacidad de llevar el feto a término. Anecdóticamente, pareciera haber una mayor incidencia de abortos en mujeres con EvW que en las de la población en

general. Esto sencillamente podría ser debido a que cuando ocurre un aborto espontáneo, el sangrado excesivo subsiguiente lleva a estas mujeres a buscar atención médica y el diagnóstico de aborto espontáneo es confirmado, mientras que en la población general muchas mujeres abortan espontáneamente durante las primeras etapas del embarazo, sin darse cuenta de que estaban encintas. El sangrado que acompaña al aborto espontáneo puede ser severo puesto que los niveles elevados de muchas de las proteínas de coagulación plasmáticas que se presentan durante el embarazo bajan abruptamente después de la pérdida del feto.

El sangrado después del parto puede ser un problema para las mujeres con trastornos de la coagulación. Por lo general, el embarazo ocasiona el incremento de todas las proteínas de coagulación plasmáticas, excepto del factor IX, así que frecuentemente no hay problemas de sangrado durante el embarazo. Sin embargo, después del parto estos niveles podrían descender abruptamente y causar hemorragias post-parto. Existe una mayor incidencia tanto de hemorragia post-parto primaria (inmediata) y secundaria (retardada) en mujeres con EvW. No se sabe si el amamantamiento brinda protección alguna para prevenir hemorragias post-parto en mujeres con trastornos de la coagulación hereditarios. Debido a que la EvW tipo 2 conlleva un problema con la estructura o función del FvW, el embarazo no ofrecerá protección alguna a las mujeres con EvW tipo 2 debido a que, aunque sus niveles de FvW se incrementan, el defecto estructural no se corrige. Del mismo modo, dado que las mujeres con EvW tipo 3 producen muy poco o nulo FvW, el embarazo no ocasionará un incremento en el nivel de FvW. Debido a lo anterior, las mujeres con EvW tipo 2 y 3 por lo general requieren tratamiento para evitar hemorragias post-parto.

Diagnóstico de un trastorno de la coagulación hereditario

Para los médicos que no son especialistas en hematología, incluyendo gineco-obstetras y médicos familiares, establecer el diagnóstico de un trastorno de la coagulación puede ser difícil en el mejor de los casos. La mayoría de los médicos de atención primaria dependen de las

pruebas de sangre de TP y TPT y en menor grado del Tiempo de Sangrado Ivy para el diagnóstico de un trastorno de la coagulación. El problema con esta suposición es que el trastorno de la coagulación más común en las mujeres, la EvW, no se puede diagnosticar con ninguna de estas pruebas.

En la EvW la prueba de TP (protiempo) siempre es normal y la prueba de TPT (tiempo parcial de tromboplastina) sólo es prolongada cuando la mujer también tiene un decremento en el nivel de factor VIII, por lo general por debajo del 40%. Una prueba de TP prolongada sólo será evidente cuando el problema sea con los factores I, II, V, VII, X. La prueba de TPT sólo será prolongada si el paciente tiene una deficiencia de factor I, II, V, VIII, IX, X ó XI. Debido a que las pruebas de TP y TPT no evalúan la adecuación de la hemostasia primaria y que la EvW es un problema de hemostasis primaria, estas pruebas no son útiles para detectar a un paciente con EvW. El Tiempo de Sangrado Ivy (TS) podría ser normal o prolongado. La prueba de TS no es una prueba muy exacta; los resultados no son fácilmente reproducibles y está plagada de problemas técnicos. Es una prueba superficial para evaluar la función plaquetaria y puede verse afectada por muchos factores tales como el frío y los escalofríos. Un paciente que sangra con una prueba de TS normal, debe ser evaluado para determinar la causa del sangrado, y un paciente que sangra con una prueba de TS prolongada, también necesita mayor evaluación para determinar la causa del sangrado y del TS prolongado. Por lo tanto, la prueba de TS es realmente inútil dado que no diagnostica o excluye específicamente ningún trastorno. Las pruebas para la EvW deben incluir el ensayo del co-factor de ristocetina que evalúa la función del FvW, el antígeno del FvW, el cual mide los niveles de FvW y de factor VIII. Muchos especialistas clínicos también realizan pruebas para evaluar la capacidad de adhesión del colágeno del FvW. Pruebas adicionales tales como al análisis de multímeros del FvW para examinar la estructura de la proteína son especialmente útiles para delinear los diferentes subtipos de la EvW tipo 2. No existe una prueba perfecta para diagnosticar la EvW. Una prueba nueva, relativamente económica, para detectar trastornos hemostáticos primarios, llamada analizador de la función plaquetaria (AFP-100) es útil en el monitoreo extenso de pacientes para

detectar la presencia de un trastorno hemostático primario, aunque no es específica respecto al trastorno del que se trata, por ejemplo, EvW o algún otro problema plaquetario. No obstante, dado que las pruebas de cofactor de ristocetina, de antígeno del FvW y de multímero del FvW no están ampliamente disponibles en la mayoría de los laboratorios comunitarios y hospitalarios, el AFP-100 es útil como herramienta general de detección de hemostasis primaria; ciertamente mejor que las pruebas de TS, TP y TPT.

La evaluación de laboratorio de la EvW es frecuentemente normal o no concluyente y puede requerir pruebas repetidas para su confirmación. Las personas con EvW pueden tener variaciones cíclicas en sus niveles, lo que dificulta el diagnóstico, especialmente en aquéllos que están levemente afectados. El momento en que se realiza la prueba es importante. Es mejor realizar las pruebas durante el ciclo menstrual de las mujeres cuando sus niveles hormonales y subsecuentemente sus niveles de factor VIII y FvW se encuentran más bajos. Cuando se realizan pruebas de coagulación, es importante eliminar cualquier influencia ambiental o de medicamentos que pueda interferir con la exactitud de las pruebas. Antes de las pruebas, es necesario cesar terapias hormonales tales como los anticonceptivos orales, debido a su efecto estimulante en los niveles de FvW y de factor VIII. También se debe cesar el uso de ciertos medicamentos de mostrador y con receta médica que interfieren con la función plaquetaria. Estos incluyen aspirina y la mayoría de los medicamentos anti-inflamatorios no esteroides (AINE) tales como ibuprofeno, naproxeno, *Motrin*, *Advil* y *Aleve*. Debido a que muchas cosas pueden interferir con la exactitud de las pruebas y las variaciones normales que pueden ocurrir en los niveles de los factores, es imperativo repetir las pruebas a las mujeres con resultados de laboratorio normales, pero con un historial que sugiere un trastorno de la coagulación. También ayudará referir a estas mujeres a hematólogos con experiencia en la evaluación y manejo de trastornos de la coagulación. Estos hematólogos generalmente están afiliados a los centros de tratamiento de hemofilia (CTH) que se encuentran a través de todo Estados Unidos y del mundo. Estas pruebas especializadas necesarias para

establecer el diagnóstico de un trastorno de la coagulación generalmente requieren de equipo, reactivos y técnicos especializados. En los laboratorios no especializados, son comunes los errores de laboratorio en la evaluación de los trastornos de la coagulación. El uso de laboratorios no especializados para la evaluación de personas con trastornos de la coagulación constituye una tremenda pérdida de tiempo y dinero. Los centros de tratamiento de hemofilia son los que están mejor equipados para realizar estas evaluaciones.

Tratamiento de las complicaciones ginecológicas en mujeres con trastornos de la coagulación

Las siguientes terapias se han utilizado con éxito para el manejo de hemorragias prolongadas en mujeres con trastornos de la coagulación. Esta lista podría no estar completa, así que por favor consulte a un médico para determinar el tratamiento adecuado a su situación.

Terapia hormonal

Los anticonceptivos orales (AO) son muy eficaces para elevar el nivel de todos los factores de coagulación, excepto el factor IX. Por esta razón, son especialmente útiles en el manejo de sangrado menstrual abundante, así como otras hemorragias en las mujeres. Con frecuencia, las mujeres reportan que durante la semana que están menstruando y tomando las píldoras de placebo, aumentan los moretones y sangrados nasales, los cuales rápidamente disminuyen una vez que vuelven a tomar los anticonceptivos. Para las portadoras sintomáticas de hemofilia A (factor VIII), los AO pueden ser la única terapia requerida. Para mujeres con defectos cualitativos del FvW, la eficacia de los AO disminuye, ya que las hormonas elevan los niveles del FvW, pero no corrigen el defecto estructural inherente. Estas mujeres probablemente obtendrán algún beneficio de los AO para ayudar a regular sus períodos menstruales y a disminuir la cantidad de sangrado, pero también podrían ser necesarias otras terapias.

Para el sangrado que no responde a los AO, el uso de agentes progestacionales puros, tales como *Norlutate* y *Provera*, puede ser muy útil porque engruesan el recubrimiento uterino (un

miometrio secretor) y detienen el sangrado. La cuestión aquí es ¿por cuánto tiempo se puede inhibir la menstruación? Algunos médicos prefieren el uso de agentes progestacionales inyectables como *Depo-Provera*, aunque los resultados reportados por las mujeres son variados. Los agentes inyectables no son preferidos por varias razones: (1) requieren una inyección intramuscular que no es recomendable para personas con trastornos de la coagulación; (2) en caso de efectos secundarios, una administrado, el medicamento permanece en el cuerpo durante varios meses en comparación con la vida media más corta de los agentes orales; (3) se pueden controlar mejor las dosis con la administración oral. En caso de una hemorragia aguda que pone en peligro la vida, el uso intravenoso de estrógenos conjugados (*Premarin*) puede ser eficaz.

Acetato de desmopresina

Este medicamento está disponible en forma inyectable por vía intravenosa o subcutánea (inyección de DDAVP) y en forma intranasal (aerosol nasal *Stimate*). Químicamente está relacionado con la hormona antidiurética (*vasopresina*). La desmopresina provoca un aumento rápido de los niveles plasmáticos de factor VIII y de FvW circulantes, estimulando la liberación de estas proteínas del revestimiento de los vasos sanguíneos. Es muy eficaz para controlar hemorragias en mujeres con EvW tipo 1 y en mujeres con deficiencia de factor VIII, como las portadoras sintomáticas de hemofilia A. Es menos eficaz para la EvW tipo 2 porque no corrige el defecto estructural o funcional del FvW. No es útil para la EvW tipo 3, donde virtualmente no se produce FvW, y no debe usarse en el tipo 2B debido a la excesiva adhesión de plaquetas y subsiguiente trombocitopenia que causa. (La trombocitopenia es un trastorno de la coagulación caracterizado por una disminución marcada en la cantidad de plaquetas). Desafortunadamente, la desmopresina no es útil para las mujeres que son portadoras sintomáticas de hemofilia B porque no tiene ningún efecto sobre el factor IX. Cuando se receta el aerosol nasal de alta potencia, *Stimate*, los médicos deben especificar "sin sustitución" ya que existe una fórmula de desmopresina intranasal menos concentrada llamada aerosol nasal DDAVP, disponible para el tratamiento de la enuresis nocturna (evacuación involuntaria de orina durante la

noche) y diabetes insipidus. Este aerosol nasal menos concentrado no es adecuado para el tratamiento de los trastornos de la coagulación.

Productos de plasma

Para mujeres con hemorragias que no responden a la desmopresina o a una terapia hormonal agresiva, es necesario reemplazar la proteína de coagulación deficiente o defectuosa. Hoy en día, con productos de plasma más seguros, viralmente inactivados y liofilizados (concentrados de factor), la administración de productos sanguíneos de donantes al azar, tales como crioprecipitado o plasma fresco congelado, no es aceptable en zonas donde los concentrados viralmente atenuados están disponibles. El Consejo Consultivo Médico y Científico de la Fundación Nacional de Hemofilia de Estados Unidos recomendó que no se utilicen los productos de donantes al azar si se encuentran disponibles otros productos viralmente atenuados. En Estados Unidos y otros países hay productos viralmente seguros y hemostáticamente eficaces para el tratamiento de hemorragias relacionadas con deficiencias o defectos de los factores II, VII, VIII, IX, X y FvW. En Estados Unidos, los dos productos más usados para la EvW son Humate-P (Haemate-P en otras partes del mundo) y Alphanate SD. Ambos son concentrados que contienen factor VIII y FvW. Los concentrados de factor VIII monoclonales purificados o de ingeniería recombinante no deben usarse para el tratamiento de la EvW porque no contienen FvW.

Antifibrinolíticos

Medicamentos tales como el *Amicar* (ácido aminocaproico) y el *Ciklokapron* (ácido tranexámico) pueden ser útiles en el manejo de hemorragias menstruales abundantes, así como de hemorragias en las membranas mucosas de nariz y boca. Estos medicamentos no forman un coágulo, sino que simplemente lo mantienen en su lugar una vez que se ha formado, al bloquear las enzimas responsables de la fibrinólisis (el proceso natural de disolución de un coágulo una vez que se ha formado). Estos medicamentos no deben usarse para hemorragias articulares o renales.

Supresores analgésicos de dolor, AINE

La mayoría de los medicamentos anti-inflamatorios no esteroides tienen propiedades

que provocan disfunción plaquetaria. Interfieren con la adhesión y aglutinación de las plaquetas (i.e., las plaquetas no pueden pegarse unas a otras para formar un tapón). Hay datos que demuestran que algunos agentes anti-inflamatorios, colino-magnesio-trisalicilato (*Trilisate*), salsalato (*Disálcid*) y los inhibidores Cox-2 (*Vioxx*, *Celebrex* y *Bextra*) no interfieren con la función plaquetaria y por lo tanto pueden ser opciones viables para que los usen las personas con problemas de la coagulación. Frecuentemente, estos medicamentos son útiles para el control del dolor relacionado con la ovulación y la menstruación.

Opciones quirúrgicas

Ablación uterina

Para las mujeres que no responden a otras opciones, la destrucción del revestimiento uterino para prevenir la menstruación puede ser una opción, aunque dejará a la mujer estéril. Parece ser una alternativa más segura que la histerectomía, considerando las dificultades que una mujer con un trastorno de la coagulación puede sufrir durante la histerectomía. En la literatura hay datos científicos que apoyan la seguridad y eficacia de este procedimiento para mujeres con una variedad de trastornos de la coagulación.

Histerectomía

Para algunas mujeres que tienen una respuesta mínima o son totalmente insensibles a otras terapias, la histerectomía podría ser la única opción viable. Las histerectomías vaginales o abdominales han sido realizadas sin riesgo en mujeres con trastornos de la coagulación después de una cobertura adecuada y apropiada con concentrados de factor. Es imperativo que antes de que a una mujer con menorragia se le ofrezca una histerectomía, primero se le realicen pruebas para detectar la presencia de un trastorno de la coagulación hereditario y se le ofrezca manejo médico conservador para tal trastorno. Debido a la frecuencia de la histerectomía como una opción para el manejo de la menorragia y a la frecuencia de EvW en mujeres con menorragia (13 a 20%), el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos ha hecho tal recomendación a sus miembros.

Laparoscopia

Para mujeres atribuladas por dolores pélvicos debidos a endometriosis (sangrado del tejido endometrial que crece fuera del útero), la extirpación del tejido migratorio utilizando la técnica laparoscópica puede ser útil. En este procedimiento, se hacen dos incisiones muy pequeñas en la pared abdominal. Un tubo iluminado guía al cirujano a través de una de las incisiones mientras el tejido se remueve a través de la segunda incisión. Para mujeres con trastornos de la coagulación hereditarios, algún tipo de pre-tratamiento, ya sea con desmopresina o con concentrados de factor de coagulación, será necesario antes de cualquier procedimiento invasor.

Dilatación y curetaje (D&C)

El procedimiento de D&C supone la apertura del cuello uterino y el raspado del endometrio o revestimiento del útero. El uso de la D&C con el propósito de disminuir la cantidad de sangrado puede no ser eficaz en mujeres con trastornos de la coagulación, ya que remueve cualquier tapón de plaquetas y coágulos de fibrina existentes en el útero. A menos que la D&C se realice con fines de diagnóstico, probablemente no será útil y podría ser perjudicial.

Ooforrectomía

La ooforrectomía o extirpación de los ovarios puede ser una opción para las mujeres con problemas de sangrado ovulatorio que no responden a una terapia hormonal o de otro tipo, o que tienen problemas con los efectos secundarios de la terapia. No obstante, este procedimiento no sólo dejará a la mujer estéril, sino que también inducirá la menopausia.

Es imperativo que las mujeres que están considerando cualquiera de estas opciones comprendan plenamente los riesgos, beneficios y alternativas antes de dar su consentimiento.

Conclusión

Espero que este artículo sea de utilidad para las mujeres y sus médicos, conforme buscan respuestas a algunos de los problemas a los que se enfrentan las mujeres con trastornos de la coagulación. También espero que este artículo suscite muchas preguntas para que la comunidad médica y científica trate de responderlas. Desde que este artículo se publicó por primera vez en 1996, se han realizado muchos estudios sobre el manejo de mujeres con trastornos de la coagulación, pero todavía quedan muchas preguntas sin responder. Ha llegado el momento de adjudicar los recursos necesarios para responder adecuadamente estas preguntas.

Sobre la autora

Renée Paper tiene enfermedad Von Willebrand, es enfermera certificada y directora ejecutiva de la Fundación de Hemofilia de Nevada (Estados Unidos).

Reconocimientos

Muchas gracias a Sally Cradder, EC, y a la doctora Indira Warriar, por editar este artículo.

Fuentes adicionales

1. "Females Bleed Too." *HANDI Quarterly* (Fall 1993).
2. "Symptomatic Carriers." *HANDI Quarterly* (Fall 1994).
3. Medical and Scientific Advisory Council "Recommendations Regarding Women With Bleeding Disorders." *Medical Advisory* #303 (1997), National Hemophilia Foundation.
4. Medical and Scientific Advisory Council "Treatment of von Willebrand disease." *Medical Advisory* #314 (1998). National Hemophilia Foundation.
5. Bottini, E., et al. "Prevention of Hemoperitoneum during Ovulation by Oral Contraceptives in Women with Type III von Willebrand disease and Afibrinogenemia. Case Reports." *Haematologica* 76 (1991): 431-33.
6. Brenner, PF, Ed., "Management of Bleeding Disorders in Women, The Role of the Obstetrician/Gynecologist." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. (1996): Suppl. 175(3) Part 2. 761-792.
7. Bunschoten, E. P., et al. "Bleeding Symptoms in Carriers of Hemophilia A and B." *Thrombosis and Hemostasis* (Germany) 59, no. 3 (1988): 349-352.
8. Caldwell, David, et. al. "Hereditary Coagulopathies in Pregnancy." *Clinical Obstetrics and Gynecology* 28, no. 1 (March 1985).
9. Conti, M., et al. "Pregnancy in Women with Different Types of von Willebrand disease." *Obstetrics and Gynecology* 68 (1986): 282.
10. Cohen, S., et al. "Epidural Analgesia for Labor and Delivery in a Patient with von Willebrand disease." *Regional Anesthesia* 14 (1989): 95-97.
11. Ewenstein, B. "von Willebrand's Disease." *Annual Reviews in Medicine* 48 (1997): 525-42
12. Gomez, A., Lucia, J.F., Perella, M, & Aguilar, C. (1998) Hemoperitoneum caused by haemorrhagic corpus luteum in a patient with type 3 von Willebrand's disease. *Hemophilia* 4, 60-62.
13. Kadir, R. A., Economides, D. L. Sabin, C. A., Owens, D. & Lee C. A., Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. (1998) *Lancet*, 351, 485-489.
14. Kadir, R.A., & Economides, D. L. (1997). Obstetric management of carriers of hemophilia. *Hemophilia* 3, 81-86.
15. Kadir, R.A., Economides D. L. Sabin C.A., Owens, D. & Lee C. A. (1998) Variation in coagulation factors during menstruation. *Hemophilia* 4, 290. (Abstract)
16. Kadir, R.A., Lee C. A. , Sabin C.A., Pollard, D. & Economides, D.L. (1998) Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Hemophilia* 4, 290. (Abstract)
17. Kasper C. K., (1996) Hereditary Plasma Clotting Disorders and their Management. *World Federation of Hemophilia Monograph Series*, 4.
18. Kouides, P "Females with von Willebrand disease: 72 years as the silent majority." *Haemophilia* 4 (1998): 665-676
19. Lee, C.A. "Women and von Willebrand disease." *Haemophilia* 5 (1999): Suppl. 2. 38-45
20. Mannucci, P. M., (1998). Treatment of von Willebrand disease. *Hemophilia* 4, 661-664.
21. Murray E. and Lilicrap, D. "von Willebrand disease: Pathogenesis, Classification, and Management." *Transfusion Medicine Reviews* Vol. X, no 2 (1996): 93-110
22. Ong, Y. L., Hull, D.R., Mayne, E. (1998). Menorrhagia in von Willebrand disease successfully treated with single daily dose tranexamic acid. *Hemophilia* 4, 63-65.
23. Paper, R., Baker J and Larson K. "Women Can Have Bleeding Disorders." Slide presentation. National Hemophilia Foundation. 1999.
24. Paper, R. & Baker, J. (1998). 25 million women worldwide have von Willebrand disease: How do we reach them? *Hemophilia* 4, 307. (Abstract)
25. Paper, R, and Kelley, L. " A Guide to Living With von Willebrand disease" Aventis Behring. 2002.
26. Robertson, L. E., et al. "Hereditary Factor VII Deficiency in Pregnancy: Peripartum Treatment with Factor VII Concentrate." *American Journal of Hematology* 40 (1992): 38-41.
27. Scott, J. P., and R. Montgomery. "Therapy of von Willebrand disease." *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 19, no. 1 (1993).
28. Von Willebrand Working Party of the United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organization (1997) Guidelines for the Management of von Willebrand disease. *Hemophilia* 3, supplement 2.
29. "Von Willebrand's Disease in Gynecologic Practice" *American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion* #263, December 2001.
30. Vosburgh, E. "Rational Intervention in von Willebrand disease." *Hospital Practice* (March 1993).