



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Perfil clínico hemorrágico y salud reproductiva en portadoras de hemofilia

Clinical-hemorrhagic profile and reproductive
health in hemophilia carriers.

Autor:

Candela Pilar Tena Acero

Director/es:

Nuria Fernández Mosteirín

José Manuel Calvo Villas

FACULTAD DE MEDICINA

2024-2025

Índice:

1. Resumen/ Abstract	5
2. Introducción.....	7
2.1. Generalidades de la hemofilia y patrón de herencia	7
2.2. Diagnóstico y clasificación	8
2.2.1. Diagnóstico y clasificación de la hemofilia.....	8
2.2.2. Diagnóstico y clasificación de las mujeres portadoras de hemofilia.....	9
2.3. Manifestaciones clínicas ginecológicas y obstétricas	10
2.4. Aspectos terapéuticos.....	11
3. Justificación	12
4. Objetivos.....	13
5. Material y métodos	13
6. Resultados	15
6.1. Características generales	15
6.2. Variables clínicas	16
6.2.1. Clínica hemorrágica y clasificación ISTH	16
6.2.2. Antecedentes quirúrgicos	18
6.3. Alteraciones moleculares	19
6.4. Clínica hemorrágica asociada a salud reproductiva	20
6.4.1. Sangrado Menstrual Abundante (SMA).....	20
6.4.2. Gestación y clínica hemorrágica obstétrica	20
7. Discusión	22
8. Conclusiones	24
9. Bibliografía	25

Índice de Figuras:

Figura 1: Patrón de herencia de la hemofilia.....	8
Figura 2: Nomenclatura propuesta por la ISTH para las mujeres portadoras de hemofilia y mujeres y niñas con hemofilia.	10
Figura 3: Distribución por edad y niveles de factor de coagulación	17
Figura 4: Distribución por categorías según la clasificación ISTH.	17

Índice de Tablas:

Tabla 1: Características generales.....	15
Tabla 2: Antecedentes hemorrágicos en mujeres portadoras de hemofilia.	16
Tabla 3: Cirugías y procedimientos invasivos en portadoras sintomáticas.....	18
Tabla 4: Cirugías y procedimientos invasivos en portadoras asintomáticas.....	18
Tabla 5: Alteraciones moleculares.....	19
Tabla 6: Características de las gestaciones.	21

Glosario de abreviaturas:

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet

FVIII: Factor VIII

FIX: Factor IX

TP: Tiempo de Protrombina

TTPa: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada

SSC: Comité Científico y de Estandarización

ISTH: Sociedad de Trombosis y Hemostasia

ISTH-BAT: ISTH-Bleeding Assessment Tool

SMA: Sangrado Menstrual Abundante

HPP: Hemorragia Postparto

DDAVP: Desmopresina

WFH: Federación Mundial de la Hemofilia (*World Federation of Hemophilia*)

AF: Anemia Ferropénica

ACHO: Anticonceptivos hormonales

DIU: Dispositivo intrauterino

ATX: ácido tranexámico

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

HAL: Hemofilia A Leve

HAG: Hemofilia A Grave

HBL: Hemofilia B Leve

HBG: Hemofilia B Grave

Hb: Hemoglobina

1. Resumen/ Abstract

Resumen:

La hemofilia es una patología hereditaria poco frecuente de herencia recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada por una deficiencia de factor VIII (hemofilia A) y factor IX (hemofilia B).

Clásicamente, se ha enfocado la atención clínica en los varones afectados de hemofilia debido a su herencia. Sin embargo, las mujeres y niñas portadoras de hemofilia pueden presentar niveles de factor de coagulación descendidos y desarrollar síntomas hemorrágicos que pueden pasar desapercibidos, como el sangrado menstrual abundante (SMA) o la anemia ferropénica (AF).

Este descenso de los niveles de factor en las mujeres portadoras es debido a un fenómeno conocido como lionización o inactivación selectiva del cromosoma X. Por ese motivo algunas mujeres pueden presentar niveles de factor inferiores al 40%, concordantes con el diagnóstico de hemofilia.

La clínica hemorrágica se caracteriza por sangrado mucocutáneo excesivo como epistaxis, tras procedimientos dentarios, cirugía, sangrado articular y en el postparto con una alta incidencia en estas mujeres de hemorragia postparto (HPP) que suponen un gran impacto en su calidad de vida.

El objetivo de este trabajo se basa en caracterizar el perfil clínico hemorrágico y la salud reproductiva de las mujeres portadoras de hemofilia, diagnosticadas y controladas en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS). Asimismo, comparar perfil clínico hemorrágico general y asociado a la salud reproductiva, manejo de las complicaciones hemorrágicas, las medidas hemostáticas profilácticas empleadas y las complicaciones hemorrágicas neonatales.

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, incluyendo a 50 mujeres portadoras de hemofilia. Se han estudiado variables analíticas y clínicas que incluían parámetros relacionados con la condición de portadora, sintomatología hemorrágica y aspectos terapéuticos.

Los datos de nuestra serie confirman la débil correlación entre los niveles basales de factor de coagulación y el fenotipo hemorrágico. Además, destaca el SMA como síntoma hemorrágico más frecuente y el riesgo elevado de presentar HPP. Es necesaria la valoración integral de estas pacientes junto con su identificación precoz y un seguimiento estructurado durante la edad reproductiva de estas mujeres. Esto permitirá un mejor enfoque diagnóstico-terapéutico y mayor concienciación acerca de la condición de portadora de hemofilia en estas mujeres.

Palabras clave:

Hemofilia, factor VIII, factor IX, portadora, hemorragia postparto, anemia ferropénica.

Abstract:

Hemophilia is a rare hereditary pathology of X-linked recessive inheritance, characterized by a deficiency of factor VIII (hemophilia A) and factor IX (hemophilia B).

Classically, clinical attention has been focused on males with hemophilia due to their inheritance. However, women and girls with hemophilia may have decreased clotting factor levels and develop hemorrhagic symptoms that may go unnoticed, such as heavy menstrual bleeding (HMB) or iron deficiency anemia (IDA).

This decrease in factor levels in female carriers is due to a phenomenon known as lyonization or selective inactivation of the X chromosome. For this reason, some women may have factor levels below 40%, consistent with a diagnosis of hemophilia.

The hemorrhagic clinic is characterized by excessive mucocutaneous bleeding such as epistaxis, after dental procedures, surgery, joint bleeding and postpartum bleeding with a high incidence in these women of postpartum hemorrhage (PPH) which has a great impact on their quality of life.

The aim of this study was to characterize the clinical hemorrhagic profile and reproductive health of women with hemophilia diagnosed and monitored at the Miguel Servet University Hospital (HUMS). Likewise, to compare the general clinical hemorrhagic profile and that associated with reproductive health, management of hemorrhagic complications, prophylactic hemostatic measures used and neonatal hemorrhagic complications.

An observational, descriptive, retrospective study was carried out, including 50 women carriers of hemophilia. We studied analytical and clinical variables including parameters related to carrier status, hemorrhagic symptomatology and therapeutic aspects.

The data from our series confirm the weak correlation between baseline coagulation factor levels and the hemorrhagic phenotype. In addition, AMS stands out as the most frequent hemorrhagic symptom and the high risk of presenting PPH. Comprehensive assessment of these patients is necessary along with early identification and structured follow-up during the reproductive age of these women. This will allow a better diagnostic-therapeutic approach and greater awareness of hemophilia carrier status in these women.

Key words:

Hemophilia, factor VIII, factor IX, carrier, postpartum hemorrhage, iron deficiency anemia.

2. Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario recesivo ligado al cromosoma X que se origina por la mutación de los genes responsables del factor VIII (hemofilia A) y factor IX (hemofilia B). La alteración genética en la hemofilia produce una disminución de cantidad o una alteración de la función de estos factores de coagulación. La incidencia es de aproximadamente 1 caso entre 10.000 personas para la hemofilia A y 1 caso entre 50.000 personas para la hemofilia B (1, 2). Se estima que existe un promedio cuatro mujeres portadoras de la enfermedad por cada paciente varón con hemofilia (3).

Clásicamente se ha considerado a las mujeres portadoras como transmisoras de la enfermedad asintomáticas desde el punto de vista de la clínica hemorrágica relacionada con la hemofilia (4). Actualmente, numerosos estudios aportan evidencia de que también las mujeres portadoras presentan manifestaciones hemorrágicas atribuibles a la condición de portadora, asociadas o no al déficit de factor de coagulación (5).

2.1. Generalidades de la hemofilia y patrón de herencia

La hemofilia sigue un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. Las mutaciones de los genes que codifican los factores de coagulación VIII y IX provocan una deficiencia cuantitativa y funcional de la síntesis del factor de coagulación (5). Este patrón de herencia se observa en el 70% de las personas con hemofilia, pero existe un 30% en los que la mutación aparece de novo.

Los varones afectados de hemofilia presentan una mutación en el gen del factor VIII (FVIII) o del factor IX (FIX), ambos ubicados en el cromosoma X (6). En los varones, la presencia de un cromosoma X afecto no es capaz de producir un nivel de factor de coagulación suficiente (VIII o IX) para mantener una hemostasia normal. Las mujeres, en cambio, al tener una doble pareja de cromosomas sexuales XX potencialmente podrían compensar el déficit de síntesis de factor de coagulación del cromosoma afecto con la síntesis normal de factor por parte del cromosoma X sano y pueden exhibir un fenotipo clínico, asintomático.

En función del parentesco familiar con el varón afecto, podemos clasificar a las mujeres como: **portadoras obligadas** de hemofilia, aquellas mujeres que son portadoras con seguridad sin necesidad de disponer de estudio genético: las hijas de los varones afectados, las mujeres con más de un hijo con hemofilia (excepto embarazo gemelar) y mujeres con antecedentes familiares de otros varones con hemofilia y un hijo afecto. Por otro lado, las **posibles portadoras**, son aquellas que pueden ser portadoras de hemofilia por historia familiar y en las que no concurren las circunstancias descritas previamente, como por ejemplo las hijas de mujeres portadoras obligadas ya que tienen un 50% de probabilidad de heredar el cromosoma X con la mutación considerándolas portadoras potenciales. En estos casos el diagnóstico definitivo se establece tras identificar la alteración genética presente en los varones afectados de la familia (**Figura 1**) (6).

Figura 1: Patrón de herencia de la hemofilia.

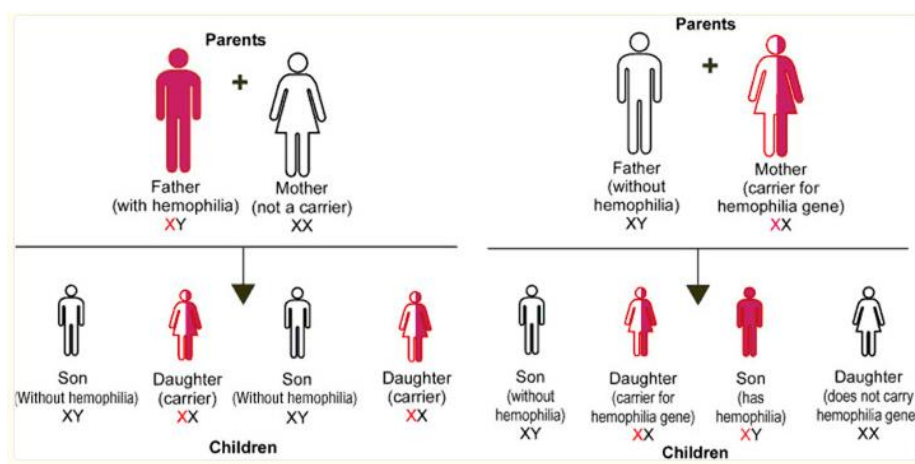


Ilustración tomada de Mauser-Bunschoten EP, Kadir RA, Laan ETM, Elfvinge P, Haverman L, Teela L, et al. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: A multidisciplinary approach. *Haemophilia*. 2021 May;27(3):463-469

La prevalencia de mujeres portadoras de hemofilia se desconoce. Se estima que por cada 100 varones afectados existen más de 200 posibles portadoras y 1 de cada 100.000 mujeres son portadoras de hemofilia A grave sintomática (2).

Como se ha mencionado anteriormente, aproximadamente el 30% de los nuevos diagnósticos de varones con hemofilia son esporádicos no existiendo historia familiar previa (7). En la mayoría de los casos esporádicos, la mujer se identifica como portadora silente, es decir, sin antecedentes familiares de varones afectados. En otras situaciones, puede presentarse un fenómeno conocido como “mosaicismo germinal”, en el cual la mutación se produce solo en el gameto del padre de la portadora, originando una mutación *de novo* en un hijo varón sin síntomas previos en la familia. También existe la posibilidad de que la madre del paciente haya desarrollado una mutación *de novo* únicamente en el óvulo que dio origen al hijo afectado. El riesgo de recurrencia de estos casos esporádicos es el 10%, de manera que es necesario un diagnóstico prenatal en futuros embarazos (1).

2.2. Diagnóstico y clasificación

2.2.1. Diagnóstico y clasificación de la hemofilia.

El diagnóstico definitivo de la hemofilia se basa en el empleo de un protocolo organizado que incluye la combinación de historia clínica, pruebas de coagulación y estudios genéticos.

Para el despistaje de coagulopatías congénitas, como la hemofilia, se debe conocer el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el fibrinógeno (1). En la hemofilia, el TTPa se encuentra prolongado mientras que el fibrinógeno y el TP suelen estar normales (8). No obstante, un TTPa normal no descarta la enfermedad, especialmente en los casos leves o moderados (9).

Según las guías de tratamiento de la hemofilia de la Federación Mundial de Hemofilia (10), la gravedad de la clínica hemorrágica en la hemofilia se basa en la actividad del factor deficiente (FVIII o FIX). Se expresa como porcentaje frente al nivel normal de factor (%) o en unidades internacionales (UI/mL).

En la hemofilia leve, la actividad del factor es superior al 5%, generalmente entre 5-40%. Los episodios hemorrágicos son infrecuentes y suelen producirse únicamente tras traumatismos importantes, procedimientos quirúrgicos o intervenciones invasivas. Es raro que se presenten hemorragias articulares, y cuando ocurren, son poco frecuentes.

La hemofilia moderada se caracteriza por niveles de factor entre 1-5%. En estos pacientes las hemorragias pueden presentarse tras traumatismos leves y pueden llegar a comprometer las articulaciones en algunos casos.

La hemofilia grave, se define por niveles de factor inferiores al 1%. En estos casos, son comunes las hemorragias espontáneas, sin causa aparente. Los episodios hemorrágicos son muy frecuentes y comprometen múltiples articulaciones.

En cuanto al diagnóstico genético, el análisis molecular del gen del FVIII (hemofilia A) o del FIX (hemofilia B), permite la confirmación del diagnóstico y la detección de mutaciones específicas (1). El estudio molecular es de utilidad para determinar la biología de la enfermedad, realizar un diagnóstico en casos complejos, predecir el riesgo de desarrollar un inhibidor, y para realizar un adecuado asesoramiento genético de las familias con antecedentes de hemofilia. Permite también llevar a cabo un diagnóstico prenatal en mujeres portadoras embarazadas de fetos varones. Se realiza mediante el análisis del ADN fetal obtenido por biopsia coriónica o amniocentesis (11).

2.2.2. Diagnóstico y clasificación de las mujeres portadoras de hemofilia.

La actividad del factor de coagulación deficiente es variable en las mujeres portadoras de hemofilia, observándose desde niveles dentro de la normalidad en algunas mujeres hasta cifras de factor deficiente similares a los de los pacientes varones con hemofilia, por ello es necesario medir su actividad en todas ellas.

Esta variabilidad es debida en gran parte al fenómeno de lionización o inactivación del cromosoma X que tiene lugar al comienzo la embriogénesis. En mujeres portadoras de hemofilia, una excesiva lionización o inactivación selectiva del cromosoma X sano frente al afecto daría lugar a niveles descendidos de factor, incluso inferiores al 40% y por tanto, a un aumento del riesgo de presentar manifestaciones hemorrágicas (12).

El comité científico y de estandarización (SSC) de la Sociedad de Trombosis y Hemostasia (ISTH), ha propuesto una clasificación para estratificar a las mujeres portadoras de hemofilia en función de los niveles basales de factor y la clínica hemorrágica (13). En base a los niveles plasmático de actividad de FVIII y FIX, podemos dividir a las mujeres portadoras en cinco categorías (**Figura 2**) (14).

El sistema ISTH-BAT (*ISTH-Bleeding Assessment Tool*), como herramienta predictiva de valoración del fenotipo hemorrágico, es el método de evaluación de la gravedad de los síntomas hemorrágicos más utilizado en el ámbito de las coagulopatías congénitas. Su empleo trata de evitar la subjetividad de la valoración del sangrado mediante una puntuación dependiendo de la localización y de la gravedad de la hemorragia. La puntuación del sistema ISTH-BAT utiliza diferentes puntos de corte para definir una tendencia hemorrágica en base a género y edad (15).

Esta nomenclatura propuesta, al valorar de manera conjunta el perfil hemorrágico y nivel de factor, representa una herramienta de utilidad para llevar a cabo un mejor tratamiento hemostático y un adecuado manejo multidisciplinar adecuado.

Figura 2: Nomenclatura propuesta por la ISTH para las mujeres portadoras de hemofilia y mujeres y niñas con hemofilia.

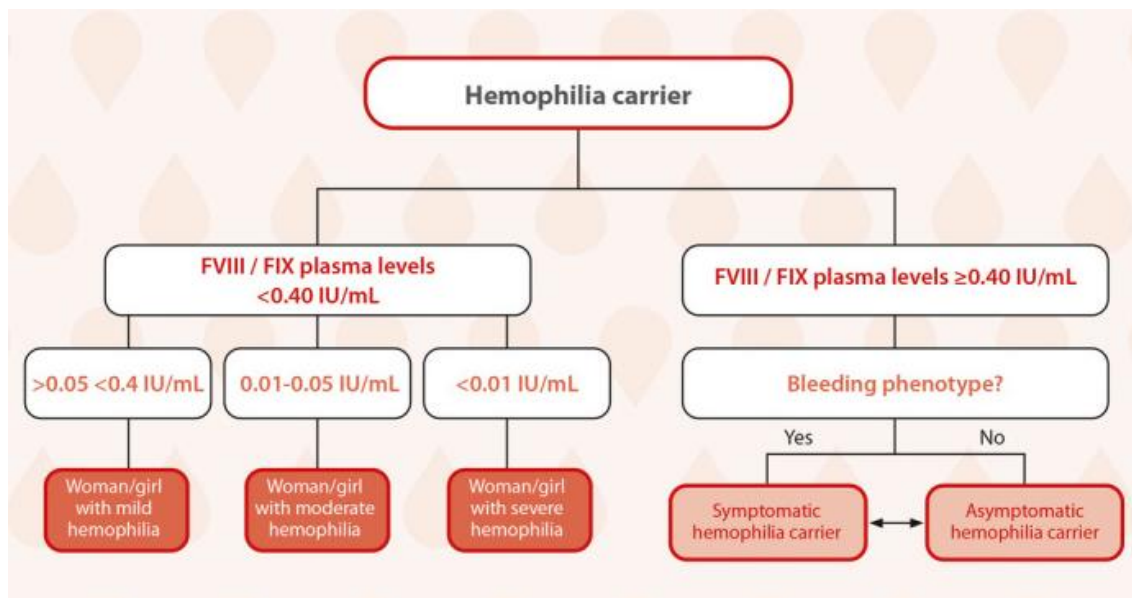


Ilustración tomada de van Galen KPM, d'Oiron R, James P, Abdul-Kadir R, Kouides PA, Kulkarni R, Mahlangu JN, Othman M, Peyvandi F, Rotellini D, Winikoff R, Sidonio RF. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2021 Aug;19(8):1883-1887. doi: 10.1111/jth.15397. PMID: 34327828; PMCID: PMC8361713.

2.3. Manifestaciones clínicas ginecológicas y obstétricas

En la actualidad, existe suficiente evidencia científica que pone de manifiesto que las portadoras de hemofilia presentan mayor riesgo hemorrágico que la población general de mujeres. Por cada varón con hemofilia, se estima que debería haber 2,7 mujeres con riesgo de heredarla y 1,6 mujeres con genotipo positivo con una posible mayor tendencia a presentar hemorragias clínicamente significativas (13).

En general, las mujeres portadoras con niveles de FVIII o FIX superiores a 40% se muestran asintomáticas o manifiestan una clínica hemorrágica leve: equimosis, sangrados en intervenciones quirúrgicas, tras extracciones dentarias, traumatismos y en el postparto (16). Aunque niveles de FVIII entre el 40% y el 60% se consideran suficientes desde el punto de vista hemostático, en la mayoría de las series se observa una incidencia superior de sangrado. Por lo tanto, los niveles de factor deficiente no son un buen predictor del riesgo hemorrágico en estas mujeres. Este hecho puede dar lugar a que la clínica hemorrágica pueda enmascarse con la presente en mujeres no portadoras, como sucedería en el caso del sangrado menstrual abundante (SMA), la hemorragia postparto (HPP) y el sangrado en el contexto de procedimientos quirúrgicos, dando lugar a que estas manifestaciones hemorrágicas puedan pasar desapercibidas (1, 5).

En términos de salud reproductiva, las mujeres portadoras presentan un mayor riesgo de sufrir SMA y anemia ferropénica (AF) secundaria a las pérdidas hemorrágicas (17). El SMA, se define como la pérdida sanguínea superior a 80 mL por ciclo menstrual, una condición

que afecta al 40% de las mujeres en edad reproductiva, pero que se eleva al 80% en las portadoras de hemofilia. La AF puede presentarse como consecuencia del SMA y se manifiesta con clínica de fatiga, mareos, disnea y falta de concentración entre otros (17). Según la definición más reciente de las guías NICE, el SMA se define con la pérdida de sangre menstrual excesiva que interfiere con la actividad normal de una mujer, ya sea física, emocional o social, lo que afecta negativamente su calidad de vida (13).

En el ámbito obstétrico, la HPP se define como una pérdida sanguínea acumulativa de más de 1000 mL acompañada de signos o síntomas de hipovolemia, independientemente de la vía del parto (18). Las mujeres portadoras de hemofilia tienen una alta tasa de HPP con prevalencias que oscilan entre el 30-57%, y un aumento de complicaciones hemorrágicas en el postparto en comparación con las mujeres sin hemofilia (17, 19, 20).

En cuanto a los niveles plasmáticos de factor, los niveles de FVIII tienden a aumentar durante el embarazo en mujeres portadoras de hemofilia A, aunque no siempre alcanzan niveles dentro de la normalidad (>60%). Por el contrario, los niveles plasmáticos de FIX no suelen aumentar significativamente en las portadoras de hemofilia B, aumentando el riesgo de sangrado en aquellas con niveles inferiores a valores hemostáticos mínimos. Además, tras la finalización de la gestación, los niveles de factor descienden rápidamente y alcanzan valores basales previos en torno a los 7 -21 días (1, 21, 22). La consecuencia directa es que las mujeres portadoras de hemofilia presentan un mayor riesgo de HPP primaria o secundaria, que sigue siendo la primera causa de mortalidad materna. Por todo ello, en caso de niveles de FVIII o FIX descendidos, se debe considerar la terapia sustitutiva con concentrados del factor deficiente para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas durante el parto.

Además de los riesgos asociados a la gestante también el feto presenta riesgos perinatales. Los recién nacidos varones con hemofilia tienen un mayor riesgo de sangrado incluyendo hemorragias intracraneales o subgaleales durante el parto vaginal (23). La vía de finalización de la gestación es todavía a día de hoy objeto de controversia en relación con el riesgo de sangrado intracraneal y extracraneal en el neonato en el parto instrumentado y/o traumático. Por ello, teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico materno-fetal durante el parto y el riesgo de HPP, el manejo de la gestación requiere una adecuada valoración del riesgo/beneficio y disponer de un plan de parto individualizado con un abordaje multidisciplinar (1).

2.4. Aspectos terapéuticos

Las mujeres y niñas portadoras de hemofilia pueden sufrir hemorragias que a menudo se pasan por alto debido a que se manifiestan de forma diferente en el varón (13). Actualmente, no se disponen de guías de manejo clínico específicas en mujeres portadoras sintomáticas de hemofilia. El tratamiento dependerá del tipo, localización y la gravedad de la clínica hemorrágica presente (24). El abordaje multidisciplinar es fundamental para el manejo hemostático de estas pacientes.

El tratamiento a demanda o profiláctico en el contexto de clínica hemorrágica aguda o en situaciones de riesgo de sangrado, se basa en la utilización de fármacos antifibrinolíticos, desmopresina (DDAVP) o tratamiento sustitutivo con productos que contengan el factor deficitario.

El primer escalón terapéutico son los fármacos antifibrinolíticos, entre los que destaca el ácido tranexámico. Está indicado en la prevención y el tratamiento de hemorragias debidas a un aumento de fibrinólisis y en las hemorragias en mucosas. La DDAVP es un análogo sintético de la vasopresina que actúa produciendo una rápida liberación del factor von Willebrand contenido en las células endoteliales e incrementa los niveles de FVIII (por lo que no es efectiva en portadoras de hemofilia B) y está indicada en el tratamiento de las formas leves-moderadas de hemofilia A en combinación con antifibrinolíticos en el manejo del SMA agudo o crónico si falla o está contraindicado el tratamiento anticonceptivo hormonal (1).

En cuanto al tratamiento sustitutivo con concentrados de factor, la Federación Mundial de la Hemofilia (WFH) recomienda los concentrados de factor derivados de plasma o recombinantes, en aquellas mujeres con niveles de FVIII o FIX <50%, en las que DDAVP está contraindicado o en situaciones de alto riesgo hemorrágico para conseguir mantener niveles de factor >50% (1, 21).

En el ámbito de la gestación, parto y puerperio, se requiere especial atención debido al riesgo hemorrágico materno-fetal (1). En las gestantes, con niveles de FVIII o FIX inferiores al 50% en el último trimestre de la gestación, aumenta el riesgo de hemorragia durante el parto y postparto. En este contexto, estas mujeres son subsidiarias de recibir tratamiento hemostático sustitutivo con concentrados de factor derivados de plasma o recombinantes (21).

En las mujeres que presentan AF, especialmente en aquellas con SMA, es necesario tratar la deficiencia de hierro. El tratamiento con hierro oral ha demostrado mejorar síntomas como la fatiga y el sueño. La carboximaltosa férrica, el ferumoxitol, el dextrano de hierro de bajo peso molecular y la derisomaltosa férrica, favorecen la repleción completa del hierro en una o dos dosis (17).

3. Justificación

La falsa creencia de que las mujeres únicamente son portadoras de hemofilia sin manifestaciones clínicas de la enfermedad ha llevado al infra diagnóstico de las mismas. Estas mujeres tienen una mayor predisposición a la clínica hemorrágica que la población general, incluyendo aquellas con niveles basales de factor dentro de la normalidad. Esta última circunstancia puede dar lugar a que la clínica hemorrágica se solape con la presente en mujeres no portadoras, como el sangrado menstrual abundante, la hemorragia postparto y sangrado postcirugía.

Por ello, es necesario identificar el perfil clínico hemorrágico de estas pacientes para poder reconocer de manera precoz la condición de portadora sintomática y caracterizar el riesgo hemorrágico. Esto permitirá realizar un mejor abordaje diagnóstico-terapéutico, fundamentalmente durante la edad reproductiva en el contexto de embarazo, parto y puerperio.

4. Objetivos

El **objetivo principal** es caracterizar el perfil clínico hemorrágico y la salud reproductiva, de las mujeres portadoras de hemofilia diagnosticadas y controladas en el HUMS.

Teniendo en cuenta lo anterior, los **objetivos secundarios** son:

- Realizar un **análisis comparativo del perfil clínico hemorrágico general y asociado a la salud reproductiva** de las mujeres portadoras de hemofilia de nuestra serie respecto a los registros y series nacionales e internacionales.
- Analizar el **manejo de las complicaciones hemorrágicas asociadas a la salud reproductiva** en el contexto de SMA y el sangrado asociado a gestación parto y puerperio.
- Estudiar las **medidas hemostáticas profilácticas** empleadas durante la gestación, parto y puerperio.
- Evaluar la **incidencia de complicaciones hemorrágicas neonatales** en recién nacidos.

5. Material y métodos

Se ha realizado una revisión descriptiva retrospectiva de las historias clínicas de las mujeres portadoras de hemofilia controladas en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del HUMS (Zaragoza).

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

- Criterios de inclusión: mujeres portadoras de hemofilia controladas por el servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS).
- Criterios de exclusión: mujeres portadoras de hemofilia procedentes de otra comunidad autónoma cuya historia obstétrica no se encuentra disponible.

Los datos se han analizado de forma pseudonimizada tras obtener el dictamen favorable para la realización del proyecto por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA).

Variables del estudio

Se han recogido y analizado las variables que se detallan a continuación:

- Variables demográficas: fecha de nacimiento y fecha de diagnóstico del estado de portadora.
- Variables de laboratorio: alteración molecular, estudio de hemostasia y nivel plasmático de factor deficiente mediante método coagulante basal, durante la gestación y previos al parto.
- Variables clínicas relacionadas con la hemofilia: antecedentes familiares, tipo de hemofilia, gravedad de hemofilia, fenotipo hemorrágico mediante la escala ISTH-BAT y categoría de clasificación de portadoras de hemofilia definidas de acuerdo con la clasificación ISTH (2).
- Variables de salud reproductiva: ginecológicas (presencia de SMA) y obstétricas (antecedente de pérdidas fetales, tipo de gestación, vía de finalización de la

gestación, técnica anestésica en el parto, tratamiento hemostático empleado y presencia de hemorragia postparto).

- Variables relacionadas con el tratamiento: tratamiento hemostático en caso de sangrado menstrual abundante y durante la gestación, el parto y el puerperio.

Definiciones:

Se ha aplicado la nomenclatura propuesta por el SSC de la ISTH para definir la categoría clínica de mujer portadora de hemofilia (**Figura 2**) (2).

Se han considerado niveles de factor hemostáticos mínimos aquellos niveles de FVIII y FIX >60%. Se han analizado por separado los datos de las mujeres con niveles basales de factor entre el 40%-60%, ya que se ha reportado mayor incidencia de sangrado en este grupo de portadoras (2).

Para la valoración cualitativa de la gravedad de los síntomas hemorrágicos con relación al fenotipo hemorrágico de las mujeres portadoras se ha utilizado la escala ISTH-BAT definiendo como puntos de corte predictivos de la presencia de un trastorno hemorrágico subyacente una puntuación ISTH- BAT ≥ 3 en niñas de 0-10 años, ≥ 5 en adolescentes de 11-17 años y ≥ 6 en mujeres adultas >18 años (1).

Análisis estadístico

Con respecto al análisis descriptivo, las variables analizadas cualitativas se han expresado como frecuencias absolutas y porcentaje, mientras que para definir las variables cuantitativas se han empleado medidas de tendencia central como mediana.

Los resultados de las distintas variables analizadas se recogieron en una tabla Microsoft® Excel® 365. El análisis estadístico de los resultados y la generación de tablas y figuras se realizó con la herramienta informática del programa Excel (Microsoft Office® 365).

Búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda y selección de bibliografía, se realiza una búsqueda a través de la base de datos PubMed, utilizando combinaciones de los siguientes términos del Medical Subject Headings (MeSH): “haemophilia, carriers, menstrual bleeding, postpartum hemorrhage, bleeding tendencies”.

Tras la revisión de la información publicada sobre el tema “Perfil clínico hemorrágico de mujeres y niñas portadoras de hemofilia”, se seleccionaron 27 artículos publicados en inglés o español, ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones, guías de práctica clínica: la guía de manejo clínico correspondiente a la Federación Mundial de Hemofilia (WFH), además de la guía nacional de la hemofilia, teniendo en cuenta especificidad y relevancia de las publicaciones en relación con la temática del proyecto, así como el año de publicación (en su mayoría posteriores a 2015). Descartando artículos repetidos, estudios de caso, protocolos o artículos que no abordasen específicamente el tema.

6. Resultados

6.1. Características generales

Se han incluido un total de 50 mujeres portadoras de hemofilia. La mediana de edad de las pacientes fue de 40 años (extremos: 12-75), con una mediana de edad al diagnóstico del estado de portadora de 25 años (extremos: 0-59). Las características generales de la muestra en base a la distribución por edad, etnia, tipo de hemofilia y gravedad se detallan en la **Tabla 1**.

En cuanto a los antecedentes familiares, el 38% de las mujeres eran portadoras obligadas y en un 26% de las mujeres el diagnóstico de la condición de portadora fue realizado en el contexto de antecedente de hijo varón afecto de hemofilia.

Tabla 1: Características generales.

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	
Edad	<10 años	0	-
	11-17 años	5	10,0%
	>18 años	44	88,0%
Tipo de Hemofilia	Hemofilia A	35	70,0%
	Hemofilia B	15	30,0%
Gravedad de la Hemofilia	Grave	30	60,0%
	Moderada	0	-
	Leve	20	40,0%
Nivel de factor	0-19%	0	-
	20-39%	7	14,0%
	40-60%	18	36,0%
	>60%	23	46,0%
	Desconocido	2	4,0%
Antecedentes familiares	Portadora obligada	19	38,0%
	Hijo varón con Hemofilia	13	26,0%
	Hermano varón con Hemofilia	5	10,0%
	Madre portadora	10	20,0%
	Otros*	3	6,0%
Etnia	Afroamericana	4	8,0%
	Americana	3	6,0%
	Caucásica	43	86,0%

*Hermana portadora (n=3)

De las 50 mujeres estudiadas, 19 eran portadoras de hemofilia A grave, 11 de hemofilia B grave, 16 de hemofilia A leve y 4 de hemofilia B leve. La mediana de los niveles basales de factor fue de 57,9% (extremos 25,30-125%), con una mediana de niveles de FVIII basal de 63,4% (extremos: 25,30-125%) y de FIX fue de 54% (extremos: 31-100,70%). El 14% de las mujeres de nuestra serie (n=7) presentaban valores de factor de coagulación basal inferiores al 40%, 4 portadoras de hemofilia A y 3 portadoras de hemofilia B, cumpliendo criterios de hemofilia A leve y hemofilia B leve respectivamente.

6.2. Variables clínicas

6.2.1. Clínica hemorrágica y clasificación ISTH

El 22% (n=11) refirieron la presencia de clínica hemorrágica al diagnóstico o previo a establecer el control periódico en las portadoras obligadas. La mediana de los niveles basales de factor en mujeres sintomáticas fue de 47,8% (extremos: 29-78,1%). El SMA es el síntoma hemorrágico más frecuente, observado en el 63,3% (n=7) de las 11 mujeres que presentaron clínica hemorrágica, seguido de epistaxis en 5. El 45,5% (n=5) presentaban más de un síntoma hemorrágico al diagnóstico (**Tabla 2**).

Un 63,3% (n=7) de las 11 mujeres que presentaron manifestaciones clínicas recibieron tratamiento. La mayoría de las mujeres con SMA (n=5; 71,4%) precisaron tratamiento antifibrinolítico con ácido tranexámico y ferротerapia oral para control de la anemia y/o ferropenia latente, y en 2 pacientes se empleó tratamiento anticonceptivo hormonal como control del sangrado.

Tabla 2: Antecedentes hemorrágicos en mujeres portadoras de hemofilia.

Antecedentes personales	N* (%)	Tipo Hemofilia	Factor basal %	ISTH-BAT	Clasificación ISTH	Tratamiento
Ausentes	38 (76%)	-	-	-	-	-
SMA	4 (8%)	HBG	66%	3	PS	ATX, ACHO, DIU y Fe oral
		HBG	53,60%	2	PS	ATX, ACHO y Fe oral
		HAL	29,00%	3	HAL	ATX, Fe oral
		HAL	78,10%	3	PS	ATX, Fe oral
SMA y sangrado postmenopáusico	1 (2%)	HAG	61,90%	5	PS	Histerectomía y Transfusión
SMA y epistaxis	1 (2%)	HBG	39,10%	4	HBL	ATX, Fe oral
SMA, HPP y sangrado postexodoncia	1 (2%)	HBG	37,40%	9	HBL	Histerectomía y Transfusión
Epistaxis	2 (4%)	HAL	47,80%	4	PS	No
			44,80%	2	PS	
Epistaxis sangrado y postexodoncia	2 (4%)	HAL	70,30%	4	PS	No
			25,30%	2	HAL	

*En el 2% de las pacientes (n=1) no disponemos información de antecedentes hemorrágicos.

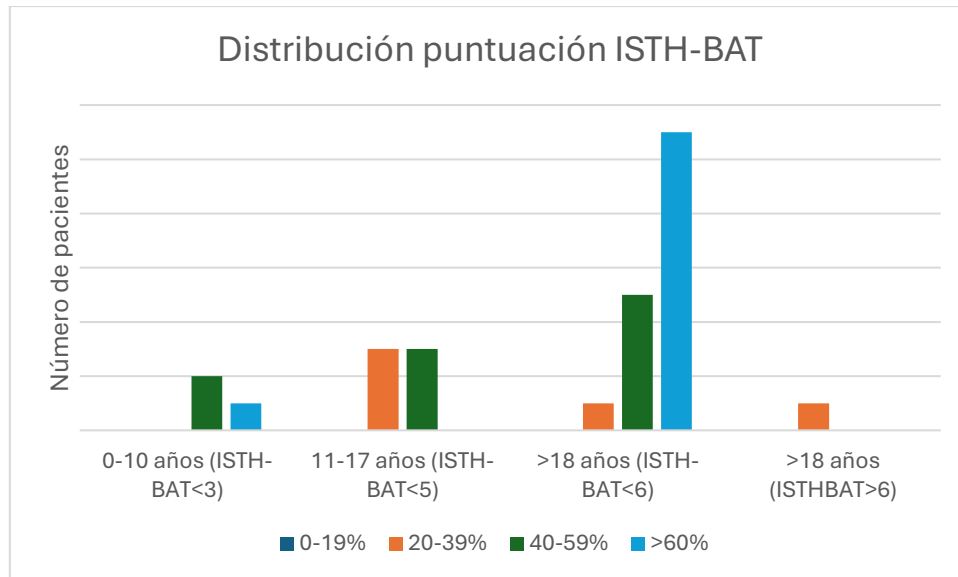
ACHO: anticonceptivos hormonales, ATX: ácido tranexámico, DIU: dispositivo intrauterino, Fe: hierro, HAG: hemofilia A grave, HAL: hemofilia A leve, HBG: hemofilia B grave, HPP: hemorragia postparto, SMA: sangrado menstrual abundante

En cuanto a la expresión hemorrágica al diagnóstico valorada mediante la herramienta ISTH-BAT, se observó una mediana de puntuación de 4 (extremos 0-9). La mediana de puntuación en la escala ISTH-BAT en las 11 mujeres portadoras que presentaban antecedentes de clínica hemorrágica fue de 3 (extremos: 2-9).

La **Figura 3** muestra la puntuación ISTH-BAT distribuida por edad al diagnóstico y niveles basales de factor de las mujeres portadoras. Una única paciente (2%) portadora de forma

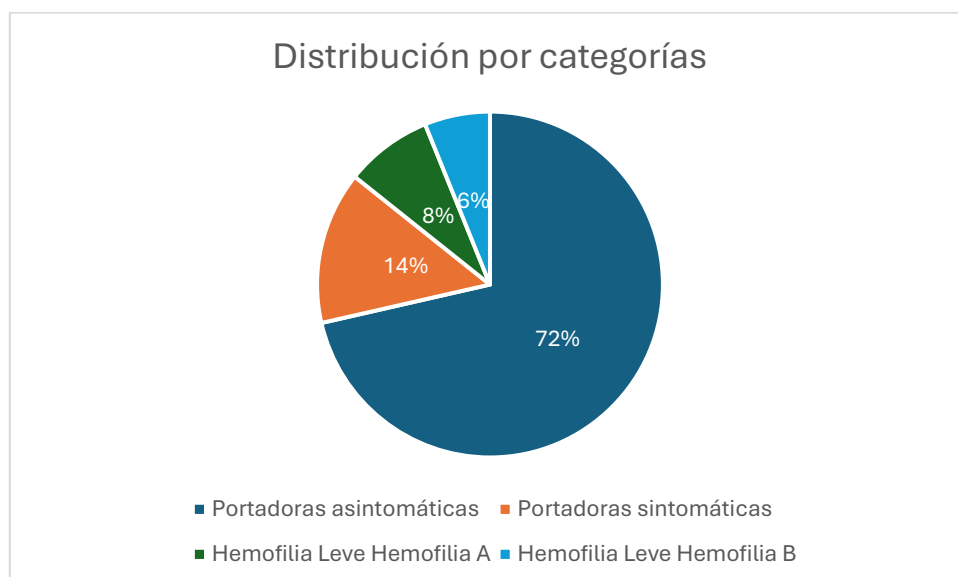
grave de hemofilia y con diagnóstico de hemofilia B leve, presentaba una puntuación patológica ajustada a la edad en la escala ISTH-BAT. De las 9 pacientes de edad <18 años al diagnóstico, 4 mostraron clínica hemorrágica (epistaxis, SMA, epistaxis más SMA y epistaxis junto con sangrado postexodoncia respectivamente), todas con una puntuación ISTH-BAT asociada a la edad no patológica.

Figura 3: Distribución por edad y niveles de factor de coagulación.



Seguindo la clasificación ISTH de mujeres portadoras de hemofilia se ha establecido la siguiente distribución por categorías (**Figura 4**) en las 49 mujeres de las que se disponía datos clínicos y analíticos: 35 (71,4%) fueron asintomáticas, 7 sintomáticas (14,3%) y 7 hemofilia leve (14,3%) (4 mujeres con HAL y 3 mujeres con HBL). En 3 de las mujeres con hemofilia leve (2 con HAL y 1 con HBL) no se observó sintomatología hemorrágica. En 14 (40%) de las mujeres portadoras asintomáticas los niveles basales de factor eran <60%, y en 4 (8,2%) los niveles basales de factor se encontraban dentro de límites de normalidad (>60%).

Figura 4: Distribución por categorías según la clasificación ISTH.



6.2.2. Antecedentes quirúrgicos

En cuanto a las intervenciones quirúrgicas, se realizaron un total de 66 cirugías y/o procedimientos invasivos en 28 de las mujeres estudiadas. 39 (59%) fueron cirugías mayores, siendo la cesárea el procedimiento más frecuente realizado en 8 mujeres (25%) y 14 cirugías menores (21,21%), siendo la extracción dentaria la intervención más realizada (35,71%).

15 cirugías fueron realizadas en 3 portadoras sintomáticas, 1 mujer con hemofilia B leve y una mujer con hemofilia A leve (**Tabla 3**).

Tabla 3: Cirugías y procedimientos invasivos en portadoras sintomáticas.

Diagnóstico	Tipo de Hemofilia	Cirugía	% factor	Tratamiento	
1	Portadora sintomática	HAG	Apendicectomía	61,9%	No
			Histerectomía (sangrado perimenopáusico)		
			Exodoncias múltiples		
2	Portadora sintomática	HBG	Abdominoplastia	66%	No
			Embolización miomas		No
			Cesárea por DPP		No
			Histerectomía (HPP)		Histerectomía y Transfusión
3	Portadora sintomática	HAL	Histeroscopia + legrado aspirativo	47,8%	DDAVP + ATX (legrado)
4	Hemofilia B leve	HBG	Apendicectomía	37,4%	No
			Resección intestinal		
			Histerectomía		
5	Hemofilia A leve	HAL	Artroscopia de hombro	29%	No
			Catarata congénita (x2)	29,4%	No

1 portadora sintomática HAL requirió tratamiento para el legrado aspirativo con desmopresina y antifibrinolítico. En 2 mujeres no se conocía la situación de portadora antes de la cirugía (hemofilia B leve y hemofilia A leve), por lo que no se les aplicó el tratamiento necesario en sus respectivas intervenciones. Sin embargo, ninguna ha presentado complicaciones hemorrágicas en las 14 intervenciones quirúrgicas realizadas.

Tabla 4: Cirugías y procedimientos invasivos en portadoras asintomáticas.

Categoría ISTH	% factor	Cirugía	Tratamiento	
1	42,2%	Conización	FVIII Y antifibrinolítico	
	54,8%	Captación de ovocitos y biopsia de vellosidades	DDAVP y antifibrinolítico	
	53,8%	Ligamentoplastia	DDAVP + antifibrinolítico	
2	Portadora asintomática HBG	48,3%	Esterilización tubárica	FIX Y antifibrinolítico
3	Portadora asintomática HBG	42,4%	Gastro-colonoscopía con toma de biopsia	FIX y antifibrinolítico
		Extracción cordal		
4	Portadora asintomática HBL	43,8%	Amniocentesis + cesárea (x2)	FIX + antifibrinolítico*

DDAVP: desmopresina, HAG: hemofilia A grave, HBG: hemofilia B grave, HBL: hemofilia B leve. *FIX + antifibrinolítico en amniocentesis de la 2º gestación

En 4 de las portadoras asintomáticas con niveles basales de factor <60% se administró tratamiento profiláctico en aquellos procedimientos invasivos que presentan riesgo hemorrágico (**Tabla 4**). No se observaron complicaciones hemorrágicas o trombóticas en los 10 procedimientos y/o tratamiento administrado.

6.3. Alteraciones moleculares

Las alteraciones moleculares destacadas disponibles en 45 de las portadoras de hemofilia de detallan en la **Tabla 5**. La mutación más frecuente en las portadoras de HA incluidas en este estudio es la inversión del intrón 22, presente en 12 de las 50 pacientes de la muestra (24%). De las mujeres portadoras de hemofilia B, la mutación más frecuente es la mutación del exón 8 (pCys396Arg), estando presente en 4 pacientes (8%).

Tabla 5: Alteraciones moleculares.

Hemofilia A (n,%)		n=32
Inversión intrón 22		12 (37,5%)
Mutación Exón 8		
pArg1960Gln		1 (3,1%)
pGlu433Ala		1 (3,1%)
pArg1941Stop		1 (3,1%)
p.Ala375Ser (tipo Missense)		2 (6,3%)
Mutación exón 7 (Gly280Asp)		2 (6,3%)
Mutación Exón 14		
p.Arg1689His (Tipo Missense)		1 (3,1%)
p.Asn963Lysfs*9 (TipoFrameshift)		2 (6,3%)
Mutación Exón 12		
pAsp569Glu (tipo Missense)		1 (3,1%)
pArg5835 (tipo Nonsense)		1 (3,1%)
Mutación exón 17 (pIle1852Ser)		1 (3,1%)
Mutación Exón 23 (pLys2136Glu tipo Missense)		1 (3,1%)
Mutación Exón 18 (pHis1961Tyr tipo Missense)		1 (3,1%)
Mutación c365T>G; p(Val122GLy)		2 (6,3%)
Mutación c2215 G>Ap(Glu739Lys)		1 (3,1%)
Mutación c3522-3523del;pGLuc117Ilefs*22		1 (3,1%)
Mutación c.6518C>G;p.(Thr2173Ser)		1 (3,1%)
Hemofilia B (n, %)		n=13
Mutación Exón 8		
pCys396Arg		4 (30,8%)
p.Arg338*(tipo nonsense)		1 (7,7%)
p.Arg252*(tipo nonsense)		2 (15,4%)
pF3492(tipo Missense)		1 (7,7%)
pThr426Ile		1 (7,7%)
Mutación Exón 5 (pCys170Arg)		1 (7,7%)
Mutación Exón 1 (Tipo Missense p.Ile-40Phe)		1 (7,7%)
Mutación Exón 4 (g10430g>a tipo Missense)		2 (15,4%)

6.4. Clínica hemorrágica asociada a salud reproductiva

6.4.1. Sangrado Menstrual Abundante (SMA)

Como se ha mencionado previamente, 7 mujeres del total de la serie (14%) presentaron SMA, 4 de ellas como único síntoma hemorrágico. El tratamiento más empleado para el control del SMA fue el tratamiento antifibrinolítico con ATX (n=5) asociado a la toma de anticonceptivos orales (ACHO) en 2 pacientes. Una mujer portadora sintomática de HBG precisó implantación de DIU y una mujer portadora sintomática de HAG requirió de la realización de histerectomía para control del SMA en ambos casos. 5 de las 7 pacientes recibieron además tratamiento con suplementos de hierro oral para control de la AF (**Tabla 2**).

En cuanto a los parámetros de laboratorio de las 7 mujeres con SMA. 4 (57,1%) presentaban valores de factor de coagulación deficiente inferiores a valores hemostáticos mínimos (<60%) y 3 de ellas niveles <40% concordantes con el diagnóstico de hemofilia leve (2 HBL y 1 HAL).

La mediana de hemoglobina basal al diagnóstico o en el momento de iniciar controles evolutivos disponible en 6 de las 7 mujeres con SMA fue de 12,8 gr/dL (extremos: 10,2-13,5 gr/dL). Una única mujer (16,7%), portadora con HBL, presentaba parámetros hematimétricos concordantes con anemia microcítica.

6.4.2. Gestación y clínica hemorrágica obstétrica

Se registraron un total de 60 gestaciones en 29 de las 45 mujeres en edad fértil, 57 llegaron a término y se detectaron 3 pérdidas fetales (5%) en 2 portadoras sintomáticas de HBL y HBG, y una portadora sintomática de HAL (**Tabla 6**). De estas 29 mujeres, 25 (82,2%) fueron portadoras asintomáticas, 3 portadoras sintomáticas (10,3%) y 1 mujer (3,4%) con HBL. En 16 (55,2%) mujeres la condición de portadora era conocida en el momento de la gestación. En cuanto al número de gestaciones por paciente, 22 mujeres portadoras presentaron más de una gestación: 15 portadoras presentaron 2 gestaciones (52%), 5 mujeres 3 gestaciones (17%) y dos mujeres 4 gestaciones (7%).

Se disponía de niveles de factor previos al parto en 14 mujeres con una mediana de 104,9% (extremos: 48,7%-191,1%). En 4 mujeres, todas ellas portadoras asintomáticas con niveles basales entre 40-60%, se objetivó normalización de los niveles de factor en último trimestre de la gestación (2 portadoras de HBG, 1 portadora de HAL y 1 portadora de HBL). 2 mujeres portadoras asintomáticas de HBL mantuvieron niveles de factor IX por debajo de valores hemostáticos mínimos (48,7% y 59%).

La finalización de la gestación se llevó a cabo mediante cesárea por indicación obstétrica en 9 gestaciones correspondientes a 8 pacientes (27,6%) sin observarse incidencias hemorrágicas asociadas al procedimiento. 1 mujer portadora asintomática de HBL con niveles de factor <60% recibió tratamiento hemostático previo a realización de cesárea con concentrados de FIX y tratamiento antifibrinolítico con ATX. En 14 (82,3%) mujeres portadoras de las 17 en las que se disponía de datos, se administró anestesia epidural sin observarse complicaciones hemorrágicas. En una portadora asintomática de hemofilia B grave con niveles basales de FIX de 42,4% se administró tratamiento hemostático previo con FIX recombinante y ATX.

La HPP fue registrada en 4 mujeres (13,8%) dentro de las primeras 24 horas postparto (HPP primaria): 1 mujer con HBL previo al diagnóstico que requirió soporte transfusional con concentrado de hematíes e histerectomía, 1 portadora sintomática de HAL antes de la detección de la condición de portadora tratada con antifibrinolíticos y uterotónicos, 1 portadora sintomática de HBG que presentó un desprendimiento de placenta previa y shock hipovolémico que precisó soporte transfusional e histerectomía después de la detección de la condición de portadora de hemofilia y 1 portadora asintomática de HAG posterior a su diagnóstico que presentó un sangrado autolimitado y anemia leve secundaria recibiendo tratamiento de soporte con feroterapia oral. Los niveles de factor previos a la finalización de la gestación en estas dos últimas portadoras se encontraban dentro de la normalidad (76,1% y 124,7% respectivamente). No se observaron HPP secundarias ni complicaciones hemorrágicas neonatales.

La mediana de Hb preparto de las 16 mujeres de las que disponemos datos de 12,15 gr/dL (extremos: 11,3-12,9). Según los datos, 5 mujeres portadoras asintomáticas dos de HBG, otras dos HAL y una HAG, presentaban anemia antes del parto, con niveles de Hb < 12 gr/dL. 8 recibieron tratamiento con hierro (47,05%), 6 con hierro oral y 2 con feroterapia intravenosa. Un 34,5% (n=10) de las mujeres presentaron anemia postparto con una mediana de Hb postparto de 10,3 g/dl (extremos: 6,7-12,5). 1 portadora sintomática de HBG y 1 portadora asintomática de HAG, presentaron niveles de Hb postparto < 9 gr/dL (6,7 gr/dL y 8,7 gr/dL respectivamente) asociadas a la presencia de HPP primaria.

Tabla 6: Características de las gestaciones.

	Nº pacientes (n*)	Frecuencia %	Tratamiento
Gestaciones	29 (45)	58%	-
Pérdidas fetales	3 (60)	5%	-
Anestesia Epidural	14 (17)	82,35%	• Portadora asintomática HBL: FIX + ATX
Anemia Postparto	10 (29)	34%	-
Hemorragia postparto	4 (29)	14%	<ul style="list-style-type: none"> • HBL: histerectomía y soporte transfusional con concentrado de hematíes • Portadora sintomática HBG: soporte transfusional e histerectomía • Portadora asintomática HAG: feroterapia oral • Portadora sintomática HAL: antifibrinolíticos y uterotónicos
Tratamiento de la anemia postparto	8 (10)	80%	• Hierro oral en 6 pacientes. Hierro IV en 2 pacientes

*pacientes con datos disponibles

7. Discusión

La historia de la hemofilia está bien documentada y describe la importante transformación que se ha producido, desde una enfermedad debilitante que acortaba la vida a una con una esperanza y una calidad de vida relacionadas con la salud casi normales. La hemofilia grave afecta a los varones debido al patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X de la enfermedad, circunstancia que ha dado lugar a que los efectos comparativamente más leves, aunque clínicamente significativos, de la hemofilia en mujeres y niñas hayan recibido históricamente mucha menos atención (1, 25).

La información acerca de mujeres portadoras de hemofilia con síntomas hemorrágicos data de antes del siglo XX, aunque el reconocimiento y el interés sobre los problemas de salud específicos no se ha puesto de manifiesto hasta cien años después. A pesar de que en los últimos años se han logrado avances significativos en la comprensión de cómo la hemofilia afecta a las mujeres y niñas, la falta de identificación y diagnóstico precoz ha llevado a subestimar la prevalencia real de la hemofilia, al tratamiento insuficiente y a un impacto negativo en la calidad de vida de estas mujeres (13, 25).

Recientemente, se han establecido sistemas que permiten clasificar el riesgo hemorrágico en este tipo de pacientes. La clasificación propuesta por la ISTH valora el fenotipo hemorrágico y el nivel plasmático basal de FVIII/FIX de las portadoras de hemofilia (15). Aunque las mujeres portadoras pueden ser clínicamente asintomáticas, aquellas con niveles bajos (<40%) y ligeramente reducidos (40-60%) de factor de coagulación suelen sangrar más que las mujeres y niñas que no son portadoras de hemofilia. Además, las portadoras de hemofilia con niveles normales de factor de coagulación pueden tener una mayor tendencia al sangrado (16).

En nuestra serie, el 76% de las mujeres portadoras se encuentran asintomáticas desde el punto de vista hemorrágico. Estos datos concuerdan con los publicados por otros estudios donde más del 70% de las mujeres presentaban puntuaciones normales en la escala ISTH-BAT (20).

La mediana de los niveles basales de factor en nuestra serie es similar a la observada en otras series europeas, situándose en torno al 60%. Alrededor de un 20-25% de mujeres portadoras presentan niveles basales de factor <40% (16, 20, 26), porcentaje discretamente superior al observado en nuestra serie, y en probable relación con el menor tamaño de la muestra. Además, se ha demostrado una mayor tendencia hemorrágica no solo en mujeres con diagnóstico de hemofilia leve (niveles de factor <40%), sino también en aquellos casos con un descenso leve de factor entre el 40-60% (25). En nuestra serie, se observa una mediana de niveles basales de factor en mujeres que presentaban clínica hemorrágica discretamente superior a la referida en la literatura, pero inferiores a niveles hemostáticos mínimos (40-60%). Por otro lado, se ha reportado que un tercio de las mujeres portadoras presentan niveles de factor <60% de lo normal, siendo esta prevalencia discretamente superior en las pacientes incluidas en este estudio sin asociarse a una mayor incidencia de sangrado (16). Esto pone de manifiesto la débil correlación entre los niveles basales de factor VIII o IX y las manifestaciones hemorrágicas en portadoras de hemofilia, confirmando que este parámetro no es un buen predictor del fenotipo hemorrágico en estas mujeres (13, 20).

Respecto a las alteraciones moleculares, la inversión del intrón 22 fue la mutación más frecuente en portadoras de hemofilia A. Este hallazgo es concordante con la literatura, donde se identifica esta inversión como la causa más común en los casos graves de hemofilia A (11).

El diagnóstico precoz del estado de portadora está íntimamente ligado a la presencia de antecedentes familiares previos conocidos de hemofilia (9). Sin embargo, incluso en su presencia, muchas mujeres desconocen su condición de portadoras y sus niveles de factor de coagulación no se determinan sistemáticamente. Este hecho, unido a que en ocasiones los síntomas hemorrágicos pasan desapercibidos y son considerados normales en el entorno de familias con antecedentes conocidos de hemofilia, da lugar a que muchas de estas mujeres experimenten un retraso en el diagnóstico desde el debut de la clínica hemorrágica. La mediana de edad descrita se sitúa en torno a los 25-30 años similar a la observada en nuestra serie (26).

La presentación clínica de las mujeres portadoras sintomáticas es distinta a la de los varones con hemofilia. Además de que los niveles de factor presentan una pobre correlación se correlacionan con el sangrado, el patrón de sangrado es diferente (13). El 22% de las pacientes de nuestra serie presentó clínica hemorrágica siendo el SMA la manifestación más frecuente. Estos datos son concordantes con los observados en estudios previos donde el SMA se reconoce como el síntoma más prevalente en mujeres y niñas con hemofilia (16, 13, 26, 27), con una prevalencia cercana al 80% en mujeres portadoras y el 40% en la población general femenina (17). Además, al igual que en nuestra serie, el SMA se ha reportado en algo más de un tercio de las mujeres portadoras con niveles de factor superior a niveles hemostáticos mínimos (26). Otros síntomas hemorrágicos clínicamente significativos son la presencia de epistaxis y el sangrado postexodoncia (13, 16, 26).

Aunque se ha descrito un incremento de la prevalencia de sangrado asociado a procedimientos quirúrgicos en mujeres portadoras (16, 26, 28), los datos de hemorragia periquirúrgica en nuestra serie son inferiores a los datos publicados en la literatura, hallazgo que podría estar en relación con el tamaño de nuestra muestra. El tratamiento hemostático profiláctico más frecuentemente empleado en portadoras sintomáticas o asintomáticas con niveles de factor <60%, son los concentrados de FVIII o FIX y/o tratamiento antifibrinolítico como confirman los datos de nuestra serie (16, 26).

En el ámbito obstétrico, las gestantes portadoras de hemofilia tienen un riesgo elevado de presentar complicaciones hemorrágicas con una mayor incidencia de HPP primaria y secundaria. El impacto sobre la morbimortalidad afecta tanto a las gestantes portadoras como a los recién nacidos, fundamentalmente a los neonatos varones con hemofilia (19, 29). En nuestra serie, se ha observado una prevalencia discretamente menor a la referida en la literatura en probable relación con el tamaño de la serie, así como con la instauración de protocolos obstétricos generales de tratamiento precoz de la HPP en la última década, y la aplicación de un plan de parto que incluye medidas de profilaxis hemostática específicas en mujeres con coagulopatías congénitas.

Los niveles de factor de coagulación durante la gestación y el puerperio son oscilantes, con una discreta tendencia a la elevación principalmente del FVIII durante la gestación (17). Sin embargo, tras el parto se produce una caída significativa de los factores de coagulación retornando a sus valores basales en torno a los 7-21 días postparto (1). Esta ventana crítica

umenta la posibilidad de desarrollar una HPP secundaria, de manera que es necesaria una vigilancia estrecha y las medidas profilácticas o terapéuticas oportunas (19).

El impacto negativo que la clínica hemorrágica puede tener en mujeres portadoras de hemofilia en el ámbito ginecológico y obstétrico incluye no solo los efectos físicos que con frecuencia se asocian con la depleción de hierro y la AF, si no también aquellos que impactan de manera negativa sobre la calidad de vida. Entre ellos se incluyen fatiga, debilidad, disnea, cefalea y falta de concentración (13, 17, 29). La prevalencia de AF en el contexto de SMA en mujeres portadoras de hemofilia reportada en la literatura ronda el 15-20% en algunas series en función de los niveles basales de factor, hallazgo similar al observado en nuestra serie (17, 26).

Finalmente, y aunque la mayoría de las mujeres portadoras se encuentran clínicamente asintomáticas, aplicando la nomenclatura propuesta por ISTH se objetiva una proporción significativa de portadoras sintomáticas con niveles basales de factor >40% (15). Esto pone de manifiesto la necesidad de su implementación, no solo como herramienta de clasificación, sino también como guía para la toma de decisiones terapéuticas y planificación obstétrica.

Limitaciones:

La principal limitación del estudio ha sido el tamaño de la muestra y su carácter retrospectivo.

8. Conclusiones

En el estudio del perfil clínico hemorrágico y salud reproductiva en mujeres portadoras de hemofilia, hemos detectado ciertas particularidades relevantes en la práctica clínica.

1. Correlación débil entre los niveles basales de factor de coagulación y el fenotipo hemorrágico, que apoya la necesidad de una valoración integral del fenotipo hemorrágico junto con el nivel de factor deficiente.
2. Retraso diagnóstico desde el inicio de los síntomas hemorrágicos hasta el diagnóstico definitivo de la condición de portadora, que indica la falta de reconocimiento de la hemofilia en estas mujeres.
3. El SMA es el síntoma hemorrágico más frecuente incluso en mujeres portadoras con niveles de factor por encima de valores hemostáticos mínimos.
4. Estas mujeres presentan un elevado riesgo de HPP primaria y secundaria.
5. Es preciso elaborar un plan de parto individualizado que contemple un abordaje multidisciplinar y una vigilancia estrecha al final de la gestación, parto y puerperio.
6. La ferropenia y la AF secundaria a la clínica hemorrágica se asocian a un impacto negativo en la calidad de vida.
7. La importancia de la identificación precoz y el seguimiento estructurado durante la edad reproductiva empleando la nomenclatura propuesta por la ISTH como guía para la toma de decisiones con objeto de reducir la morbilidad hemorrágica.
8. La aplicación de protocolos específicos en la práctica clínica habitual permitirá un mejor enfoque diagnóstico-terapéutico y mayor concienciación acerca de la condición de portadora de hemofilia en estas mujeres.

9. Bibliografía

1. Álvarez Román MA, Bernardo Gutiérrez A, Berrueco Moreno R, Bonanad Boix S, Butta Coll N, de la Corte-Rodríguez H, et al. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. 2022.
2. Lalezari S, Barg AA, Dardik R, Luboshitz J, Bashari D, Avishai E, Kenet G. Women with Hemophilia: Case Series of Reproductive Choices and Review of Literature. *TH Open*. 2021 Jun 1;5(2):e183-e187.
3. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011 Jul;17(Suppl 1):20-30
4. Escobar M, Maahs J, Hellman E, Donkin J, Forsyth A, Hroma N, et al. Multidisciplinary management of patients with haemophilia with inhibitors undergoing surgery in the United States: perspectives and best practices derived from experienced treatment centres [Internet]. *Haemophilia*. 2012 [cited 2025 May 19]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/>
5. Zhang W, Li K, Poon MC, Zhang X, Wu J, Zhao X, et al. Women and girls with haemophilia: A retrospective cohort study in China. *Haemophilia*. 2023 Mar;29(2):578-590.
6. Mauser-Bunschoten EP, Kadir RA, Laan ETM, Elfvinge P, Haverman L, Teela L, et al. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: A multidisciplinary approach. *Haemophilia*. 2021 May;27(3):463-469.
7. González-Muñoz A, Rodríguez-Morales AJ, Franco-Paredes C. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2018;36(2):85-92.
8. Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019 Jun;17(6):344-351.
9. Keith Hoots W DA. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. *UpToDate*. 2011;11.
10. Federación Mundial de Hemofilia. *Guías para el tratamiento de la hemofilia*. 3.^a ed. Montreal: WFH; 2022.
11. George LA, Fogarty PF. Gene therapy for hemophilia: past, present and future. *Semin Hematol*. 2016 Jan;53(1):46-54.
12. Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood*. 2016 Oct 20;128(16):2007-2016.
13. Hermans C, Johnsen JM, Curry N. Women and girls with inherited bleeding disorders: Focus on haemophilia carriers and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2024 Apr;30(Suppl 3):45-51.
14. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014 Nov;12(11):1935-9
15. van Galen KPM, d'Oiron R, James P, Abdul-Kadir R, Kouides PA, Kulkarni R, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2021 Aug;19(8):1883-1887.

16. Chaudhury A, Sidonio R Jr, Jain N, Tsao E, Tymoszczuk J, Oviedo Ovando M, et al. Women and girls with haemophilia and bleeding tendencies: Outcomes related to menstruation, pregnancy, surgery and other bleeding episodes from a retrospective chart review. *Haemophilia*. 2021 Mar;27(2):293-304.
17. Weyand, A. C., Sidonio, R. F., & Sholzberg, M. (2022). Health issues in women and girls affected by haemophilia with a focus on nomenclature, heavy menstrual bleeding, and musculoskeletal issues. *Haemophilia*, 28(Suppl. 4), 18–25.
18. Federspiel JJ, Eke AC, Eppes CS. Postpartum hemorrhage protocols and benchmarks: improving care through standardization. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Feb;5(2S):100740.
19. Punt MC, Teela L, Fischer K, Bloemenkamp KWM, Lely AT, Driessens MHE, et al. A qualitative study on the experiences of haemophilia carriers before, during and after pregnancy. *Haemophilia*. 2021 Nov;27(6):e675-e682.
20. Puetz J, Cheng D. Descriptive analysis of bleeding symptoms in haemophilia carriers enrolled in the ATHNdataset. *Haemophilia*. 2021 Nov;27(6):1045-1050.
21. d'Oiron, R., O'Brien, S., & James, A. H. (2021). Women and girls with haemophilia: Lessons learned. *Haemophilia*, 27(Suppl. 3), 75–81.
22. Chauhan G, Tadi P. Physiology, Postpartum Changes [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [cited 2025 May 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539833/>
23. Ferreira N, Proença E, Godinho C, Oliveira D, Guedes A, Morais S, et al. Neonatal Hemophilia: A Rare Presentation. *Pediatr Rep*. 2015 Dec 21;7(4):6338.
24. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., et al. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia (3rd ed.). *Haemophilia*, 26(Suppl 6), 1–158.
25. Megan Chaigneau, Mackenzie Bowman, Pamela Wilton, Robert Card, Man-Chiu Poon, David Lillicrap, Michelle Sholzberg, Paula James. The history of women and hemophilia: a narrative review of evolving beliefs and testing practices. *J Thromb Haemost*. 2025;23:928–936.
26. Evelien Krumb, Catherine Lambert, An Van Damme and Cedric Hermans. Proactive systematic hemophilia carrier screening: a step toward gender equity in hemophilia care. *Blood Advances* 22 OCTOBER 2024 • VOLUME 8, NUMBER 20
27. Noone D, Skouw-Rasmussen N, Lavin M, van Galen KPM, Kadir RA. Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: Results of a patient survey.
28. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015 Jul;170(2):223-8.
29. Nau A, Gillet B, Guillet B, Beurrier P, Ardillon L, Cussac V, et al. Bleeding complications during pregnancy and delivery in haemophilia carriers and their neonates in Western France: An observational study. *Haemophilia*. 2020;26(6):1046-55.