

Prevalencia de enfermedad de von Willebrand en pacientes con sangrado uterino anormal

Lemos F¹, Marcalain V², Pérez N³, Turcatti P⁴, Barindelli P⁵, Insagaray J⁶, Rey G⁷, Menyou A⁸, Raposo D⁹, Wasen K¹⁰, Pedreira G¹¹, Grille S¹², Lens D¹³, Ballesté R¹⁴, Rodríguez I¹⁵, Lauría WR¹⁶

Resumen

El sangrado uterino anormal (SUA), constituyen entre el 5 y el 20% de las consultas ginecológicas, se identifica una etiología específica en menos del 50%. En algunas pacientes surge la necesidad de buscar alteraciones de la coagulación como la enfermedad de von Willebrand (EvW). Objetivo: Valorar la prevalencia de la EvW en pacientes que consultaron por SUA en la policlínica de ginecología B del Hospital de Clínicas entre los años 2016 y 2017. Material y métodos: Estudio transversal. Aprobado por el comité de ética del H. de Clínicas. Se incluyeron las mujeres mayores de 18 años, que

consultaron por SUA. Luego de excluir causa ginecológica del sangrado, se les aplicó un algoritmo diagnóstico (FIGO), y un score de sangrado (MCMDM-1VWD), aquellas con un score ≥ 4 , se las incluyó para estudio. Se realizó paraclínica específica. Resultados: Se reciben 26 pacientes, 14 presentaron un score ≥ 4 , derivándose al Laboratorio. Fueron estudiados 13 pacientes. En 3 pacientes se encontró dosificaciones de FvW:CoR (Factor von Willebrand Cofactor Ristocetina) menor al 40% y en uno del 54%, se realizó agregación plaquetaria obteniéndose resultados normales. En ninguna se obtuvo resultados de FvW:Ag Factor von Willebrand an-

1. Prof. Adj. Cátedra de Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. UDELAR
2. Residente Cátedra de Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. UDELAR
3. Prof. Adj. Clínica Ginecológica B. Hospital de Clínicas. UDELAR
4. Asist. Depto. de Laboratorio de Patología Clínica. Hospital de Clínicas. UDELAR
5. Asist. Cátedra de Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. UDELAR
6. Prof. Agdo. Cátedra de Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. UDELAR
7. Prof. Agda. Clínica Ginecológica B. Hospital de Clínicas. UDELAR
8. Asist. Cátedra de Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. UDELAR
9. Licenciado del Depto. De Laboratorio de Patología Clínica. Hospital de Clínicas. UDELAR
10. Posgrado Cátedra de Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. UDELAR

11. Prof. Agda. Depto. De Laboratorio de Patología Clínica. Hospital de Clínicas. UDELAR
12. Prof. Adj. Depto. Básico de Medicina. Hospital de Clínicas. UDELAR
13. Prof. Agda. Depto. Básico de Medicina. Hospital de Clínicas. UDELAR
14. Prof. Depto. De Laboratorio de Patología Clínica. Hospital de Clínicas. UDELAR
15. Prof. Cátedra de Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. UDELAR
16. Prof. Clínica Ginecológica B. Hospital de Clínicas. UDELAR

Dr. Felipe Lemos: jofe.lega@hotmail.com; jofe.lega1@gmail.com
Cel: +59899569921

Recibido: 30/10/17 · Aceptado: 31/12/17

tigénico), ni FVIII (Factor VIII de la coagulación) por debajo de valores de referencia. Se realizó diagnóstico de EvW en 3 pacientes, correspondiendo a una prevalencia del 23,4% de las mujeres con SUA con *score* de sangrado ≥ 4 . Conclusiones: Es importante pensar en esta patología en pacientes con SUA, ya que su diagnóstico contribuirá a mejorar su calidad de vida.

PALABRAS CLAVES. Sangrado Uterino Anormal (SUA), enfermedad de von Willebrand (EvW), desórdenes hemorrágicos.

Abstract

Abnormal Uterine Bleeding (SUA) is a very common symptom of consultation in the reproductive years. In a half (50%) of cases, the cause isn't clear. In some of this patients is necessary search others causes like Coagulation disorders such as von Willebrand disease (EvW). The aim of this study is To assess the prevalence of VWD in patients consulted by SUA in the gynecology clinic B of the Hospital de Clínicas between 2016 and 2017. Material and methods: Cross-sectional study. Approved by the ethics committee of the H. Clínicas. We included women over 18 years old, who consulted for SUA. After excluding the gynecological cause of the bleeding, a diagnostic algorithm (FIGO) and a bleeding score (MCMDM-1VWD) was applied. Those with a score ≥ 4 , were included for study and specific paraclinical was performed. Results: 26 patients were received, 14 had a score ≥ 4 , being referred to the Laboratory. A total of 13 patients were studied. In 3 patients, VWF dosages were found: CoR (Factor von Willebrand Cofactor Ristocetin) less than 40% and in one of 54%, platelet aggregation was performed, obtaining normal results. In none were obtained results of VWF: Ag Factor von Willebrand antigenic, nor FVIII (Factor VIII of coagulation) below reference values. Diagnosis of VWD was performed in 3 patients, corresponding to a prevalence of 23.4% in women with SUA with bleeding score ≥ 4 . Conclusions: It is important to think about this pathology in those patients with SUA, since their diagnosis will contribute to improve their quality of life.

KEYWORDS. Abnormal Uterine Bleeding (SUA), von Willebrand's disease (EvW), bleeding disorders.

INTRODUCCIÓN

El sangrado uterino anormal (SUA) es un motivo de consulta muy frecuente en las mujeres en edad reproductiva, constituyendo entre el 5 y el 20% de las causas de consulta ginecológica, sin embargo se identifica una etiología específica (local o sistémica) en menos del 50%^{1,2}.

En las pacientes que no se identifica ninguna de estas causas, o que la misma no explica la severidad de los sangrados, es donde surge la necesidad de buscar otras alteraciones como la enfermedad de von Willebrand (EvW)³.

La EvW es el desorden hemorrágico hereditario más común, con una prevalencia estimada en la población general del 0.8% -1.3%⁴.

Fue descrita por Erick von Willebrand, en una familia procedente de las islas Åland-Finlandia. El modo de herencia es autosómica e irregular: dominante (tipo 1, 2A, 2B y 2M) y recesiva (tipo 3 y 2N). Hay descritas mutaciones de novo, resultado de la aparición de una mutación nueva en una célula germinal de los padres (óvulo o espermatozoide) o en el cigoto⁵.

Se caracteriza por una alteración cuantitativa (tipo 1) y (tipo 3) o cualitativa (tipo 2) del factor de von Willebrand (FvW), este factor es una gran proteína plasmática⁶, importante para la adhesión plaquetaria y protección del factor VIII contra la degradación y eliminación de la circulación⁷.

La presentación clínica de la EvW es variable, los pacientes presentan comúnmente sangrados cutáneo-mucosos, entre otros, con distintos grados de severidad, en las mujeres las menometrorragias son características⁵. Los sangrados uterinos anormales son el sangrado más común, encontrándose en más del 75% de los casos^{5,8}. Aunque se recomienda el estudio de los desórdenes hemorrágicos en la evaluación de sangrado uterino anormal^{2,9}, la prevalencia de la EvW en las mujeres con menorragia o metrorragia no ha sido bien estudiada. Una prevalencia de un 20% con EvW se informó en un estudio Sueco donde se estudiaron 30 mujeres con menorragia y en otros cifras similares.^{10,11,12,13}

El propósito de este estudio fue conocer la prevalencia de la EvW en pacientes con sangrado uterino anormal de la edad reproductiva, asistidas en el Hospital de Clínicas Facultad de Medicina en el periodo desde abril del año 2016 a febrero de 2017.

OBJETIVO

Conocer la prevalencia de la EvW en pacientes que consultaron por SUA en la policlínica de ginecología B del Hospital de Clínicas entre los años 2016 y 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, aprobado por el comité de ética del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR. Se incluyeron mujeres mayores de 18 años, que consultan en la policlínica de Ginecología del Hospital de Clínicas por SUA.

Criterios de exclusión: embarazos, patología ginecológica que explique el sangrado, miomatosis, pólipos endometriales, hiperplasias endometriales, NIE (neoplasias intraepiteliales endometriales), cáncer de endometrio o de cuello uterino, método anticonceptivo DIU o anticonceptivos orales. También se excluyeron aquellas que presentaban ingesta de anticoagulantes o medicaciones que pudieran alterar la coagulación y las que presentaban patología crónica que pudiera alterar la misma.

La paciente consulta por SUA y se realiza el algoritmo de rutina para su estudio, luego de descartada toda causa del sangrado —tanto ginecológica como medicamentosa u otras alteraciones ya explicitadas en el párrafo anterior— se deriva a la policlínica de hemoterapia del Hospital de Clínicas.

Se les aplicó un algoritmo diagnóstico (FIGO)¹⁴. El médico hemoterapeuta le realiza una entrevista, examen físico y un cuestionario condensado de sangrado MCMDM-1VWD.^{15,16}

Aquellas mujeres con un *score* ≥ 4 , se las incluyó para estudio por el laboratorio.

Las muestras de sangre fueron recolectadas en el Laboratorio de Patología Clínica, por punción venosa directa (previo recomendaciones pre-analíticas específicas), se colectaron en tubos con citrato sódico y EDTA.

Se les realizó hemograma, pruebas globales de la hemostasis (Aptt, TP, TT, Fibrinógeno), dosificación en dos oportunidades (diferidas más de 2 meses) de FvW:Ag, FvW:CoR, FVIII. Se realizó agregación plaquetaria en 5 casos.

RESULTADOS

Desde abril de 2016 a febrero de 2017 se enrolaron 26 paciente derivadas del Dpto. de Ginecología a la Cátedra de Medicina Transfusional.

Estas 26 pacientes no tenían una causa de sangrado ginecológico o la que presentaban no explicaba la severidad del mismo. A todas se les aplicó el cuestionario condensado de sangrado (MCMDM-1VWD), 14 de ellas presentaron un valor *score* ≥ 4 , derivándose al Dpto. de Laboratorio de Patología Clínica; una de las pacientes no concurrió, por lo que fueron estudiados

TABLA 1.

Score con elementos clínicos positivos de sangrado en la población estudiada.

Cuestionario condensando de sangrado en EvW- MCMDM¹⁶

	Pacientes con score ≥ 4	Pacientes en quienes se diagnosticó EvW
Epistaxis	66,2%	33%
Equimosis	83,3%	66%
Sangrado ante lesiones leves	53,8%	66%
Cavidad oral	46,2%	66%
Sangrado G.I	38,5%	0%
Ext. Dentarias	30,7%	33%
Cirugía	76,9%	66%
Menometrorragia	100%	100%
Hemorragia post-parto	46,2%	33%
Hematoma musc.	0%	0%
Hemartrosis	0%	0%
Sangrado SNC	0%	0%

13 pacientes. En la Tabla 1 se resume el *score* con elementos clínicos positivos de sangrados en la población estudiada.

La media de edad fue de 40,8 años (21-47).

Todas presentaron pruebas globales de coagulación dentro de valores de referencia y una hemoglobina media de 11,8g/dL (10,1-13,7).

En 3/13 pacientes presentaron dosificaciones de Factor vWCoR menor a 40%

En 1/13 paciente el FvW:CoR fue del 54% a quien se le realizó agregación plaquetaria, obteniéndose resultados normales.

En ninguna de las pacientes se obtuvo resultados de FvW:Ag ni FVIII por debajo de los valores de referencia.

Se hizo diagnóstico de EvW en las 3 pacientes con dosificaciones de FvW:CoR menor al 40%, correspondiendo a una prevalencia del 23,4% de los pacientes estudiados por SUA sin causa ginecológica demostrable.

Los resultados se resumen en la Tabla 2.

DISCUSIÓN

En esta población, la aplicación de un *score* de sangrado contribuye al diagnóstico de EvW en mujeres sin sospecha previa de este, sin embargo no observamos correlación entre el grado del *score* y los resultados obtenidos.

Se diagnosticaron 3 casos de EvW en 26 pacientes lo que lleva a un porcentaje de 23,4 % lo que concuerda con la literatura publicada^{17,18,19}.

En un caso se encontró que las dosificaciones de FvW:CoR eran reiteradamente bajas del 54%, pero estas no son diagnósticos. Pudiendo ser considerado un caso de Low von Willebrand²⁰. Para este caso en particular recomendamos seguimiento y realizarle nuevamente dosificaciones diferidas en el tiempo, ya que en muchas oportunidades el diagnóstico requiere que sean repetidas en más de tres oportunidades.

La crisis sanguínea (estudios globales de la coagulación) en estas 4 pacientes fue normal. La misma es solicitada de rutina para descartar patología de alteración de la coagulación en pacientes con SUA, pero en estos casos no sería suficiente ya que para encontrarlos alterados la EvW debe tener una expresión hemorrágica severa, o ser un tipo 2 N o 3 Normandi, los cuales son de menor prevalencia e infrecuentes. Por ello, debemos pensar en la misma específicamente, para buscarla y así poder llegar al diagnóstico.

El recuento plaquetario tampoco se vio afectado.

Por lo tanto, podemos tener una causa de SUA donde esté dada por una alteración de la

TABLA 2.

Compara el score realizado con los valores obtenidos de factor VIII, FvW:CoR, FvW:Ag y Agregación plaquetaria

Nº	Score	FVIII (%)	FvW:CoR (%)	FvW:Ag (%)	Agregación Plaquetaria
1	5	70	54	72	Normoagregación
2	6	>157	94	>200	--
3	5	138	150	195	Normoagregación
4	10	82	30	93	Normoagregación
5	10	93	89	98	--
6	21	118	80	96	--
7	6	124	61	110	Normoagregación
8	4	114	39	90	--
9	4	103	14	70	--
10	5	136	121	137	Normoagregación
11	9	107	64	103	
12	6	115	95	136	
13	4	60	89	126	

coagulación que no se diagnostica por lo métodos de diagnóstico habituales por los ginecólogos clínicos, por ello importa tenerla presente.

CONCLUSIONES

A pesar de tener un N de 26 se pudo hacer diagnóstico de EvW en el 23,4% de las pacientes con SUA sin causa ginecológica, cifra similar a la encontrada en publicaciones internacionales.^{17, 18,19} Este trabajo permitió tener datos locales de la prevalencia de esta enfermedad en pacientes con SUA atendidas en el Hospital Universitario sin causa ginecológica.

La prevalencia en este grupo de pacientes es considerablemente mayor, comparativamente con la de la población general, de ahí la importancia clínica de considerarla en este tipo de pacientes.

Si bien sería necesario un N más grande para determinar la prevalencia de la EvW en pacientes que consultan por SUA sin causa ginecológica demostrada en esta población, el hallazgo de la misma concordante con los estudios a nivel internacional nos hacen plantearnos la posibilidad de derivar estas pacientes al médico hemoterapeuta para su estudio.

Bibliografía

1. Deneris A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding. *J. Midwifery Womens. Health*. 2016;61(3):376–379.
2. El-Hemaidi I, Gharaibeh A, Shehata H. Menorrhagia and bleeding disorders. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2007;19(6):513–520.
3. Sabbioni L, Zanetti I, Orlandini C, Petraglia F, Luisi S. Abnormal uterine bleeding unrelated to structural uterine abnormalities: management in the perimenopausal period. *Minerva Ginecol*. 2017;69(1):75–83.
4. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, et al. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J. Pediatr*. 1993;123(6):893–8.
5. Michiels JJ, Gadisseur A, Budde U, et al. Characterization, Classification, and Treatment of von Willebrand Diseases: A Critical Appraisal of the Literature and Personal Experiences. *Semin. Thromb. Hemost*. 2005;31(5):577–601.
6. Lethagen S, Hillarp A, Ekholm C, et al. Distribution of von Willebrand factor levels in young women with and without bleeding symptoms. Influence of ABO blood group and promoter haplotypes. *Thromb. Haemost*. 2008;99(6):1013–8.
7. Lusher JM. Screening and diagnosis of coagulation disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1996;175(3 Pt 2):778–83.
8. RODEGHIERO F. Management of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: general principles and use of desmopressin. *Haemophilia*. 2007;14:21–30.
9. Ray S, Ray A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016;11:CD010338.
10. Edlund M, Blombäck M, von Schoultz B, Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am. J. Hematol*. 1996;53(4):234–238.
11. Palep-Singh M, Prentice A. Epidemiology of abnormal uterine bleeding. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2007;21(6):887–90.
12. Siboni SM, Spreafico M, Calò L, et al. Gynaecological and obstetrical problems in women with different bleeding disorders. *Haemophilia*. 2009;15(6):1291–9.
13. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9101):485–9.
14. Khrouf M, Terras K. Diagnosis and Management of Formerly Called “Dysfunctional Uterine Bleeding” According to PALM-COEIN FIGO Classification and the New Guidelines. *J. Obstet. Gynaecol. India*. 2014;64(6):388–93.
15. Bowman M, Mundell G, Grabell J, et al. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J. Thromb. Haemost*. 2008;6(12):2062–2066.
16. Azzam HAG, Goneim HR, El-Saddik AM, et al. The condensed MCMDM-1 VWD bleeding questionnaire as a predictor of bleeding disorders in women with unexplained menorrhagia. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2012;23(4):311–5.
17. Adriana Inés Woods1a, Alicia Noemí Blanco1b ACK, Juvenal Paiva2b, Emilse Inés Bermejo1b, Analia Sánchez Luceros1, 3a B, Lazzari3a MA. Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2016; 50 273-89. 2016;
18. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, 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(4):453–65.
19. Federici AB, Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2009;94(5):610–5.
20. Sadler JE. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr*. 2009;2009(1):106–12.