

Julio  
20  
23

PRESENTACIÓN CLÍNICA  
Y PERFIL HEMORRÁGICO  
EN MUJERES CON RBD  
Y PORTADORAS DE  
HEMOFILIA:

DATOS EN VIDA REAL DEL  
REGISTRO ESPAÑOL

Nuria Fernández-Mosteirín, Cristina Sierra Aisa, José M<sup>a</sup> Bastida, Faustino García Candel, Manuel Rodríguez López, Fran López Jaime, Eugenia Fernández Mellid, José Agustín Rodríguez Alén para el Registro Español de RBD en mujeres en edad fértil.

Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza), Hospital Universitario Cruces (Barakaldo-Bizkaia), Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL-USAL, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital Alvaro Cunqueiro (Vigo), Hospital Universitario de Málaga (Málaga), Hospital Clínico Universitario de Santiago (Santiago de Compostela), Hospital Universitario de Toledo (Toledo), Comisión Científica (Real Fundación Victoria Eugenia)

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha observado un interés creciente acerca de las complicaciones hemorrágicas en mujeres con trastornos hereditarios en situaciones asociadas a la edad fértil como la menstruación y la gestación, y su manejo. Además, la presentación clínica de los trastornos hemorrágicos hereditarios poco frecuentes (RBDs) es heterogénea y, por lo general, existe una pobre correlación entre la actividad del factor y el fenotipo hemorrágico.

## OBJETIVO

Describir las características clínicas, así como el fenotipo hemorrágico de la población española de mujeres con RBDs, portadoras de hemofilia y trastornos plaquetarios hereditarios (TPH), y validar el umbral de actividad del factor determinado previamente.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal a nivel nacional en mujeres de edad  $\geq 18$  años con deficiencia congénita de factor o variante genética patógena comprobada o TPH. Se incluyeron pacientes de 8 centros de tratamiento de hemofilia desde junio de 2020 hasta diciembre de 2022. Se analizaron parámetros demográficos, clínicos, diagnósticos (incluida la escala de riesgo hemorrágico ISTH-BAT) y analíticos.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 90 mujeres. Mediana de edad al diagnóstico 29 años (0-77). Se conocía el genotipo en 41 pacientes (45%). Las características generales de las pacientes se detallan en la Tabla 1. Motivo de realización de estudio diagnóstico: alteración de los parámetros de la coagulación (n=36; 40 %), antecedentes familiares (n=27; 30 %), tendencia personal al sangrado (n=23; 25,5 %) y otros motivos (n=4; 4,4%). La deficiencia de FVII fue el trastorno más frecuente (n=31; 34,4%). El síntoma más frecuente fue el sangrado menstrual abundante (SMA) (n=42; 46,7%). Otros síntomas frecuentes: sangrado tras extracciones dentales (n=25; 27,8%), equimosis cutánea (n=24; 26,7%) y hemorragia posparto (n=8/42 embarazos (19%) (4 con deficiencia de FXI). 2 mujeres con deficiencia de FXIII (2,2 %) presentaron antecedente de hemorragia intracraneal. La gravedad del sangrado y la discrepancia respecto al riesgo teórico estimado de sangrado se muestran en la Tabla 2.

## CONCLUSIONES

En mujeres con RBDs, el Sangrado Menstrual Abundante (SMA) es el síntoma más prevalente y, durante la edad fértil, el sangrado asociado a parto y puerperio representan un importante reto hemostático. A pesar del todavía pequeño número de mujeres incluidas por cada trastorno hemorrágico, el registro español reporta datos de vida real y confirma la tendencia hemorrágica heterogénea de las pacientes con RBDs y la pobre correlación entre los niveles basales de factor y las manifestaciones clínicas.

| RBDs        | n (%) <sup>1</sup> | Mediana edad Dx (rango), años | Mediana factor coagulación (IQR)                                | SMA (%) <sup>1</sup> | Mediana ISTH BAT <sup>2</sup> (rango) | Fuerza de la correlación <sup>3</sup> (r)                           |
|-------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Fibrinógeno | 7 (7,8%)           | 30 (6 - 67)                   | 100mg/dL (94,7 - 112)                                           | 0                    | 0 (0 - 3)                             | Moderada (-0,68)                                                    |
| FV          | 6 (6,7%)           | 23,5 (8 - 35)                 | 28% (24,6 - 28,9)                                               | 1 (16,7%)            | 0 (0 - 3)                             | No correlación (0,05)                                               |
| FV+ FVIII   | 2 (2,2%)           | 16 (2 - 30)                   | 12% (6 - 18)                                                    | 2 (100%)             | 13,5 (11 - 16)                        | Débil (-0,38)                                                       |
| FVII        | 31(34,4%)          | 32,5 (0 - 77)                 | 29% (13 - 39)                                                   | 13 (42%)             | 2 (0 - 21)                            | Débil (-0,38)                                                       |
| FX          | 4 (4,4%)           | 29 (30 - 27)                  | 15,5% (20,5 - 35,5)                                             | 3 (75%)              | 3 (1 - 5)                             | Fuerte (-0,996)                                                     |
| FXI         | 16 (17,8%)         | 30 (8 - 67)                   | 32% (12,2 - 38,1)                                               | 6 (37,5%)            | 4 (0 - 9)                             | No correlación (-0,084)                                             |
| FXIII       | 5 (5,5%)           | 22 (0 - 61)                   | 15% (1 - 2)                                                     | 3 (60%)              | 4 (2 - 25)                            | Débil (0,28)                                                        |
| PH          | 14 (15,5%)         | 25,5 (15 - 51)                | 50% <sup>4</sup> (42 - 61,9)<br>57,5 % <sup>5</sup> (52,7 - 63) | 9 (62,3%)            | 2 (0 - 16)                            | No correlación <sup>4</sup> (-0,026)<br>Fuerte <sup>5</sup> (-0,93) |
| TPH         | 5 (5,5%)           | 30 (0 - 52)                   | -                                                               | 5 (100%)             | 17 (10 - 26)                          | -                                                                   |



## TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

1 - Referido a cada RBD.

2 - ISTH BAT Positivo <sup>3</sup> 6.

3 - Correlación entre ISTH BAT y niveles de factor basal: ausencia de correlación (0-0,29), débil (0,3-0,59), moderada (0,6-0,9), fuerte (>0,9).

4 - Portadoras de hemofilia A.

5- Portadoras de hemofilia B.

TPH: trastornos plaquetarios hereditarios, Dx: diagnóstico, PH: portadoras de hemofilia.

| RBDs n=85   | Pacientes por debajo de niveles umbral n (%) <sup>1y3</sup> | Gravedad del sangrado n (%) <sup>1</sup> |           |            |           | Estimación teórica del riesgo hemorrágico (discrepancia) n (%) <sup>2</sup> |
|-------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|
|             |                                                             | Asintomática                             | Grado 1   | Grado 2    | Grado 3   |                                                                             |
| Fibrinógeno | 3 (42,8%)                                                   | 5 (71,4%)                                | 2 (28,6%) | 0          | 0         | 1 (14,3%)                                                                   |
| FV          | 1 (16,7%)                                                   | 4 (66,7%)                                | 0         | 2 (33,3%)  | 0         | 2 (33,3%)                                                                   |
| FV+ FVIII   | 1 (50%)                                                     | 0                                        | 0         | 1 (50%)    | 1 (50%)   | 1 (50%)                                                                     |
| FVII        | 8 (25,8%)                                                   | 13 (42%)                                 | 3 (9,7%)  | 11 (35,5%) | 4 (12,8%) | 13 (42%)                                                                    |
| FX          | 1 (25%)                                                     | 0                                        | 0         | 4 (100%)   | 0         | 3 (75%)                                                                     |
| FXI         | 5 (31,2%)                                                   | 6 (37,5)                                 | 3 (18,7%) | 7 (43,8%)  | 0         | 7 (43,7%)                                                                   |
| FXIII       | 4 (80%)                                                     | 0                                        | 1 (20%)   | 2 (40%)    | 2 (40%)   | 1 (20%)                                                                     |
| PH          | 8 (57,1%)                                                   | 3 (30%)                                  | 0         | 6 (60%)    | 1 (10%)   | 3 (10%)                                                                     |
|             |                                                             | 2 (50%)                                  | 0         | 2 (50%)    | 0         | 0                                                                           |
| Total       | 31 (37,3%)                                                  | 33 (38,8%)                               | 9 (10,6%) | 35 (41,2%) | 8 (9,4%)  | 31 (36,5%)                                                                  |

## TABLA 2. GRAVEDAD DEL SANGRADO Y GRADOS DE SANGRADO PREVISTOS

1- Nivel umbral de factor para cada RBD y categorías de gravedad clínica del sangrado basadas en investigaciones previas (Peyvandi et al. JTH 2012; 10: 615-621).

2- Estimación teórica del riesgo hemorrágico calculado en base a los niveles basales de factor, empleando el umbral previo determinado (Peyvandi et al. JTH 2012; 10: 615-621). Datos referidos a las mujeres que han presentado clínica hemorrágica superior a la teórica estimada.

3- Niveles de actividad de factor disponible en 83 pacientes.

## LISTADO DE ABREVIATURAS

·AT: Antitrombina

·FvW: Factor von Willebrand

·ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y

Hemostasia

·MPH: Mujeres portadoras de hemofilia (o del gen de la hemofilia)

·PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1

·PAI-2: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2

·RBDs: Rare bleeding disorders

·RFVE: Real Fundación Victoria Eugenia

·SMA: Sangrado menstrual abundante

·SSC: Comité científico y de estandarización

·TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina

·THH: Trastornos hemorrágicos hereditarios

·TP: Tiempo de Protrombina

·TPH: Trastornos plaquetarios hereditarios

·t-PA: Activador tisular del plasminógeno

·TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada

·TT: Tiempo de Trombina