



doi: 10.35366/106032

Hemorragia postcaptura folicular en paciente con hemofilia B (enfermedad de Christmas)

Post oocyte capture hemorrhage in a patient with hemophilia-b (Christmas disease)

José Manuel Muñoz de Cote Frade,* Regina Ruiz López,*
José Gabriel Chávez Sánchez,† Rolando Álvarez Valero‡

Citar como: Muñoz CFJM, Ruiz LR, Chávez SJG, Álvarez VR. Hemorragia postcaptura folicular en paciente con hemofilia B (enfermedad de Christmas). An Med ABC. 2022; 67 (2): 152-155. <https://dx.doi.org/10.35366/106032>

RESUMEN

La hemofilia es un trastorno hereditario de la coagulación recesivo ligado al cromosoma X. Es poco frecuente, afecta principalmente a los hombres; las mujeres se consideran portadoras y por lo tanto, no presentan sintomatología asociada a hemorragia en la mayoría de las ocasiones. Sólo 3.2% de los individuos clínicamente afectados por hemofilia B son mujeres. Esto se debe al fenómeno de lionización, en el cual se suprime de manera aleatoria un cromosoma X condicionando que un número reducido de las pacientes tenga un porcentaje de actividad disminuido en los factores de coagulación. Se presenta el caso de una mujer de 27 años con deficiencia leve del factor IX de coagulación (enfermedad de Christmas), quien presenta hemorragia postquirúrgica secundaria a captura ovular durante tratamiento de fertilización *in vitro*. La importancia del presente artículo radica en poder levantar una sospecha clínica de trastornos de coagulación en mujeres con historia de sangrado anormal o con antecedentes familiares. El diagnóstico oportuno podrá disminuir el riesgo y la incidencia de sangrado en el perioperatorio de las mujeres que aún no están diagnosticadas con hemofilia.

Palabras clave: Hemofilia B, hemofilia A, coagulación, factor IX, sangrado postquirúrgico.

ABSTRACT

Hemophilia is a recessive hereditary coagulation disorder linked to the X chromosome. It is rare and mainly affects men, women are considered carriers and therefore, in most cases, do not have symptoms associated with bleeding. Only 3.2% of individuals clinically affected by hemophilia-B are women. This is due to the lionization phenomenon in which an X chromosome is suppressed randomly, causing a small number of patients to have a decreased percentage of activity in coagulation factors. We present the case of a 27-year-old woman with mild coagulation factor IX deficiency (Christmas disease) who presents with post-surgical hemorrhage after an oocyte capture for an in vitro fertilization treatment. The purpose of this article is to raise awareness about coagulation disorders in women with abnormal bleeding or family history. Timely diagnosis reduces the risk and incidence of bleeding in the peri-operative period of women who are not yet diagnosed with hemophilia.

Keywords: Haemophilia B, haemophilia A, coagulation, factor IX, post-surgical bleeding.

* Departamento de Ginecología y Obstetricia.

† Departamento de Hematología. Médico Staff.

‡ Ginecología y Obstetricia. Médico Staff.

Correspondencia:

Dr. José Manuel Muñoz de Cote Frade

E-mail: jmmunozdecote@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Los trastornos hereditarios de la coagulación se asocian a múltiples manifestaciones clínicas relacionadas con sangrado anormal, en mujeres la enfermedad de Von Willebrand es la más común; sin embargo, la hemofilia representa el trastorno hematológico heredado de mayor severidad.¹

La hemofilia es una alteración hematológica hereditaria ligada al cromosoma X, es poco frecuente y se caracteriza por una deficiencia en el factor VIII (hemofilia tipo A) y el factor IX (hemofilia tipo B); se origina por una mutación a nivel de los genes F8 y F9 respectivamente.² Desde 1980 es posible realizar el diagnóstico genético de portadores de hemofilia, en los últimos años el diagnóstico prenatal y la consejería genética se han vuelto parte del abordaje de esta patología.³ La incidencia mundial en varones de hemofilia tipo A es de 1/10,000 y de hemofilia tipo B es de 1/100,000.^{2,4} La hemofilia tipo B es menos frecuente, representa sólo 15-20% de la población total afectada por hemofilia.^{5,6} Sólo 1.7 y 3.2% de los clínicamente afectados por hemofilia A y B son mujeres.^{4,7}

En la mayoría de las ocasiones las mujeres no presentan síntomas; sin embargo, en algunos casos pueden presentar sintomatología moderada a severa, el diagnóstico suele realizarse de manera tardía (en promedio 16 años a partir del primer sangrado anormal) debido a que la hemofilia no suele formar parte de los diagnósticos diferenciales en población femenina.⁸ Los casos reportados de complicaciones y tratamiento relacionado a esta entidad son escasos y anecdóticos.⁹

Los varones se ven afectados clínicamente y las mujeres son portadoras (heterocigoto para la mutación); se define como portador la presencia de una variante recesiva patológica del cromosoma X.¹⁰ Sin embargo, por el fenómeno de lionización (supresión aleatoria del par de cromosoma X) estas mujeres pueden tener sólo 50% de la función normal de los factores de coagulación.^{1,11} Se considera que estos niveles de factor de coagulación son suficientes para mantener una adecuada hemostasia en situaciones quirúrgicas; sin embargo, los individuos que sufren esta condición tienen un riesgo elevado de hemorragia y síntomas asociados a ésta como dolor crónico y agudo, ansiedad, depresión, daño articular (hemartrosis), osteoporosis, fracturas, disminución de la calidad de vida, sangrado postquirúrgico y postraumático.^{1,5,11,12}

Se ha utilizado la historia ginecológica como método para levantar una sospecha clínica con la finalidad de reconocer y diagnosticar a las mujeres que

sufren este trastorno y evitar futuras complicaciones por sangrado.⁹

El tratamiento de la hemofilia B consiste en reposición del factor IX recombinante u obtenido de plasma, el tratamiento es complejo debido al alto costo y a la dificultad para estimar la dosis óptima del factor IX. Es importante encontrar el balance entre el riesgo de sangrado por deficiencia del factor IX y el riesgo de trombosis por la sobredosificación del mismo.¹³ Posterior a un procedimiento quirúrgico, por lo general se recomienda la administración de factor IX recombinante por siete a 10 días consecutivos para disminuir el riesgo de hemorragia postquirúrgica. El cálculo de la dosis óptima postquirúrgica se dificulta aún más por el aumento en la depuración de creatinina y por el consumo de los factores de coagulación por activación de la hemostasia secundario a daño tisular. Actualmente no se cuenta con criterios que unifiquen el manejo óptimo de estas pacientes.¹³

Se estima que 1/3 de las pacientes con hemofilia tipo B presentarán alguna complicación quirúrgica relacionada a mayor sangrado, incluso en procedimientos sencillos como una extracción dental. Las pacientes a pesar de ser capaces de mantener una hemostasia con niveles bajos de factor de coagulación, ante una cirugía o trauma son incapaces de movilizar las reservas de éstos una vez que se sobrepasa la capacidad hemostática. Existe una correlación débil entre los niveles del factor de coagulación y los síntomas de sangrado en portadores de hemofilia.¹¹ Plug y colaboradores realizaron un estudio en 519 pacientes en el que concluyen que las mujeres portadoras de hemofilia tienen un riesgo elevado de sangrado por intervenciones quirúrgicas y trauma.^{3,14} Son escasos los estudios que describen la asociación de sangrado en mujeres portadoras de hemofilia.

Según la Federación Mundial de Hemofilia, los valores normales del factor VIII y IX y los grados de severidad se muestran en la *Tabla 1*.

Es importante realizar un análisis adecuado del riesgo de sangrado que presentan los portadores de hemofilia para proporcionar un manejo multidisciplinario que permita la implementación de medidas profilácticas y así disminuir el riesgo de hemorragia en estas pacientes.^{3,15}

Los análisis de laboratorio que apoyan el diagnóstico de hemofilia B son los tiempos de coagulación, el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se alargará en la mayoría de las ocasiones; sin embargo, el tiempo de protrombina (TP) y fibrinógeno se encontrará dentro de parámetros normales. Los niveles del factor IX se verán disminuidos.¹⁶

Clínicamente la hemofilia tipo A y B son indistinguibles, es importante realizar el diagnóstico diferencial en estas pacientes, ya que el tratamiento es específico de cada subtipo.¹⁶

REPORTE DEL CASO

Mujer de 27 años de edad, gesta uno, abortos uno, con diagnóstico de infertilidad de cuatro años de evolución secundario a factor tubario y uterino por pólipo endometrial. Actualmente se encontraba bajo protocolo de tratamiento para fertilización *in vitro*.

Como antecedentes de importancia, cuenta con legrado uterino instrumentado y polipectomía por histeroscopia operatoria seis meses previos a su ingreso y artroscopia de rodilla derecha en la infancia; niega alergias y enfermedades crónico-degenerativas u otra condición médica de importancia.

Inicia padecimiento actual una hora posterior a procedimiento quirúrgico de captura ovular al presentar hipotensión (80/50 mmHg) y sensación de lipotimia. Es de importancia mencionar que dicho procedimiento se llevó a cabo de manera rutinaria sin eventualidades aparentes. Debido a sintomatología adversa es enviada por médico tratante al servicio de urgencias para valoración. A su ingreso se realizan estudios de laboratorio iniciales registrando cifras de hemoglobina de 11.2 g/dL. Se realiza rastreo ultrasonográfico abdominal, el cual revela líquido libre en cavidad abdominal, por lo que se solicita angiografía por radiointervención donde se reporta hemoperitoneo y ausencia de sangrado activo.

Se decide ingreso hospitalario y manejo conservador a base de vigilancia estrecha. Durante su estancia hospitalaria se interconsulta al servicio de hematología, quien solicita estudios de extensión para valoración de factores de coagulación. Dentro de los laboratorios solicitados podemos encontrar lo mostrado en la [Tabla 2](#).

Tras el análisis de los estudios hematológicos se confirma una deficiencia leve del factor IX de la coagulación (enfermedad de Christmas); se observan

tiempos de coagulación dentro de parámetros normales, se decide solicitar coagulograma especial con diluciones para valorar los tiempos de coagulación con mayor exactitud. La prueba arroja un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) en diluciones de 1:2, 1:4 y 1:8.

Se decide no iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular y continuar con el manejo expectante. La paciente evoluciona de manera favorable y se egresa asintomática a domicilio 72 horas después.

DISCUSIÓN

La hemofilia tipo B es un trastorno hereditario de la coagulación extremadamente poco común que afecta principalmente a los hombres, ya que se hereda en el cromosoma X; las mujeres se consideran portadoras y la mayoría de ellas no presentará síntomas hemorrágicos, sólo 3.2% de los pacientes clínicamente afectados por hemofilia B son mujeres. El fenómeno de lyonización condiciona que esta entidad tenga múltiples espectros de severidad a diferencia de lo que pasa con los varones. Debido a que la mayoría de las portadoras no presentan sintomatología, el diagnóstico suele retrasarse o no se realiza del todo. El factor IX puede estar disminuido de una manera sutil, no hay una correlación lineal entre los niveles del factor de coagulación y el riesgo de sangrado. En el caso que se presenta en este trabajo, los niveles del factor IX se encuentran discretamente disminuidos y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se observó alterado sólo al ser sometido a pruebas de dilución.

La importancia del caso expuesto radica en levantar una sospecha clínica para solicitar los laboratorios pertinentes y realizar el diagnóstico de hemofilia tipo A o B en mujeres que presentan sangrados poco usuales, ya sea posterior a procedimientos quirúrgicos, traumatismos, procedimientos dentales, eventos obstétricos y sangrados ginecológicos. De igual manera se debe indagar en los antecedentes personales y familiares de la paciente para poder realizar el diagnóstico de manera prequirúrgica y brindar profilaxis con la reposición del factor de coagulación deficiente en el perioperatorio.

CONCLUSIÓN

La hemofilia tipo B es un trastorno hereditario cuya manifestación clínica hemorrágica es extremadamente poco frecuente en mujeres. Es importante levantar una sospecha clínica en mujeres con antecedente de hemorragia anormal y/o cualquier tipo de antece-

Tabla 1: Niveles normales de factores VIII y IX.

Niveles normales de factores VIII y IX.		
Nivel	Actividad de factor en la sangre (%)	IU/mL de sangre total
Normal	50-150	0.50-1.50
Hemofilia leve	5-40	0.05-0.4
Hemofilia moderada	1-5	0.01-0.05
Hemofilia severa	Menor de 1	Menor de 0.01

Tabla 2: Estudios de laboratorio.

Biometría hemática	Valor/unidad	Rango normal
• Hemoglobina	9.2/g/dL	13.5-16.5/g/dL
• Plaquetas	190/10 ³ /uL	150-450/10 ³ /uL
Factores de coagulación	Actividad (%)	Rango normal (%)
• Factor de Von Willebrand	149.7	70-180
• Factor XII	73.9	70-150
• Factor XI	79.9	70-150
• Factor X	73.5	70-150
• Factor IX	65.08	70-150
• Factor VIII	139.0	70-150
Coagulograma especial con diluciones		
Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)	26 segundos	25-35 segundos
Dilución TTPa (paciente/test) 1:2	52/36.1	
Dilución TTPa (paciente/test) 1:4	> 250/82.2	
Dilución TTPa (paciente/test) 1:8	> 250/> 250	
Tiempo de trombina (TT)	18 segundos	15-23 segundos
Tiempo de protrombina (TP)	11.70 segundos	11-13.3 segundos
Fibrinógeno	196 mg/dL	196-450 mg/dL

dente familiar que sugiera hemofilia para realizar el diagnóstico oportuno y disminuir el riesgo de complicaciones postquirúrgicas asociadas a hemorragia.

REFERENCIAS

- Chi C, Kadir R. Inherited bleeding disorders in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012; 26 (1): 103-117.
- Dai J, Lu Y, Ding Q, Wang H, Xi X, Wang X. The status of carrier and prenatal diagnosis of haemophilia in China. *Haemophilia.* 2011; 18 (2): 235-240.
- Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood.* 2006; 108 (1): 52-56.
- Przkora R, Euliano T, Roussos-Ross K, Zumberg M, Robicsek S. Labor and delivery in a patient with hemophilia B. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20 (3): 250-253.
- Buckner T, Witkop M, Guelcher C, Sidonio R, Kessler C, Clark D et al. Impact of hemophilia B on quality of life in affected men, women, and caregivers-Assessment of patient-reported outcomes in the B-HERO-S study. *Eur J Haematol.* 2018; 100 (6): 592-602.
- Buckner T, Witkop M, Guelcher C, Frey M, Hunter S, Peltier S et al. Management of US men, women, and children with hemophilia and methods and demographics of the bridging hemophilia b experiences, results and opportunities into solutions (B-HERO-S) study. *Eur J Haematol.* 2017; 98: 5-17.
- Yang M, Ragni M. Clinical manifestations and management of labor and delivery in women with factor IX deficiency. *Haemophilia.* 2004; 10 (5): 483-490.
- Stoof S, van Steenberg H, Zwagemaker A, Sanders Y, Cannegieter S, Duvekot J et al. Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey. *Haemophilia.* 2015; 21 (4): 505-512.
- Di Michele D, Gibb C, Lefkowitz J, Ni Q, Gerber L, Ganguly A. Severe and moderate haemophilia A and B in US females. *Haemophilia.* 2014; 20 (2): e136-e143.
- Staber J, Croteau S, Davis J, Grabowski E, Kouides P, Sidonio R. The spectrum of bleeding in women and girls with haemophilia B. *Haemophilia.* 2017; 24 (2): 180-185.
- Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Ljung R, Baghaei F. Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* 2014; 25 (5): 471-475.
- McLaughlin J, Munn J, Anderson T, Lambing A, Tortella B, Witkop M. Predictors of quality of life among adolescents and young adults with a bleeding disorder. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2017; 15 (1): 2-9.
- Hazendonk H, Preijers T, Liesner R, Chowdary P, Hart D, Keeling D et al. Perioperative replacement therapy in haemophilia B: An appeal to "B" more precise. *Haemophilia.* 2018; 24 (4): 611-618.
- Tomaszewski M, Bienz M, Kherad O, Restellini S, Lafèche T, Barkun A et al. Low endoscopy bleeding risk in patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia.* 2019; 25 (2): 289-295.
- Sanders S, Purcell S, Silva M, Palerme S, James P. Relationship between diagnosis and intervention in women with inherited bleeding disorders and menorrhagia. *Haemophilia.* 2012; 18 (3): e273-e276.
- mahmud T, Alam M, Habib M, Rahman M, Khan M, Chowdhury M. Christmas disease (hemophilia-B) – a case report. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal.* 2009; 2(2): 90-91.