

El papel de la enfermedad de von Willebrand en la hemorragia uterina anormal

Von Willebrand Disease in Abnormal Uterine Bleeding

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-2123-0847>

Lina María Martínez Sánchez¹ <http://orcid.org/0000-0002-9555-0843>

Mabel Dahiana Tabares Roldán¹ <http://orcid.org/0000-0001-5226-2393>

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud. Medellín, Colombia.

*Autor para la correspondencia: lijaramilloj@gmail.com

RESUMEN

La hemorragia uterina anormal es un término empleado para las alteraciones en la regularidad, duración y/o volumen de sangrado menstrual y es considerada una causa común de consulta médica y en ocasiones supone un reto diagnóstico para el médico tratante. Dentro del abordaje de la etiología de dicha patología, las coagulopatías afectan alrededor del 13 % de las mujeres, y la más común es la enfermedad de von Willebrand. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura científica actual sobre el papel que cumple la enfermedad de von Willebrand en la hemorragia uterina anormal. Esta es una patología hereditaria derivada de una deficiencia del factor von Willebrand encargado de la adhesión plaquetaria. La prevalencia de esta enfermedad puede ser baja, sin embargo, cuando se estudia la población de mujeres con menorragia, la frecuencia puede ir de 5 a 20 %. Se han descrito diferentes problemas ginecológicos asociados a la enfermedad de von Willebrand, tales como menorragia, dismenorrea y una importante deficiencia de hierro asociada a esta, además de una mayor incidencia de quistes ováricos, endometriosis, hiperplasia endometrial y pólipos endometriales. La literatura actual sugiere que se realice tamizaje a aquellas mujeres con cuadro clínico sugestivo. Con respecto al tratamiento la literatura reporta el uso de ácido tranexámico y anticonceptivos orales, pero el que mayor utilidad ha demostrado es la desmopresina.

Palabras clave: hemorragia uterina; enfermedad de von Willebrand; trastornos de la coagulación sanguínea.

ABSTRACT

Abnormal uterine bleeding is a term used for alterations in the regularity, duration and / or volume of menstrual bleeding and it is considered a common cause of medical consultation; sometimes it is a diagnostic challenge for the treating physician. Within the aetiology approach of said pathology, coagulopathies affect around 13% of women, and the most common is von Willebrand disease. The objective is to review the current scientific literature on the influence of von Willebrand disease in abnormal uterine bleeding. This is an inherited pathology derived from a deficiency of the von Willebrand factor responsible for platelet adhesion. The prevalence of this disease may be low, however, when studying the population of women with menorrhagia, the frequency can range from 5 to 20%. Different gynecological problems associated with von Willebrand disease have been described, such as menorrhagia, dysmenorrhea and a significant iron deficiency associated with it, in addition to a higher incidence of ovarian cysts, endometriosis, endometrial hyperplasia and endometrial polyps. The current literature suggests that those women with suggestive clinical symptoms should be screened. Regarding treatment, the literature reports the use of tranexamic acid and oral contraceptives, nonetheless desmopressin has proven to be most useful.

Keywords: uterine bleeding; von Willebrand's disease; blood clotting disorders.

Recibido: 20/07/2019

Aceptado: 03/09/2019

Introducción

La hemorragia uterina anormal (HUA) puede estar relacionada con el embarazo, causas uterinas orgánicas, endocrinas y hematológicas, y es el síntoma más común que experimentan las mujeres que tienen trastornos de la coagulación.⁽¹⁾ En cuanto a las causas hematológicas la HUA puede ser consecuencia de la afección de la hemostasia

primaria, secundaria y/o fibrinólisis, se ha informado incluso que la prevalencia de defectos de coagulación es mayor en mujeres con HUA que en la población general.^(2,3)

La mayoría de los datos sobre la prevalencia de la menorragia en mujeres con trastornos de la coagulación provienen de informes de mujeres con enfermedad de von Willebrand (eVW).⁽¹⁾

La eVW es un trastorno congénito de herencia autosómica que implica una deficiencia cualitativa o cuantitativa del factor de von Willebrand (FVW), proteína importante para la correcta adhesión de las plaquetas.⁽⁴⁾ La eVW hace parte de las alteraciones de la coagulación relacionada con la HUA y puede estar hasta en el 20 % de las pacientes que la presentan. Corresponden incluso al 65 % de las HUA de causa hematológica.⁽⁵⁾ Muchas mujeres con eVW sintomática informan sangrado menstrual abundante antes de la concepción.⁽⁶⁾

Por otro lado, la eVW es una enfermedad con una heterogeneidad clínica y genética que tiene una expresión variable, su diagnóstico puede ser difícil porque la concentración del factor de von Willebrand (FVW) circulante depende de varios aspectos como edad, raza, grupo sanguíneo ABO, mediadores inflamatorios y hormonas.^(3,7)

Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand es una patología consistente en un desorden hemorrágico hereditario común, que se deriva de una deficiencia del FVW que puede ser de tipo cuantitativo (tipo 1 y 3) o cualitativo (tipo 2A, 2B, 2N y 2M).^(6,8,9)

El FVW es una proteína que permite a las plaquetas adherirse a los sitios de injuria vascular, la falta de esta tiene como consecuencia un sangrado anormal. La eVW tipo 1 es aquella en la cual se tienen bajos niveles del FVW o ausentes como es el caso del tipo 3, la de tipo 2 se caracteriza por una amplia heterogeneidad de defectos funcionales y estructurales de la proteína.^(7,10)

La prevalencia de la eVW oscila alrededor de 0,6 y 1,3 % de la población general, sin embargo 1 de 10 mil pacientes tiene sangrado significativo. Afecta ambos sexos por igual para el patrón heredado autosómico, sin embargo, la frecuencia de síntomas es más alta en mujeres debido a la menorragia y a las complicaciones del embarazo. Se considera que esta patología es el desorden hemorrágico más común en mujeres.^(7,8,9,10,11)

El cuadro clínico puede ir desde leve a grave, típicamente con fácil formación de equimosis o sangrado mucocutáneo.⁽⁹⁾ La forma grave es usualmente diagnosticada por

signos y síntomas clínicos más notorios como sangrado articular o hemorragias internas.^(7,9,12) La menorragia suele presentarse en más del 70 % de las mujeres con eVW y la mitad de estas sufre de dismenorrea.⁽¹²⁾

Diagnóstico

Debido a que los tipos 1 y 2 no se manifiestan con problemas de sangrado mayor, el diagnóstico temprano se hace difícil en estos casos, mientras que las manifestaciones ostentosas del tipo 3 permiten que el diagnóstico sea más fácil debido a la sospecha clínica.⁽¹²⁾

El diagnóstico se establece basados en la historia familiar o personal de hemorragias y los resultados de las pruebas diagnósticas los que se pueden observar en la tabla 2. En cuanto al cuadro clínico, el hecho de que el paciente tenga 3 síntomas hemorrágicos diferentes o cuando el puntaje de sangrado sea 3 en hombres o 5 en mujeres constituye un factor que contribuye a soportar el diagnóstico.⁽¹²⁾ En la tabla 3 se pueden encontrar los síntomas diagnósticos de la eVW.⁽⁸⁾ En la actualidad existen diferentes pruebas como el tiempo de sangría y el análisis de la función plaquetaria, sin embargo, estas son menos sensibles, y el diagnóstico se establece fundamentalmente con la evaluación de la actividad del FVW, antígeno reducido del FVW y la actividad coagulante del factor VIII.⁽¹²⁾

Comúnmente se emplean diversas pruebas que se incluyen en la batería básica de exámenes diagnósticos de la eVW que son: historia de sangrado, recuento de plaquetas, perfil de pruebas para eVW, que fueron mencionadas anteriormente y tipificación de grupo sanguíneo. Igualmente, se tienen otras pruebas opcionales que son: análisis multimérico de eVW, pruebas genéticas y otras diversas pruebas, más específicas para FVW.⁽¹²⁾

Tratamiento

Para el tratamiento de la eVW se tienen dos líneas o tipos de terapias: terapia complementaria que brinda un beneficio hemostático y el tratamiento para generar un incremento de los niveles plasmáticos del FVW y FVIII.^(8,13)

La terapia complementaria incluye una serie de tratamientos como antifibrinolíticos o agentes hemostáticos tópicos que buscan un beneficio adicional, principalmente durante ciertas circunstancias como procedimientos quirúrgicos menores o para el tratamiento de la menorragia.⁽¹⁴⁾ De igual manera se incluyen otras herramientas como anticonceptivos combinados, dispositivos intrauterinos hormonales o medicamentos para reemplazar los depósitos de hierro⁽⁸⁾.

La segunda son las terapias que incrementan los niveles de factores en sangre, generalmente se emplean desmopresina intravenosa o nasal y concentrados de factores en infusión intravenosa.^(8,14)

Adicionalmente existe la terapia profiláctica, sin embargo, son pocas las indicaciones para la administración de la profilaxis, principalmente se incluye a los pacientes con eVW tipo 3 que presenten hemartrosis, epistaxis grave, mujeres con menorragia y aquellas personas con eVW, quienes adicionalmente tienen factores de riesgo para sangrado.⁽¹³⁾

Hemorragia uterina anormal en la eVW

La HUA es un término empleado para un amplio espectro de alteraciones en la regularidad, duración y/o volumen de sangrado menstrual.^(15,16) La HUA es una causa común de consulta médica, no obstante, en muchas ocasiones supone un reto diagnóstico para el médico tratante. Según la literatura revisada, alrededor del 19,1 % de un total de 20,1 millones de visitas al médico por motivos ginecológicos en un período de dos años, estas correspondieron a irregularidades menstruales, así mismo la HUA supone que 25 % de las cirugías ginecológicas y cerca de 30–50 % de las histerectomías son por dicha causa.⁽¹⁰⁾

Hace algunos años se estableció el acrónimo PALM-COEIN para clasificar la HUA, el cual se desarrolló como un sistema para facilitar el abordaje de la etiología de dicha patología, la letra C corresponde a coagulopatías.^(17,18,19) Las coagulopatías afectan alrededor del 13 % de las mujeres que se presentan con sangrado menstrual abundante. La más común es la eVW.⁽²⁰⁾ La prevalencia de menorragia en mujeres con trastornos hemorrágicos va de 32 - 100 % en la eVW, 5 – 98 % en presencia de disfunción plaquetaria y 35 – 70 % en deficiencias raras de factores de coagulación.⁽²¹⁾

Como ya se mencionó anteriormente la eVW tiene una prevalencia baja en la población general (0,6 – 1,3 %)^(7,22), sin embargo, cuando se mira la población de mujeres con menorragia la frecuencia de esta patología puede ir de 5 – 20 %.^(9,23)

Se han descrito diferentes problemas ginecológicos en mujeres con la eVW, el más común es la menorragia, que usualmente empieza con la menarquia y persiste a lo largo de la vida reproductiva de las pacientes. Alrededor de la mitad de las pacientes con esta patología refieren además dismenorrea. El sangrado menstrual abundante es una causa importante de deficiencia de hierro por lo cual las pacientes presentan también anemia.⁽²¹⁾

Otros problemas ginecológicos reportados en las pacientes con eVW incluyen sangrado

inducido por la ovulación que en raros y graves casos se puede asociar con hemoperitoneo y hematomas de los ligamentos. Así mismo tienen una mayor incidencia de quistes ováricos, endometriosis, hiperplasia endometrial y pólipos endometriales.⁽²¹⁾

Un ensayo clínico en el que se incluyeron mujeres con EVW mostró que 95 % de las pacientes presentaron menorragia mientras que en el grupo control fue 61 %. Asimismo se encontró que 59 % de las mujeres afectadas desarrolló hemorragia post parto frente a 21 % del grupo control.⁽⁹⁾ Un estudio de casos y controles llevados a cabo en Egipto incluyó 75 pacientes con sangrado menstrual abundante y/o síntomas de sangrado, se realizaron diferentes estudios como conteo sanguíneo completo, ferritina sérica, TPT, FVIII, y actividad del cofactor ristocetina entre otros. Se encontró que 46 de las pacientes no presentaban ninguna patología orgánica, 7 presentaron otros síntomas diferentes de sangrado y 6 recibieron diagnóstico de eVW.⁽²⁴⁾ Similar a este estudio, se realizó otro en la India con 840 pacientes, de las cuales 230 tenían una coagulopatía heredada. De este total, 40 correspondían a eVW, 17 (42,5 %), 11 (27,5 %) y 12 (30,0 %) para los tipos 1, 2 y 3 respectivamente. Se debe señalar que 12 de las pacientes tenían historia familiar compatible con el diagnóstico.⁽²⁵⁾

Otro estudio desarrollado al norte de Irán se realizó con 273 pacientes en edad reproductiva que presentaban menorragia. Se hicieron estudios para conocer los desórdenes sanguíneos, y se observó que 70 pacientes presentaron alteraciones en las pruebas realizadas, 22 con deficiencia de factores que fue la alteración más comúnmente presentada y 16 con eVW.⁽²⁶⁾

El *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) recomienda tamizar la eVW en adolescentes con menorragia severa y adultas con menorragia significativa sin causa aparente.^(10,27) De igual manera la literatura sugiere la misma conducta en mujeres con anemia por deficiencia de hierro y sangrado anormal durante o después del parto. Se ha descrito que algunas mujeres con menorragia y sangrado menstrual abundante pueden tener una eVW no diagnosticada.⁽⁹⁾ La ACOG sugiere como tamizaje para la eVW la medición de la actividad del cofactor ristocetina, la cual mide la función plaquetaria. De forma más reciente se ha evaluado la función a través del PFA-100 que ha mostrado sensibilidad (90 % - 100 %) y especificidad (88 % - 95 %) en la detección de la eVW y desórdenes de la función plaquetaria.^(10,28) Otras de las pruebas que deberían ser empleadas incluyen pruebas para FVW, tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y otras medidas.⁽²⁹⁾ Es importante usar valores de referencia de antígeno FVW apropiados para

cada tipo de sangre de las pacientes, ya que aquellas con un tipo de sangre O tendrán niveles menores que aquellas que tienen tipo de sangre A o B.⁽²⁷⁾

En cuanto al tratamiento, el ácido tranexámico ha sido ampliamente empleado en sus diferentes presentaciones en la prevención y manejo de varios tipos de sangrado (vaginal, oral, nasal, gastrointestinal, entre otros). No obstante, no existe suficiente evidencia en la literatura que sustente la reducción del sangrado menstrual con el uso de este medicamento.⁽²¹⁾ De igual manera se desconoce la eficacia de los anticonceptivos orales combinados en este síntoma de las pacientes con eVW.⁽²¹⁾ Una alternativa que ha demostrado utilidad es la desmopresina, análogo sintético de la hormona antidiurética que aumenta las concentraciones plasmáticas del FVW, el factor VIII en la circulación y la adhesividad plaquetaria. Esta se ha usado comúnmente para la prevención y el tratamiento de episodios de sangrado en pacientes con trastornos hemorrágicos leves, principalmente la eVW tipo I.^(21,22,30,31) Por otro lado, la eVW tipo 2 y 3 generalmente se manejan con infusiones de factor de coagulación recombinante que contienen altos niveles de FVW.⁽³¹⁾

En la literatura se ha descrito que el tratamiento hormonal no mejora en más de 25 % el control del sangrado,⁽³⁰⁾ una revisión de la literatura publicada en 2016 encontró seis artículos en los cuales se describe el uso de concentrado de FVW para el tratamiento de la menorragia en mujeres con eVW. De un total de 101 mujeres que recibieron dicho tratamiento, en todas se encontró reducción de la pérdida sanguínea, sin reporte alguno de eventos adversos.⁽³²⁾

Conclusiones

Aunque la prevalencia de la enfermedad de von Willebrand (eVW) en la población es baja, está considerada como el desorden hemorrágico más común en las mujeres, y la coagulopatía se asocia con mayor frecuencia a la hemorragia uterina anormal.

Se debe pensar en una eVW siempre que se esté frente a una paciente con hemorragia uterina anormal (HUA) que no sea explicada por otra causa, ya que es la principal manifestación de esta enfermedad en las mujeres. Su diagnóstico debe estar guiado por una buena historia clínica y examen físico y la confirmación se establece con la evaluación de la actividad del FVW, del antígeno reducido del FVW y de la actividad coagulante del factor VIII.

Pese a ser un reto diagnóstico para el médico, la eVW no solo está asociada a una hemorragia uterina anormal, sino también a otros problemas ginecológicos, tales como quistes ováricos, endometriosis, hiperplasia endometrial y pólipos endometriales, por lo que su diagnóstico y clasificación adecuada ayudarán a un apropiado manejo de los síntomas.

Referencias bibliográficas

1. James AH. Bleeding disorders in adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(1):153-62.
2. Zia A, Rajpurkar M. Challenges of diagnosing and managing the adolescent with heavy menstrual bleeding. *Thromb Res.* 2016;143:91-100.
3. Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, Dei M, Paladino E, Bruni V. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26(5):285-9.
4. Committee on Adolescent Health Care; Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No.580: von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1368-73.
5. Pérez LE. Hemorragia uterina anormal: enfoque basado en evidencias. *Revista Med.* 2007;15(1):68-79.
6. Bannow BS, Konkle BA. Inherited Bleeding Disorders in the Obstetric Patient. *Transfus Med Rev.* 2018;32(4):237-43.
7. Berber E. The molecular genetics of von Willebrand disease. *Turk J Haematol.* 2012;29(4):313-24.
8. Lilicramp D, James P. Von Willebrand Disease: An Introduction for the Primary Care Physician. *Treatment of Hemophilia.* 2009;47.
9. Rahbar N, Faranoush M, Ghorbani R, Sadr B. Screening of Von Willebrand disease in Iranian women with menorrhagia. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17(1):e18244.
10. Bradley L. Abnormal uterine bleeding. *T Nurse Pract.* 2005;30(10):38-49.

11. Cook R, Marques M. An Adolescent with a History of Menorrhagia. *Lab Med.* 2009;40(5):271-3.
12. Pavani K, Ram U. Von Willebrand Disease: An Overview. *Indian J Pharm Sci.* 2011;73(1): 7–16.
13. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Campbell R, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014;167,453–65.
14. Curnow J, Pasalic L, Favalaro EJ. Treatment of von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(2):133-46.
15. Bumbuliene Z, Sragyte D, Klimasenko J, Bumbul-Mazurek E. Abnormal uterine bleeding in adolescents: ultrasound evaluation of uterine volume. *Gynecol Endocrinol.* 2018:1-4
16. Lee CA, Abdul-Kadir R. von Willebrand Disease and Women's Health. *Semin Hematol.* 2005;42(1):42-8.
17. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13.
18. Chodankar R, Critchley H. Biomarkers in abnormal uterine bleeding. *Biol Reprod.* 2018;0(0):1–12.
19. Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Br Med Bull.* 2017;123(1):103-14.
20. Spremović S, Stefanović A, Kadija S, Jeremić K, Sparić R. Classification and the diagnostics of abnormal uterine bleeding in non gravid women of reproductive age: the PALM-COEIN classification system adopted by the International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(12):1154–9.
21. Kadir RA, Chi C. Women and von Willebrand Disease: Controversies in Diagnosis and Management. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32:605–15.

22. Mikhail S, Kouides P. Prevalence and Treatment of von Willebrand Disease-Related Menorrhagia in Adolescents: A Review. *Journal of Coagulation Disorders*. 2009;000:(000).
23. Vo KT, Grooms L, Klima J, Holland-Hall C, O'Brien SH. Menstrual bleeding patterns and prevalence of bleeding disorders in a multidisciplinary adolescent haematology clinic. *Haemophilia*. 2013;19(1):71-5
24. Sherif N, Goubran H, Hassan A, Burnoufs T, El-Ekiaby M. An approach to outreach patients with von Willebrand disease in Egypt by targeting women with heavy menstrual bleeding and/or bleeding symptoms. *Haemophilia*. 2014;20:238–43.
25. Kumar S, Kishore R, Gupta V, Jain M, Shukla J. Prevalence and spectrum of von Willebrand disease in Eastern Uttar Pradesh. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53(3):486-9.
26. Janbabai G, Samaneh S, Ahmadinejad M. Frequency of Bleeding Disorders in Women Presenting with Menorrhagia in North of Iran. *World Appl Sci J*. 2013;23(1):01-6.
27. Elmaoğulları S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(3):191-7.
28. Munro MG. Classification of menstrual bleeding disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13(4):225-34.
29. Munro MG, Critchley H, Fraser I. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:393–408.
30. Rodeghiero F. Management of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: general principles and use of desmopressin. *Haemophilia*. 2008;14(1):21–30.
31. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:51-61.
32. Ragni MV, Machin N, Malec LM, James AH, Kessler CM, Konkle BA, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. *Haemophilia*. 2016;22:397–402.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de ningún tipo en la elaboración de este documento.

Contribución de los autores

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo (búsqueda y revisión bibliográfica; redacción y edición del documento final).

Lina María Martínez Sánchez y Mabel Dahiana Tabares Roldán (revisión bibliográfica; redacción parcial del documento).