



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**MANEJO OBSTÉTRICO EN GESTANTES CON
TRASTORNOS RAROS DE LA COAGULACIÓN**

**OBSTETRIC MANAGEMENT IN PREGNANT WOMEN
WITH RARE BLEEDING DISORDERS**

AUTOR:

Sofía Campo Corzán

DIRECTOR/ES:

José Manuel Calvo Villas

Nuria Fernández Mosteirín

Facultad de Medicina

Curso 2024/2025

INDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
1. Los trastornos congénitos raros de la coagulación “RBDs”	6
2. Cambios hemostáticos durante el embarazo	7
3. Embarazo y RBDs	9
4. Atención obstétrica de las mujeres con RBDs	11
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
1. Tipo de estudio.....	15
2. Población de estudio	15
3. Variables	16
4. Análisis estadístico.....	18
5. Aspectos éticos.....	18
RESULTADOS	19
1. Características generales de las gestantes.....	20
2. Manejo obstétrico.....	23
3. Tratamiento hemostático periparto.....	25
DISCUSIÓN	29
Limitaciones y fortalezas.....	32
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34

ABREVIATURAS

AF: Antifibrinolítico

CCP: Concentrados de complejo protrombínico

CEICA: Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón

EN-RBD: Red Europea de Trastornos Hemorrágicos Raros

EVW: Enfermedad de von Willebrand (“Von Willebrand disease (VWD)” en inglés)

F: Factor de coagulación

Fbg: Fibrinógeno

FvW: Factor de von Willebrand

HPP: Hemorragia posparto

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet

ISTH-BAT: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia – Escala de valoración del sangrado

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1

PAI-2: Inhibidor del activador del plasminógeno 2

PFC: Plasma fresco congelado

RBDs: “Rare Bleeding Disorders”

rFVIIa: Factor VII activado recombinante

RIQ: Rango intercuartílico

SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

t-PA: Activador tisular del plasminógeno

TP: Tiempo de protrombina

TT: Tiempo de trombina

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado

Vit K dep: Factores vitamina K dependientes

WFH: Federación Mundial de Hemofilia

RESUMEN

Introducción: Los trastornos hemorrágicos congénitos poco frecuentes (RBD) son alteraciones de la coagulación con una prevalencia estimada de 1-2 casos por millón de habitantes. Su baja prevalencia y la escasa evidencia sobre el manejo obstétrico supone un reto sobre el abordaje clínico en mujeres gestantes con un RBD.

Objetivos: Describir las características clínicas, el manejo obstétrico (embarazo, parto y puerperio) y las complicaciones hemorrágicas en una cohorte de gestantes con RBD. Determinar la prevalencia por tipo de RBD y analizar la eficacia del manejo hemostático.

Pacientes y método: Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo de una cohorte de gestantes con RBD atendidas en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) (enero 2010 - diciembre 2024). Se utilizó software IBM® SPSS® Statistics (Versión 26.0.0.0) en el análisis descriptivo.

Resultados: Se incluyeron 29 gestantes (28 partos, 1 gestación ectópica). La distribución de las gestantes por tipo de RBD fue: deficiencia de FVII 17 (58,6%), déficit de FXI 9 (31%), déficit de FV 2 (6,9%) y déficit de FX 1 (3,4%). El perfil predominante era gestante con déficit leve de FVII diagnosticado incidentalmente (62,1%) con una media de edad de $33 \pm 6,6$ años. El 65,5% (n=19) tuvieron parto eutócico y el 89,7% (n=26) recibieron anestesia durante el parto. En relación al tratamiento hemostático, 51,7% (n=15) recibieron profilaxis hemostática (6 antifibrinolíticos, 6 plasma fresco congelado (PFC), 3 tratamiento específico con factor VII recombinante activado (rFVIIa) en gestantes con déficit FVII). A pesar del tratamiento hemostático, 17,2% (n=5) tuvieron una hemorragia postparto asociada en el 60% de las gestantes a una puntuación ≥ 3 en el score de riesgo hemorrágico ISTH-BAT.

Conclusiones: La deficiencia de factor VII fue el hallazgo más frecuente, mayoritariamente leve y diagnosticado de forma incidental. El score de riesgo hemorrágico ISTH-BAT ha demostrado valor predictivo para la hemorragia posparto. Las terapias hemostáticas inespecíficas (antifibrinolíticos y/o plasma fresco congelado) no evitaron completamente las complicaciones hemorrágicas periparto. Nuestro estudio destaca la importancia del manejo multidisciplinario e individualizado en mujeres con RBD graves. Son necesarios estudios prospectivos que aporten nuevas evidencias para mejorar el manejo obstétrico y hemostático de estas gestantes.

Palabras clave: Trastornos hemorrágicos raros (RBDs), tratamiento hemostático, manejo obstétrico.

ABSTRACT

Introduction: Rare congenital bleeding disorders (RBDs) are coagulation abnormalities with an estimated prevalence of 1-2 cases per million inhabitants. Their low prevalence and limited evidence regarding obstetric management present clinical challenges in pregnant women with RBDs.

Objectives: To describe clinical characteristics, obstetric management (pregnancy, delivery, and postpartum period), and hemorrhagic complications in a cohort of pregnant women with RBDs. To determine prevalence by RBD type and analyze the efficacy of hemostatic management.

Patients and method: Observational, descriptive, longitudinal, and retrospective study of a cohort of pregnant women with RBDs treated at Hospital Universitario Miguel Servet (January 2010 - December 2024). Descriptive analysis was performed using IBM® SPSS® Statistics (Version 26.0.0.0).

Results: The study included 29 pregnancies (28 deliveries, 1 ectopic pregnancy). Distribution by RBD type was: FVII deficiency (58.6%, n=17), FXI deficiency (31%, n=9), FV deficiency (6.9%, n=2), and FX deficiency (3.4%, n=1). The predominant profile was pregnant women with mild, incidentally diagnosed FVII deficiency (62.1%), mean age 33 ± 6.6 years. Spontaneous vaginal delivery occurred in 65.5% (n=19), and 89.7% (n=26) received anesthesia during delivery. Regarding hemostatic treatment: 51.7% (n=15) received prophylactic therapy (antifibrinolytics in 6, fresh frozen plasma (FFP) in 6, and specific treatment with activated recombinant factor VII (rFVIIa) in 3 women with FVII deficiency). Despite hemostatic treatment, 17.2% (n=5) experienced postpartum hemorrhage, with 60% of these cases associated with an ISTH-BAT bleeding risk score ≥ 3 .

Conclusions: Factor VII deficiency was the most frequent finding, predominantly mild and incidentally diagnosed. ISTH-BAT bleeding risk score demonstrated predictive value for postpartum hemorrhage. Non-specific hemostatic therapies (antifibrinolytics and/or fresh frozen plasma) did not completely prevent peripartum hemorrhagic complications. Our study highlights the importance of multidisciplinary and individualized management in women with severe RBDs. Prospective studies are needed to provide new evidence for improving obstetric and hemostatic management in these pregnant women.

Keywords: Rare bleeding disorders (RBDs), hemostatic treatment, obstetric management.

INTRODUCCIÓN

1. Los trastornos congénitos raros de la coagulación “RBDs”

Los trastornos hemorrágicos congénitos poco frecuentes o “*Rare Bleeding Disorders*” (RBDs, por sus siglas en inglés) son un grupo de patologías de la hemostasia con una amplia variedad de manifestaciones hemorrágicas. Representan entre el 3% y el 5% de todas las deficiencias hereditarias de la coagulación. Estos trastornos incluyen las deficiencias congénitas de fibrinógeno, factor (F) II, FV, FVII, FX, FXI, FXIII y los déficits combinados (FV + FVIII y el déficit de factores vitamina K dependientes).¹

Los RBDs tienen una prevalencia variable siendo los más frecuentes los déficits de FVII y de FXI, que representan aproximadamente el 40% y el 25% de los casos, respectivamente. La deficiencia menos frecuente es la de FII que supone un 1% del global.² La mayoría se heredan con un patrón autosómico recesivo, a excepción de algunos casos de disfibrinogenemia y de déficit de FXI, que se pueden heredar con un patrón autosómico dominante.^{1,3}

Debido a la baja prevalencia de los RBDs, la información sobre las características genéticas, clínicas y de laboratorio es limitada. Las manifestaciones hemorrágicas son variables incluso entre pacientes con el mismo tipo de deficiencia. Los pacientes homocigotos o dobles heterocigotos suelen presentar sintomatología hemorrágica mientras que los heterocigotos, generalmente asintomáticos, pueden tener un elevado riesgo de sangrado ante procedimientos invasivos o mínimos traumatismos.² El nivel hemostático de los factores de coagulación varía según el tipo de RBD. En general, la actividad del factor deficiente ayuda a predecir la frecuencia y la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas. Sin embargo, en personas con déficits de FV, FVII y FXI, la asociación entre el nivel de factor deficiente y el riesgo hemorrágico es muy débil.¹ Además, se ha documentado que, en pacientes con el mismo tipo de deficiencia de factor, la sintomatología hemorrágica puede ser muy variable.^{1,3}

El diagnóstico se sospecha ante una historia personal o familiar de diátesis hemorrágica y se complementa con el estudio de laboratorio de hemostasia. Un tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) prolongado con un tiempo de protrombina normal (TP) sugiere una deficiencia de FXI (excluidas los déficits de FVIII, FIX y FXII). Un TP alargado alerta de una deficiencia del FVII, mientras que la prolongación de ambas pruebas de coagulación (TTPa y TP) sugiere una deficiencia de FX, FV, FII y fibrinógeno o un déficit combinado de FV y FVIII. En el déficit del fibrinógeno el tiempo

de trombina (TT) también estará alargado.⁴

Las mutaciones genéticas más relacionadas con los RBDs son las mutaciones sin sentido que constituyen del 50% al 80% de las mutaciones identificadas. Del 20% al 30% son deleciones / inserciones relacionadas con los genes del fibrinógeno, FV y FXIII y <15% de mutaciones se asocian al resto de deficiencia de factores de coagulación.⁴

Actualmente están disponibles concentrados de factor específicos para la mayoría de los pacientes con RBDs. Si no se encuentran disponibles estos concentrados específicos de factor, el plasma fresco congelado (PFC) y/o los concentrados de complejo protrombínico (CCP) se pueden usar para sustituir el concentrado específico de factor. Otros agentes hemostáticos incluyen los fármacos antifibrinolíticos, la desmopresina, el FVII activado recombinante (rFVIIa) (mediante solicitud de uso compasivo), compuestos con estrógenos-progesterona e incluso la transfusión de plaquetas. Los antecedentes hemorrágicos personales y familiares son una referencia fundamental para la planificación del tratamiento. Las recomendaciones de tratamiento hemostático en estas personas se hacen en función del nivel hemostático mínimo que deseamos obtener y de la semivida plasmática de cada factor. Este nivel del factor deficiente debe mantenerse hasta controlar el episodio de sangrado durante 2 o 3 días en las cirugías menores y hasta la cicatrización de la herida en cirugía mayor.⁴

2. Cambios hemostáticos durante el embarazo

El término hemostasia se refiere al equilibrio dinámico entre los procesos de la hemostasia y la trombosis. Durante el embarazo este equilibrio se altera como mecanismo de protección de la gestante y como preparación para el parto. Este cambio en los parámetros hemostáticos se debe a un incremento en los factores de la coagulación, una reducción de la fibrinólisis, una disminución de los anticoagulantes naturales y un aumento de la reactividad plaquetaria.^{5,6} En la tabla 1 se exponen los cambios fisiológicos de la hemostasia durante la gestación.

Tabla 1. Cambios fisiológicos de la hemostasia durante la gestación*

Parámetro hemostático	Cambio durante la gestación	Normalización
Fibrinógeno, FII, FVII, FVIII, FvW, FX, FXII	Incremento (incremento inicial FII y normalización posterior)	6-8 semanas postparto FvW 4 semanas postparto
FXI, FXIII	Reducción del 40-50% (incremento inicial FXIII)	6-8 semanas postparto
Proteína S	Reducción (total, libre y actividad)	6-8 semanas postparto
Fibrinólisis	Reducción actividad: - Aumento PAI-1 (placenta y decidua) - Aumento PAI-2 - Reducción t-PA	1-72 h postparto
Plaquetas	Reducción del 20% (normalmente >100.000/ μ L)	3-4 semanas postparto
Dímero D	Incremento del 400%	6-8 semanas postparto
Proteína C, antitrombina y FV y FIX	Sin cambios	

*FvW: factor von Willebrand. PAI: inhibidor del activador del plasminógeno. t-PA: activador tisular del plasminógeno. *Adaptada de Thornton P et al. y O'Riordan MN et al.^{5,6}*

En la mujer gestante se observa un aumento en la concentración de la mayoría de los factores de coagulación, incluyendo el fibrinógeno, FVII, FVIII, FX, FXII y el factor de von Willebrand (FvW), especialmente durante el tercer trimestre. En este sentido, destaca el aumento de los niveles de FVIII y FvW mientras que los niveles del resto de factores de coagulación como el FII, FV, FIX y FXI no presentan cambios o sólo aumentan levemente mientras que los niveles de FXIII disminuyen. Asimismo, durante la gestación se reduce la concentración de anticoagulantes naturales como la trombomodulina, la proteína C y la proteína S. Todas estas alteraciones junto con los aumentos de los complejos trombina-antitrombina y los fragmentos 1+2 de protrombina favorecen el estado procoagulante propio de la gestación.^{7,8}

Estas alteraciones de la hemostasia no son exclusivas de las mujeres sin patología hemorrágica, sino que también se observan en mujeres gestantes con trastornos hemorrágicos hereditarios. En mujeres embarazadas con enfermedad de von Willebrand (EVW) o en portadoras de hemofilia, estas alteraciones consiguen una normalización de los valores hemostáticos. Sin embargo, hay pocos datos sobre las alteraciones hemostáticas en gestantes con RBDs. En términos generales, se puede afirmar que el defecto hemostático persiste durante todo el embarazo, especialmente en los casos de mujeres con deficiencias de factores de coagulación graves.⁹

Otros elementos del proceso hemostático también experimentan cambios durante el embarazo. La agregación plaquetaria aumenta, a pesar de que hay una ligera disminución fisiológica en el recuento de plaquetas durante el tercer trimestre. Por

último, la fibrinólisis se reduce debido a un aumento de los inhibidores del activador del plasminógeno 1 y 2 (PAI-1 y PAI-2), aunque este efecto se acompaña de una elevación del dímero D hasta el tercer trimestre, lo que limita la utilidad clínica de este parámetro durante este periodo.⁸

Las modificaciones procoagulantes alcanzan su máxima actividad durante la fase expulsiva del parto y el alumbramiento y el riesgo de hemorragia materna aumenta significativamente si estos mecanismos hemostáticos no son eficaces. Tras el parto, los niveles de los factores de coagulación regresan a sus niveles basales en un periodo de 6 a 8 semanas, lo que sitúa a las mujeres con trastornos de la coagulación en un mayor riesgo de hemorragia posparto (HPP) que la población obstétrica general.⁵

En resumen, durante el embarazo se producen una serie de cambios en la hemostasia con dos objetivos principales: mantener la función placentaria y evitar un sangrado excesivo en el momento del parto.¹⁰ Estos cambios tienen como resultado un estado de hipercoagulabilidad que aumenta el riesgo en la mujer de sufrir episodios tromboembólicos durante el embarazo y el puerperio.⁵

3. Embarazo y RBDs

El manejo obstétrico de las embarazadas diagnosticadas de un RBD representa un reto hemostático significativo que requiere un enfoque personalizado. En la atención obstétrica se debe tener en cuenta los cambios fisiológicos propios de la gestación, también el perfil clínico hemorrágico y obstétrico de la mujer.^{5,7} Entre las personas afectadas por un RBD, las mujeres embarazadas constituyen un grupo especialmente vulnerable ya que el embarazo, el parto y el puerperio son etapas fisiológicamente proclives al sangrado.^{1,3}

Las mujeres con trastornos hemorrágicos tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas durante la gestación, el parto y el puerperio. Este mayor riesgo hemorrágico hace necesario un control más exhaustivo de la mujer durante todo el embarazo para planificar la estrategia hemostática menos traumática periparto y el manejo más seguro y eficaz durante el postparto.^{9,11} Entre las complicaciones hemorrágicas más comunes se encuentran la hemorragia gestacional precoz con pérdida fetal y la hemorragia previa al parto, definida como el sangrado vaginal después de la semana 20 hasta el parto. Estas complicaciones están relacionadas con trastornos de la coagulación, especialmente con el déficit de FXIII y de fibrinógeno.⁷

Sin embargo, la complicación hemorrágica más grave es la hemorragia posparto, que es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna en el mundo. La HPP se clasifica en dos tipos según el momento de su aparición: la HPP primaria, que ocurre en las primeras 24 horas posparto, con un sangrado estimado superior a 500 ml y la HPP secundaria, que se produce entre las 24 horas y las 6 semanas posteriores al parto.⁷ En estas mujeres con un RBD, el riesgo de hemorragia posparto y de pérdidas fetales espontáneas puede aumentar hasta un 20%.^{1,3} Por esto, el tratamiento de una HPP de las mujeres portadoras de un RBD representa un desafío en la atención obstétrica.¹²

Para reducir el riesgo de HPP se han establecido tres estrategias principales:

1. Profilaxis hemostática. Este enfoque busca corregir, en la medida de lo posible, el defecto de coagulación durante el parto y el posparto inmediato (3-4 días en partos vaginales y 5-7 días en cesáreas). Sin embargo, esta medida no cubre el riesgo de HPP secundaria, por lo que es primordial la vigilancia y la profilaxis hemostática durante varias semanas en mujeres con deficiencias graves de factores de coagulación.^{7,9}

2. Prevención de la atonía uterina. En mujeres con trastornos de la coagulación se recomienda un manejo activo durante la tercera etapa del parto con la administración profiláctica de uterotónicos como la oxitocina para aumentar la contractilidad uterina y una tracción controlada del cordón umbilical.^{7,9}

3. Minimización del traumatismo genital y perineal. Es fundamental manejar el parto con el menor traumatismo posible en mujeres con trastornos hemorrágicos. Esta técnica obstétrica reduce el riesgo de hemorragia y de hematomas perineales.⁹

En estas gestantes se deben individualizar otros aspectos del embarazo y del parto, como el manejo de los procedimientos invasivos (biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis, etc.), la elección del tipo de anestesia y la preparación para una posible cesárea.¹³

El diagnóstico de una coagulopatía congénita influye en la elección del tipo de finalización de la gestación y en la técnica anestésica más adecuada, pero no hay recomendaciones específicas para la elección de la vía del parto. La decisión de la vía de parto debe ser individualizada, valorando los factores obstétricos y hemostáticos maternos, el riesgo hemorrágico fetal y las preferencias de la madre.^{14,15}

En general, un trastorno de coagulación no contraindica el parto vaginal con anestesia neuroaxial, ya que el riesgo de HPP es menor en comparación con la cesárea

electiva o de urgencia. Respecto a la anestesia, las técnicas de bloqueo regional pueden aplicarse de forma segura en mujeres con coagulopatía bien controlada. Finalmente, es importante considerar el riesgo de sangrado fetal, por lo que se deben evitar partos instrumentales con fórceps o ventosas, así como técnicas invasivas de monitorización fetal intraparto. ^{7,9,16}

En la actualidad, hay escasa evidencia científica disponible sobre la atención obstétrica en gestantes con un RBD, a diferencia de otras coagulopatías hemorrágicas congénitas más comunes como la hemofilia o la EvW. La falta de estudios científicos en este tema se debe, en primer lugar, a la rareza de estas enfermedades y, en segundo lugar, a las preocupaciones éticas relacionadas con la investigación en etapas críticas, como el embarazo y el parto, tanto para las mujeres como para el personal médico. ¹²

4. Atención obstétrica de las mujeres con RBDs

Las mujeres afectadas por coagulopatías congénitas que planifiquen un embarazo deben recibir asesoramiento preconcepcional y una atención médica por un equipo multidisciplinar por obstetras, anestesiólogos, neonatólogos y hematólogos. ^{14,17}

Al igual que en el resto de las coagulopatías congénitas, se recomienda consejo genético, tratamiento por un equipo multidisciplinar y un plan de parto para la madre y el feto potencialmente afecto. Pese a que muchos factores de coagulación aumentan durante la gestación, es muy raro que las gestantes con un déficit grave alcancen niveles hemostáticos. El manejo del embarazo y el parto debe realizarse en función de los niveles del factor de coagulación deficiente y los antecedentes hemorrágicos. Como recomendaciones generales se debe evitar la anestesia neuroaxial y los fármacos que interfieran con la función plaquetaria. Si hay indicación de tromboprolifaxis farmacológica se valorará en cada caso la pauta más adecuada en función del riesgo hemorrágico y trombótico de la mujer. La tabla 2 recoge un resumen de las recomendaciones de tratamiento hemostático en mujeres con un RBD durante el embarazo y parto. ^{18,19}

El presente trabajo de fin de grado (TFG) se centrará en caracterizar el perfil obstétrico de las gestantes diagnosticadas de un RBD y describir el abordaje terapéutico obstétrico y hemostático durante el embarazo, el parto y el puerperio.

Tabla 2. Recomendaciones del tratamiento durante el embarazo y parto en mujeres con RBD

Factor deficitario	
FI	Anteparto: si niveles de Fbg < 0,5 g/L, profilaxis con Fbg 50-100 mg/kg dos veces por semana ajustando la dosis para mantener niveles de Fbg > 1 g/L. Parto: valorar dosis adicionales de Fbg durante el parto y puerperio para asegurar niveles de Fbg > 1,5 g/L durante al menos 3 días.
FII	Anteparto: gestante en profilaxis continuar durante el embarazo Parto en gestante con niveles de FII < 0,2 UI/mL: • CCP: 20-40 UI/kg para mantener niveles de FII 0,2-0,4 UI/mL, seguido de • CCP: 10-20 UI/kg/48 h para mantener actividad FII > 0,2 UI/mL al menos 3 días
FV	Gestante con niveles de FV < 0,2 UI/mL para parto, cesárea o episodios hemorrágicos: • PFC: 15-25 mL/kg para conseguir niveles de FV 0,2-0,4 UI/mL, seguido de • PFC: 10 mL/kg/12 h para mantener niveles FV 0,2 UI/mL al menos tres días • Si sangrado grave o en parto por cesárea considerar transfusión de plaquetas.
FVII	Gestante con niveles de FVII < 0,2 UI/mL para parto por cesárea o en mujeres con antecedentes de sangrado considerar: • FVIIar 15-30 µg/kg cada 4-6 horas durante al menos 3 días. En el resto de las gestantes solo se tratarán los episodios hemorrágicos
FX	Gestante con niveles de FX < 0,3 UI/mL y con antecedentes de sangrado para el parto y siempre en cesárea: • CCP 20-40 UI/kg (o concentrado de factor X si está disponible) para conseguir niveles de FX > 0,4 UI/mL, seguido de • CCP 10-20 UI/kg/24 horas para mantener niveles de FX > 0,3 UI/mL al menos 3 días
FXI	Mujeres con niveles de factor XI < 0,15 UI/mL en el tercer trimestre de la gestación considerar: • Concentrado FXI 10-15 UI/kg sin asociar ácido tranexámico o • PFC 15-25 mL/kg + ácido tranexámico durante el parto o antes de la cesárea Mujeres con niveles de factor XI 0,1-0,7 UI/mL en el tercer trimestre: • Con antecedentes de sangrado considerar: tratamiento con ácido tranexámico durante al menos 3 días • Sin historia de sangrado tratar solo si sangrado patológico
FXIII	Anteparto: durante el embarazo disminuir el intervalo de dosis del tratamiento profiláctico de 28 días a 14-21 días para mantener niveles de FXIII > 0,2 UI/mL Parto: valorar la administración de una dosis adicional de concentrado de FXIII 10-40 UI/kg una vez establecido el parto o antes de la cesárea dependiendo del tiempo transcurrido desde la última dosis de profilaxis.
Déficit combinado de FV y FVIII	Gestantes con niveles de FV < 0,2 UI/mL valorar PFC 15-25 mL/kg una vez establecido el parto o antes de la cesárea para conseguir niveles de FV 0,2-0,4 UI/mL seguido de PFC 10 mL/kg/12 h para mantener niveles de FV > 0,2 UI/mL durante al menos tres días. Considerar FVIII si niveles de FVIII < 0,5 UI/mL en el 3er trimestre.
Déficit de factores Vit K dep	Gestantes en las que la actividad de alguno de los factores sea < 0,2 UI/mL en el tercer trimestre CCP 20-30 UI/kg durante el parto o antes de la cesárea y continuar al menos 3 días.

Fbg: fibrinógeno; CCP: concentrado de complejo protrombínico; PFC: plasma fresco congelado; FVIIar: factor VII activado recombinante; Vit K dep: factores vitamina K dependientes.

JUSTIFICACIÓN

Los RBDs, como las deficiencias de factores de coagulación (F) I, II, V, VII, X, XI, XIII o deficiencias combinadas), representan un desafío clínico significativo durante la gestación y el parto debido a su baja prevalencia, el diagnóstico complejo y la atención especializada. A diferencia de la hemofilia o de la EVW, para las mujeres con un RBD hay muy pocas guías clínicas específicas que aborden el manejo gestacional y la atención perinatal del neonato. Las gestantes con un RBD presentan un mayor riesgo de hemorragia posparto, abortos recurrentes, desprendimiento de placenta y hematomas retroplacentarios. Además, el neonato hijo de una mujer con un RBD tiene un mayor riesgo hemorrágico durante el parto. Aunque son enfermedades poco frecuentes, la morbimortalidad a la que se asocian es prevenible con un enfoque multidisciplinario por los servicios de hematología, obstetricia y anestesia, entre otros y el tratamiento de estas embarazadas incluye productos hemostáticos específicos como concentrados de factor específico, o terapias menos específicas como los concentrados de complejo protrombínico, el plasma fresco congelado y otros fármacos hemostáticos.

En la actualidad, hay una necesidad crítica de comprender mejor el espectro clínico de los RBDs para mejorar el diagnóstico precoz, guiar el tratamiento adecuado y optimizar los resultados de la profilaxis hemostática en las mujeres embarazadas.

Este TFG pretende aportar datos epidemiológicos, valorar los perfiles hemorrágicos de las gestantes diagnosticadas de un RBD y, por otro lado, evaluar las medidas hemostáticas profilácticas y terapéuticas aplicadas durante el embarazo, el parto y el puerperio. Los resultados obtenidos pueden arrojar nueva evidencia sobre la atención obstétrica y hemostática en gestantes afectas de un RBD que permita mejorar la atención médica de estas mujeres durante la gestación, el parto y el puerperio.

OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Describir la prevalencia y la distribución de los diferentes RBDs en las gestantes de nuestro entorno.
- Caracterizar las complicaciones hemorrágicas en gestantes con un RBD durante la gestación, el parto y el puerperio.

Objetivos secundarios:

- Describir el tipo de profilaxis y el tratamiento hemostático en mujeres diagnosticadas de un “RBD” durante el seguimiento obstétrico.
- Evaluar la eficacia de la profilaxis/tratamiento hemostático en gestantes diagnosticadas de un “RBD”.
- Evaluar la seguridad de la profilaxis/tratamiento hemostático en gestantes diagnosticadas de una “RBD” durante la gestación, el parto y el puerperio.
- Evaluar las complicaciones hemorrágicas en el feto y en el neonato de madres diagnosticadas de una “RBD”.
- Describir los resultados clínicos en las gestantes con un “RBD” de una atención obstétrica y médica multidisciplinaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Se ha diseñado un estudio observacional, descriptivo, de carácter longitudinal y retrospectivo.

2. Población de estudio

La población de estudio son mujeres embarazadas adultas (> 18 años) con el diagnóstico de un RBD atendidas en el Hospital Universitario Miguel Servet, Centro de Referencia de Coagulopatías Congénitas de Aragón, entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2024.

Este diseño del estudio permitió un examen exhaustivo de los datos de una variedad de registros de mujeres dentro de un período de tiempo definido, lo que ofrece información sobre las características clínicas de la cohorte de mujeres y los resultados del tratamiento administrado.

A continuación, se describen los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Mujeres gestantes adultas (> 18 años) diagnosticadas de un RBD (deficiencias de factor I, II, V, VII, X, XI, XIII y deficiencias combinadas de FVIII y FV y de todos los factores de coagulación vitamina K dependientes) confirmadas por laboratorio (niveles de actividad del factor de coagulación por debajo del rango de normalidad) y atendidas durante el periodo de la gestación, el parto y el puerperio en el HUMS.
- Registros clínicos completos que incluyan los datos hematológicos, obstétricos y neonatales.

Criterios de exclusión:

- Mujeres gestantes con trastornos hemorrágicos adquiridos o alteraciones aisladas de la funcionalidad plaquetaria.
- Mujeres gestantes con otros trastornos hemorrágicos congénitos diferentes de los RBDs, como portadoras de hemofilia A o B o EVW.
- Mujeres sin capacidad de dar su consentimiento para la participación en el

estudio.

- Mujeres diagnosticadas de un RBD sin datos suficientes del seguimiento y/o con datos clínicos incompletos en las historias clínicas.

El estudio reclutó participantes con deficiencias congénitas de factores de coagulación según los criterios expuestos. La elegibilidad de inclusión se determinó constatando unos niveles de actividad del factor de coagulación por debajo del rango normal, con diagnósticos respaldados por indicadores como la tendencia hemorrágica documentada, evaluación de los antecedentes hemorrágicos familiares o hallazgos de laboratorio anormales durante las pruebas de hemostasia de rutina. Para mantener el enfoque del estudio en los RBDs se aplicaron rigurosamente los criterios de exclusión, de los individuos con trastornos de la función plaquetaria o anomalías adquiridas de la coagulación.

Fuentes de datos:

1. Registros médicos electrónicos: Historia clínica obstétrica y hematológica procedente de la Historia Clínica Electrónica del HUMS.
2. Sistema Informático de Laboratorio Modulab®: Resultados de las pruebas específicas de laboratorio (hemograma, estudio de hemostasia: hemostasia normal, actividad de factores de coagulación, ...)

3. Variables

Los resultados de las variables se recogieron por médicos hematólogos experimentados para minimizar sesgos y se incluyeron en una base de datos Excell® anonimizada que incluyó los siguientes parámetros:

- Variables MATERNAS:
 - Variables demográficas: nacionalidad, edad actual, edad al diagnóstico y motivo del diagnóstico.
 - Variables clínicas: antecedentes personales y familiares de coagulopatías, tipo de RBD, gravedad del RBD según la actividad del factor de coagulación deficiente, puntuación según el sistema de predicción del riesgo hemorrágico ISTH-BAT.
 - Variables analíticas: nivel plasmático habitual del factor deficiente y nivel

del factor de coagulación deficiente durante el tercer trimestre de gestación y durante los periodos previos y posteriores al parto. Estudios genéticos de la deficiencia del factor.

- Variables OBSTÉTRICAS:
 - Edad gestacional al parto, tipo de parto (vaginal, cesárea, instrumentado, otros), tipo de anestesia durante el parto. Antecedentes de abortos en las mujeres.
 - Variables relacionadas con el tratamiento hemostático: necesidad de manejo hemostático durante el periodo obstétrico, tipo de tratamiento hemostático (adyuvante o de reemplazo), necesidad de profilaxis hemostática y tipo de profilaxis.
 - Variables de seguridad: reacciones/eventos adversos asociados al RBD o a la terapia hemostática administrada durante el parto.

- Variables de RESULTADO:
 - Complicaciones hemorrágicas en la madre durante el embarazo, el parto y/o el puerperio. Mortalidad materna durante la atención obstétrica y causas.

- Variables NEONATALES:
 - Test Apgar (minuto 1 y minuto 5). Complicaciones hemorrágicas. Mortalidad fetal/recién nacido perinatal y causas.

Los episodios hemorrágicos se clasificaron en mayores y menores sobre la base de definiciones estandarizadas. Los episodios hemorrágicos mayores se definieron como: sangrado intracraneal, intraocular o retroperitoneal, pérdida manifiesta de sangre asociado con una disminución de la hemoglobina mayor de 3 g/dL, cualquier disminución de la hemoglobina superior a 4 g/dL o una hemorragia que requiera transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Por el contrario, la hemorragia leve no cumple con los criterios para sangrado mayor e incluye hemorragias cutáneas menores o hemorragia de la mucosa que no dan lugar a una pérdida significativa de sangre ni requieren transfusión.²⁰

Los datos incluidos en este TFG se recogieron de los registros clínicos de las mujeres, lo que garantiza que toda la información relevante, como el historial médico, la actividad de los factores de coagulación, las manifestaciones clínicas, y los tratamientos

obstétricos y hemostáticos se hayan recogido de manera integral. Este enfoque exhaustivo garantiza que el estudio refleje la realidad clínica de nuestra cohorte de gestantes y proporcione un conjunto de datos sólido para el análisis.

4. Análisis estadístico

Los datos de las variables se han recogido en una base de datos Microsoft® Excel® 365. El análisis descriptivo se realizó con el software IBM® SPSS® Statistics (Versión 26.0.0.0).

Las variables cualitativas se han categorizado como frecuencias absolutas y porcentajes. Mientras que las variables cuantitativas se han expresado según la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, cuando la variable seguía una distribución normal se presenta como media \pm desviación estándar, pero en los casos de no seguir una distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartílico (RIQ)).

5. Aspectos éticos

Los datos se han recogido pseudoanonimizados y se han analizado de forma anónima (sin nombres o identificadores). El estudio que sirve de base a este TFG se ha iniciado tras obtener la aprobación y el dictamen favorable por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA), con fecha 15/01/2025, lo que garantiza que el estudio se realiza conforme a los requisitos éticos solicitados para llevar a cabo este TFG.

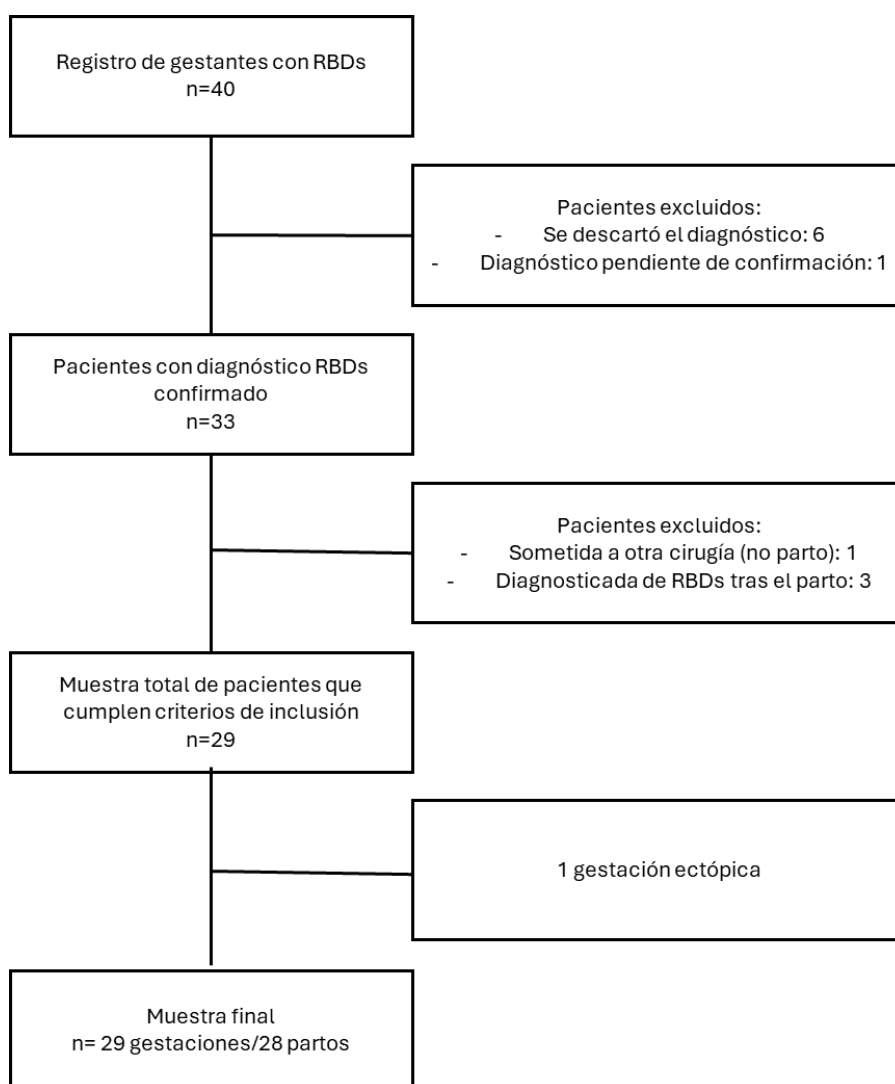
El desarrollo del estudio cumple los principios éticos descritos en la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki para estudios con seres humanos. Esto garantiza que la investigación se llevara a cabo con los más altos estándares éticos, protegiendo la confidencialidad de las gestantes y promoviendo el consentimiento informado, garantizando al mismo tiempo que el bienestar de la persona siguió siendo primordial durante todo el proceso de estudio.

RESULTADOS

Se identificaron inicialmente 40 gestantes diagnosticadas de un RBD (excluyendo las portadoras de hemofilia A y B y las mujeres diagnosticadas de una EVW) entre enero de 2010 y diciembre de 2024 en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza que funciona como Centro de Referencia de Coagulopatías Congénitas de Aragón. Se excluyeron 11 mujeres (27,5%) al no cumplir todos los criterios de inclusión. De estos, tres gestantes (27,3%) se excluyeron del estudio porque el diagnóstico del RBD fue posterior al parto y por lo tanto no recibieron una atención obstétrica y hematológica similar a las pacientes con un RBD durante la gestación y el periodo periparto. En seis (54,5%) mujeres que previamente habían tenido alguna vez valores plasmáticos descendidos de algún factor de coagulación se descartó la presencia de un RBD tras confirmar niveles normales de factor en estudios de hemostasia de confirmación repetidos.

Una gestante (9,1%) se excluyó de nuestro estudio al estar el diagnóstico de RBD pendiente de confirmación durante el periodo de estudio y en otro caso se excluyó a otra paciente (9,1%) porque se procedió a una cirugía diferente al parto. La exclusión de las 3 embarazadas que no siguieron una atención y un seguimiento de la hemostasia periparto asegura que se incluyan en el análisis de los resultados únicamente gestantes con seguimiento hemostático durante la gestación y el parto. La figura 1 muestra el diagrama de flujo de selección de la cohorte de gestantes para el estudio.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de la cohorte de estudio.



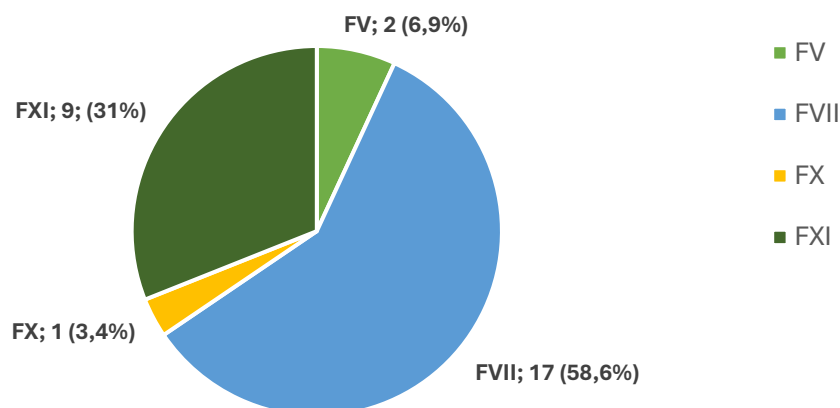
Finalmente, la muestra analizada en este TFG incluye 29 mujeres gestantes / 28 partos (72,5% de las incluidas inicialmente) con un RBD confirmado que cumplen los criterios de inclusión del estudio.

1. Características generales de las gestantes

La edad media al diagnóstico de la cohorte de 29 gestantes analizadas fue $33 \pm 6,6$ años (rango: 16-45 años). 25 mujeres (86,2%) eran de origen español y los 4 restantes (13,8%) procedían de fuera de España distribuidas en 1 gestante procedente de Argelia, 1 de Ecuador, 1 de Marruecos y 1 de Nicaragua.

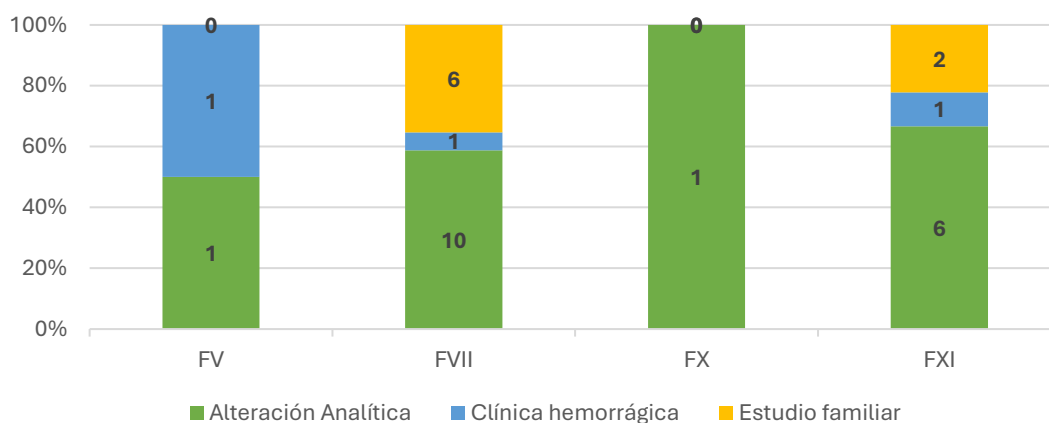
La distribución de las mujeres según el tipo de RBD se muestra en la Figura 2. La cohorte más representada fue el déficit de FVII en 17 gestantes (58,6%), seguido de 9 gestantes con deficiencia de FXI (31%), 2 con déficit de FV (6,9%) y 1 gestante con deficiencia de FX (3,4%). No se identificó ninguna gestante con alguno de estos tipos de RBDs: deficiencia de fibrinógeno, FII, FXIII, déficits combinados (FV+FXIII) o déficit de factores vitamina K-dependientes.

Figura 2. Distribución de las mujeres según el tipo de RBD



El motivo de diagnóstico más frecuente del RBD fue por hallazgo incidental de alguno de los tiempos de coagulación en un estudio de hemostasia solicitado en una mujer sin hemorragia al momento del análisis (n=18, 62,1%), también se diagnosticaron tras un estudio familiar al detectar un familiar afecto por un RBD (n=8, 27,6%) y también se diagnosticó el RBD tras un estudio solicitado por antecedentes personales de menorragia (n=3,10,3%). En la Figura 3 se muestran los principales motivos de diagnóstico del RBD distribuidos según el factor de coagulación deficitario.

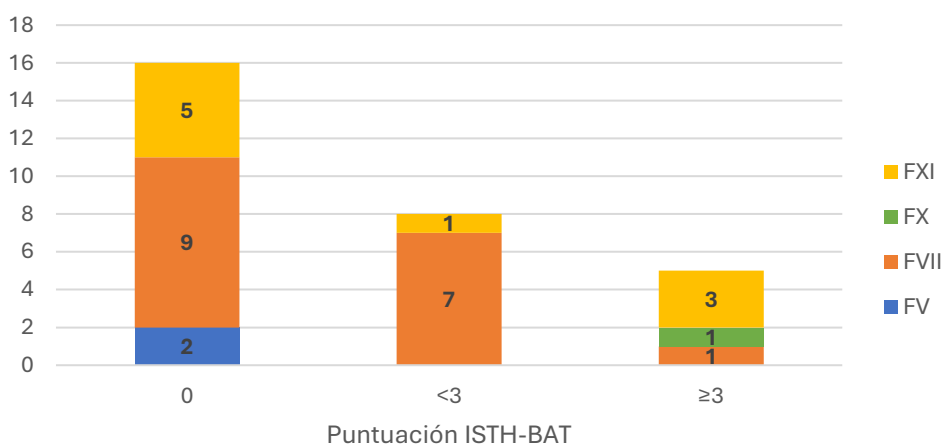
Figura 3. Motivos de diagnóstico del RBD



Sólo se solicitó estudio genético de la alteración molecular del factor deficiente en 3 mujeres (10,3%). En dos casos se diagnosticaron por un estudio familiar, en una mujer con un déficit leve de FXI (variante p.C56R en gen F11) (padre y 2 hermanos afectados) y en el otro caso con un déficit de FVII (mutación en gen F7) con herencia autosómica recesiva (ambos progenitores afectados). El tercer caso fue una mujer con un déficit de FVII (variante heterocigota en F7 probablemente patogénica) sin antecedentes familiares y que se estudió por un alargamiento de los tiempos de coagulación en un estudio de hemostasia de rutina.

Trece embarazadas (44,8%) tenían antecedentes personales de hemorragia catalogados mediante el sistema de clasificación ISTH-BAT: 8 gestantes (27,6%) con bajo riesgo hemorrágico (0-2 puntos) y 5 mujeres (17,2%) de alto riesgo hemorrágico (≥ 3 puntos). Las mujeres sin antecedentes de sangrados previos tuvieron una puntuación de 0 puntos (n=16, 55,2%). En la figura 4 se muestra la puntuación de las participantes según el score ISTH-BAT distribuidas por el tipo de RBD.

Figura 4. Puntuaciones del score ISTH-BAT de las participantes según el tipo de déficit de factor de coagulación



La mayoría de las mujeres (n=24, 82,8%) presentaban el diagnóstico de un RBD leve, que incluyen 16 gestantes (94,1%, n=16/17) con una deficiencia de FVII del total de 17 mujeres con deficiencia de FVII.

En la tabla 3 se recogen las principales características clínicas de la cohorte de mujeres distribuidas según el tipo de RBD.

Tabla 3. Características clínicas según RBD

	TOTAL	FVII	FXI	FV	FX
Número (n)	29	17	9	2	1
Antecedentes familiares hemorragia, n (%)	8 (27,6%)	5 (29,4%)	3 (33,3%)	-	-
Antecedentes personales hemorragia, n (%)	13 (44,8%)	8 (47,1%)	4 (44,4%)	-	1 (100%)
Puntuación ISTH-BAT, n (%)					
- 0	16 (55,2%)	9 (52,9%)	5 (55,6%)	2 (100%)	-
- <3	8 (27,6%)	7 (41,2%)	1 (11,1%)	-	-
- ≥3	5 (17,2%)	1 (5,9%)	3 (33,3%)	-	1 (100%)
Nivel factor al diagnóstico					
- Mediana (RIQ)	38,1 (30,5-42,3)	38,1 (32,4-40,8)	30 (3,1-43,5)	-	-
Gravedad, n (%)					
- Leve	24 (82,8%)	16 (94,1%)	5 (55,6%)	2 (100%)	1 (100%)
- Moderado	5 (17,2%)	1 (5,9%)	4 (44,4%)	-	-
- Grave	-	-	-	-	-

*Los grupos con <5 individuos no se realiza estadística descriptiva (FV, FX)

2. Manejo obstétrico

Una embarazada tuvo una gestación ectópica resuelta sin parto con la administración de metotrexato y se excluyó del análisis final del estudio. Finalmente, la cohorte de 29 gestantes incluyó 28 partos. Todos los partos tuvieron como resultado un recién nacido vivo.

La tabla 4 presenta los antecedentes obstétricos y abortos previos y las características obstétricas durante el parto. Seis mujeres (20,7%) habían sufrido al menos un aborto previo a la gestación actual. La media de tiempo gestacional fue 39,4 semanas ($\pm 1,3$). El 93,1% de los partos (n=27) fueron a término comprendidos entre la semana 38 y la semana 42. Mientras que hay un caso de parto pretérmino en la semana 36 identificado como valor atípico.

La tabla 4 recoge el nivel del factor deficiente preparto en la cohorte general y según el tipo de RBD.

Tabla 4. Características obstétricas según RBD.

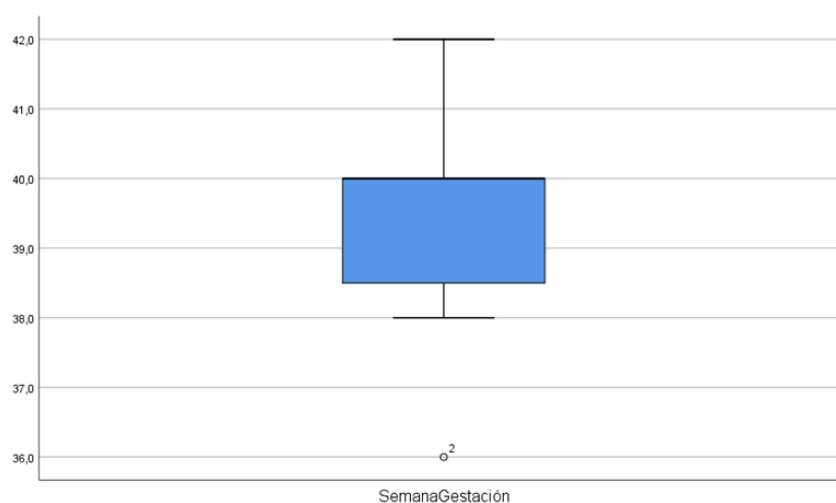
	TOTAL	FVII	FXI	FV	FX
Número (n)	28	17	8	2	1
Semana de gestación					
- Media (DE)	39,4 (±1,3)	39,3 (±1,4)	39,6 (±1,1)	-	-
Tipo de parto					
- Eutócico n (%)	19 (67,8%)	14 (82,4%)	4 (50%)	-	1 (100%)
- Cesárea n (%)	7 (25%)	2 (11,8%)	4 (50%)	1 (50%)	-
- Instrumentado n (%)	2 (7,2%)	1 (5,9%)	-	1 (50%)	-
Anestesia					
- Si, n (%)	26 (92,9%)	16 (94,1%)	7 (87,5%)	2 (100%)	1 (100%)
- No, n (%)	2 (7,1%)	1 (5,9%)	1 (12,5%)	-	-
Nivel factor preparto					
- Mediana (RIQ)	46,2 (30-61,6)	60,8 (45-69)	42,7 (3,1-46)	-	-
Antecedentes de abortos, n (%)	6 (21,4%)	2 (11,8%)	3 (37,5%)	1 (50%)	-
APGAR					
- Minuto 1, Mediana (RIQ)	9 (9-9)	9 (9-9)	9 (8,25-9)	-	-
- Minuto 5, Mediana (RIQ)	10 (10-10)	10 (10-10)	10 (10-10)	-	-

* Los grupos con < 5 individuos no se realiza estadística descriptiva (FV, FX)

** En el grupo con déficit de FVII, 2 casos se excluyeron del análisis de niveles preparto por falta de registro.

La figura 5 muestra las semanas de gestación hasta el parto de la cohorte en estudio.

Figura 5. Representación de las semanas de gestación de las participantes



A todos los recién nacidos se les hizo el test de Apgar en el minuto 1 y 5 posparto. Los recién nacidos de las mujeres del estudio presentaron un buen estado de salud tras el parto con una mediana de puntuación de 9 en el minuto 1 y una puntuación de 10 a los 5 minutos. Tres recién nacidos tuvieron puntuaciones de 5 y 6 en el minuto 1, que a los 5 minutos fueron de 8 y 9 puntos.

Diecinueve participantes (67,8%) finalizaron la gestación mediante un parto eutócico y 2 (7,2%) fueron partos instrumentados. La mayoría recibieron anestesia regional, siendo la más utilizada la anestesia epidural (n=24/26; 92,3%) administrada en el 100% de los partos eutócicos e instrumentados que recibieron anestesia. En los partos por cesárea, a 5 mujeres (n=5/7; 71,4%) se les administró anestesia epidural, 1 (14,2%) recibió anestesia intradural y 1 (14,2%) anestesia general. La tabla 5 resume los diferentes tipos de anestesia administrados a nuestra cohorte según el tipo de parto. Veintiséis embarazadas (92,9%) no tuvieron complicaciones relacionadas con la anestesia durante el parto.

Tabla 5. Tipos de anestesia administrada a las participantes según el tipo de parto

	Eutócico	Instrumentado	Cesárea	TOTAL
Anestesia regional				
- Epidural n (%)	17 (100%)	2 (100%)	5 (71,4%)	24 (92,3%)
- Intradural n (%)	-	-	1 (14,2%)	1 (3,8%)
Anestesia general n (%)	-	-	1 (14,2%)	1 (3,8%)
TOTAL	17	2	7	26

En el seguimiento postparto se detectaron dos recién nacidos afectados por un RBD por transmisión genética de la madre. En un caso una gestante con un déficit leve de FV tuvo una hija con un déficit grave de FV y en otra mujer con un déficit leve de FVII tuvo una hija con la misma gravedad de déficit del FVII.

3. Tratamiento hemostático periparto

Las gestantes de nuestra cohorte se atendieron durante el periodo obstétrico por un equipo multidisciplinar que incluye profesionales sanitarios de los servicios de obstetricia, hematología y anestesiología. El plan de finalización de la gestación y la atención periparto fue consensuado por el equipo multidisciplinar.

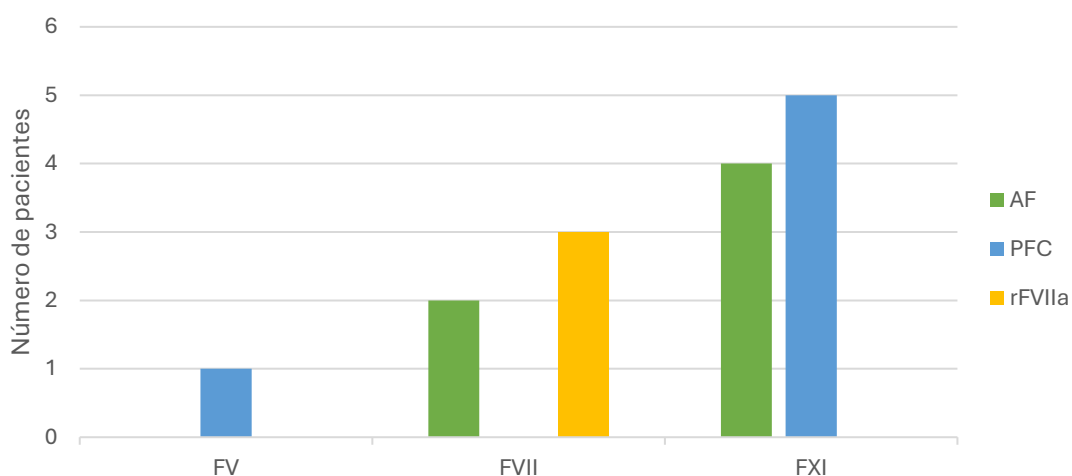
De 29 gestantes, 15 (51,7%) recibieron alguna profilaxis hemostática por riesgo hemorrágico en el periodo periparto. La tabla 6 y la figura 6 recoge los esquemas hemostáticos empleados durante el estudio. Las terapias hemostáticas administradas en el periodo periparto incluyen antifibrinolíticos (ácido tranexámico), tratamiento de reemplazo hemostático inespecífico (plasma fresco congelado (PFC)) o tratamiento hemostático específico con factor VIIa recombinante (rFVIIa).

Tabla 6. Tratamiento hemostático administrado en el periodo periparto

	Antifibrinolítico	PFC ± AF	rFVIIa ± AF	Ninguno
FV	—	1	—	1
FVII	2	—	3	12
FX	—	—	—	1
FXI	4	5	—	—
TOTAL	6	6	3	14

AF: antifibrinolítico; PFC: plasma fresco congelado; rFVIIa: factor VIIa recombinante

Figura 6. Tratamiento hemostático periparto administrado en el periodo periparto según el tipo de deficiencia de factor de coagulación



AF: antifibrinolítico; PFC: plasma fresco congelado; rFVIIa: factor VIIa recombinante

La tabla 7 detalla el tratamiento hemostático periparto y las complicaciones hemorrágicas en las mujeres distribuidas según el tipo de RBD. De las 15 mujeres gestantes (51,7%) que recibieron tratamiento hemostático, 4 (26,7%) presentaron hemorragia postparto, mientras que sólo una gestante de las 14 que no recibieron tratamiento hemostático (7,1%) tuvo una complicación hemorrágica. Las hemorragias se reportaron con mayor frecuencia en las gestantes con déficits de FVII o de FXI.

Tabla 7. Tratamiento hemostático periparto y complicaciones hemorrágicas.

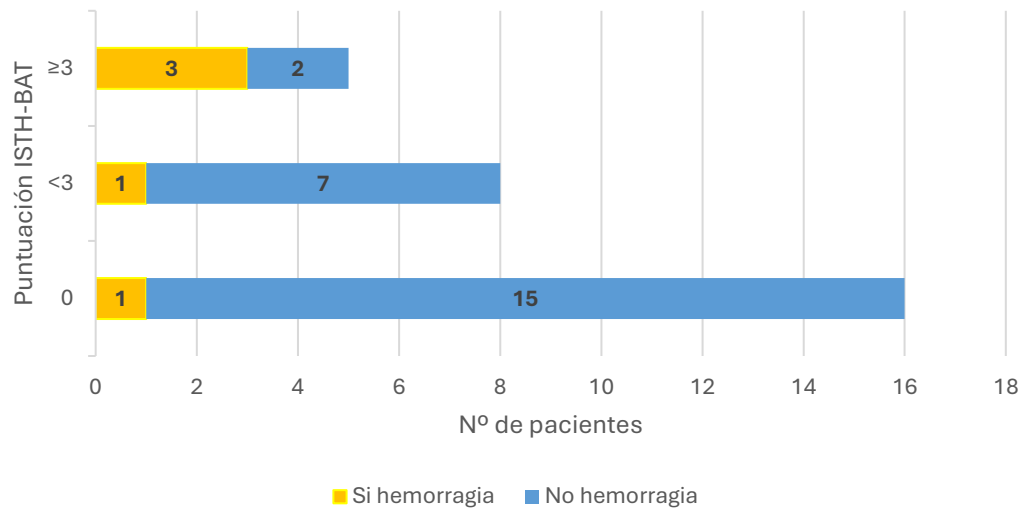
	TOTAL	FVII	FXI	FV	FX
Número (n)	29	17	9	2	1
Tratamiento periparto					
- Si, n (%)	15 (51,7%)	5 (29,4%)	9 (100%)	1 (50%)	-
- No, n (%)	14 (48,3%)	12 (70,6%)	-	1 (50%)	1 (100%)
Hemorragia posparto					
- Si, n (%)	5 (17,2%)	3 (17,6%)	2 (22,2%)	-	-
- No, n (%)	24 (82,8%)	14 (82,4%)	7 (77,8%)	2 (100%)	1 (100%)
Puntuación ISTH-BAT, n (%)					
- 0	16 (55,2%)	9 (52,9%)	5 (55,6%)	2 (100%)	-
- <3	8 (27,6%)	7 (41,2%)	1 (11,1%)	-	-
- ≥3	5 (17,2%)	1 (5,9%)	3 (33,3%)	-	1 (100%)

La incidencia de hemorragia posparto fue del 17,2% (5/29) y se limitó a pacientes con déficit de FVII (n=3, 17,6%) y FXI (n=2, 22,2%). Es un hecho reseñable que 4 de las 5 hemorragias (80%), ocurrieron a pesar de tratamiento hemostático periparto, mientras que solo 1 mujer con déficit leve de FVII no tratado presentó una hemorragia postparto. Estos datos apuntan a que los esquemas hemostáticos empleados podrían ser insuficientes para mujeres con un RBD con alto riesgo hemorrágico.

Teniendo en cuenta los antecedentes personales de hemorragia de cada gestante y la puntuación ISTH-BAT, de las 5 mujeres que tuvieron una hemorragia posparto, solo 4 tenían antecedentes personales hemorrágicos. De estas 4 mujeres, 3 (60%) tuvieron una puntuación ISTH-BAT de alto riesgo (≥ 3), mientras que la puntuación ISTH-BAT de la otra fue < 3 . Por otro lado, la otra gestante que tuvo complicaciones hemorrágicas durante el parto no tenía antecedentes personales de sangrado con una puntuación ISTH-BAT de 0 puntos (Figura 7).

Entre las complicaciones es reseñable que una gestante presentó una hemorragia grave posparto (> 1000 ml sangre), por lo que estuvo hospitalizada 12 días y fue transfundida con 36 unidades de PFC. El resto de las complicaciones reportadas durante el estudio fueron hemorragias que variaron entre 500 ml y 999 ml de sangre.

Figura 7. Mujeres con hemorragia posparto según la puntuación ISTH-BAT



DISCUSIÓN

Los trastornos hemorrágicos congénitos poco frecuentes representan un desafío clínico en el campo de la obstetricia debido a su baja prevalencia y heterogeneidad fenotípica. Según datos recientes de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) y la Red Europea de Trastornos Hemorrágicos Raros (EN-RBD), las deficiencias de factor VII (FVII) y factor XI (FXI) se posicionan como las más comunes, con prevalencias estimadas de 1:500.000 y 1:1.000.000 respectivamente.²¹

Los hallazgos epidemiológicos de la literatura concuerdan con los resultados obtenidos en nuestra cohorte de 29 gestantes / 28 partos atendidas en el HUMS, donde observamos que el 58,6% de las mujeres presentaban déficit de FVII y el 31% déficit de FXI, en línea con lo reportado en otros estudios europeos y americanos.² Estos datos acentúan la necesidad de desarrollar protocolos de manejo específicos adaptados a las particularidades regionales.²² Por otro lado, el reto clínico para el equipo multidisciplinar en la atención obstétrica a las gestantes diagnosticadas de un RBD se incrementa por la escasa evidencia basada en estudios prospectivos y la ausencia de guías clínicas nacionales e internacionales para el manejo clínico de estas mujeres durante la gestación y el periodo periparto.

Un aspecto crítico de nuestros resultados es que la edad media al diagnóstico fue 33 años lo que refleja un retraso en establecer el diagnóstico del RBD. El diagnóstico incidental de las gestantes es del 62,1%, similar al resultado del registro nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), en el que más del 60% de los casos de RBDs en mujeres se diagnostican de manera incidental en estudios de hemostasia solicitados de manera rutinaria ²³. Estos datos reflejan la baja sospecha clínica de estos trastornos hemostáticos y la presentación asintomática de los RBDs leves en muchas mujeres que no les obliga a consultar en una Unidad especializada en patologías hemorrágicas. La variabilidad fenotípica característica de estos trastornos explica en parte estos resultados, ya que mujeres con niveles residuales de factor superiores al 15% pueden permanecer completamente asintomáticas hasta enfrentarse a situaciones potencialmente hemorrágicas como el parto o procedimientos quirúrgicos.²¹ En un reciente estudio nacional ²² el 75% de los diagnósticos en 149 pacientes fueron incidentales atribuyendo estos resultados a la escasa información y estudios en pacientes con un RBD, su baja prevalencia, su carácter de herencia autosómica recesiva y a la variabilidad de la tendencia hemorrágica. El déficit de FVII suele diagnosticarse tras la observación de tiempos de protrombina prolongados en analíticas rutinarias. A pesar de ello, casi la mitad de las mujeres en esta cohorte (44,8%)

presentaban antecedentes hemorrágicos previos a la gestación y el 17% alcanzaban puntuaciones ISTH-BAT ≥ 3 , lo que implica un mayor riesgo hemorrágico durante el periodo obstétrico.

En nuestra cohorte llama la atención que sólo se solicitó un estudio genético a un 10% de las gestantes debido a la controversia que existe en la literatura médica sobre la utilidad de solicitar estudios genéticos en pacientes en la que los resultados de estos estudios no vayan a suponer un cambio en el manejo terapéutico. Sin embargo, recomendaciones recientes promueven la caracterización molecular de los RBDs para la estratificación del riesgo hemorrágico en situaciones de alto riesgo como el parto y establecer el adecuado asesoramiento genético.²⁴

Aunque algunos estudios asocian la presencia de algún tipo de RBD, como el déficit de fibrinógeno o FXIII con un mayor riesgo de abortos espontáneos²⁵, en nuestra cohorte de mujeres en las que el déficit preponderante fue la deficiencia de FVII no se observó esta asociación entre RBD y mayor riesgo de abortos espontáneos, lo que coincide con estudios recientes que reportan tasas de aborto similares en mujeres gestantes con un déficit de FVII a la tasa de abortos en la población general.²⁶ En nuestra serie solo la mitad de las mujeres que sufrieron un aborto previo habían tenido antecedentes hemorrágicos. Sin embargo, es interesante subrayar que el 44,8% de estas mujeres tenían antecedentes hemorrágicos significativos y el 17% alcanzaban puntuaciones ISTH-BAT ≥ 3 que indica un mayor riesgo hemorrágico durante la gestación y sobre todo en el periodo periparto.²⁷

En relación al parto, nuestros datos confirman la seguridad del parto vaginal con anestesia regional realizado en centros con equipos multidisciplinares con experiencia siguiendo las recomendaciones actuales de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH).²⁴ Sin embargo, es fundamental destacar que en casos específicos como el déficit grave de FXI (niveles $< 15\%$) se debe evitar el bloqueo neuroaxial debido al riesgo de hematomas espinales.²⁷

Respecto al manejo obstétrico, la mayoría de partos fueron eutócicos y se administró anestesia regional sin complicaciones hemorrágicas. Esto coincide con los resultados del estudio de James et al.²⁴, donde la implantación de protocolos multidisciplinares redujo las complicaciones anestésicas y obstétricas en mujeres con algún trastorno hemorrágico.

En cuanto a la profilaxis hemostática periparto, más de la mitad de las mujeres de nuestra cohorte recibieron algún tipo de profilaxis/tratamiento hemostático. Las terapias

más utilizadas fueron el ácido tranexámico y el plasma fresco congelado, mientras que el rFVIIa fue prescrito sólo en tres gestantes con déficit de FVII. Esta pauta de uso del tratamiento hemostático es consecuencia de varias barreras en la disponibilidad de los tratamientos con factor específicos, entre los que se incluyen la disponibilidad limitada de concentrados específicos en nuestro hospital y el alto coste económico de estos tratamientos (aproximadamente 1.500€ por dosis de rFVIIa).²⁸ Sin embargo, no podemos excluir que también influya en la decisión del médico de instaurar un tratamiento hemostático una infravaloración del riesgo hemorrágico en mujeres con deficiencias de factor con fenotipos hemorrágicos leves.

La complicación hemorrágica más reportada en nuestra cohorte ha sido la HPP con una tasa global del 17,2% que, aunque significativamente superior a la de la población obstétrica general (1-5%), se sitúa dentro del rango reportado para personas con un RBD (20-25%).²¹ Sin embargo, es reseñable que el 80% de casos de HPP en nuestra serie ocurrieron a pesar del tratamiento hemostático administrado, lo que plantea interrogantes sobre la eficacia de los esquemas de terapia empleados y sugiere que terapias inespecíficas como el plasma fresco congelado sean insuficientes para mujeres con un RBD con fenotipos hemorrágicos graves²⁹. La HPP en RBDs no se previene completamente con tratamientos inespecíficos, siendo fundamental una evaluación individualizada basada en niveles de factor, antecedentes clínicos y tipo de parto²⁶. Por otro lado, es necesario también intensificar o personalizar en mayor medida el manejo obstétrico de las mujeres con RBDs con puntuaciones ISTH-BAT elevadas.

Limitaciones y fortalezas

Este TFG presenta limitaciones consecuencia de su diseño retrospectivo y el reducido tamaño muestral (29 gestantes) que es inherente a patologías como los RBDs que se incluyen dentro del grupo de “enfermedades raras” de la hemostasia. Los datos han sido extraídos de un único registro hospitalario y la recogida de los mismos se ha realizado por un único investigador para intentar conseguir que los datos sean equiparables y unificados.

Hubiera sido útil incluir variables adicionales en el estudio como el porcentaje de actividad de factor durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, y otros parámetros analíticos como los tiempos básicos de coagulación, niveles de factor von Willebrand, hemoglobina postparto y cifra de plaquetas, entre otros. Además, al analizar eventos ya pasados, los estudios retrospectivos no pueden establecer relaciones causales de manera clara.

La fortaleza principal de los resultados de este TFG reside en la calidad del seguimiento multidisciplinar y la sistematización del manejo obstétrico, elementos clave para reducir complicaciones, tal como se ha resaltado en recientes revisiones europeas sobre mujeres con RBDs en edad fértil.²⁸

Aunque presenta numerosas limitaciones, un estudio de estas características en gestantes portadoras de hemofilia aporta información útil y permite realizar asociaciones preliminares. Nuestros resultados proporcionan evidencia de valor en vida real sobre el manejo de mujeres con RBDs en obstetricia, particularmente en lo que respecta a las deficiencias de FVII y FXI.

Para resolver estas limitaciones y profundizar en los hallazgos encontrados en este trabajo, sería necesario ampliar las variables incluidas y también utilizar un grupo control de gestantes sanas para extraer evidencias robustas para su aplicación en la atención clínica obstétrica de estas mujeres.

CONCLUSIONES

- El RBD más frecuente reportado en nuestra cohorte fue la deficiencia de factor VII. La mayoría de las mujeres se diagnosticaron de forma incidental.
- La HPP se asoció a mujeres gestantes con puntuaciones ISTH-BAT elevadas, sugiriendo el valor predictivo de la HPP del ISTH-BAT.
- Las terapias hemostáticas inespecíficas fueron insuficientes para prevenir la hemorragia en algunas pacientes, lo que sugiere la necesidad de esquemas hemostáticos individualizados y el uso de terapias específicas en pacientes con formas graves de RBDs.
- Los partos eutócicos con anestesia regional realizados en centros de referencia mejoran el pronóstico obstétrico en mujeres con RBDs.
- Son necesarios estudios prospectivos, colaborativos y multicéntricos para establecer recomendaciones sobre el manejo obstétrico y hemostático de gestantes diagnosticadas de RBDs.
- La falta de conocimiento sobre RBDs en mujeres asintomáticas hace necesario establecer formación para profesionales y pacientes sobre los riesgos obstétricos y las opciones terapéuticas en estas gestantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; 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. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost*. 2012 Sep;10(9):1938-43.
2. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2052-61.
3. Peyvandi F, Cattaneo M, Inbal A, De Moerloose P, Spreafico M. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008 Jul;14 Suppl 3:202-10.
4. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1243-52.
5. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Jun;24(3):339-52.
6. O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Jun;17(3):385-96.
7. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011 Jul;17 Suppl 1:20-30.
8. Almagro Vázquez D. La hemostasia en el embarazo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2000; 16(2): 90-98.
9. Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2009 Sep;15(5):990-1005.
10. Prisco D, Ciuti G, Falciani M. Hemostatic changes in normal pregnancy. *Hematology Meeting Reports*. 2005 Nov; 1(10):1-5.
11. Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *BJOG*. 1997 Jul 19;104(7):803-10.
12. McCann LJ, Scullion E, Doy L, Ciantar E. Pregnancy, childbirth and neonatal outcomes of women with rare inherited coagulation disorders. *Obstet Med*. 2023 Dec 1;16(4):222-7.
13. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018 May;24 Suppl 6:29-36.
14. Chalmers EA, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011 Jul;154(2):208-15.
15. Madan B, Street AM. What is the optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant-vaginal delivery or caesarean delivery? *Haemophilia*. 2010 May;16(3):425-6.

16. Pavord S, Rayment R, Madan B, Cumming T, Lester W, Chalmers E, Myers B, Maybury H, Tower C, Kadir R on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy: Green-top Guideline No. 71. *BJOG*. 2017 Jul 1;124(8):e193–263.
17. Gernsheimer TB. Congenital and acquired bleeding disorders in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):232-235.
18. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:173-80.
19. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan 1;41(1):92–128.
20. Wells GA, Elliott J, Kelly S, Bai Z, Boucher M, Skidmore B, So D, Laplante S, Lee K. Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Mar.
21. Peyvandi F, Menegatti M, Siboni SM. Post-partum hemorrhage in women with rare bleeding disorders. *Thromb Res*. 2011 Feb;127 Suppl 3:S116-9.
22. Martínez-Carballeira D, Caro A, Bernardo Á, Corte JR, Iglesias JC, Hernández de Castro IA, et al. Rare bleeding disorders: Real-world data from a Spanish tertiary hospital. *Blood Cells Mol Dis*. 2024 May;106:102837.
23. Guasch E, Gilsanz F. Hemorragia masiva obstétrica: enfoque terapéutico actual. *Med Intensiva*. 2016 Jun;40(5):298–310.
24. James AH, Pacheco LD, Konkle BA. Management of pregnant women who have bleeding disorders. *Hematology*. 2023 Dec 8;2023(1):229–36.
25. Kulkarni R, Chauhan S, Fidvi J, Nayak A, Humane A, Mayekar R, et al. Incidence & factors influencing maternal near miss events in tertiary hospitals of Maharashtra, India. *Indian Journal of Medical Research*. 2023 Jul;158(1):66–74.
26. Maas DPMSM, Saes JL, Blijlevens NMA, Cnossen MH, den Exter PL, van der Heijden OWH, et al. High prevalence of postpartum hemorrhage in women with rare bleeding disorders in the Netherlands: retrospective data from the RBiN study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023 Mar;21(3):499–512.
27. Bertucci S. Manejo anestésico de la hemorragia obstétrica potparto. *Anest Analg Reanim*. 2014 Jun; 27(1): 5-5.
28. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *Br J Haematol*. 2014 Nov 6;167(3):304–26.
29. Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Jun 13;35(04):400–6.