



Caracterización del perfil clínico y manejo de la gestación, parto y puerperio en mujeres portadoras de hemofilia y afectas de otros trastornos hemorrágicos hereditarios

Characterization of clinical profile and management of pregnancy, childbirth and puerperium in female carriers of hemophilia and affected by other inherited bleeding disorders

Trabajo de Fin de Máster 2022

Autora: Marta Sofía Ordás Miguélez

Directora: Prof. Dra. Nuria Fernández Mosterirín

Codirector: Prof. Dr. José Manuel Calvo Villas

Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

ÍNDICE

1. Resumen/abstract	1-2
2. Introducción.....	3-7
2.1. Fisiología de la hemostasia durante la gestación.....	3-4
2.2. Repercusión clínica, anestésica y obstétrica	5
2.3. Trastornos hemorrágicos hereditarios durante la gestación	5-8
2.3.1. Portadoras de hemofilia	6
2.3.2. Enfermedad de von Willebrand	7
2.3.3. Trastornos raros de la coagulación	7-8
2.3.4. Trastornos plaquetarios hereditarios	8
3. Justificación.....	9
4. Objetivos	10
5. Material y métodos.....	11
6. Resultados.....	12-18
6.1. Variables clínicas y alteraciones moleculares	12-14
6.2. Gestaciones y perfil hemorrágico obstétrico	14-18
7. Discusión	19-21
8. Conclusiones	22
9. Bibliografía.....	23-26

1. RESUMEN

Introducción: Las mujeres diagnosticadas de trastornos hemorrágicos hereditarios (THH) asocian mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas durante la gestación, el parto y el puerperio. Su baja prevalencia e importante variabilidad clínica hacen fundamental el estudio del fenotipo hemorrágico de estas pacientes para establecer medidas que aseguren una cobertura hemostática adecuada.

Objetivos: Caracterizar el perfil hemorrágico obstétrico de las mujeres con THH y analizar las medidas hemostáticas profilácticas y terapéuticas empleadas durante la gestación, parto y puerperio.

Material y métodos: Estudio observacional y retrospectivo a partir de la revisión de historias clínicas de mujeres con THH controladas en un hospital terciario, de las que se seleccionaron aquellas con ≥ 1 gestación entre el 1 de enero de 2005 y el 30 de junio de 2022. Se analizaron variables demográficas, hemostáticas, ginecológicas y obstétricas. La gravedad de los síntomas hemorrágicos se evaluó mediante la escala ISTH-BAT. Se utilizó el test exacto de Fisher para el análisis comparativo.

Resultados: Se incluyeron 96 mujeres con THH (44,8% portadoras de hemofilia), de las cuales 61 tuvieron ≥ 1 gestación, con un total de 140 embarazos y 108 partos. En 57 casos (52,8%) el parto fue por vía vaginal y en 18 (16,7%) mediante cesárea. Se administró anestesia neuroaxial en 58 partos (53,7%) sin complicaciones hemorrágicas. 11 pacientes (18%) recibieron tratamiento hemostático profiláctico. En 7 pacientes (11,5%) se detectó HPP (6 primarias y 1 secundaria), una menor incidencia que en las series revisadas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de desarrollar HPP con respecto al tipo de THH y la vía de finalización del parto.

Conclusiones: La elaboración de un plan de parto individualizado por un equipo multidisciplinar y la monitorización de los niveles de factor constituyen las bases del manejo de estas pacientes, con el objetivo de disminuir el riesgo hemorrágico materno y fetal.

Palabras clave: trastornos hemorrágicos hereditarios, gestación, puerperio, niveles de factor, hemorragia postparto, tratamiento hemostático.

ABSTRACT

Introduction: Women with diagnosis of inherited bleeding disorders (IBD) have a higher risk of bleeding complications during pregnancy, childbirth and puerperium. Their low prevalence and clinical variability make it essential to study the haemorrhagic phenotype of these patients to establish measures to ensure adequate hemostatic coverage.

Objectives: To characterize the obstetric hemorrhagic profile of women with IBD and to analyze the prophylactic and therapeutic hemostatic measures used during pregnancy, childbirth and puerperium.

Material and methods: Observational and retrospective study based on the review of clinical records of women with IBD controlled in a tertiary hospital. Those who had ≥ 1 pregnancy between January 1, 2005 and June 30, 2022 were selected. Demographic, hemostatic, gynecological and obstetric variables were analyzed. The severity of hemorrhagic symptoms was assessed using the ISTH-BAT score. The exact Fisher test was used for the comparative analysis.

Results and discussion: We included 96 women with IBD (44.8% hemophilia carriers), of whom 61 had ≥ 1 pregnancy, with a total of 140 pregnancies and 108 deliveries. In 57 cases (52.8%) delivery was completed vaginally and in 18 cases (16.7%) by caesarean section. Neuroaxial anaesthesia was administered in 58 deliveries (53.7%) without bleeding complications. 11 patients (18%) received prophylactic hemostatic treatment. In 7 patients (11.5%) PPH was detected (6 primary and 1 secondary), a lower incidence than in the reviewed series. No statistically significant differences were observed in the risk of developing PPH related to the type of IBD or delivery.

Conclusions: The development of an individualized birth plan by a multidisciplinary team and the monitoring of factor levels constitute the bases of management of these patients, with the aim of reducing the maternal and fetal bleeding risk.

Key words: inherited bleeding disorders, pregnancy, puerperium, factor levels, postpartum hemorrhage, hemostatic treatment.

2. INTRODUCCIÓN

Los trastornos hemorrágicos hereditarios (THH) son entidades poco frecuentes que cursan con un amplio espectro de manifestaciones hemorrágicas y se transmiten mediante distintos patrones de herencia. La enfermedad de von Willebrand y la hemofilia A y B constituyen el 95% de los casos. El porcentaje restante está compuesto por trastornos plaquetarios hereditarios y otras coagulopatías hereditarias infrecuentes, conocidas como trastornos raros de la coagulación o *rare bleeding disorders* (RBDs), que incluyen las deficiencias congénitas de fibrinógeno, factor (F) II, FV, FVII, FX, FXI, FXIII y los déficits combinados (FV + FVIII y déficit de factores vitamina K dependientes)¹.

Es importante destacar que el nivel hemostático mínimo de factor de coagulación difiere en cada una de las deficiencias, y en algunas entidades como el déficit de FV, FVII y FXI, la asociación entre el nivel de factor existente y la predicción del riesgo hemorrágico es muy débil^{1,2}.

El manejo de la gestación, el parto y el puerperio en mujeres portadoras de hemofilia o afectas de otro THH constituye un reto hemostático y requiere un abordaje individualizado, teniendo en cuenta los cambios hemostáticos fisiológicos que se producen durante la gestación. Las pacientes presentan mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas y por tanto, será necesario adecuar el manejo en función del perfil clínico hemorrágico y obstétrico de la paciente, pudiendo afectar al tipo de finalización de la gestación y a la elección de la técnica anestésica^{3,4}.

2.1. Fisiología de la hemostasia durante la gestación

La hemostasia se basa en el equilibrio dinámico entre coagulación y fibrinólisis. Durante el embarazo se produce un incremento de la mayoría de los factores procoagulantes, descenso de algunos de los anticoagulantes naturales, reducción de la fibrinólisis y aumento de la reactividad plaquetaria, primando el efecto procoagulante (Tabla 1)^{3,5}.

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 <ul style="list-style-type: none"> - 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: *plasminogen activator inhibitor*. t-PA: *tissue plasminogen activator*.

Tabla 1. Cambios fisiológicos de la hemostasia durante la gestación. Adaptada de Thornton P et al. y O'Riordan MN et al.^{3,5}.

La cifra de plaquetas disminuye ligeramente durante la gestación, especialmente durante el tercer trimestre, y la activación y agregación plaquetaria aumentan debido a la liberación de sustancias vasoactivas³. Cabe destacar la elevación de los niveles de dímero D a pesar de la reducción de la actividad fibrinolítica, por lo que su aplicación clínica es limitada en este período⁵.

Estos cambios se deben a la elevación de estrógenos propia del embarazo y provocan un estado de hipercoagulabilidad. El principal objetivo de este mecanismo es mantener la función placentaria durante la gestación y evitar un sangrado excesivo en el momento del parto, ya que el flujo materno placentario previo al desprendimiento es de aproximadamente 700 ml/min⁵. De esta forma, la actividad procoagulante es máxima durante la segunda y tercera fase del parto, el expulsivo y el alumbramiento respectivamente, debido a la liberación de sustancias con actividad tromboelastina y la contracción del miometrio⁶.

Si los mecanismos hemostáticos en el tercer estadio del parto no son eficientes, el riesgo de hemorragia materna grave es elevado. Una vez finalizado el parto, los factores de la coagulación descienden hasta niveles basales y por tanto, las pacientes con THH presentan un mayor riesgo de hemorragia postparto (HPP)^{7,8}. Generalmente los parámetros hemostáticos se normalizan en la 6^a-8^a semana postparto³.

2.2. Repercusión clínica, anestésica y obstétrica

Tal y como se ha mencionado previamente, la presencia de un THH en gestantes implica un incremento de las complicaciones hemorrágicas, pudiendo presentarse en forma de sangrado gestacional precoz con pérdida fetal, hemorragia anteparto (sangrado vaginal desde la semana 20 hasta el parto) y/o HPP, siendo esta última la causa más frecuente de mortalidad materna⁷⁻⁹. La HPP puede tener lugar en las primeras 24 horas postparto (HPP primaria) o entre las 24 horas y las 12 semanas postparto (HPP secundaria)¹⁰.

Asimismo, el riesgo se incrementa en el contexto de procedimientos invasivos tales como biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis, anestesia neuroaxial y cesárea¹⁰. No existen recomendaciones establecidas para la elección de la vía del parto en este tipo de pacientes, por lo que la decisión deberá ser individualizada, basándose en factores obstétricos y hemostáticos de la madre y el riesgo hemorrágico fetal. El estado de portadora de hemofilia o la presencia de otro THH no contraindica el parto vaginal con anestesia neuroaxial, a excepción de las trombocitopatías hereditarias, en las que no se puede garantizar una hemostasia adecuada a pesar de transfusión de plaquetas⁹. La incidencia de HPP en mujeres diagnosticadas de THH es menor si se realiza parto vaginal, seguida de cesárea electiva y cesárea de urgencia. El riesgo de sangrado intra y extracraneal del recién nacido es superior en el parto instrumentado y/o traumático, por lo que se contraindica el parto con ventosa o fórceps y es necesario evitar la monitorización interna fetal^{9, 11-13}.

2.3. Trastornos hemorrágicos hereditarios durante la gestación

En la mayoría de los casos el diagnóstico de THH se realiza antes de la gestación, principalmente en el contexto de sangrado menstrual abundante (SMA). Debido a la subjetividad de la sintomatología hemorrágica, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda la utilización de escalas de sangrado o *bleeding assesment tools* (BAT). Una puntuación en la escala ISTH-BAT > 3 se considera sugestiva de trastorno hemorrágico (valores de normalidad: varones adultos < 4, mujeres adultas < 6)¹⁴.

2.3.1. Portadoras de hemofilia

La hemofilia A y B se define como la deficiencia congénita de FVIII o FIX respectivamente (niveles de factor <40%) y se caracteriza por un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. Por este motivo, las mujeres afectas son portadoras de la enfermedad. La prevalencia de mujeres portadoras de hemofilia es desconocida. En el estudio de Kasper C et al. (2010)¹⁵ se establece que por cada 100 varones con hemofilia existen 277 posibles portadoras. Según los criterios de la ISTH, la hemofilia grave se define por niveles de factor menores de 0,01 UI/mL (<1%), la moderada niveles entre 0,01 y 0,05 UI/mL (1 y 5%) y la hemofilia leve por niveles superiores a 0,05 e inferiores a 0,4 UI/mL (>5% y <40%)².

Los niveles de FVIII o FIX en mujeres portadoras son variables y no están relacionados con la gravedad de la hemofilia que portan. Su variabilidad se debe al fenómeno fisiológico de lionización que se produce durante la fase embrionaria. La lionización es la inactivación aleatoria de un cromosoma X de cada célula, por lo que las mujeres portadoras de hemofilia con el gen de la hemofilia A o B mutado (F8 y F9 respectivamente) en el cromosoma X activado, tendrán niveles de factor <50% y podrán presentar sintomatología hemorrágica^{16,17}.

Se han descrito numerosas mutaciones en el gen F8: inversión del intrón 1 y 22, deleciones, mutaciones con cambio de sentido (*missense*) y mutaciones sin sentido (*nonsense*), entre otras. La inversión del intrón 22 es la causa más frecuente de hemofilia A (HA) severa, observándose en 40% de los casos. En la hemofilia B (HB) no se ha descrito una mutación predominante¹⁸. Las mutaciones que producen grandes cambios estructurales en el gen F8 o F9 (inversiones, deleciones y mutaciones sin sentido) se asocian con niveles de factor muy bajos y clínica hemorrágica grave. Por el contrario, las mutaciones *missense* (aparición de un codón que codifica para un aminoácido diferente) presentan un patrón heterogéneo y pueden cursar con deficiencias parciales y sintomatología moderada o leve^{19,20}.

La cifra mínima de factor que se establece para una correcta hemostasia es el 40%. Para la colocación y retirada de un catéter de antestesia epidural se requieren niveles superiores al 50%, por lo que será necesaria su monitorización durante la gestación⁹.

2.3.2. Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand (EvW) se debe a una alteración cuantitativa o cualitativa del factor von Willebrand (FvW), una proteína multimérica esencial en la adhesión y agregación plaquetaria, así como en el transporte del FVIII en plasma²¹. Se estima que la prevalencia en la población es del 0,6-1,3%, constituyendo el trastorno hemorrágico más frecuente²².

Según la clasificación de la ISTH, la EvW tipo 1 se define por la deficiencia parcial de FvW y supone el 70-80% de los casos, la EvW tipo 2 se debe a alteraciones en la función de la proteína y se divide en 4 subtipos (2A, 2B, 2N y 2M) en relación con las variaciones cualitativas y la EvW tipo 3 está causada por la deficiencia total de FvW. La EvW tipo 1 y 2 se transmite de forma autosómica dominante y la de tipo 3 con herencia autosómica recesiva²³.

La EvW es una entidad infradiagnosticada y uno de los principales motivos es que el síntoma más frecuente en este tipo de mujeres es el sangrado menstrual abundante (SMA). El riesgo de complicaciones hemorrágicas es superior durante el parto y el puerperio ya que debido a los cambios hemostáticos que se han citado, el FvW desciende rápidamente en torno al tercer día postparto, alcanzando el nadir en la 1^a-3^a semana postparto. A diferencia del tipo 1 y 2, en la EvW tipo 3 los niveles de FvW y FVIII se mantienen descendidos durante toda la gestación por lo que el riesgo de hemorragia se incrementa y las pacientes requerirán tratamiento sustitutivo en procedimientos invasivos y el momento del parto. Debido al aumento fisiológico del FvW en la gestación, las pacientes con EvW tipo 2B (aumento de afinidad del FvW por los receptores GPIB plaquetarios y destrucción de complejos FvW-plaquetas) presentarán más trombocitopenia y la anestesia epidural no se recomienda. Al margen de las excepciones, niveles de FvW superiores al 50% permiten la administración de anestesia neuroaxial y la vía vaginal como modo de finalización de la gestación^{24,25}.

2.3.3. Trastornos raros de la coagulación

Este tipo de enfermedades, más conocidas como *rare bleeding disorders* (RBDs), afectan a 1 de cada 500.000 de individuos y su prevalencia aumenta en poblaciones con alta consanguinidad. En este grupo se incluyen los déficits de fibrinógeno, FII, FV, FVII,

FX, FXI, FXIII y los déficits combinados (FV + FVIII y déficit de factores vitamina K dependientes). Los déficits de FVII y FXI son los más frecuentes, representando un 40 y 25% de los casos respectivamente. El patrón de herencia es autosómico recesivo excepto en algunos casos de déficit de FXI y disfibrinogenemia, que se transmiten de forma dominante^{1,26}.

La sintomatología hemorrágica es variable incluso en pacientes con el mismo tipo de deficiencia. Los pacientes homocigotos o doble heterocigotos suelen presentar tendencia hemorrágica, especialmente tras procedimientos invasivos e intervenciones quirúrgicas. El riesgo de HPP, SMA y pérdidas fetales espontáneas es superior en mujeres diagnosticadas de RBDs, objetivándose hasta en el 20% de los casos^{1,27}.

En algunas entidades como el déficit de FV, FVII y FXI, no existe correlación entre los niveles de factor y la gravedad de la clínica hemorrágica. Asimismo, el nivel hemostático mínimo de factor es diferente en cada una de las deficiencias, por lo que el manejo deberá ser individualizado en función del diagnóstico y el perfil hemorrágico previo de la paciente. Dada la baja prevalencia de este tipo de coagulopatías, existen pocos estudios sobre su abordaje terapéutico en el contexto prenatal, periparto y puerperio^{16,27}.

2.3.4. Trastornos plaquetarios hereditarios

Las alteraciones hereditarias de las plaquetas son enfermedades raras que producen incremento del riesgo hemorrágico durante la gestación y el puerperio. Entre ellas se incluyen las trombocitopenias y trombocitopatías hereditarias, siendo la tromboastenia de Glanzmann (TG) y el síndrome de Bernard-Soulier (SBS) las más características dentro de este último grupo. La TG y el SBS son trastornos autosómicos recesivos y afectan a 1 de cada 1.000.000 de individuos aproximadamente. Ambas entidades se han asociado a HPP primaria y secundaria y pueden cursar con sangrado a pesar de soporte transfusional de plaquetas⁸.

El presente trabajo se centrará en caracterizar el perfil hemorrágico y obstétrico de las pacientes con THH para optimizar el abordaje terapéutico en el contexto gestacional, intraparto y puerperal.

3. JUSTIFICACIÓN

La baja prevalencia de los THH, su importante variabilidad clínica y la dificultad en la predicción del riesgo hemorrágico, junto con el desequilibrio hemostático propio del embarazo, convierten el manejo terapéutico de estas enfermedades en un reto aún mayor en gestantes. Por todo ello, es necesario conocer los diferentes perfiles clínicos de las pacientes con THH con objeto de caracterizar el riesgo hemorrágico y así, identificar de manera precoz las medidas hemostáticas profilácticas y terapéuticas necesarias durante el embarazo, parto y puerperio. Asimismo, esta información permitirá optimizar el consejo genético y preconcepcional en mujeres afectas de THH.

4. OBJETIVOS

Objetivo general:

Caracterizar el perfil hemorrágico obstétrico de las mujeres diagnosticadas de THH.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar el perfil clínico reproductivo de las mujeres con THH.
2. Profundizar en las variaciones hemostáticas que se producen durante la gestación en los diferentes THH.
3. Estudiar las medidas hemostáticas profilácticas y terapéuticas empleadas en mujeres con THH en el contexto gestacional, intraparto y postparto.
4. Realizar un análisis comparativo del perfil clínico hemorrágico y manejo terapéutico respecto a los registros y series publicadas en estas pacientes.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional y retrospectivo a partir de la revisión de historias clínicas de pacientes con THH controladas en un hospital terciario y centro de referencia de coagulopatías congénitas (Hospital Universitario Miguel Servet), en base a:

- Criterios de inclusión: mujeres portadoras de hemofilia o afectas de otro THH controladas en nuestro centro, de las que se han seleccionado aquellas que presentaron una o más gestaciones entre el 1 de enero de 2005 y el 30 de junio de 2022.
- Criterios de exclusión: pacientes 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).

Se han analizado variables demográficas, hemostáticas (tipo de THH, alteración molecular, nivel de factor deficiente y fenotipo hemorrágico), ginecológicas y obstétricas (tipo de gestación, modo de finalización de la gestación, técnica anestésica utilizada, tratamiento hemostático empleado y presencia de hemorragia postparto) durante la gestación, parto y puerperio. La categoría de las portadoras de hemofilia y la gravedad de los RBDs se han definido de acuerdo con la clasificación de la ISTH^{28,29}. Para la valoración cuantitativa de la gravedad de los síntomas hemorrágicos previos al diagnóstico del THH se ha utilizado la escala ISTH-BAT.

Con respecto al análisis descriptivo, las variables cuantitativas se han expresado en medianas y las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes. En el análisis comparativo de posibles diferencias entre grupos de pacientes, se ha utilizado el test exacto de Fisher dado que algunos de los valores esperados eran menores a 5. Se ha considerado un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo y se ha utilizado el software estadístico GraphPad Prism 8.

6. RESULTADOS

Se han incluido 96 mujeres diagnosticadas de THH controladas en nuestro centro en el período revisado, de las cuales 61 han presentado 1 o más gestaciones. Las características de la muestra se detallan en la Tabla 2. En 12 (19,7%) de las 61 pacientes que presentaron gestación, el diagnóstico de THH se realizó después del parto, por lo que no se llevaron a cabo controles durante el embarazo y no se dispone de niveles de factor preparto. Las portadoras de hemofilia constituyeron el grupo mayoritario (44,8%), seguido de las mujeres con déficit de FVII (18,8%), EvW (16,7%) y déficit de FXI (10,4%).

Gestación (si/no)	61/35 (N=96)
Características demográficas	
Edad (mediana, RIC)	39 (26-48)
Edad al diagnóstico (mediana, RIC)*	31 (15-37,5)
Etnia (n, %)	
▪ Caucásica	86 (89,6)
▪ Afroamericana	4 (4,2)
▪ Americana	3 (3,1)
▪ Norafricana	2 (2,1)
▪ No disponible	1 (1)
Tipo de THH (n, %)	
Portadoras de hemofilia	43 (44,8)
▪ Hemofilia A	▪ 29 (67,4)
▪ Hemofilia B	▪ 14 (32,6)
Enfermedad de von Willebrand	16 (16,7)
▪ Tipo 1	▪ 11 (68,8)
▪ Tipo 2	▪ 4 (25)
▪ Tipo 3	▪ 1 (6,2)
Déficit FV	5 (5,2)
Déficit FVII	18 (18,8)
Déficit FX	3 (3,1)
Déficit FXI	10 (10,4)
Tromboastenia de Glanzmann	1 (1)
*Disponible en 61 de las pacientes revisadas. RIC: rango intercuartílico. THH: trastornos hemorrágicos hereditarios.	

Tabla 2. Características de la muestra.

6.1. Variables clínicas y alteraciones moleculares

De las pacientes 43 portadoras de hemofilia, 33 (76,7%) eran portadoras asintomáticas, 6 (14%) sintomáticas y 4 (9,3%) presentaban hemofilia leve (2 HA y 2

HB). Con respecto a las portadoras asintomáticas, 5 mujeres (15,1%) tenían niveles de factor por debajo de niveles hemostáticos mínimos (<50%). 8 pacientes (18,6%) tenían antecedentes de diátesis hemorrágica y el SMA fue el síntoma más frecuente, estando presente en todas ellas. Cabe destacar que solo una de estas pacientes tenía una puntuación patológica en la escala ISTH-BAT, siendo de 9. 25 de las 43 portadoras (58,1%) tenían antecedentes de intervención quirúrgica o procedimientos invasivos tales como amniocentesis o biopsia de vellosidades, de las cuales 4 (16%) requirieron tratamiento sustitutivo con factor.

Las alteraciones moleculares de las portadoras de hemofilia se recogen en la Tabla 3. La mutación más frecuente en las portadoras de HA incluidas en este estudio fue la inversión del intrón 22, presente en 8 pacientes (18,6%). En las portadoras de HB no se ha encontrado una mutación con prevalencia claramente superior a las demás.

Hemofilia A (n, %)		N=29
Inversión intrón 1		1 (2,3)
Inversión intrón 22		8 (18,6)
Mutación (exón 7) p.Gly280Asp		2 (4,7)
Mutación exón 8		
▪ p.Arg1960Gln		1 (2,3)
▪ p.Glu433Ala		1 (2,3)
▪ p.Ala375Ser (tipo <i>missense</i>)		2 (4,7)
Mutación exón 12		
▪ p.Asp569Glu (tipo <i>missense</i>)		1 (2,3)
▪ p.Arg583Stop (tipo <i>nonsense</i>)		1 (2,3)
Mutación exón 14		
▪ p.Arg1689His (tipo <i>missense</i>)		1 (2,3)
▪ p.Asn963Lysfs*9 (tipo <i>frameshift</i> de duplicación)		2 (4,7)
Mutación (exón 17) p.Ile1852Ser		1 (2,3)
Mutación tipo <i>missense</i> (exón 18) p.His1961Tyr		1 (2,3)
Variante patogénica F8 c.2215G>A; p.(Glu739Lys)		2 (4,7)
No disponible		5 (11,6)
Hemofilia B (n, %)		N=14
Mutación tipo <i>missense</i> (exón 1) p.Ile-40Phe		1 (2,3)
Mutación exón 4		
▪ c.316G>A		1 (2,3)
▪ g.10430G>A		1 (2,3)
Mutación (exón 5) p.Cys170Arg		1 (2,3)
Mutación exón 8		
▪ p.Cys396Arg		4 (9,3)
▪ p.Arg252* (tipo <i>nonsense</i>)		2 (4,7)
▪ p.Thr426Ile		1 (2,3)
▪ p.F349L (tipo <i>missense</i>)		1 (2,3)
▪ p.Arg338* (tipo <i>nonsense</i>)		1 (2,3)
No disponible		1 (2,3)

Tabla 3. Alteraciones moleculares en portadoras de hemofilia.

De las pacientes con diagnóstico de EvW y RBDs (Tabla 2), 22 (41,5%) tenían antecedentes de clínica hemorrágica, siendo el SMA el tipo de sangrado más frecuente (63,6%). En 4 pacientes (1 con EvW tipo 2A, 1 con EvW tipo 3, 1 con déficit grave de FX y 1 con déficit leve de FVII) la puntuación de la escala ISTH-BAT fue patológica. De las 34 pacientes (64,1%) con antecedentes de cirugía o procedimientos invasivos, 16 (47%) precisaron tratamiento sustitutivo previo.

La mutación responsable de la EvW y RBDs se encuentra disponible en 5 pacientes (9,4%): mutación c.1396+2T>G en el intrón 9 del gen F5 (déficit de FV), mutación p.N69delinsNP en heterocigosis en el gen F7 (déficit de FVII), mutación g.118g>a en el exón 1 del gen F10 (déficit de FX), variante c.595+4 en homocigosis en el gen F11 (déficit de FXI) y mutación 451T/G en homocigosis en la integrina β 3 (Tromboastenia de Glanzmann).

6.2. Gestaciones y perfil hemorrágico obstétrico

Se han seleccionado 61 mujeres que han presentado un total de 140 gestaciones y 108 partos en el período revisado, cuyas características se describen en la Tabla 4.

N=61; n° de gestaciones: 140	
Datos clínicos	
Edad al embarazo (mediana, RIC)*	33 (28,5-35,5)
N° de gestaciones (n, %)	
▪ 1	▪ 12 (19,7)
▪ 2	▪ 30 (49,2)
▪ 3	▪ 11 (18)
▪ \geq 4	▪ 8 (13,1)
N° de abortos (n/total gestaciones)	32/140
Tipo de aborto (n,%)	
▪ Precoz (<12 semanas)	▪ 13 (40,6)
▪ Tardío (\geq 12 semanas)	▪ 2 (6,3)
▪ Inducido	▪ 4 (12,5)
▪ No disponible	▪ 13 (40,6)
Gestación espontánea (si/no)	135/5
Antecedentes de diátesis hemorrágica	
Familiares (si/no)	35/26
Personales (si/no)	18/43
ISTH-BAT (n,%)	
▪ <3	▪ 51 (83,6)
▪ 3-5	▪ 7 (11,5)
▪ >5	▪ 3 (4,9)
Características del parto	
N° de partos = 108	
Tipo de finalización (n,%)	

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vaginal ▪ Cesárea programada ▪ Cesárea urgente ▪ Instrumentado ▪ No disponible 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 57 (52,8) ▪ 4 (3,7) ▪ 14 (13) ▪ 5 (4,6) ▪ 28 (25,9)
Anestesia (n,%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Epidural ▪ Intradural ▪ General ▪ No ▪ No disponible 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 50 (46,3) ▪ 8 (7,4) ▪ 2 (1,9) ▪ 20 (18,5) ▪ 28 (25,9)
Semana fin de gestación (mediana, RIC)*	39 (38-40)
*Disponible en 36 de las pacientes revisadas. RIC: rango intercuartílico.	

Tabla 4. Características de las gestantes y partos.

La mediana de edad en el momento del embarazo fue de 33 años (28,5-35,5) y la mayoría de las pacientes (49,2%) tuvo 2 gestaciones. Se registraron 32 pérdidas fetales (22,9%) y se dispone de información sobre 19. Se han observado 13 pérdidas fetales precoces (40,6%), es decir, previas a las 12 semanas de gestación y 2 (6,3%) tardías (≥ 12 semanas). Una paciente con déficit grave de FXI presentó un aborto en la semana 7 con aparición de hematoma retroplacentario y otro en la semana 20 en el contexto de rotura prematura de membranas, que requirió transfusión de hemoderivados. Se interrumpió el embarazo en una portadora de HA por malformación fetal (malformación quística adenomatosa pulmonar), en una paciente con EvW tipo 1 por hidrocefalia fetal y en una paciente con déficit de FXI por gestación ectópica. El cuarto aborto inducido fue el resultado de la interrupción voluntaria del embarazo en una paciente con déficit de FVII. La distribución de pérdidas fetales según el tipo de THH fue la siguiente: 9 en pacientes con déficit de FXI, 8 en pacientes con EvW, 8 en déficit FVII, 3 en portadoras de HA, 2 en portadoras HB, 1 en déficit de FX y en 1 déficit de FV. Cabe destacar que una paciente con déficit moderado de FXI tuvo 4 abortos, pero no se dispone de información clínica al respecto.

En 5 casos (3,6%), 3 portadoras de HB, 1 portadora de HA y 1 con déficit de FXI, la gestación fue resultado de métodos de reproducción asistida mediante diagnóstico genético preimplantacional. En 17 gestaciones (12,1%), correspondientes a 11 portadoras de hemofilia (7 de HA y 4 de HB), se realizó diagnóstico de sexo fetal en sangre materna. En 3 de ellas se realizó biopsia de vellosidades coriales con tratamiento sustitutivo para determinar el estado de varón sano o afecto. De las 18 gestantes (29,5%) con antecedentes

de diátesis hemorrágica, solo 3 (16,7%) tenían una puntuación patológica en la escala ISTH-BAT (1 portadora de HB, 1 con EvW tipo 2A y 1 con déficit de FVII).

49 pacientes (80,3%) disponían de un plan de parto. El porcentaje restante se corresponde con aquellas pacientes en las que el diagnóstico de THH se realizó posteriormente a la gestación. La finalización del embarazo se realizó por vía vaginal en 57 casos (52,8%) y mediante cesárea en 18 (16,7%), 14 de manera urgente y 4 programadas, correspondientes a 12 pacientes. Las cesáreas urgentes se realizaron por riesgo de pérdida de bienestar fetal, desproporción feto-pélvica, rotura prematura de membranas y detención de la dinámica de parto, mientras que las programadas se debieron a embarazos gemelares y presentación podálica. De los 5 partos instrumentados (4,6%), 2 se realizaron con fórceps y 3 con ventosa. En uno de los partos instrumentados con fórceps no se conocía el diagnóstico de portadora de hemofilia en el momento del parto, y la paciente presentó HPP primaria y anemia postparto que requirió feroterapia oral. Uno de los partos instrumentados mediante ventosa se llevó a cabo en una paciente con déficit de FVII por parto estacionado. La paciente presentó HPP primaria que requirió transfusión de hemoderivados y antifibrinolítico. No se objetivaron complicaciones fetales en ningún caso.

Se administró anestesia epidural o intradural en 58 partos (53,7%) sin objetivarse complicaciones hemorrágicas asociadas. En 14 partos, correspondientes a 11 pacientes (18%), se administró tratamiento hemostático profiláctico previo al expulsivo y/o la anestesia neuroaxial. El tipo de THH, los antecedentes hemorrágicos, los niveles basales y preparto de factor, el tipo de tratamiento hemostático administrado y la aparición de HPP en estas pacientes se describen en la Tabla 5.

	Diagnóstico	AAPP (ISTH-BAT)	Niveles basales factor (%)	Niveles factor preparto (%)	Tratamiento hemostático	HPP
1	Portadora HBG	No (<3)	42,4	60,2	FIX recombinante	No
2	Portadora HBL	No (<3)	48,6	43,8	FIX recombinante + antifibrinolítico	No
3	EvW tipo 2A	Si (8)	FvW:Ag 37,3 FvW:RCo 13,9 FVIII 68	FvW:Ag 272,4 FvW:RCo 127 FVIII 90,2	FVIII/FvW + antifibrinolítico	Si (secundaria)
4	EvW tipo 1	Si (4)	FvW:Ag 12,4 FvW:RCo 8,8 FVIII 27,2	FvW:Ag 60,4 FvW:RCo 36,9 FVIII 104,8	FVIII/FvW + antifibrinolítico	No

5	EvW tipo 1	No (<3)	FvW:Ag 22,7 FvW:RCo 21,7 FVIII 68,3	FvW:Ag ND FvW:RCo 46,2 FVIII 120,4	DDVAP pre y postparto	No
6	Déficit leve FV	No (<3)	28,9	30,2	PFC + antifibrinolítico	No
7	Déficit grave FVII	Si (<3)	4,9	6,2	rFVIIa + antifibrinolítico	No
8	Déficit leve FXI	No (<3)	36	38,3	Antifibrinolítico	No
9	Déficit grave FXI	No (<3)	2	3	PFC + antifibrinolítico	No
10	Déficit grave FXI	No (<3)	2,9	3	PFC + antifibrinolítico	No
11	TG	Si (<3)	-	-	rFVIIa + antifibrinolítico	No

AAPP: antecedentes personales. DDVAP: 1-deamino-8-D-arginina vasopresina. EvW: Enfermedad de von Willebrand. FvW:Ag: antígeno del FvW. FvW:RCo: actividad del FvW en presencia del cofactor ristocetina. HBL: Hemofilia B Leve. HBG: Hemofilia B Grave. HPP: hemorragia postparto. ISTH-BAT: *International Society on Thrombosis and Haemostasis-Bleeding Assessment Tool*. ND: no disponible. PFC: Plasma Fresco Congelado. rFVIIa: FVII activo recombinante. TG: Tromboastenia de Glanzmann.

Tabla 5. Pacientes que recibieron tratamiento hemostático profiláctico preparto.

Los niveles de factor en el tercer trimestre se normalizaron en el 85% de las portadoras de hemofilia o afectas de EvW. El tratamiento antifibrinolítico se mantuvo de 3 a 10 días postparto en función del fenotipo hemorrágico de las pacientes y 4 semanas en el caso de la paciente con TG. No se observaron complicaciones tromboembólicas en las gestaciones analizadas. De las pacientes que recibieron tratamiento hemostático profiláctico, solo una presentó clínica hemorrágica a las 2 semanas (HPP secundaria), precisando una dosis única de FVIII/FvW derivado plasmático. En la Tabla 6 se recogen las pacientes que presentaron HPP en función del tipo de THH y se describen los niveles de factor preparto por patología. En 7 gestaciones, correspondientes a 7 pacientes (11,5%), se objetivó HPP (6 primarias y 1 secundaria en EvW tipo 2A).

Diagnóstico	Nº de pacientes	HPP (n, %) ^a	Niveles factor preparto (%) (mediana, RIC)
Portadoras hemofilia A	18	2 (11,1)	124,9 (112,1-163,2) ^b
Portadoras hemofilia B	10	2 (20)	76,1 (52-90,4) ^c
EvW tipo 1	8	-	FvW:Ag 170,5 (60,4-182,3) ^d FvW:RCo 82,7 (39,2-167,6) ^e FVIII 140,7 (108,7-193,4) ^e
EvW tipo 2 (2A)	1	1 (100)	FvW:Ag 272,4 FvW:RCo 127 FVIII 90,2
Déficit FV	3	-	36,6 (30,2-45,5)
Déficit FVII	10	1 (10)	62,9 (41,3-94,3) ^f
Déficit FX	2	-	57 ^g
Déficit FXI	8	1 (12,5)	18,6 (2,8-38,4) ^h

TG	1	-	-
^a Disponible en 52 pacientes. ^b Disponible en 8 pacientes. ^c Disponible en 5 pacientes. ^d Disponible en 3 pacientes. ^e Disponible en 4 pacientes. ^f Disponible en 7 pacientes. ^g Disponible en 1 paciente. ^h Disponible en 6 pacientes. EvW: Enfermedad de von Willebrand. FvW:Ag: antígeno del FvW. FvW:RCo: actividad del FvW en presencia del cofactor ristocetina. HPP: hemorragia postparto. RIC: rango intercuartílico. TG: Tromboastenia de Glanzmann.			

Tabla 6. Hemorragias postparto según el tipo de trastorno hemorrágico hereditario.

En una de las portadoras de HA el diagnóstico se realizó años después a la gestación y el parto fue instrumentado mediante fórceps, recibiendo feroterapia oral por HPP. Las 2 portadoras de HB que presentaron HPP requirieron histerectomía y transfusión de concentrados de hemáties y ambas tenían niveles de FIX preparto dentro de la normalidad. La paciente con déficit de FVII presentó desgarro perineal grado II y recibió tratamiento antifibrinolítico y transfusión de 2 concentrados de hemáties. Las pacientes restantes recibieron feroterapia oral a excepción de la paciente con EvW tipo 2A, en la que se administró una dosis única de FVIII/FvW derivado plasmático como se ha mencionado previamente.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de desarrollar HPP con respecto al tipo de THH (portadoras de hemofilia, EvW y RBDs), con un p valor de >0,99, >0,99 y 0,67 respectivamente. Se ha comparado el riesgo de desarrollar HPP en parto por vía vaginal respecto al parto instrumentado y por cesárea, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre grupos (p=0,06 y p=>0,99 respectivamente). Tampoco se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre el riesgo de HPP en parto instrumentado y cesárea (p=0,1).

7. DISCUSIÓN

Debido al impacto clínico de los THH en la mujer, se han establecido sistemas de clasificación que permitan estratificar el riesgo hemorrágico en este tipo de pacientes. En este contexto, la nueva nomenclatura de la ISTH clasifica a las mujeres portadoras de hemofilia en relación al nivel de factor basal y al fenotipo hemorrágico²⁸. Un 15% de las portadoras asintomáticas incluidas en el estudio tenían niveles de factor entre el 40 y el 50%, lo que supone un incremento del riesgo hemorrágico en el contexto de procedimientos invasivos⁹. En torno a un 20% de las mujeres portadoras de hemofilia de nuestra serie presentan antecedentes de manifestaciones hemorrágicas, mientras que la incidencia es superior en mujeres afectas de otros THH. En ambos grupos el SMA es el síntoma hemorrágico más frecuente, siendo datos concordantes con la literatura revisada^{25,30}.

La gestación, el momento del parto y el puerperio conllevan un incremento del riesgo hemorrágico en las mujeres portadoras de hemofilia o diagnosticadas de otro THH. La elaboración de un plan de parto detallado e individualizado por parte de un equipo multidisciplinar (anestesiología, hematología, obstetricia y neonatología) resulta fundamental en el manejo de estas pacientes y debe estar disponible antes de la semana 37 de gestación. Para ello, es necesario monitorizar el nivel de factor deficitario durante el embarazo, previo a cualquier procedimiento invasivo antenatal y en el tercer trimestre, fundamentalmente en la semana 32-34⁹. Además, es importante tener en cuenta los antecedentes personales y/o familiares de diátesis hemorrágica, especialmente en los THH en los que no existe correlación directa entre los niveles de factor y la clínica hemorrágica (déficit de FV, FVII y FXI). En función de estos datos se valorará la necesidad de tratamiento hemostático sustitutivo. Las pacientes deben recibir consejo genético pregestacional y, en concreto, en las portadoras de hemofilia grave se debe ofrecer la posibilidad de diagnóstico preimplantacional. Asimismo, en portadoras de hemofilia se realizará la determinación del sexo fetal en sangre materna a partir de la semana 9 y si el feto es varón, se ofrecerá la posibilidad de realizar biopsia de vellosidades coriales en la semana 11-14 o amniocentesis en el tercer trimestre, con el objetivo de determinar el estado de afectación fetal^{9,17,31}. En nuestra serie, se normalizaron los niveles de factor en el tercer trimestre en el 85% de las portadoras de HA o afectas de EvW, datos similares a los del estudio de Stoof SCM et al. (2015)³².

La vía de finalización del parto y el empleo de anestesia neuroaxial continúan siendo objeto de debate. El parto instrumentado y la monitorización fetal invasiva están contraindicados debido al riesgo de sangrado fetal. Si se desconoce la posible afectación fetal por THH, la cesárea programada resulta una opción adecuada, ya que permite planificar mejor el parto y disminuye el riesgo de complicaciones fetales. En nuestras pacientes se realizaron menos cesáreas programadas (3,7%) que en el estudio de cohortes de Wolf S et al. (2020)¹¹, probablemente debido a la elaboración de un plan de parto y la ausencia de contraindicaciones para el parto vaginal. Con respecto a la anestesia neuroaxial, resulta fundamental tener en cuenta el riesgo de hematoma espinal o epidural y el daño neurológico asociado. En el estudio de Orgui G et al. (2017)³³ casi el 50% de los hematomas secundarios a la utilización de catéter espinal se produjeron en el momento de su retirada. Dado que en mujeres con THH el riesgo de hemorragia aumenta tras el parto debido al descenso fisiológico de los factores de la coagulación, será necesario evaluar la actividad hemostática de las pacientes antes de su retirada. En función de los niveles de factor en el tercer trimestre se valorará la necesidad de tratamiento sustitutivo profiláctico y se podrá emplear la anestesia neuroaxial de forma segura, sin complicaciones hemorrágicas, tal y como se demuestra en nuestra serie y los estudios revisados^{34,35}.

El empleo de tratamiento hemostático sustitutivo combinado con agentes no específicos (antifibrinolíticos o desmopresina) en gestantes con THH graves ofrece una buena cobertura hemostática durante el embarazo y el puerperio. El tratamiento antifibrinolítico, especialmente el ácido tranexámico (AT) puede utilizarse en monoterapia en THH leves, disminuyendo las necesidades de transfusión de hemoderivados y el riesgo de complicaciones hemorrágicas como se observa en los datos de nuestra serie³⁶. El estudio WOMAN (2017)³⁷, que incluye a más de 20.000 mujeres, concluye que el AT disminuye el riesgo de muerte por HPP si se inicia el tratamiento de manera precoz, tratándose de un fármaco seguro sin complicaciones tromboembólicas asociadas. En el caso de gestantes con EvW se prefiere el empleo de desmopresina a los concentrados de factor derivados plasmáticos cuando sea posible, debido a que estos últimos están contraindicados en preeclampsia⁹.

En estudios retrospectivos como el de Bryams VR et al. (2011)³⁰ y Stoof SCM et al. (2015)³² se reportó HPP en 37,6% y 34% de las participantes con THH incluidas, respectivamente. Dado el carácter retrospectivo de estos estudios, es probable que no

todos los datos clínicos estuvieran disponibles y los resultados podrían estar sobreestimados. En nuestra serie se detectó HPP en 11,5% de las gestantes. Este menor porcentaje de casos puede deberse al seguimiento clínico y analítico que se realiza durante la gestación en las pacientes controladas en nuestro centro y a la elaboración de un plan de parto individualizado.

Con respecto a las complicaciones fetales y neonatales, en mujeres con THH se ha descrito un aumento del riesgo de pérdidas fetales y prematuridad, principalmente en el déficit de fibrinógeno, FX y FXIII³⁹. Con los datos disponibles, en nuestra serie se describe una prevalencia de aborto espontáneo similar a la de la población general. En algunos estudios hasta un 60% de las gestaciones se asocian con prematuridad³⁹. Sin embargo, en nuestras pacientes todas las gestaciones fueron a término, con una mediana de 39 semanas (38-40) de finalización. Esto puede deberse a la menor prevalencia de este tipo de trastornos en nuestra serie.

Las principales limitaciones del estudio son consecuencia de su carácter retrospectivo y el pequeño tamaño muestral. En la mayoría de las variables analizadas no se disponía de los datos de todas las pacientes y se han incluido pacientes diagnosticadas tras el embarazo.

8. CONCLUSIONES

1. Es fundamental caracterizar el perfil hemorrágico previo de las mujeres portadoras de hemofilia o diagnosticadas de otro THH, puesto que presentan mayor riesgo hemorrágico durante la gestación, principalmente en el contexto de procedimientos invasivos, el momento del expulsivo y el puerperio.
2. El asesoramiento genético pregestacional y las técnicas de diagnóstico preimplantacional y prenatal han supuesto un avance en la planificación familiar de las mujeres con THH y la estratificación del riesgo hemorrágico fetal.
3. El abordaje multidisciplinar, la monitorización de los niveles de factor y la elaboración de un plan de parto individualizado resultan esenciales en el manejo de este tipo de pacientes, con el objetivo de garantizar una cobertura hemostática adecuada y disminuir el riesgo hemorrágico materno y fetal.
4. El plan de parto deberá incluir la técnica anestésica y la vía de finalización de la gestación recomendada, así como la necesidad de tratamiento hemostático profiláctico en caso de niveles de factor por debajo de valores hemostáticos mínimos en el tercer trimestre y/o historia hemorrágica previa.
5. La incidencia de HPP y complicaciones hemorrágicas en nuestra serie es menor que en la literatura revisada, probablemente debido al control estrecho que se realiza en nuestro centro y el abordaje multidisciplinar desde el comienzo de la gestación.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs HB, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1938-43.
2. Altisent C, Álvarez MT, Bastida JM, Bermejo N, Bernardo A, Barrueco R et al. Hemostasia y trombosis en la práctica clínica. Soto I, Álvarez MT, editoras. Madrid: Ergon; 2018.
3. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010; 24: 339-52.
4. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2011; 17(1): 20-30.
5. O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003; 17(3): 385-96.
6. Prisco D, Ciuti G, Falciani M. Hemostatic changes in normal pregnancy. *Haematol-Hematol J.* 2005; 1(10): 1-5.
7. Samuelson B, Konkle BA. Inherited bleeding disorders in the obstetric patient. *Transf Med Rev.* 2018; 32(4): 237-43.
8. Halimeh S. Menorrhagia and postpartum haemorrhage in women with rare bleeding disorder. *Thromb Res.* 2015; 135(1): 34-7.
9. Pavord S, Rayment R, Madan B, Cumming T, Lester W, Chalmers E, et al., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of inherited bleeding disorders in pregnancy. Green-top Guideline No. 71. *BJOG.* 2017; 124: e193-263.
10. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia.* 2018; 24(6): 29-36.
11. Wolf S, Sardo Infirri S, Batty P, Sahar B, Beski S, Bowles L. Postpartum bleeding in women with inherited bleeding disorders: a matched cohort study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020; 31(7): 452-58.
12. Streif W, Knöfler R. Perinatal management of haemophilia. *Hämostaseologie.* 2020; 40: 226-32.

13. Mauser-Bunschoten EP, Kadir R, Laan ETM, Elfvinge P, Lotte Haverman L, Teela L et al. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: a multidisciplinary approach. *Haemophilia*. 2020; 27: 463-69.
14. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(9): 2063–65.
15. Kasper C, Lin J. How many carriers are there? *Haemophilia*. 2010; 16: 840-2.
16. Chi C, Kadir RA. Inherited bleeding disorders in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012; 26: 103-17.
17. Comité científico de la Real Fundación Reina Victoria Eugenia. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Madrid: Grupo Arán. 2020. Disponible en: <https://www.seth.es/index.php/seth/la-sociedad/actividades-auspiciadas/2022/1991-guias-espanolas-para-el-manejo-del-paciente-con-hemofilia.html>. Consultado el 15 de julio de 2022.
18. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AM et al. *Haemophilia*. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1): 45.
19. Carcao MD, van den Berg HM, Ljung R, Mancuso ME, for the PedNet and the Rodin Study Group. Correlation between phenotype and genotype in a large unselected cohort of children with severe hemophilia A. *Blood*. 2013; 121(19): 3946-52.
20. Franchini M, Mannucci PM. Modifiers of clinical phenotype in severe congenital hemophilia. *Thromb Res*. 2017; 156: 60-4.
21. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*. 1998; 67: 395-424.
22. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 213-6.
23. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L et al. Working Party on von Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 2103-14.
24. Reynen J, James P. Von Willebrand disease and pregnancy: A Review of evidence and expert opinion. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42: 717-23.

25. Castaman G, James PD. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. *Eur J Haematol.* 2019; 103(2): 73-9.
26. Peyvandi F, Favaloro EJ. Rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35: 345–47.
27. Palla R, Peyvandi F, Shapiro A. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood.* 2015; 125: 2052-2061.
28. Van Galen KPM, d’Orion R, James P, Abdul-Kadir R, Kouides PA, Kulkarni R et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(8): 1883-87.
29. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 615-621.
30. Bryams VR, Kouides PA, Kulkarni R, Baker JR, Brown DL, Gill JC et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia.* 2011; 17 (1): 6-13.
31. Streif W, Knöfler R. Perinatal management of haemophilia. *Hämostaseologie.* 2020; 40: 226-32.
32. Stoof SCM, van Steenberg HW, Zwagemaker A, Sanders YV, Cannegieter SC, Duvekot JJ et al. Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey. *Haemophilia.* 2015; 21: 505-12.
33. Orgui G, Aktoz F, Sinan Beksac M. Impact of rare bleeding disorders during pregnancy on maternal and fetal outcomes: review of 29 pregnancies at a single center. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017; 39: 4-8.
34. Chi C, Lee CA, England A, Hingorani J, Paintsil J, Kadir RA. Obstetric analgesia and anaesthesia in women with inherited bleeding disorders. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 1104-11.
35. Varughese J, Cohen AJ. Experience with epidural anaesthesia in pregnant women with von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2007; 13: 730-3.
36. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, Pollard D, Peyvandi F, Garagiola I et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2013; 19(4): 1-10.

37. WOMAN Trial Collaborative Group. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 2105-16.
38. Peyvandi F, Garagiola I, Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited bleeding disorders in women. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(1): 236-45.
39. Siboni SM, Spreafico M, Calo L, Maino A, Santagostino E, Federici AB, Peyvandi F. Gynecological and obstetrical problems in women with different bleeding disorders. *Haemophilia*. 2009; 15: 1291-9.