



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

FACULTAD DE MEDICINA

Clasificación de las mujeres portadoras de hemofilia en Aragón según la nueva nomenclatura ISTH

Classification of hemophilia carriers in Aragon according to new ISTH nomenclature

Autor:

Sory Binta Bah

Directores:

Dra. Nuria Fernández Mosteirín

Dr. José Manuel Calvo Villas

Año Académico: 2021-2022

ÍNDICE

	Pág.
1. Resumen	3
2. Abstract	4
3. Introducción	5
3.1. <i>Fisiología de la hemostasia: generalidades</i>	5
3.2. <i>Epidemiología y patrón de herencia en hemofilia</i>	7
3.3. <i>Diagnóstico y manifestaciones clínicas</i>	10
4. Mujeres portadoras de hemofilia	11
4.1. <i>Generalidades: epidemiología y patrón de herencia</i>	11
4.2. <i>Diagnóstico de laboratorio y clasificación</i>	12
4.3. <i>Manifestaciones clínicas</i>	14
4.4. <i>Aspectos terapéuticos</i>	15
5. Objetivos	16
6. Metodología	16
7. Resultados	18
7.1. <i>Características generales</i>	18
7.2. <i>Cirugía y Procedimientos invasivos</i>	20
7.3. <i>Aspectos Obstétricos</i>	21
8. Discusión	23
9. Conclusiones	25
10. Referencias bibliográficas	27

Índice de figuras

	Pág.
Figura 1. Cascada de coagulación	6
Figura 2. Teoría celular de coagulación	7
Figura 3. Patrón de herencia de la hemofilia	9
Figura 4. Nomenclatura para las portadoras de hemofilia y mujeres y niñas con hemofilia	14

Índice de tablas

	Pág.
Tabla 1. Niveles de severidad de la hemofilia	10
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión	17
Tabla 3. Características generales	18
Tabla 4. Antecedentes personales hemorrágicos en mujeres portadoras de hemofilia	19
Tabla 4 Antecedentes personales hemorrágicos en mujeres portadoras de hemofilia	19
Tabla 5. Cirugías y procedimientos invasivos en mujeres con hemofilia y portadoras sintomáticas	21
Tabla 6. Cirugías y procedimientos invasivos en mujeres con hemofilia y portadoras asintomáticas	21
Tabla 7. Características de las gestaciones	23
Gráfica: Distribución de la puntuación BAT-ISTH por edad y niveles de factor	20

1. Resumen

La hemofilia es una coagulopatía congénita poco frecuente, caracterizada por una deficiencia de factor VIII (hemofilia A) y del factor IX (hemofilia B).

Históricamente su herencia ligada al cromosoma X ha motivado que el foco de la atención sanitaria se haya centrado en los varones afectados de hemofilia. Sin embargo, las mujeres portadoras de hemofilia pueden presentar niveles basales de factor descendidos y sintomatología hemorrágica incluso con niveles de factor dentro de la normalidad.

La inactivación aleatoria del cromosoma X conocido como el mecanismo de lionización demuestra el hecho de que casi un tercio de las mujeres portadoras pueden tener niveles de factor inferiores a 0,40 UI/mL, hallazgo que define el diagnóstico de hemofilia. El nivel de factor deficiente varía en mujeres portadoras de hemofilia, aunque los mecanismos implicados no están plenamente establecidos.

La clínica hemorrágica en portadoras de hemofilia se caracteriza por un sangrado mucocutáneo excesivo, tras procedimientos dentarios, cirugía o postparto, así como sangrado articular, cuya consecuencia tiene una repercusión importante en la calidad de vida.

El objetivo de este trabajo consiste en la caracterización del perfil clínico hemorrágico y analítico de mujeres portadoras de hemofilia diagnosticadas en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), aplicando las nuevas categorías clínicas y biológicas establecidas por comité científico y de estandarización (SSC) de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). Realizaremos una revisión y análisis de las medidas hemostáticas profilácticas y terapéuticas utilizadas en mujeres portadoras de hemofilia diagnosticadas en el HUMS, por último, haremos un análisis comparativo del perfil clínico hemorrágico y manejo terapéutico respecto a los registros y series publicadas en estas pacientes.

La aplicación de esta nueva nomenclatura permitirá identificar a aquellas portadoras con alto riesgo hemorrágico, así como estandarizar la inclusión de estas mujeres en registros nacionales e internacionales, potenciar la investigación, y establecer los estándares de manejo clínico y tratamiento de las portadoras.

Palabras clave:

2. Abstract

Haemophilia is a rare coagulopathy characterized by low amounts of clotting factor VIII (Haemophilia A) and factor IX (Haemophilia B).

Historically, its inheritance linked to X chromosome focused medical attention on male patients. However, women that are carriers of haemophilia can present low basal factor levels and hemorrhagic symptomatology even with normal factor levels

The random inactivation of an X chromosome, known as lyonization, proves the fact that almost a third of carrier women can have factor levels below 0.40 IU/mL which is a finding that defines haemophilia diagnosis. Low factor levels vary in women carriers of hemophilia, although the mechanisms of such variability are not fully established.

The hemorrhagic symptoms in women which are carriers of haemophilia are characterized by excessive muco-cutaneous bleeding after dental procedures, surgery or postpartum, as well as articular bleeding, whose consequences have an important impact on the quality of life.

The aim of this work is the characterization of the clinical and analytical profile of women carrier of haemophilia diagnosed in the Hematology and Hemotherapy Service of the Miguel Servet University Hospital (HUMS), applying the new clinical and biological categories established by Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and hemostasis (ISTH). We will perform a review and analysis of the prophylactic and therapeutic hemostatic measures used in women carriers of haemophilia diagnosed in the HUMS. Finally, we will make a comparative analysis of the hemorrhagic clinical profile and therapeutic management with respect to the records and series published in these patients.

The application of this new nomenclature will make it possible to identify those carriers with high bleeding risk. At the same time, it will help standardize the inclusion of these women in national and international registries, promote research, and establish the standards of clinical management and treatment of carriers.

Keywords:

Haemophilia, Factor VIII, Factor IX, Carrier, Bleeding

3. Introducción y aspectos generales de la hemofilia

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X de manera recesiva que resulta de mutaciones en los genes del factor VIII (hemofilia A) y del factor IX (hemofilia B), causando una disminución o déficit funcional de estas proteínas en el plasma. Su frecuencia es de 1 entre 10.000 y 1 entre 50.000 casos en la población respectivamente¹. En ambos tipos de hemofilia por cada varón afectado hay una media de cuatro mujeres portadoras en la familia.

Esta deficiencia de factor resulta en una mayor tasa y gravedad de sangrado. Afecta predominantemente a hombres, siendo el tipo de sangrado más frecuente la hemartrosis o hemorragia articular². Existe además un riesgo de hemorragia grave en recién nacidos durante el periodo perinatal, y de hemorragia postparto excesiva en mujeres portadoras³.

Históricamente se ha considerado una enfermedad que afecta a los varones, mientras que las mujeres serían portadoras de la enfermedad. Se cree que las concentraciones plasmáticas de factor VIII (FVIII) en las portadoras son aproximadamente la mitad que, en los individuos sanos, proporcionando así una hemostasia adecuada⁴.

Las mujeres portadoras tienen un 50% de riesgo de transmitirla a sus hijos, por lo que es importante su identificación en aquellas mujeres con antecedentes familiares de hemofilia mediante el asesoramiento genético. El consejo genético proporciona información sobre la enfermedad, la preparación del pedigrí, el diagnóstico molecular y la posibilidad de diagnóstico prenatal en portadoras gestantes⁵. Diagnosticar la condición de portadora en una mujer es esencial, ya que de eso depende la posibilidad de un consejo genético y una planificación familiar adecuada. Por ello, es importante que el asesoramiento genético sea un proceso educativo e informativo y no un proceso intrusivo⁶. Además, una vez confirmado el diagnóstico de portadora, se deben evaluar los niveles de factor y el fenotipo de sangrado de estas mujeres, ya que pueden tener niveles de factor por debajo del 40%, que se considera el mínimo para una correcta hemostasia según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)⁴.

3.1. Fisiología de la hemostasia: generalidades

3.1.1 Teoría celular de la coagulación y aspectos generales

En 1958, Robert McFaccarlane y Oscar Rathnoff publicaron la clásica teoría de la cascada de la coagulación, que explica el proceso de coagulación mediante dos vías: la extrínseca, formada por el factor tisular y el factor VII, y la intrínseca, en la cual participan los factores XII, XI y VIII. Estos factores son proteínas que circulan en el plasma en su forma inactiva, como zimógenos. Ambas vías tienen como objetivo la formación de trombina, y a través de la vía común producen fibrina, el precursor del coágulo (**Figura 1**). Este modelo de coagulación incluía una serie de factores solubles que secuencialmente se activaban entre sí en forma de cascada, lo que en última instancia desencadenaba la formación de trombina ⁷.

Durante casi 50 años se consideró que esta teoría proporcionaba el mejor análisis de la coagulación. Sin embargo, la teoría solo explicaba las bases y la aplicación de pruebas de coagulación in vitro como el tiempo de protrombina (TP) para la vía extrínseca y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) para la vía intrínseca. Cuando se analiza con el conocimiento actual, este modelo resulta inadecuado para explicar la hemostasia in vivo y no es consistente con los estudios clínicos y experimentales ⁸.

Figura 1. Cascada de coagulación

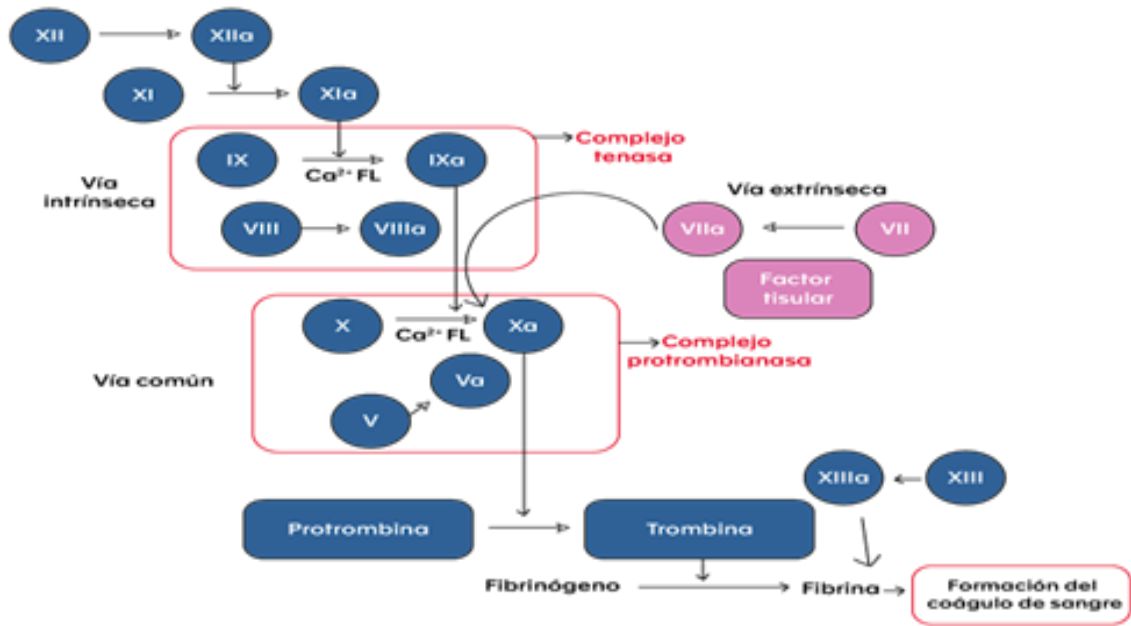
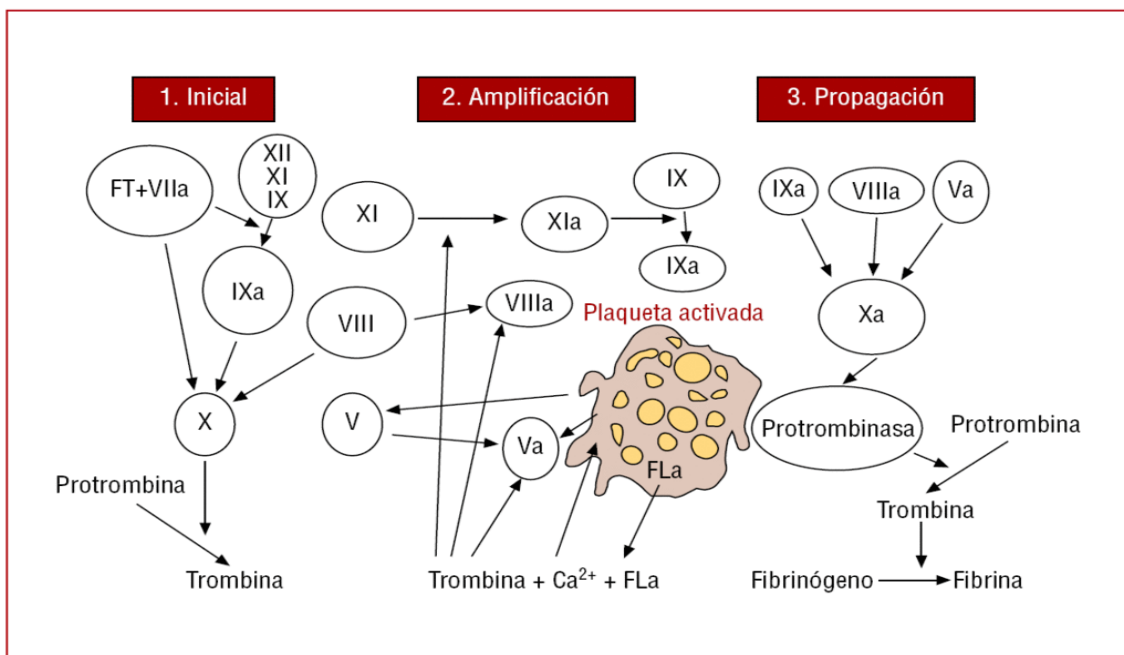


Figura 2: Teoría celular de la coagulación



En resumen: el modelo tradicional de la cascada de la coagulación asumía que la hemostasia se activa por dos vías, una vía intrínseca y una vía extrínseca, y que ambas convergen en una vía común. Sin embargo, el nuevo modelo celular de coagulación sugiere que la hemostasia ocurre en tres fases que se suceden:

iniciación, amplificación y propagación (**Figura 2**). Este modelo sugiere que la coagulación no ocurre como una "cascada", sino en tres pasos superpuestos ⁹:

- **Iniciación:** ocurre en una célula portadora de un factor tisular
- **Amplificación:** las plaquetas y los cofactores se activan para preparar el escenario para la producción de trombina a gran escala
- **Propagación:** se forma una gran cantidad de trombina en la superficie de las plaquetas.

Debido al tipo de herencia de la hemofilia, que explicaremos en el siguiente punto, las manifestaciones hemorrágicas suelen presentarse casi exclusivamente en varones. En las mujeres, la enfermedad también puede manifestarse en casos excepcionales como los fenómenos de inactivación extrema del cromosoma X, la isodisomía o la combinación con el síndrome de Turner y otras situaciones ⁶.

3.2. Epidemiología y patrón de herencia en hemofilia

La hemofilia A ocurre en 1/10.000 nacidos vivos y la hemofilia B en 1/50.000. Esta incidencia es casi constante en todas las poblaciones. La hemofilia A representa el 80% de los casos de hemofilia, con una prevalencia al nacer de 24,6 casos por 100.000 (9,5 casos para hemofilia A grave). La hemofilia A es la patología ligada al cromosoma X más común y el segundo trastorno hemorrágico genético más común después de la enfermedad de von Willebrand ³. La hemofilia B representa solo el 15% al 20% de los casos restantes de hemofilia con una prevalencia de 5,0 casos por 100.000 varones (1,5 casos de hemofilia B grave). Tanto la hemofilia A como la B siguen un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, afectando al 50% de los hombres nacidos de portadores de hemofilia ¹⁰.

La prevalencia de la hemofilia varía según las regiones y es menor en los países con grandes limitaciones de recursos en comparación con el promedio internacional. Hay varias razones para estas discrepancias como la falta de un buen diagnóstico e identificación de pacientes, la falta de acceso a atención médica, así como la menor disponibilidad de la terapia de sustitución ¹¹.

3.2.1. Genética de la hemofilia y fisiopatología

Las mutaciones en los genes que codifican los FVIII y FIX provocan una deficiencia cuantitativa o funcional de dichos factores. Sin embargo, este patrón hereditario se observa solo en el 70% de las personas con hemofilia, mientras que en el 30% restante la hemofilia se produce por una mutación *de novo* ⁶.

Los varones con hemofilia transmiten el gen mutado a sus hijas, que se convierten en portadoras obligadas, pero no a sus hijos varones. Las mujeres portadoras de hemofilia pueden transmitir el 25% del gen mutado a sus hijos o hijas ¹,

Como se ha mencionado previamente, alrededor de un tercio de los pacientes con hemofilia no tienen antecedentes familiares (caso esporádico), y se explica por la presencia de una mutación espontánea del cromosoma X. Una vez aparece esta mutación en la familia, ésta se transmite a las generaciones sucesivas ¹.

Como ilustra la **Figura 3**, cuando una mujer es portadora, existe una probabilidad del 50% de que tenga un hijo varón con hemofilia y otro 50% de que tenga una hija portadora. En cambio, cuando el padre es el afecto, todas las hijas serán portadoras y todos los hijos varones estarán sanos.



FIGURA 3. PATRÓN DE HERENCIA DE LA HEMOFILIA

Adaptada de Generalidades de la hemofilia (2022).

3.2.2. Bases moleculares de la hemofilia

Alteraciones en el gen F8:

Este gen, localizado en el brazo largo de cromosoma X (Xq28) con un tamaño de ~191Kb y posee 26 exones, que codifican para el factor de coagulación VIII. Este gen tiene otros genes homólogos (F8A' y F8A'') localizados a unos 400 Kb de distancia con una posición distal respecto al gen del FVIII ¹².

Los defectos genéticos que se asocian con la hemofilia A se clasifican en las siguientes categorías ¹³:

1. Grandes reordenamientos.
2. Inserciones o deleciones genéticas de tamaño variable que incluyen desde un par de bases hasta el gen en su totalidad.

3. Sustituciones simples en las bases del DNA que generan cambio de aminoácidos en la proteína final (*missense* o pérdida de sentido), cadena peptídica de terminación prematura (*non sense* o sin sentido, o mutaciones stop), o defectos en las zonas de acoplamiento o *splicing* del RNAm.

La inversión del intrón 22 se produce por un proceso de recombinación intracromosómica entre el gen F8A y uno de los genes distales dando así lugar a la inversión de un fragmento del cromosoma X. Esta alteración es la causa de la hemofilia A grave en un 48% y en un 2-3% de los casos se produce por una inversión en el intrón 1 del gen F8, no detectable por secuenciación directa. Alrededor del 80% de los casos son consecuencia de mutaciones de novo, deleciones o inserciones ¹².

Alteraciones en el gen IX:

El gen F9, localizado en el brazo largo del cromosoma Xq27, tiene un tamaño de ~34Kb con 8 exones, que codifican el factor IX de coagulación ¹⁴.

Las alteraciones más frecuentes son mutaciones de novo, deleciones o inserciones que afectan a una o pocas bases. Las inserciones y deleciones cortas constituyen aproximadamente el 1,5% de las mutaciones, mientras que las grandes deleciones representan más del 15% ¹².

3.3. Diagnóstico y manifestaciones clínicas

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la hemofilia se basa en la cuantificación del nivel de factor en plasma con el objeto de demostrar la deficiencia de FVIII o FIX ¹³.

La gravedad de la clínica hemorrágica en hemofilia por lo general guarda relación con el nivel de factor deficiente. La hemofilia se define como leve, moderada o grave según el nivel residual o inicial de la actividad del factor deficiente, y se expresa como porcentaje frente al nivel normal de factor (%) o en unidades internacionales (UI/mL) (**Tabla 1**) ². Aquellos pacientes en los que se observa un nivel de factor ≥ 40 UI/mL, también pueden ser catalogados como formas leves de hemofilia si comparten la variante genética descrita en un miembro de la familia afecto.

Tabla 1: Niveles de Gravedad de la hemofilia

Hemofilia leve	Hemofilia moderada	Hemofilia Grave
----------------	--------------------	-----------------

>5% de factor 5 a 40 UI/mL	1 – 5% de factor 0,01 a 0,05 UI/mL	<1% de factor <0,01 UI/MI
Sangrado por traumatismos severos, cirugías, etc.	Sangrado por traumatismos leves	Hemorragias espontáneas
Hemorragias infrecuentes en las que es raro el compromiso articular	Hemorragias menos frecuentes que sí pueden presentar compromiso articular	Episodios hemorrágicos muy frecuentes que comprometen varias articulaciones

Fuente: Generalidades de la hemofilia (2022).

Así mismo, el diagnóstico molecular permite orientar el diagnóstico clínico y/o confirmar la hemofilia identificando mutaciones en los genes implicados. El estudio genético en el ámbito de la hemofilia es crucial para determinar la biología de la enfermedad, hacer un diagnóstico en casos complejos, predecir el riesgo de desarrollar un inhibidor y, si es necesario, realizar un diagnóstico prenatal. En el caso de mujeres en riesgo de ser portadoras, el estudio genético es fundamental para llevar a cabo un adecuado asesoramiento genético, así como para el diagnóstico prenatal o preimplantacional en caso de deseo gestacional. También estaría indicada su realización en el caso de mujeres que presenten síntomas hemorrágicos con niveles de FVIII o FIX bajos sin antecedentes familiares conocidos ¹⁵.

Los avances en tecnologías genéticas moleculares en hemofilia se integran regularmente en muchos laboratorios de diagnóstico genético. La detección completa del gen F8 o F9 se realiza mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y Sanger o secuenciación de próxima generación ⁴. Sin embargo, las pruebas genéticas no siempre son capaces de identificar la variante subyacente asociada con un fenotipo.

Manifestaciones clínicas

El fenotipo característico de la hemofilia es la expresión hemorrágica. Como ya se ha comentado, la gravedad de la clínica hemorrágica guarda relación con el nivel de FVIII o FIX residual. Así, en los pacientes con hemofilia grave, si bien las hemorragias se presentan generalmente desde el inicio de la vida, hay algunos pacientes que pueden no presentar síntomas hemorrágicos hasta que empiezan a caminar o correr. Por otro lado, en pacientes con formas leves, la clínica hemorrágica en general no es espontánea y suele asociarse a traumatismos y/o cirugía.

Las hemorragias musculoesqueléticas son también un sello distintivo de esta enfermedad, y las grandes articulaciones (rodilla, codo y tobillo) suelen ser con frecuencia la diana del sangrado ¹⁶. Algunos tipos de sangrado pueden poner en

peligro la vida y requieren tratamiento urgente y atención médica inmediata ⁶. Además, la hemofilia puede producir hemorragias graves en el período perinatal y hemorragia posparto (HPP) intensa en las mujeres portadoras ³.

4. Mujeres portadoras de hemofilia

4.1. Generalidades: epidemiología y patrón de herencia.

La prevalencia exacta de mujeres portadoras de hemofilia A o B se desconoce. Se estima que 1 de cada 100.000 mujeres es portadora de hemofilia A grave sintomática, y que por cada 100 sujetos varones con hemofilia existen más de 200 posibles mujeres portadoras ¹⁷.

Según la herencia clásica mendeliana, una mujer portadora de hemofilia A tendrá en cada embarazo un riesgo del 25 % de concebir un hijo varón afecto con hemofilia, otro 25 % de tener una hija portadora y el 50 % de probabilidades de tener un hijo o hija no afectados (**Figura 3**) ¹.

Según el parentesco familiar, podemos clasificar a las mujeres como: *portadoras obligadas*, aquellas mujeres que son portadoras con seguridad sin necesidad de realizar estudio genético confirmatorio como: las hijas de un varón afecto de hemofilia, las mujeres con más de un hijo con hemofilia, excepto por embarazo gemelar y las mujeres con un hijo con hemofilia y antecedentes familiares de otros varones diagnosticados de hemofilia por vía materna y por otro lado, *posibles portadoras*, aquellas mujeres que pueden ser portadoras de hemofilia por historia familiar y en las que no se cumplen los criterios anteriores, como las mujeres con un solo hijo con hemofilia y sin antecedentes familiares, todas las hijas de una mujer portadora obligada y todas las mujeres con antecedentes familiares de hemofilia por vía materna. En estas últimas, el diagnóstico de certeza vendrá dado por la identificación de la alteración genética de los varones con hemofilia afectados de su familia ¹.

Aproximadamente, en un 30% de los nuevos diagnósticos de varones con hemofilia no existen antecedentes familiares de hemofilia. Estos casos se denominan esporádicos y constituyen un grupo de especial interés diagnóstico por la trascendencia clínica de realizar un consejo genético adecuado. En la mayoría de estos casos esporádicos, la mujer es portadora silente (sin varones afectados previos). En otras ocasiones la mutación se produjo solo en el gameto del padre de la mujer portadora dando origen a una mutación *de novo*, pero sin varón con hemofilia sintomático conocido en la familia. Esto se conoce como "mosaicismo en línea germinal". Finalmente, es posible que la

madre del caso esporádico presente la mutación *de novo* únicamente en el óvulo que es origen del paciente con hemofilia. Este mecanismo también se denomina mosaicismo germinal. El riesgo residual de recurrencia en estos últimos casos se sitúa en el 10%, por lo que se recomienda siempre ofrecer un diagnóstico prenatal en futuros embarazos ¹.

4.2. Diagnóstico de laboratorio y clasificación

Debido a que la herencia de la hemofilia está ligada al cromosoma X, sería esperable que las mujeres portadoras de hemofilia tuvieran la mitad de FVIII o FIX circulante que las mujeres no portadoras, debido a que las mujeres portadoras de hemofilia tendrían un cromosoma X sano y el otro afecto. A pesar de esto, el rango de factor circulante de las mujeres portadoras de hemofilia varía desde niveles de factor normal en algunas mujeres, hasta cifras de factor deficiente similares a los de pacientes varones con hemofilia. El nivel medio de FVIII en plasma en mujeres portadoras se acercan al 55% (4% a 136%) ¹⁸.

La variabilidad en la cantidad de factor circulante se debe en gran parte al llamado fenómeno de lionización o inactivación del cromosoma X. En las hembras de los mamíferos, uno de los dos cromosomas X se inactiva al comienzo de la embriogénesis. Así, las mujeres portadoras de hemofilia pueden presentar mosaicismo en dos líneas celulares, es decir, una con un X mutado y otra línea con un X no mutado ¹⁹.

Una excesiva lionización o inactivación del cromosoma X afecto, el nivel del factor en una mujer portadora puede ser más bajo (<40%), con las consiguientes consecuencias respecto a la presencia de manifestaciones hemorrágicas y la necesidad de tratamiento para su control y prevención ²⁰. Además del fenómeno de lionización, otras variables genéticas y ambientales pueden alterar los niveles plasmáticos del factor de coagulación ²¹. El fenotipo hemorrágico derivado en mujeres portadoras de hemofilia, por tanto, puede ser el resultado de una inactivación excesiva del cromosoma X no afecto, monosomía parcial o completa del cromosoma X (síndrome de Turner), así como la presencia de mutaciones en heterocigosis u homocigosis compuesta ¹⁷. Así mismo, ciertas mutaciones y polimorfismos en el gen del factor von Willebrand (FvW) pueden afectar la expresión y la estabilidad del FVIII ²².

Los sistemas clínicos predictivos de evaluación de patología hemorrágica son de máximo interés en las portadoras de hemofilia para tratar de evitar la subjetividad de la valoración del sangrado. El sistema ISTH-BAT uno de los más utilizados para la

valoración del sangrado general y el *Pictorial Blood Assessment Chart* (PBAC) es el más empleado para la evaluación de la cuantía del sangrado ginecológico. Una puntuación mayor de 100 en el PBAC indica menorragia (pérdidas menstruales superiores a 80 ml por ciclo)¹. La evaluación de nivel de sangrado sigue siendo importante en la práctica clínica y la investigación, y existe una fuerte recomendación de su uso y su registro en la historia clínica de las pacientes.²³

En la actualidad se dispone de evidencia científica suficiente para afirmar que las mujeres portadoras de hemofilia presentan una mayor tendencia al sangrado, incluyendo aquellas portadoras con niveles de factor dentro de la normalidad. Por ello, es necesario revisar el término clásico de portadora de hemofilia, y en esta línea, el comité científico y de estandarización (SSC) de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) ha elaborado y publicado recientemente una nueva nomenclatura y clasificación de las mujeres portadoras de hemofilia. Esta nueva nomenclatura incluye diferentes subtipos que reflejan de manera más precisa las diferentes categorías clínicas y biológicas (**Figura 4**)²³.

Esta nomenclatura propuesta por el SSC de la ISTH para las mujeres portadoras valora el perfil hemorrágico mediante la escala ISTH-BAT, y el nivel plasmático inicial de factor. Debido a que la tendencia al sangrado y el fenotipo clínico hemorrágico puede cambiar durante la vida de las mujeres y niñas, a lo largo del tiempo se pueden producir cambios en el tipo de categoría asignada al inicio. Además, con la nueva nomenclatura se asegura un mejor tratamiento hemostático y un manejo multidisciplinario más adecuado²⁴.

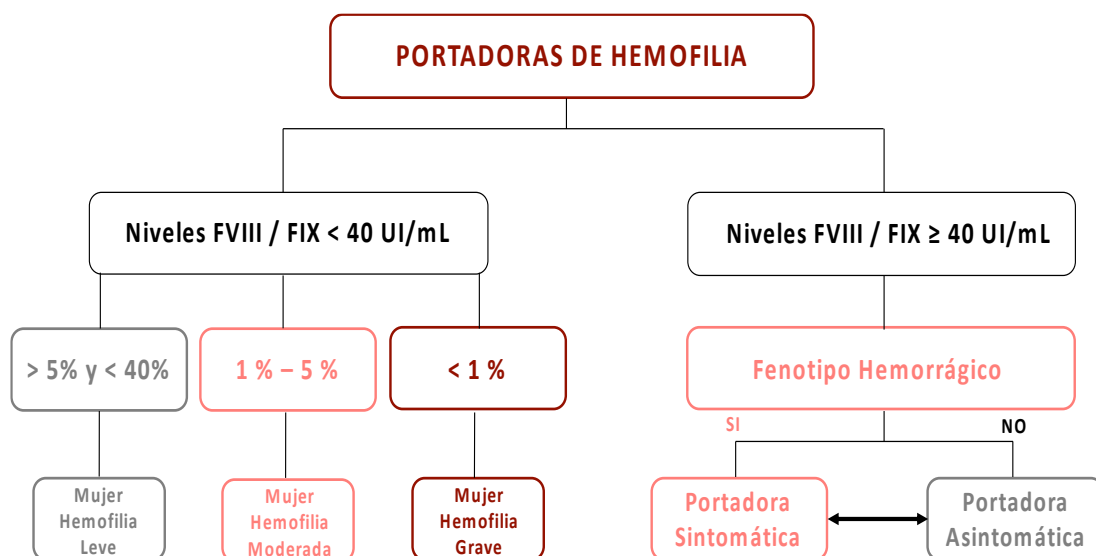


FIGURA 4: Nomenclatura para las portadoras de hemofilia y mujeres y niñas con hemofilia. El término "portadora de hemofilia asintomática" refleja únicamente el fenotipo hemorrágico, no la carga real de ser portadora de hemofilia. FVIII / FIX, factor VIII / IX; UI/mL, unidades internacionales por mililitro.

4.3. Manifestaciones clínicas

Es poco frecuente encontrar portadoras de hemofilia A con niveles de FVIII equiparables a los varones con hemofilia grave o moderada, si bien en estos casos la clínica es equiparable a la que se observa en varones con su mismo nivel de factor.

En el resto de las portadoras con niveles de factor superiores, la clínica hemorrágica es más leve y se describe una mayor frecuencia de equimosis y sangrados tras intervenciones quirúrgicas y en el posparto ¹⁶. En este sentido se han reportado sangrados anormales en portadoras con niveles de FVIII inferiores al 40%. Aunque niveles de FVIII entre el 40% y el 60% se consideran hemostáticamente suficientes, en el global de las series se observa una mayor incidencia de sangrados en este grupo de mujeres portadoras ¹.

Por tanto, los niveles de factor deficiente no son un buen predictor del riesgo de sangrado en estas pacientes, y se pueden producir manifestaciones hemorrágicas incluso con niveles de factor en límite inferior de normalidad. Esto puede dar lugar a que los síntomas hemorrágicos se superpongan a los presentes en mujeres no portadoras, como el sangrado menstrual abundante (SMA), la hemorragia posparto y el sangrado posquirúrgico, y a que las manifestaciones hemorrágicas pasen desapercibidas ¹.

4.4. Aspectos Terapéuticos

En la actualidad no se dispone de guías de manejo clínico específicas en mujeres portadoras sintomáticas de hemofilia. El tratamiento de elección en estas mujeres dependerá del tipo, la localización y la gravedad del episodio hemorrágico. En todo caso el abordaje multidisciplinar es un pilar fundamental en el manejo de estas pacientes.

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

terapéuticas dependerá de la edad, las características de la menstruación, la necesidad de contracepción y la preferencia de las mujeres portadoras.

Los fármacos antifibrinolíticos representan el primer escalón terapéutico y pueden ser empleados en monoterapia en el contexto de hemorragias leves (principalmente a nivel de mucosas) y como tratamiento coadyuvante en el caso de cirugía menor, procedimientos odontológicos o SMA. La desmopresina (DDVAP) actúa produciendo una rápida liberación del FvW contenido en las células endoteliales e incrementa los niveles de FVIII (por lo que no es efectiva en portadoras de hemofilia B). Puede emplearse en portadoras sintomáticas de hemofilia A en combinación con antifibrinolíticos en el manejo del SMA agudo o crónico si falla o está contraindicado el tratamiento anticonceptivo hormonal. Por último, los concentrados de factor están indicados en portadoras en las que el uso de DDAVP está contraindicado o no es efectivo, o en situaciones de alto riesgo hemorrágico (cirugía o parto) con objeto de mantener niveles de factor $\geq 50\%$ ¹.

El manejo de la gestación en mujeres portadoras de hemofilia requiere especial atención respecto al riesgo hemorrágico materno y fetal durante el parto. A diferencia de los niveles de FIX, los niveles de factor FVIII habitualmente se incrementan durante la gestación de manera fisiológica. El modo de finalización de la gestación sigue siendo objeto de debate debido al riesgo de sangrado en el recién nacido. El riesgo de sangrado intracraneal y extracraneal neonatal es superior en el parto instrumentado y/o traumático. Hay que tener en cuenta que, tras la finalización del embarazo, los niveles de factor descienden rápidamente y alcanzan valores basales previos en torno a los 7 y los 21 días, incrementando el riesgo de hemorragia posparto (HPP) primaria o secundaria. La HPP sigue siendo la primera causa de mortalidad materna, por lo que se recomienda el abordaje multidisciplinar de mujeres portadoras y disponer de un plan de parto individualizado para la finalización de la gestación ¹.

5. Objetivos

El **objetivo principal** de este trabajo de fin de grado es la caracterización del perfil clínico hemorrágico y analítico de mujeres portadoras de hemofilia diagnosticadas en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), aplicando las nuevas categorías clínicas y biológicas establecidas por el SSC de la ISTH.

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

- Revisión de las **medidas hemostáticas profilácticas y terapéuticas** empleadas en mujeres portadoras de hemofilia diagnosticadas en el servicio de Hematología y Hemoterapia del HUMS.
- Análisis comparativo del perfil clínico hemorrágico y manejo terapéutico de estas mujeres portadoras de hemofilia respecto a los registros y series ya publicadas.

6. Metodología

Se ha realizado una revisión descriptiva retrospectiva de las historias clínicas de las mujeres portadoras de hemofilia diagnosticadas en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del HUMS (Zaragoza). El proyecto ha obtenido la aprobación por el Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).

Tras una revisión de la información publicada sobre el tema se seleccionaron 18 artículos y 3 guías de manejo clínico (dos de ellas correspondientes a la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) y una guía elaborada a nivel nacional ¹ teniendo en cuenta la especificidad y la relevancia de las publicaciones en relación con la temática del proyecto, así como el año de publicación (siendo en su mayoría posteriores al año 2015 desde el año 2016 al 2022). EL motor de búsqueda y la selección de la bibliografía ha sido el gestor bibliográfico Mendeley, utilizando tanto la versión web como el programa informático Mendeley desktop, desde el cual también se ha generado la bibliografía a revisar (**Tabla 2**).

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Mujeres portadoras de hemofilia diagnosticadas en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet.	Artículos a los que no se tuvo acceso a texto completo.
Artículos publicados en inglés o en español.	Artículos que no se centrasen en el tema.
Estudios realizados en humanos.	Artículos repetidos.
GUIAS DE PRACTICA CLINICA	Estudios de caso.
REVISIONES	Protocolos.
METAANALISIS	

Se han analizado las variables demográficas de las mujeres portadoras de hemofilia, los parámetros analíticos basales y durante el embarazo, los antecedentes familiares y características clínicas relativas al fenotipo hemorrágico, así como variables relacionadas con aspectos terapéuticos incluyendo los relacionados con la gestación. Se han considerado niveles de factor hemostáticos mínimos aquellos niveles de FVIII y FIX >60%, y se ha definido la presencia de hemofilia con la deficiencia de factor con niveles basales <40%. Se han analizado por separado los datos de las portadoras de hemofilia con niveles basales de factor entre el 40%-60%, ya que se ha reportado mayor incidencia de sangrado en este grupo de portadoras

La valoración clínica de la gravedad del sangrado se ha realizado con 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 ²⁴. Así mismo, se ha aplicado la nueva nomenclatura para definir la categoría clínica de mujer portadora de hemofilia definida por el SSC de la ISTH ²³.

7. Resultados

7.1. Características generales

Se han revisado un total de 38 mujeres portadoras de hemofilia A y B controladas en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del HUMS. La mediana de edad fue de 38 años (extremos: 8-71), con una mediana de edad al diagnóstico del estado de portadora de 11 años (extremos: 0-59). La distribución por edad, etnia, tipo de hemofilia y gravedad, y nivel de factor basal se muestra en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Características generales

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	
Edad	<10 años	1	2,6
	11-17 años	3	7,9
	>18 años	34	89,5
Tipo de Hemofilia	Hemofilia A	24	63,1
	Hemofilia B	14	36,8
Gravedad de la Hemofilia	Grave	24	63,1
	Moderada	0	-
	Leve	14	36,8
Nivel de factor	0-19%	0	-
	20-39%	2	5,26
	40-60%	14	36,84
	>60%	21	55,26

	Desconocido	1	2,63
Antecedentes familiares	Portadora obligada	16	42,1
	Hijo varón con Hemofilia	9	23,7
	Hermano varón con Hemofilia	7	18,4
	Otros*	6	15,8
Etnia	Afroamericana	4	10,5
	Americana	3	7,9
	Caucásica	31	81,6

*Hermana portadora (n=2); hija o madre de mujer portadora de hemofilia (n=4)

De las 38 mujeres estudiadas, 14 eran portadoras de hemofilia A grave, 10 de hemofilia B grave, 10 de hemofilia A leve y 4 de hemofilia B leve. 34 mujeres disponían de resultados de estudio molecular. La mediana de los niveles basales de FVIII al diagnóstico fue 69,3% (extremos: 40,1-125%), y la mediana de FIX fue de 57,05% (extremos: 37,4-100,7%). El 43,24% de las pacientes (n=16) presentaban niveles de factor basal inferiores a valores hemostáticos mínimos. En base a los niveles de FIX, 2 mujeres portadoras de hemofilia B grave cumplían criterios de hemofilia B leve con niveles de 37,4% y 39,1% respectivamente. En un caso no se disponía de niveles basales de factor al diagnóstico.

Un 21,1% (n=8) referían la presencia de clínica hemorrágica al diagnóstico (incluyendo a las 2 pacientes diagnosticadas de hemofilia B leve). El SMA es el síntoma hemorrágico más frecuente en nuestra serie seguido de la epistaxis. La mitad de estas mujeres (n=4) presentan más de un síntoma hemorrágico al diagnóstico (**Tabla 4**). Los niveles basales de factor eran inferiores a los niveles hemostáticos mínimos (<60%) en 5 mujeres, y 3 (37,5%) de estas mujeres presentaron niveles entre 40%-60%. El tratamiento antifibrinolítico y la feroterapia oral, junto con el tratamiento anticonceptivo hormonal fueron las medidas terapéuticas más habituales empleadas.

Tabla 4. Antecedentes personales hemorrágicos en mujeres portadoras de hemofilia

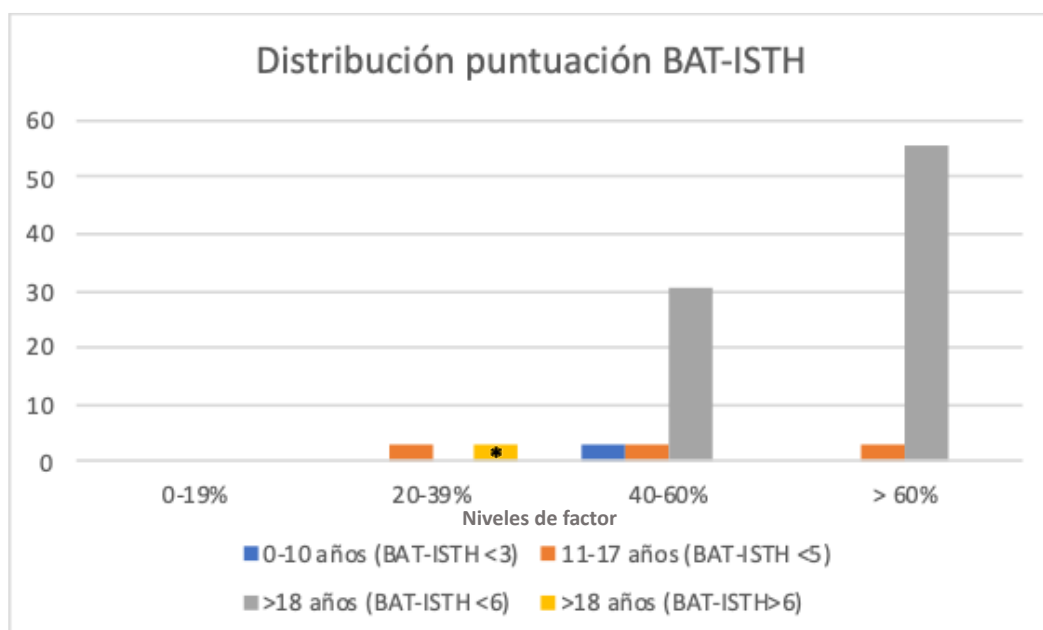
Antecedentes personales	N (%)	Tipo Hemofilia	Factor basal %	ISTH-BAT	Tratamiento
Ausentes	30 (78,9%)	-	-	-	-
SMA	4 (10,5%)	HBG	66%	3	ATX, ACHO, DIU y Fe oral
		HBG	53,6%	2	ATX, ACHO y Fe oral
		HAL	78,1%	3	ATX, Fe oral
		HAL	52,1%	2	ATX, Fe oral
SMA y sangrado postmenopáusico	1 (2,6%)	HAG	61,9%	5	Histerectomía y Transfusión
SMA y epistaxis	1 (2,6%)	HBG	39,1%	4	ATX, Fe oral
SMA, HPP y sangrado postexodoncia	1 (2,6 %)	HBG	37,4%	9	Histerectomía y Transfusión
Epistaxis	1 (2,6%)	HAL	44,8%	1	No

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

La valoración de la expresión hemorrágica al diagnóstico de la serie mediante la puntuación ISTH-BAT fue 3 (extremos: 0-9). La **Figura 5** muestra la puntuación ISTH-BAT de las portadoras distribuida por edad y niveles basales de factor de las mujeres portadoras. Una portadora (2,8%) 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 4 pacientes de edad <18 años, 3 mostraron clínica hemorrágica (epistaxis, SMA y epistaxis más SMA respectivamente), todas con una puntuación ISTH-BAT no patológica.

En cuanto a la aplicación de la nueva nomenclatura de la ISTH, se han clasificado en las siguientes categorías de mujeres portadoras de hemofilia a las 37 pacientes de las que se disponía de datos clínicos y analíticos: 2 mujeres (5,4%) con hemofilia B leve, 6 mujeres portadoras sintomáticas (16,21%) y 29 mujeres portadoras asintomáticas (78,4%). En 4 de estas portadoras asintomáticas (3 portadoras de hemofilia A grave y 1 de hemofilia A leve) los niveles de FVIII basales eran <60%.

Gráfica . Distribución de la puntuación BAT-ISTH por edad y niveles de factor



*Portadora con diagnóstico de hemofilia B leve

7.2. Cirugía y procedimientos invasivos

Se realizaron un total de 52 cirugías y/o procedimientos diagnósticos invasivos en 21 pacientes. 12 cirugías fueron realizadas en 3 mujeres portadoras sintomáticas y 1 mujer con

hemofilia B leve (**Tabla 5**). 5 de las cirugías (45,4%) fueron posteriores al diagnóstico de portadora en 3 mujeres. En dos de ellas (una portadora de hemofilia B grave y una portadora de hemofilia A leve) durante el seguimiento se produjo un cambio de categoría de la ISTH pasando de ser portadoras asintomáticas a sintomáticas por la aparición de clínica hemorrágica posterior (hemorragia postparto y SMA respectivamente). En ninguna de las cirugías se administró tratamiento hemostático perioperatorio y se observaron complicaciones hemorrágicas en una paciente con hemofilia B leve (4,8%) tras extracción dentaria previa al diagnóstico de portadora, que fue tratada con medidas locales

Tabla 5: Cirugías y procedimientos invasivos en mujeres con hemofilia y portadoras sintomáticas

Diagnóstico	Tipo de Hemofilia	Cirugía (n=11)	Tiempo	% factor	Tratamiento	
1	Portadora sintomática	HAG	Apendicectomía	Prediagnóstico	61,9%	No
			Histerectomía (sangrado perimenopáusico)	Postdiagnóstico		
			Exodoncias múltiples	Prediagnóstico		
2	Portadora sintomática	HBG	Abdominoplastia	Prediagnóstico	66%	No
			Embolización miomas	Postdiagnóstico		No
			Cesárea por DPP	Postdiagnóstico		No
			Histerectomía (HPP)	Postdiagnóstico		Histerectomía y Transfusión
3	Portadora sintomática	HAL	Artroscopia de hombro	Postdiagnóstico	52,1%	No
4	Hemofilia B leve	HBL	Apendicectomía	Prediagnóstico	37,4%	No
			Resección intestinal	Prediagnóstico		
			Histerectomía	Prediagnóstico		No (medidas locales)
			Exodoncia	Prediagnóstico		

DPP: desprendimiento placenta previa, HAG: hemofilia A grave, HAL: hemofilia A leve, HBG: hemofilia B grave, HBL: hemofilia B leve, HPP: hemorragia postparto

En 4 portadoras asintomáticas con niveles basales de factor <60% se administró tratamiento hemostático profiláctico ante cirugías y procedimientos diagnósticos de riesgo hemorrágico (**Tabla 6**). No se observaron complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas en relación con los 7 procedimientos y/o el tratamiento administrado.

Tabla 6: Cirugías y procedimientos invasivos en mujeres con hemofilia y portadoras asintomáticas

Categoría ISTH	%	Cirugía (n=7)	Tratamiento
----------------	---	---------------	-------------

factor				
1	Portadora asintomática HAG	54,8%	Captación ovocitos	DDAVP + ATX
			Biopsia vellosidades coriales	DDAVP + ATX
2	Portadora asintomática HBG	48,3%	Esterilización tubárica	FIX (dosis previa) + ATX x 5 d
3	Portadora asintomática HBG	42,4%	Gastro-colonoscopia con toma de biopsia	FIX (dosis previa) + ATX x 3-5 d
			Extracción cordal	FIX (dosis previa) + ATX x 3-5 d
			Gastroscopia exploradora	FIX (dosis previa) + ATX x 3 d
4	Portadora asintomática HBL	48,5%	Anmniocentesis	FIX (dosis previa) + ATX x 3 d

ATX: ácido tranexámico, DDAVP: desmopresina, HAG: hemofilia A grave, HBG: hemofilia B grave, HBL: hemofilia B leve

5.3. Aspectos obstétricos

Se registraron un total de 31 gestaciones en 24 de las 37 mujeres en edad fértil, 29 a término y 2 pérdidas fetales (6,45%) en una mujer portadora asintomática de hemofilia B leve y una portadora asintomática de hemofilia B grave (**Tabla 7**). 19 portadoras presentaron más de 1 gestación: 14 mujeres 2 gestaciones, 3 mujeres 3 gestaciones y 2 mujeres 4 gestaciones. Se disponía de niveles de factor previos al parto en 13 mujeres con una mediana de 111,1% (extremos: 60,2-191,1%). En 5 de estas 13 pacientes con niveles basales de factor <60% se observó normalización de los niveles de factor antes de finalizar la gestación.

La gestación fue finalizada mediante cesárea por indicación obstétrica en 6 mujeres (19,35%), ninguna presentó clínica hemorrágica relacionada con el procedimiento. En 14 mujeres portadoras, de las 16 en las que se disponía de datos, se administró anestesia epidural sin incidencias hemorrágicas. En una portadora asintomática de hemofilia B grave con niveles basales de FIX de 42,4% se administró tratamiento hemostático previo con producto de FIX recombinante y tratamiento antifibrinolítico.

Un 62,5% de las mujeres presentaron anemia postparto con una mediana de hemoglobina de 10,8 g/dL (extremos: 6,7-11,6 g/dL) 3 mujeres (15,8%) tuvieron una hemorragia postparto primaria (<24 horas postparto): 1 paciente con hemofilia B leve precisó soporte transfusional e histerectomía para control del sangrado (previo al diagnóstico de portadora), 1 mujer portadora sintomática de hemofilia B grave presentó un desprendimiento de placenta previa, shock hipovolémico con necesidad

de soporte transfusional e histerectomía para control del sangrado, y 1 portadora asintomática de hemofilia A grave que presentó sangrado autolimitado tratándose la anemia leve secundaria con ferrotterapia oral. Estas dos últimas mujeres mostraban niveles de factor previos al parto dentro de la normalidad (76,1% y 124,7% respectivamente). No hubo complicaciones hemorrágicas en los neonatos.

Tabla 7: Características de las gestaciones

	Nº pacientes (n*)	Frecuencia %	Tratamiento
Gestaciones	24 (37)	64,9	-
Pérdidas fetales	2 (31)	6,45	-
Anestesia Epidural	14 (16)	87,5	• Portadora asintomática HBL: FIX + ATX
Anemia Postparto	10 (16)	62,5	-
Hemorragia postparto	3 (19)	15,8	• HBL: Histerectomía y Transfusión • Portadora sintomática HBG: Histerectomía y Transfusión • Portadora asintomática HAG: Hierro oral
Tratamiento de la anemia postparto	8 (10)	80	Hierro oral

*pacientes con datos disponibles

ATX: ácido tranexámico, HAG: hemofilia A grave, HBG: hemofilia B grave, HBL: hemofilia B leve

8. Discusión

La hemofilia es una enfermedad poco frecuente, aunque con un gran impacto clínico y en la calidad de vida de los pacientes. La herencia ligada al cromosoma X ha motivado que el foco de la atención sanitaria se haya centrado clásicamente en los varones afectados de hemofilia. Sin embargo, las mujeres portadoras de hemofilia pueden presentar niveles basales de factor descendidos y sintomatología hemorrágica incluso con niveles de factor dentro de la normalidad ²⁴.

Esto ha motivado que las mujeres portadoras no reciban la atención adecuada en los centros de tratamiento y manejo integral de las personas con hemofilia. El retraso en la identificación y diagnóstico de la condición de portadora hace que su prevalencia en

los diferentes registros esté infraestimada, dificultando el conocimiento del perfil hemorrágico y del manejo clínico de las mujeres portadoras de hemofilia ²³.

Surge entonces la necesidad de revisar el concepto clásico de portadora de hemofilia y de disponer de un sistema adecuado de clasificación de estas mujeres que permita mejorar el diagnóstico, el manejo clínico, la formación y la investigación. El SSC de la ISTH en línea con este objetivo ha elaborado y publicado una nueva nomenclatura y clasificación de las mujeres portadoras de hemofilia, que incluye diferentes subtipos que reflejan de manera más precisa las diferentes categorías clínicas y biológicas ²³.

En nuestra serie de mujeres portadoras se mantienen asintomáticas desde el punto de vista hemorrágico. Estos datos son concordantes con los publicados en otras series donde más del 70% de las mujeres presentaban puntuaciones normales en la escala ISTH-BAT, incluyendo un número importante de pacientes con hemofilia leve ²⁴. Sin embargo, niveles basales de factor <40% fueron predictivos de una mayor probabilidad de tener puntuaciones patológicas. El escaso número de mujeres portadoras controladas en el HUMS con niveles <40% no permite confirmar esta asociación. Por otro lado, en la literatura revisada se ha reportado que un tercio de las mujeres portadoras de hemofilia presentan niveles de factor levemente descendidos (40%-60%) y asocian tendencia al sangrado²⁵, hallazgo similar al observado en la serie de mujeres portadoras controladas en el HUMS.

La etnia de las mujeres parece ser también un factor relevante a la hora de informar sobre de la presencia de síntomas hemorrágicos. Este hecho se podría explicar por la existencia de diferencias culturales en la percepción el impacto real de los síntomas hemorrágicos²⁴.

El diagnóstico precoz de la condición de portadora está directamente relacionado con la presencia de antecedentes familiares previos conocidos de hemofilia²⁶. Así, el diagnóstico se suele realizar en la infancia y antes de la edad adulta como hemos comprobado en nuestra serie. Clínicamente nuestros datos confirman que el SMA es el síntoma hemorrágico más frecuente, incluso en mujeres con niveles de factor normales. El SMA tiene un impacto importante sobre la calidad de vida de estas pacientes, así como con frecuencia la aparición de anemia y la necesidad de tratamiento para contrarrestar los efectos de las pérdidas ginecológicas ²⁷.

Además, se ha descrito un incremento de la prevalencia de sangrado asociado a cirugía en mujeres portadoras²⁹. Sin embargo, los datos observados en la serie de

portadoras de hemofilia controladas en el HUMS son inferiores a los reportados en la mayoría de las series de la literatura. Este hallazgo podría estar en relación con el número de portadoras incluidas en nuestra serie.

Desde el punto de vista obstétrico, durante la gestación y el parto las mujeres portadoras de hemofilia tienen un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas con una mayor incidencia de HPP primaria y secundaria. El impacto sobre la morbimortalidad afecta no solo a las gestantes portadoras, sino también a los neonatos principalmente en el caso de recién nacidos varones con hemofilia³⁰. En nuestro grupo de mujeres portadoras de hemofilia se ha observado una incidencia de HPP en torno al 15%, similar a la reportada en otras series más numerosas, incluso con niveles de factor dentro de la normalidad³⁰, aunque existe una variabilidad importante al respecto en la literatura revisada (entre el 11% y el 51%). No obstante, la incidencia de esta serie sigue siendo superior a la observada en la población general (entre el 4% al 10%).

La elección de la vía de finalización de la gestación se basa fundamentalmente en una valoración estrecha del riesgo-beneficio. En la actualidad, salvo que la paciente presente una contraindicación obstétrica clara, este balance parece inclinarse a favor de la vía vaginal sin instrumentación, presente en alrededor del 80% de las gestaciones. La cesárea electiva es una alternativa adecuada cuando se conoce la condición de feto varón afecto de hemofilia, o si existen antecedentes maternos de complicaciones obstétricas. Por tanto, el modo de finalización de la gestación debe ser valorado de manera individualizada, consensuada con la mujer portadora y un equipo multidisciplinar que incluya hematólogos, anestesistas, obstetras, y neonatólogos. En línea con lo anterior, la anestesia neuroaxial puede ser administrada de manera segura garantizando niveles hemostáticos mínimos de factor, administrando si es necesario, tratamiento profiláctico para alcanzar dichos niveles³⁰.

Por último, la aplicación de las nuevas categorías de clasificación propuestas por la ISTH²³ pone de manifiesto que la mayoría de las mujeres portadoras de hemofilia se mantienen asintomáticas. Sin embargo, más de un 20% presentan clínica hemorrágica a pesar de niveles normales de factor (portadoras sintomáticas) o se trata de mujeres con hemofilia (niveles de factor <40%). En ambos casos estas pacientes serían subsidiarias de recibir una atención integral en centros especializados, tratamiento hemostático profiláctico en situaciones de riesgo hemorrágico y su inclusión en ensayos clínicos y registros nacionales e internacionales. Además, el fenotipo hemorrágico puede cambiar a lo largo de la vida estas mujeres, lo que supone modificar la categoría de clasificación inicial y su manejo evolutivo.

Limitaciones

La principal limitación de este trabajo es el tamaño de la muestra y su carácter retrospectivo. Así mismo, en cuanto a la escala ISTH-BAT sus rangos de normalidad han sido validados para adultos y niños, mientras que el punto de corte empleado para adolescentes se basa en la evidencia clínica, pero no ha sido validado.

9. Conclusiones

Clásicamente el enfoque asistencial de las mujeres portadoras de hemofilia se ha enmarcado principalmente en su papel como madre o futura madre de un paciente varón con hemofilia. Sin embargo, y aunque la mayoría de estas mujeres se mantienen asintomáticas, pueden experimentar un aumento del sangrado espontáneo o traumático, incluso con niveles normales de factor. Durante la edad fértil el sangrado menstrual abundante es la manifestación hemorrágica más frecuente y, junto con el aumento del riesgo de hemorragia postparto, conlleva un impacto importante en la calidad de vida de las mujeres portadoras. La nomenclatura propuesta por la ISTH surge de la necesidad de unificar criterios clínicos y analíticos en el manejo de estas pacientes. Su implementación en la práctica clínica habitual permitirá mejorar el abordaje integral diagnóstico y terapéutico de las mujeres portadoras de hemofilia.

Referencias bibliográficas

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. Keith Hoots W DA. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. UpToDate. 2011;11.
3. Shibahara M, Shibata E, Kinjo Y, Tomonaga C, Sakuragi T, Amimoto S, et al. Impact of the Induction of Labor on Hemophilia Carriers and Their Newborn Infants. *Journal of Medical Cases*. 2021;12(1):5–8.
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 2022 May 24]. p. 971–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02894.x>
5. Castillo González D. Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2012;28(1).
6. Martínez-Sánchez LM, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo LI, Builes-Restrepo LN, Villegas-Álzate JD. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2018;36(2):85–93.
7. Morales Esteban G, Rodríguez López EM, Cánovas Almanza A, Rodríguez Martín T, Pérez Assef JJ, Esteban Armas IC, et al. Página web para el estudio

- del modelo celular de la coagulación en la carrera de medicina y residencia de especialidades clínicas. *Rev Cuba de Investig Biomed.* 2021;
8. Beckford LK, Mercado LY, Román LR. Nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en perfusión cardiovascular. *En Bomba.* 2019;3(1):25–30.
 9. Torres D, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, Martínez López J. Alteraciones del sistema hemostático. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2020;13(22):1231–41.
 10. Carcao MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):727–34.
 11. de la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchan EC. The Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) as a valid alternative for measuring the functional capacity of people with haemophilia. *Thromb Res.* 2017; 153:51–6.
 12. Poggi H, Honorato J, Romeo E, Zúniga P, Quiroga T, Lagos M. Análisis de las inversiones del intrón 1 y 22 y secuenciación del gen F8 para el diagnóstico genético-molecular de hemofilia A en Chile. *Rev Med Chile.* 2011 Feb;139(2):189–96.
 13. Santiago-Pacheco V, Vizcaíno-Carruyo J. Hemofilia A: una enfermedad huérfana [Internet]. *Med Lab.* 2021 [cited 2022 May 24]. p. 605–17. Available from: Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36384/01232576.452>
 14. Santacroce R, Acquila M, Belvini D, Castaldo G, Garagiola I, Giacomelli SH, et al. Identification of 217 unreported mutations in the F8 gene in a group of 1,410 unselected Italian patients with hemophilia A. *J Hum Genet.* 2008 Jan 23;53(3):275–84.
 15. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition.* *Haemophilia.* 2020 Aug 3;6(S6):1–158.
 16. Liras A. *Guía Básica de Hemofilia: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.* Sevilla; 2015 Apr.
 17. Lalezari S, Barg AA, Dardik R, Luboshitz J, Bashari D, Avishai E, et al. Women with hemophilia: Case series of reproductive choices and review of literature. *TH Open.* 2021 Jul 1;5(2):183–7.
 18. Swystun LL, Ogiwara K, Rawley O, Brown C, Georgescu I, Hopman W, et al. Genetic determinants of VWF clearance and FVIII binding modify FVIII pharmacokinetics in pediatric hemophilia A patients. *Blood.* 2019 Sep 12;134(11):880–91.

19. 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 Sep 1;128(16):2007–16.
20. Meunier S. Hemofilia infantil. *EMC - Pediatr*. 2020 Dec;55(4):1–9.
21. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):91–4.
22. Blanchette VS, Key LRLN, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014 Nov;12(11):1935–9.
23. 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):1883–7.
24. Puetz J, Cheng D. Descriptive analysis of bleeding symptoms in haemophilia carriers enrolled in the ATHNdataset. *Haemophilia*. 2021 Sep 29;27(6):1045–50.
25. 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 Dec 24;27(2):293–304.
26. Noone D, Skouw-Rasmussen N, Lavin M, van Galen K, Kadir RA. Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: Results of a patient survey conducted by the European Haemophilia Consortium. *haemophilia*. 2019 May;25(3):468–74.
27. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018 May 21;24(Suppl 6):29–36.
28. 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 Oct 1;31(7):452–8.
29. 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.
30. 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.

