

Hemorragia uterina anormal y enfermedad de von Willebrand

Abnormal Uterine Bleeding and Von Willebrand Disease

Emmanuel Sánchez Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0003-2141-2971>

María Camila Vélez Peláez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5517-9640>

Laura Herrera Almanza¹ <https://orcid.org/0000-0003-1898-1268>

Mabel Dahiana Roldán Tabares¹ <https://orcid.org/0000-0001-5226-2393>

Yuban Sebastián Cuartas Agudelo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3774-5623>

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

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

*Autor para la correspondencia: yubansebastian710@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El factor de von Willebrand es parte fundamental de la hemostasia, el cual, interactúa con las plaquetas y permite la interacción de estas con el endotelio, lo que sirve como transportador y estabilizador del factor VIII.

Objetivo: Realizar una revisión de tema que permita comprender la hemorragia uterina anormal, la enfermedad de von Willebrand y su relación.

Métodos: Se realizó una búsqueda de bibliografía durante los meses de enero y marzo del año 2021 a partir de la utilización de las bases de datos médicas PubMed, SciELO, Medline y ScienceDirect y mediante los términos “*abnormal uterine bleeding*” y “*von Willebrand disease*”. Se seleccionaron los artículos en idiomas inglés y español, publicados posterior al 2015.

Conclusiones: La enfermedad de von Willebrand es una coagulopatía que puede manifestarse en un amplio espectro de enfermedades, especialmente mediante manifestaciones clínicas de sangrado. En el caso de la hemorragia uterina anormal este sangrado afecta la salud y la calidad de vida de las pacientes, por tanto, es de vital importancia el diagnóstico precoz y tratamiento integral oportuno.

Palabras clave: enfermedad de von Willebrand; factor de von Willebrand; hemorragia uterina anormal; metrorragia.

ABSTRACT

Introduction: Von Willebrand factor is a fundamental part of hemostasis, which interacts with platelets allowing interaction with the endothelium, which serves as a transporter and stabilizer of factor VIII.

Objective: To dictate a therapeutic strategy for patients with von Willebrand disease.

Methods: A literature search was carried out from January and March 2021 using the medical databases PubMed, SciELO, Medline and ScienceDirect and using the terms "abnormal uterine bleeding" and "von Willebrand disease". Articles in English and Spanish, published after 2015, were selected.

Conclusions: Von Willebrand disease is a coagulopathy that can present itself in a wide spectrum of diseases, especially through clinical manifestations of bleeding. In the case of abnormal uterine bleeding, it affects the health and quality of life of patients, therefore, early diagnosis and timely comprehensive treatment is vital.

Keywords: von Willebrand disease; von Willebrand factor; abnormal uterine bleeding; metrorrhagia.

Recibido: 05/08/2021

Aceptado: 20/12/2021

Introducción

El factor von Willebrand (VWF) es una glicoproteína multimérica sintetizada por las células endoteliales y precursores plaquetarios, que participa en la hemostasia primaria y secundaria.^(1,2,3,4) En las células endoteliales se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade que son gránulos de almacenamiento y en los megacariocitos se almacena en sus gránulos alfa.^(2,5,6)

El VWF se conoce como la proteína transportadora para el factor VIII de la coagulación y como mediador para la adhesión y agregación plaquetaria en sitios de daño vascular; recientemente, se han descrito otras funciones a nivel celular como la participación en la

inflamación y la angiogénesis.^(5,6,7) El VWF se une a la glicoproteína plaquetaria Ib (GPIb) a través del dominio A1, al colágeno 1 y 3 a través del dominio A3, y al colágeno 4 y 6 a través del dominio A1.⁽²⁾

Las alteraciones genéticas en el gen VWF generan la enfermedad de von Willebrand (VWD), que es el trastorno hemorrágico hereditario más común en los humanos y se clasifica en tres tipos: el 1 y 3 resultan de deficiencias cuantitativas de VWF, mientras que el tipo 2 se caracteriza por un VWF cualitativamente anormal.^(1,5,8) Realizar una precisa y eficiente clasificación de las mutaciones de VWD permitió dictar la estrategia terapéutica para los pacientes con VWD, especialmente en situaciones de sangrado de alto riesgo ya que un diagnóstico erróneo de un individuo que tiene VWD puede conducir a un tratamiento y gastos innecesarios.⁽²⁾

Métodos

Se realizó una búsqueda de bibliografía durante los meses de enero y marzo del año 2021 utilizando las bases de datos PubMed, SciELO, Medline y ScienceDirect mediante los términos “*abnormal uterine bleeding*” y “*von Willebrand disease*” unidos por el operador booleano *AND*. Se seleccionaron los artículos en idiomas inglés y español, publicados en una fecha posterior al 2015. Se incluyeron algunos artículos más antiguos, que los autores consideraron relevantes y válidos para describir la relación entre las dos entidades del artículo. Después de revisar estos y sus referencias, se incluyeron finalmente más de 50 documentos entre artículos originales, artículos de revisión y capítulos de libros que dieron base al manuscrito.

Análisis y síntesis de la información

Se estima que la prevalencia de VWD ha aumentado al 1 % en algunas poblaciones, pero ≤ 1 de cada 10 000 individuos están registrados con la enfermedad en centros hospitalarios de tercer nivel de atención.^(9,10)

La hemorragia uterina anormal (HUA) incluye varios síntomas durante la adolescencia, como un fuerte sangrado menstrual y sangrado intermenstrual, así como la coexistencia de menstruación abundante y prolongada.⁽¹¹⁾ Es una causa frecuente de consulta en el servicio de urgencias en adolescentes, que afecta hasta un 14 % de las mujeres durante la edad reproductiva.⁽¹¹⁾ Casi el 95 % de las adolescentes sanas que se presentan con HUA

son diagnosticadas con una disfunción ovulatoria, a causa de la inmadurez del eje hipotalámico-pituitario-ovárico. A pesar de la alta frecuencia de anovulación durante la adolescencia, otras patologías subyacentes deben ser consideradas antes de establecer el diagnóstico, como la VWD, pólipos, traumatismos, embarazo, medicamentos y otros trastornos endocrinos.⁽¹¹⁾

En 2011, el Grupo de Trabajo de Trastornos Menstruales de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) propuso una nueva clasificación para el diagnóstico de la HUA en mujeres nuligrávidas en edad reproductiva.⁽¹¹⁾ La FIGO sugirió el término PALM-COEIN, que se refiere a las siguientes causas de HUA: pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad e hiperplasia, coagulopatía, disfunción ovulatoria, endometrial, iatrogénica y no clasificado de otra manera.⁽¹¹⁾

Hemorragia uterina anormal: definición de parámetros normales y anormales del ciclo menstrual

Para definir la hemorragia uterina anormal (HUA), una alteración que la presenta hasta un tercio de las mujeres, es indispensable primero conocer los parámetros que definen la normalidad de un ciclo menstrual. Lo anterior no ha sido una tarea sencilla y, a través de los años, muchas han sido las definiciones y descripciones semiológicas de la sintomatología asociada a esta patología. *Fraser* y otros realizaron a través de los años, múltiples estudios en busca de la unificación de conceptos para la comunidad médica. En 2011 finalmente publican en la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) su artículo de recomendaciones sobre terminología y definiciones HUA y hemorragia uterina normal. En dicha publicación se define que una frecuencia normal de sangrado es cada 24 a 38 días. La duración del sangrado es de entre 4,5 a 8 días y el volumen de sangre perdida está entre 5 y 80 mm. Es de resaltar que estas definiciones se basan en los resultados encontrados entre el percentil 5 y 95 de los estudios realizados.^(12,13,14,15,16)

Ahora bien, la HUA también tiene múltiples definiciones, por ejemplo, la Sociedad Canadiense de Ginecología y Obstetricia, la define como cambios en la frecuencia de la menstruación, la duración del flujo o la cantidad de pérdida de sangre, lo anterior concuerda con el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), que se acoge a una definición muy similar, y establece la HUA como aquel sangrado del cuerpo uterino

que es anormal en regularidad, volumen, frecuencia o duración y ocurre en ausencia de embarazo.^(17,18)

Es importante tener en consideración que se sugiere desde hace varios años que deben evitarse términos tales como menorragia, metrorragia, hemorragia uterina disfuncional, metrorragia, menometrorragia, hipermenorrea, hipomenorrea, entre otros, ya que pueden ser confusos y no están globalmente unificados. En la siguiente tabla se resumen algunas de las definiciones más importantes en la HUA (Tabla 1).

Tabla 1 - Definición de HUA según el tipo de alteración en el sangrado^(12,13,14)

Alteración de sangrado	Clasificación	Definición
Frecuencia	Sangrado infrecuente	Uno o dos episodios de sangrado en un período de 90 días.
	Sangrado frecuente	Más de 4 episodios de sangrado en un período de 90 días.
Volumen	Sangrado abundante	Sangrado excesivo que interfiere con calidad de vida en las esferas física, emocional y social.
Duración	Sangrado prolongado	Períodos menstruales que exceden 8 días de duración.
	Sangrado acortado	No más de 2 días de duración.

Fuente: Adaptado de Fraser y otros.

Enfermedad de von Willebrand

Es una enfermedad descrita por primera vez en 1926 por Erik von Willebrand, quien reconoció que se diferenciaba de la hemofilia y la llamó "pseudohemofilia hereditaria"; el factor que corrige la enfermedad no se identificó hasta muchos años después y se denominó factor von Willebrand.⁽⁷⁾

La enfermedad de von Willebrand (VWD) está relacionada con un defecto o una deficiencia del factor de von Willebrand (VWF) que es una glicoproteína codificada por un gen localizado en el cromosoma 12p13.3 que comprende 52 exones. Es necesaria para la hemostasia, ya que participa en la adhesión y agregación plaquetaria al subendotelio después de una lesión vascular y también para la coagulación, ya que es la proteína transportadora del factor VIII (FVIII). Como se mencionó, previamente es un trastorno hemorrágico hereditario, a diferencia de las hemofilias, la VWD es muy heterogénea en su expresión fisiopatológica y clínica debido a su complejidad estructural.^(10,19)

El patrón de herencia para la mayoría de los tipos de VWD es autosómico dominante, pero existen algunos casos raros con herencia recesiva. Los defectos que se originan

pueden ser tanto cuantitativos como cualitativos y el nivel de clasificación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH - *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) la divide en 3 tipos:^(4,7,10,19,20)

VWD tipo 1

Se caracteriza por un defecto cuantitativo de VWF con niveles plasmáticos entre 5 y 50 UI/dL y representa el 70 – 80 % de los casos. Tiene patrón de herencia dominante, sin embargo, con variabilidad en la penetrancia fenotípica y expresividad. Genéticamente se divide en dos subgrupos: VWD tipo 1 sin anomalía de VWF y VWD tipo 1 relacionado con anomalías de VWF que se relacionan con la síntesis, almacenamiento y secreción o eliminación más rápida.⁽¹⁰⁾

VWD tipo 2

Se caracteriza por un defecto cualitativo en el que el VWF disfuncional se asocia con niveles de VWF en plasma normales o a menudo subnormales y representa aproximadamente el 20 % de los casos. Se divide en 2A, 2B, 2M (dominio GPIb), 2M (dominio colágeno) y 2N (factor VIII) y su clasificación es importante para el tratamiento por lo que se debe localizar el dominio funcional afectado.^(10,19) Tiene un patrón de herencia con un rasgo dominante totalmente penetrante y hay excepciones cuya transmisión es recesiva.

VWD tipo 3

Se caracteriza por un defecto cuantitativo total de VWF con niveles plasmáticos de VWF <5 UI/dL y representa menos del 5 % de los casos.^(10,19) Su patrón de herencia es recesivo por lo cual se requiere el estado homocigótico de dos alelos mutantes del VWF que producen una fuerte disminución de la síntesis/secreción del factor y causar una deficiencia severa a nivel plasmático.^(10,19)

Al ser esta una enfermedad autosómica se espera que la presentación sea equitativa en hombres y mujeres, pero la VWD se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres debido a los desafíos hemostáticos específicos de la mujer, como son: menstruación, parto obstétrico, sangrado postparto, y ovario poliquístico. Los síntomas más frecuentes son hemorragias en mucosas, asociadas con hematomas, epistaxis, menorragia y sangrado gastrointestinal.⁽¹⁰⁾

Epidemiología y fisiopatología de la VWD

La prevalencia de la enfermedad de von Willebrand (VWD) es de 0,6 a 1,3 %, según los centros de referencia especializados, es de aproximadamente 1 caso por cada 10 000 personas.⁽⁷⁾ No parece afectar a un grupo étnico más que a otro y afecta a hombres y mujeres por igual, aunque las mujeres corren un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas debido a su menstruación, parto, y por lo tanto buscan atención médica más frecuentemente.⁽²¹⁾

El factor de von Willebrand (VWF), codificado en el cromosoma 12, cumple un papel importante tanto en la adhesión plaquetaria, como en evitar la inactivación y depuración del factor VIII, por tanto una alteración cuantitativa (disminución de los niveles o déficit completo) o cualitativa (mal funcionamiento, que comprende tanto el incremento como la disminución de la unión con plaquetas) conlleva la alteración del proceso de la hemostasia.^(22,23)

En cuanto a la adhesión plaquetaria, que constituye el primer paso de la hemostasia primaria, el VWF, al igual que el colágeno, actúan como puente entre las plaquetas y el endotelio, y permiten así la interacción entre ambos y desencadenan las reacciones necesarias para continuar con los procesos de hemostasia.⁽²²⁾

Adicionalmente, cada fenotipo presenta una alteración característica, que se expone a continuación (Tabla 2).

Tabla 2 - Tipo de VWD, prevalencia y fisiopatología^(21,24)

Tipo de VWD	Prevalencia	Fisiopatología
1	70 - 80 %	Defecto cuantitativo del VWF
2	20 %	Defecto cualitativo del VWF
2A		Pérdida de multímeros de alto peso molecular
2B		Incremento de unión del VWF a las plaquetas
2M		Disminución de la unión del VWF a las plaquetas
2N		Disminución de la unión del VWF al FVIII
3	3 - 5 casos/millón	Ausencia del VWF

En cuanto a VWD 2A, la pérdida de multímeros de alto peso molecular puede ser causada por retención intracelular de los mismo o por proteólisis en la circulación.⁽²⁵⁾

En la VWD 2B, el incremento de la unión entre el VWF y las plaquetas se debe a su interacción con la GPIb. En condiciones normales esta glicoproteína es la que permite la unión entre plaquetas y fibras de colágeno. En este subtipo de VWD, la avidez del

receptor GPIb por VWF se encuentra incrementada, y produce así complejos VWF-plaquetas que conllevan a trombocitopenia.⁽²⁵⁾

En el subtipo de VWD2N -debido a una menor cantidad de unión del VWF al FVIII- los valores de este factor se encontrarán disminuidos, sin embargo, no responden a la suplencia de FVIII, sino a VWF.⁽²⁵⁾

Aproximación fisiopatológica relacionada con el ciclo ovárico-endometrial

Desde el inicio de la pubertad, las mujeres cuentan con un número determinado e invariable de folículos (400 000 aproximadamente), los cuales bajo el influjo hormonal adecuado se convertirán mes a mes durante su vida reproductiva, en un óvulo con el potencial de ser fecundado.⁽²⁶⁾

Al inicio de cada ciclo, un grupo de folículos primordiales inicia un proceso de crecimiento y maduración, que ocurre de forma simultánea al aumento de las concentraciones de estrógenos. Este aumento es secundario al crecimiento en la masa de las células de la granulosa, y este proceso de crecimiento es más significativo en uno de los folículos, ya que este expresa mayor número de receptores de hormona folículo estimulante (FSH), y será llamado folículo dominante. Posteriormente y de forma súbita tiene lugar una secreción de gonadotropinas, principalmente de hormona luteinizante (LH) que es el hito clave que determina la ovulación.^(26,27,28,29)

De forma paralela a la maduración y crecimiento folicular, el endometrio por su parte también sufre unas variaciones cíclicas con miras a albergar un eventual óvulo fecundado. Estas variaciones son principalmente dependientes de estrógenos y progesterona y es así como el proceso de regeneración hística que tiene lugar posterior a la descamación endometrial durante el sangrado menstrual, en el que hay una significativa proliferación de células epiteliales, está regulado por el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante α , y principalmente por estrógenos.⁽²⁶⁾

El ciclo ovárico y el trastorno de la coagulación

El efecto del ciclo ovárico, y por ende de las hormonas femeninas tiene relación directa con la fisiopatología de la VWD. Se ha demostrado en estudios in vitro que el estrógeno estimula las células endoteliales para aumentar la tasa de producción del factor de von Willebrand (VWF). Esta relación también ha podido establecerse en el contexto del embarazo, condición en la cual se ha evidenciado que con el aumento fisiológico de los

estrógenos se presenta una elevación de dicho factor y en el posparto, cuando los niveles hormonales empiezan a disminuir, pueden presentarse episodios de sangrado.⁽³⁰⁾

Diferentes estudios han encontrado variaciones en las concentraciones de VWF tanto en plasma como directamente en el endometrio (medidos por inmunohistoquímica) en las diferentes fases del ciclo ovárico-endometrial, y aunque estas variaciones no han sido consistentes entre autores, es claro que este factor de la coagulación se ve influenciado por las variaciones hormonales cíclicas, donde encuentra una caída en los niveles del VW durante la fase menstrual del ciclo, probablemente asociada al influjo hormonal descrito previamente.^(30,31)

Manifestaciones clínicas

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) define la hemorragia uterina anormal como el sangrado del cuerpo uterino que es anormal en duración, volumen, frecuencia y/o regularidad e incluye las siguientes situaciones dentro de esta definición:⁽¹⁴⁾

- Alteración en la frecuencia de los ciclos menstruales y ciclos menores de 21 días.
 - Sangrado menstrual irregular o ciclos en los que el comienzo de la menstruación es impredecible.
 - Períodos menstruales que exceden los 8 días de duración, se clasifican como sangrado menstrual prolongado.
 - Sangrado menstrual abundante, descrito como el aumento en el volumen de la menstruación independientemente de la regularidad, frecuencia o duración.
 - Sangrado intermenstrual, aquellos episodios de sangrado que ocurren entre períodos menstruales regulares.
 - Así mismo, la FIGO utiliza la clasificación PALM-COEIN para determinar las posibles causas de esta hemorragia. Dicha clasificación ha sido adoptada ampliamente en el mundo:^(32,33,34,35)
-
- Causas estructurales (PALM): pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad, hiperplasia
 - Causas no estructurales (COEIN): coagulopatía, disfunción ovulatoria, endometrial, iatrogénico y aún no clasificado.

Dentro de las coagulopatías que con mayor frecuencia causan hemorragia uterina anormal se encuentra la VWD; siendo a menudo el primer signo de la enfermedad las menstruaciones intensas en la menarquia.⁽³⁶⁾ La expresión clínica de la VWD suele ser leve en la tipo 1, con severidad creciente en la tipo 2 y 3, correlacionando la severidad del sangrado con el grado de reducción del factor VIII.⁽³⁷⁾

Los trastornos hemorrágicos generalmente se asocian con sangrado cíclico abundante o prolongado por lo que es necesario interrogar la cantidad de compresas o tampones utilizados durante un período de 24 horas, así como por cuántos días se usan, pues siempre se debe cuantificar la cantidad de sangre perdida y si hay antecedentes de sangrado abundante, coágulos o fugas, especialmente durante la noche ya que esto puede estar asociado con un trastorno de la coagulación.⁽³⁸⁾

La historia de sangrado requiere un interrogatorio exhaustivo sobre cómo ha sido este a lo largo de la vida de la mujer, incluida la epistaxis, hematomas, sangrado dental luego de alguna intervención, hemorragia periparto y posparto, sangrado excesivo relacionado con algún trauma, sangrado quirúrgico o postquirúrgico y la necesidad de transfusión de sangre.⁽³⁹⁾

En el siguiente cuadro se presentan algunas preguntas guía recomendadas para realizar a las pacientes y sus familias en caso de sospecha de VWD o de cualquier otro trastorno de la coagulación.

Cuadro - Detección inicial de trastorno de la coagulación en pacientes con hemorragia uterina anormal.^(40,41,42)

Trastornos de la coagulación detectados
Sangrado menstrual abundante desde la menarquia
Presencia de uno de los siguientes síntomas
Hemorragia posparto
Sangrado relacionado con alguna cirugía
Sangrado asociado con alguna intervención dental
Presencia de dos o más de los siguientes síntomas
Aparición de hematomas una o dos veces por mes
Epistaxis una o dos veces por mes
Gingivorragia frecuente
Antecedentes familiares de síntomas de sangrado

La hemorragia uterina anormal es un problema crónico en mujeres con trastornos de la coagulación como es la VWD y se extiende a lo largo de su vida reproductiva; siendo una

causa importante de deficiencia de hierro en estas mujeres.⁽⁴³⁾ Por otro lado, la endometriosis es una condición ginecológica común en estas pacientes con VWD al presentar un mayor riesgo, posiblemente debido a una mayor tasa de menstruación retrógrada a causa de los sangrados menstruales abundantes.^(39,43)

Los trastornos hemorrágicos en las mujeres se asocian con un impacto negativo en su calidad de vida. Las escalas encargadas de evaluar la calidad de vida relacionadas con la salud han mostrado peores resultados en las mujeres afectadas con trastornos hemorrágicos hereditarios como la VWD en comparación con el grupo de control. El dolor, la salud mental, la vitalidad y el funcionamiento social son los parámetros más afectados.^(39,44,45) Estos síntomas junto con los trastornos menstruales se han asociado de manera desfavorable con la capacidad laboral y el aumento de la ausencia por enfermedad, así como las limitaciones en las actividades sociales de estas mujeres.^(39,46)

Aproximación al tratamiento en fase aguda de la hemorragia uterina anormal grave

Como manejo emergente de mujeres con hemorragia uterina anormal abundante, algunos autores han sugerido seguir una ruta de acciones basada en las alternativas terapéuticas con mayor evidencia científica y según su disponibilidad, es así como *Deligeoroglou* y otros sugieren iniciar el tratamiento con estrógenos equinos 25 mg intravenosos cada 4 horas y como alternativa, el uso de antifibrinolíticos como el ácido tranexámico 10 mg/kg cada 8 horas. En caso de fracasar estas alternativas farmacológicas se procederá con medidas quirúrgicas.⁽¹¹⁾

El ácido tranexámico es considerado una terapia hemostática (antifibrinolítico) inespecífica, ya que no va dirigido a un trastorno hemostático determinado, sin embargo, es considerado como segunda línea de tratamiento, después de la terapia hormonal, en mujeres que tienen deseo concepcional. En cuanto a las pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo I la desmopresina es considerada una terapia específica, sin embargo, algunos estudios han mostrado mejor rendimiento y resultados con el uso de ácido tranexámico al compararlo con el uso de desmopresina.⁽⁴⁷⁾

Desde las primeras publicaciones en 1977 la desmopresina ha sido propuesta como tratamiento de la VWD, este medicamento funciona como un análogo sintético de la hormona antidiurética y promueve la liberación de VWF desde las células endoteliales.^(48,49) Se ha descrito una dosis para los episodios de sangrado agudo de 0,3

mg/kg de peso bien sea por vía intravenosa (diluido en 20 a 30 mL de solución cristalóide) para administrar en infusión continua durante media hora. También se ha descrito la vía subcutánea a la misma dosis descrita de forma intravenosa y también la vía intranasal.⁽⁵⁰⁾

En los casos de hemorragia posparto en el contexto de VWD, en la cohorte estudiada por de *Wee* y otros, se evidenció que la mayoría de las pacientes respondieron en forma satisfactoria al manejo habitual de esta condición emergente, sin embargo, una proporción de pacientes requirió manejo con transfusiones de hemoderivados, desmopresina y concentrado de factores VIII y tan solo un pequeño grupo de pacientes requirió manejo avanzado con histerectomía.⁽⁵¹⁾

Manejo a largo plazo

En aquellas pacientes, sin deseo de fertilidad, a quienes la terapia médica no genera mejoría de los síntomas de la HUA se puede acudir a tratamientos quirúrgicos, que incluyen desde el uso de dispositivos intrauterinos (DIUs) hormonal hasta histerectomía.^(11,52,53) Esta última alternativa, constituye el tratamiento definitivo para la HUA ya que consiste en la extracción del útero. Para ello se cuentan con diferentes técnicas, la más utilizada es la abdominal. Sin embargo, presenta riesgos de complicación operatoria y requiere de una recuperación prolongada.⁽⁵³⁾

Dentro de los DIUs hormonales, para el tratamiento de la HUA, Mirena®, contiene levonorgestrel, un progestágeno que genera atrofia del endometrio, disminución de la capa funcional de dicho tejido y así evita la presencia de la HUA.⁽⁵³⁾

Otros métodos descritos son la ablación endometrial y la embolización de la arteria uterina. El primer método representa un método mínimamente invasivo, con una duración para la realización del procedimiento entre 10 a 20 minutos bajo anestesia regional o general, que consiste en remover y destruir la superficie endometrial.^(53,54)

La embolización de la arteria uterina es recomendada principalmente en las pacientes que presentan leiomiomas asociados a la HUA. Este procedimiento donde se embolizan las arterias uterinas bilateralmente, ha mostrado ser efectivo en el manejo de la HUA.⁽⁵⁵⁾

Vale la pena aclarar, que toda mujer mayor de 45 años de edad, con HUA o con índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m², nulíparas y/o con anemia, requieren estudios adicionales para descartar malignidad o hiperplasia endometrial mediante un estudio histopatológico de endometrio.⁽⁵⁶⁾

Consideraciones finales

La enfermedad de von Willebrand es una coagulopatía que puede manifestarse en un amplio espectro de enfermedades, especialmente mediante manifestaciones clínicas de sangrado; en el caso de la hemorragia uterina anormal, este sangrado afecta la salud y calidad de vida de las pacientes, por tanto, es de vital importancia el diagnóstico precoz y tratamiento integral oportuno.

Referencias bibliográficas

1. Bowman ML, Pluthero FG, Tuttle A, Casey L, Li L, Christensen H, *et al.* Discrepant platelet and plasma von Willebrand factor in von Willebrand disease patients with p.Pro2808Leufs*24. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1403-11. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13722>
2. Doruelo AL, Haberichter SL, Christopherson PA, Boggio LN, Gupta S, Lentz SR, *et al.* Clinical and laboratory phenotype variability in type 2M von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2017;15(8):1559-66. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13742>
3. Baronciani L, Peyvandi F. How we make an accurate diagnosis of von Willebrand disease. *Thromb Res.* 2020;196:579-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.010>
4. Castaman G. How I treat von Willebrand disease. *Thromb Res.* 2020;196:618-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.051>
5. de Jong A, Weijers E, Dirven R, de Boer S, Streur J, Eikenboom J. Variability of von Willebrand factor-related parameters in endothelial colony forming cells. *J Thromb Haemost.* 2019;17(9):1544-54. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14558>
6. Randi AM, Smith KE, Castaman G. Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood.* 2018;132(2):132-40. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-769018>
7. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(7):701-2. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1616060>

8. Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2020;191(3):329-39. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.16681>
9. Goodeve AC. The genetic basis of von Willebrand disease. *Blood Rev.* 2010;24(3):123-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2010.03.003>
10. Itzhar-Baikian N, Boisseau P, Joly B, Veyradier A. Updated overview on von Willebrand disease: focus on the interest of genotyping. *Expert Rev Hematol.* 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1670638>
11. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:51-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.016>
12. Fraser I, Critchley H, Munro M, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Human Reproduction.* 2007;22(3):635-43. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/del478>
13. Fraser I, Critchley H, Munro M, Broder M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding*. *Fertility and Sterility.* 2007;87(3):466-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.023>
14. Fraser I, Critchley H, Broder M, Munro M. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding. *Seminars in Reproductive Medicine.* 2011;29(05):383-90. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287662>
15. Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(4):595-605. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.001>
16. Robbins JB, Sadowski EA, Maturen KE, Akin EA, Ascher SM. ACR Appropriateness Criteria Abnormal Uterine Bleeding. *J Am Coll Radiol.* 2020;17(11):336-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.09.008>
17. Vilos AG, Lefebvre G, Graves G. Guidelines for the Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Journal SOGC.* 2001;23(8):704-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0849-5831\(16\)31463-x](https://doi.org/10.1016/s0849-5831(16)31463-x)

18. Committee Opinion No. 557. Obstetrics & Gynecology. 2013;121(4):891-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000428646.67925.9a>
19. Kim HJ, Kim SK, Yoo KY, Lee KO, Yun JW, Kim SH, *et al.* Molecular Genetics of von Willebrand Disease in Korean Patients: Novel Variants and Limited Diagnostic Utility of Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Analyses. Ann Lab Med. 2019;39(6):545-51. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.6.545>
20. Manderstedt E, Lind-Halldén C, Lethagen S, Halldén C. Genetic Variation in the von Willebrand Factor Gene in Swedish von Willebrand Disease Patients. TH Open. 2018;2(1):e39-e48. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1618571>
21. Reynen E, James P. Von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion. Semin Thromb Hemost. 2016;42(7):717-23.
22. Davoren JB, Wang S. Capítulo 6: Trastornos de la sangre. En: Hammer GD, McPhee SJ. Fisiopatología de la enfermedad. 7 ed. México: McGraw-Hill; 2015. [acceso 20/10/2017]. Disponible en: <https://www.accessmedicina.mhmedical.com>
23. Marfil, LJ. Capítulo 33: Enfermedades hemorrágicas por defectos vasculares y plaquetarios. En: Jaime JC, Gómez D. Hematología, La sangre y sus enfermedades. 4 ed. México: McGraw-Hill; 2015. [acceso 20/10/2017]. Disponible en: <https://www.accessmedicina.mhmedical.com>
24. Laffan M, Sathar J, Johnsen JM. Von Willebrand disease: Diagnosis and treatment, treatment of women, and genomic approach to diagnosis. Haemophilia. 2021;27(3):66-74. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.14050>
25. Meschengieser S.S. Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y hemofilia adquirida en nuestro país. Hematología. 2015;19(no. extraordinario):25-31.
26. Cunningham F, Williams J. Williams Obstetricia. 24 ed. México: McGraw-Hill; 2015. ISBN: 978-607-15-1277-2
27. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology 25th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2015. ISBN: 007-182510-X

28. Jewson M, Purohit P, Lumsden MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:62-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004>
29. Ghosh M, Busby G. Menstrual dysfunction. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2019;29(11):320-25.
30. Trigg D, Wood M, Kouides P, Kadir R. Hormonal Influences on Hemostasis in Women. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2011;37(1):77-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1270074>
31. Gresele P, Falcinelli E, Bury L. Inherited platelet disorders in women. *Thromb Res.* 2019;181(1):54-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30368-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30368-8)
32. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>
33. Elmaoğulları S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(3):191-7. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.0014>
34. Hernandez A, Dietrich JE. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):615-21. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003693>
35. Critchley HOD, Babayev E, Bulun SE, Clark S, Garcia-Grau I, Gregersen PK, *et al.* Menstruation: Science and society. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):624-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.004>
36. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2013.06.003>
37. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J. Principles of Care For The Diagnosis And Treatment of Von Willebrand Disease. *Hematologic.* 2013;98:667-74. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.077263>
38. Deligeoroglou E, Karountzos V, Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(1):74-8. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.705384>

39. Kadir RA, Sharief LA, Lee CA. Inherited bleeding disorders in older women. *Maturitas*. 2012;72(1):35-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.02.008>
40. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2012;120:197-206.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 557: management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2013;121:891-6.
42. Bennett AR, Gray SH. What to do when she's bleeding through: the recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(4):413-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000121>
43. Kirtava A, Drews C, Lally C, Dilley A, Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia*. 2003;9(3):292-7.
44. Kadir RA, Sabin CA, Pollard D, Lee CA, Economides DL. Quality of life during menstruation in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 1998;4(6):836-41.
45. Shankar M, Chi C, Kadir RA. Review of quality of life: menorrhagia in women with or without inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008;14(1):15-20.
46. Geukes M, van Aalst MP, Nauta MC, Oosterhof H. The impact of menopausal symptoms on work ability. *Menopause*. 2012;19(3):278-82. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31822ddc97>
47. James A. Heavy menstrual bleeding: work-up and management. *Hematology*. 2016;2016(1):236-42. DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.236>
48. Mahieu B, Jacobs N, Mahieu S, Naelaerts K, Vertessen F, Weyler J, *et al*. Haemostatic changes and acquired activated protein C resistance in normal pregnancy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2007;18(7):685-8.

49. Cattaneo M. Review of clinical experience of desmopressin in patients with congenital and acquired bleeding disorders. *European Journal of Anaesthesiology*. 1997;14(14):10-18.
50. Martínez-Murillo C. Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento. *Hematol Méx*. 2018;19(2):61-72.
51. de Wee E, Knol H, Mauser-Bunschoten E, van der Bom J, Eikenboom J, Fijnvandraat K *et al*. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;106(11):885-892. DOI: <https://doi.org/10.1160/TH11-03-0180>
52. Billow MR, El-Nashar SA. Management of Abnormal Uterine Bleeding with Emphasis on Alternatives to Hysterectomy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43(3):415-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2016.04.002>
53. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician*. 2019;99(7):435-43.
54. Laberge P, Leyland N, Murji A, Fortin C, Martyn P, Vilos, *et al*. Endometrial ablation in the management of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(4):362-79.
55. Bowkley CW, Dubel GJ, Haas RA, Soares GM, Ahn SH. Uterine artery embolization for control of life-threatening hemorrhage at menarche: brief report. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(1 Pt 1):127-31.
56. Guraslan H, Dogan K, Kaya C, Senturk MB, Guraslan B, Helvacioğlu C, *et al*. Could body mass index be an indicator for endometrial biopsy in premenopausal women with heavy menstrual bleeding? *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(2):395-402. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4043-8>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.