

**ARTÍCULO ORIGINAL**

Mujeres con trastornos hemorrágicos

# Principios europeos de atención a mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos hereditarios

Karin van Galen<sup>1</sup>  | Michelle Lavin<sup>2</sup>  | Naja Skouw-Rasmussen<sup>3</sup> |  
 Kathelijin Fischer<sup>1</sup>  | Declan Noone<sup>4</sup>  | Debra Pollard<sup>5</sup> |  
 Eveline Mauser-Bunschoten<sup>1</sup> | KateKhair<sup>6</sup>  | Keith Gomez<sup>5</sup>  | Ellen van Loon<sup>7</sup> |  
 Catherine N. Bagot<sup>8</sup> | Petra Elfvinge<sup>9</sup> | Roseline d'Oiron<sup>10</sup>  |  
 Rezan Abdul-Kadir<sup>11</sup>  | en nombre del Consorcio Europeo de Hemofilia (EHC) y de la Asociación Europea de Hemofilia y Trastornos Afines (EAHAD)

<sup>1</sup> Van Creveldklinik, Centro Médico Universitario de Utrecht, Universidad de Utrecht, Países Bajos<sup>2</sup> Centro Irlandés de Biología Vascular, Facultad de Farmacia y Ciencias Biomédicas, RCSI, Dublín y Centro Nacional de Coagulación, Hospital St. James', Dublín, Irlanda<sup>3</sup> Consorcio Europeo de Hemofilia, Bruselas, Bélgica<sup>4</sup> Presidente, Consorcio Europeo de Hemofilia, Bruselas, Bélgica<sup>5</sup> Centro de Hemofilia y Unidad de Trombosis, Royal Free London NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido<sup>6</sup> Director de investigación, Haemnet, Londres, Reino Unido<sup>7</sup> Departamento de Psicología, UZ Leuven, Lovaina, Bélgica<sup>8</sup> Departamento de Hematología, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, Reino Unido<sup>9</sup> Departamento de Hematología, Universidad Karolinska, Estocolmo, Suecia<sup>10</sup> Centre de Référence de l'Hémophilie et des Maladies Hemorragiques Constitutionnelles, APHP Paris Saclay-Hopital Bicetre and Inserm, U 1176 Le Kremlin Bicetre, Francia<sup>11</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, Royal Free London NHS Foundation Trust e Institute for Women's Health, University College London, Londres, Reino Unido**Correspondencia**

Karin van Galen, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Países Bajos Dirección postal: Apdo. correos 85500, 3508 GA Utrecht, Países Bajos.

Correo electrónico: [k.p.m.vangalen@umcutrecht.nl](mailto:k.p.m.vangalen@umcutrecht.nl)

**Resumen**

**Introducción:** A pesar de la creciente concienciación sobre los problemas a los que se enfrentan las mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos (WGBD, por sus siglas en inglés) hereditarios, los estándares de atención **sanitaria** son escasos, con disparidades en el diagnóstico y tratamiento en toda Europa. Nuestro objetivo es desarrollar principios (PoC, por sus siglas en inglés) prácticos para promover la estandarización de la atención para las WGBD dentro de los centros de tratamiento de hemofilia/centros de atención integral (HTC/CCC, por sus siglas en inglés) europeos.

**Métodos:** El proceso de cocreación, apoyado por la Asociación Europea de Hemofilia y Trastornos Afines, consistió en cuatro reuniones multidisciplinares con proveedores de atención médica (HCP, por sus siglas en inglés) con experiencia en la atención de las WGBD, y representantes del Consorcio Europeo de

Este es un artículo de acceso libre bajo los términos de la licencia [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), que permite su uso y distribución en cualquier medio, siempre y cuando se cite adecuadamente la obra original, el uso sea no comercial y no se realicen modificaciones o adaptaciones.

© 2021 The Authors. Haemophilia published by John Wiley &amp; Sons Ltd.

Hemofilia, además se realizaron consultas a pacientes y HCP en la comunidad europea de hemofilia. **Asimismo se contactó** con las sociedades médicas más relevantes de fuera de Europa para la confirmación.

**Resultados:** Desarrollamos diez PoC para las WGBD, destacando la importancia y los beneficios de un enfoque centralizado, multidisciplinario, integral y centrado en la familia, para apoyar y gestionar las WGBD durante todas las etapas de la vida. Estos PoC enfatizan el derecho al acceso equitativo y a la calidad de la atención para todas las personas con trastornos hemorrágicos, independientemente del género. Varias sociedades médicas de fuera de Europa también confirmaron su apoyo para la aprobación.

**Conclusiones:** Los diez PoC para las WGBD evolucionaron a partir de un proceso **interactivo** entre las partes interesadas, con el apoyo de las sociedades médicas pertinentes de todo el mundo. Estos PoC pueden servir de referencia para el diagnóstico y la gestión multidisciplinaria integral de las WGBD, y mejorar la concienciación sobre sus desafíos. Ofrecen un marco de referencia para guiar a los centros de tratamiento de hemofilia/centros de atención integral (HTC/CCC) en la prestación de una atención equitativa a todas las mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos, tanto en sus propios servicios como en otros entornos sanitarios. La implementación de estos principios pretende tener un impacto positivo en la salud, el bienestar y la calidad de vida de las WGBD.

#### PALABRAS CLAVE

trastorno hemorrágico, sangrado menstrual abundante, hemorragia posparto y reproducción, embarazo, principios de atención, mujeres

## 1 | INTRODUCCIÓN

La atención a las personas con trastornos hemorrágicos (BD, por sus siglas en inglés) ha evolucionado, pasando de centrarse en los varones con hemofilia a incluir un amplio espectro de patologías, incluyendo la enfermedad de von Willebrand (VWD), deficiencias de factores raros, trastornos plaquetarios y otros trastornos hemorrágicos raros. Esto implica que un número cada vez mayor de mujeres y niñas son diagnosticadas y tratadas de un trastorno hemorrágico o BD (WGBD). La evolución de la atención es un reto al que deben responder tanto los pacientes como los centros de tratamiento de hemofilia/centro de atención integral (HTC/CCC). Actualmente, muchos de los retos a los que se enfrentan las WGBD no son atendidos por todos los HTC/CCC.

Aproximadamente una de cada cinco mujeres que acuden a un ginecólogo con hemorragia menstrual abundante (HMB, por sus siglas en inglés) tiene un trastorno hemorrágico (BD) subyacente.<sup>1,2</sup> Sin embargo, el infradiagnóstico del BD sigue siendo muy común, con un retraso medio en el diagnóstico de 8 a 16 años en mujeres y niñas.<sup>3-6</sup> La identificación de portadoras de hemofilia (HC, por sus siglas en inglés) es inadecuada, con pruebas genéticas a menudo retrasadas (edad media de 30 años), mientras que el 31% de las mujeres desconocen su condición de portadoras en el momento del parto, a

pesar de tener antecedentes familiares conocidos.<sup>7,8</sup> Por el contrario, de las portadoras de hemofilia que se incluyeron en una base de datos, la condición de portadora materna se estableció en el 94% de los embarazos antes de la concepción, hecho que subraya la importancia del reconocimiento y registro de las WGBD.<sup>9</sup>

Las mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos siguen estando infratratadas, y los métodos de tratamiento periparto actuales no consiguen reducir el riesgo de hemorragia posparto (PHH, por sus siglas en inglés). A pesar de la disponibilidad de atención especializada en los HTC/CCC, más del 70% de las portadoras de hemofilia embarazadas no tienen contacto con el centro de tratamiento de hemofilia antes del parto.<sup>9-13</sup> Las portadoras de hemofilia tienen más hemorragias espontáneas y un mayor riesgo de hemorragias prolongadas después de la cirugía, de las extracciones dentales y de la amigdalectomía. Todo esto sugiere que las medidas preventivas son inadecuadas.<sup>14,15</sup> La hemorragia menstrual abundante (HMB, por sus siglas en inglés) es un problema importante, notificado sistemáticamente por las WGBD con diferentes trastornos hemorrágicos hereditarios, que interfiere su vida habitual. Las experiencias de las WGBD ponen de manifiesto que se requiere una mejor gestión.<sup>16-18</sup>

Además de la salud física, los trastornos hemorrágicos pueden influir negativamente en las actividades sociales y en las relaciones

sexuales. El diagnóstico de los trastornos hemorrágicos o BD puede afectar gravemente a la decisión de las mujeres de tener hijos.<sup>16</sup> Estas mujeres se enfrentan a un mayor riesgo de sufrir problemas psicológicos debido a los síntomas y/o a los posibles riesgos para sus hijos.<sup>19</sup> El estigma de la menstruación dificulta el debate abierto sobre la hemorragia menstrual abundante con los profesionales de la salud (HCP) e incluso con familiares cercanos.<sup>4</sup> Para gestionar mejor a las WGBD es necesario un compromiso proactivo del profesional de la salud, que incluya el tratamiento de los problemas psicosociales asociados.<sup>17,20,21</sup>

Este proyecto de cocreación multidisciplinar pretende definir los Principios de atención (PoC) europeos para la gestión de las WGBD, que pueden servir como referencia para el diagnóstico y la prestación de una atención multidisciplinar integral, para apoyar a los HTC/CCC en la prestación de una atención equitativa para las WGBD en sus propios servicios y en otros entornos sanitarios.

## 2 | MÉTODOS

Estos principios de atención o PoC son una iniciativa conjunta del Grupo de trabajo multidisciplinar de mujeres y trastornos hemorrágicos de la Asociación Europea de Hemofilia y Trastornos Afines (EAHAD) y del Consorcio Europeo de Hemofilia (EHC). El proceso de cocreación consistió en cuatro reuniones multidisciplinarias con profesionales de la salud europeos con experiencia en las WGBD y con el representante de los pacientes del EHC, y en consultas con profesionales de la salud y con pacientes hemofilia (Figura 1). Los PoC se diseñaron para complementar y mejorar la práctica clínica actual de los HTC/CCC y su intención es guiar la calidad óptima de la atención para las WGBD. Las declaraciones y los textos de las declaraciones pretendían ser atemporales, lo más inclusivos posible y proporcionar consejos claros para apoyar la práctica clínica en los HTC/CCC de todo el mundo.



**FIGURA 1** Diagrama de flujo de la cocreación de los principios de atención a mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos. Abreviaturas: PoC: principios de atención; EAHAD: Asociación Europea de Hemofilia y Trastornos Afines; EHC, Consorcio Europeo de Hemofilia; EAHAD 2021, la conferencia anual virtual de la EAHAD en 2021.

El equipo multidisciplinar europeo estaba formado por 6 hematólogos, 1 hematólogo pediátrico, 3 enfermeras especializadas en hemofilia, 1 director de investigación, 1 ginecólogo obstetra, 1 representante de los pacientes y 1 psicólogo. Una vez elaborados los borradores de las declaraciones, se solicitó la opinión de toda la comunidad de la EAHAD y de las 10-15 WGBD del EHC. Se consultó a estas partes interesadas a través de una encuesta realizada por internet, en la que se preguntaba por la exhaustividad/retroalimentación sobre cada declaración. Las modificaciones del documento se hicieron en base a 51 respuestas, entre las que se incluyeron las de 5 de las mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos o WGBD. Estos datos están disponibles a petición de la EAHAD con el permiso del autor correspondiente. Además, el EHC revisó los PoC antes de su finalización. Después de la finalización se solicitó la revisión y el apoyo de las siguientes sociedades internacionales: la Fundación para Mujeres y Niñas con Trastornos Hemorrágicos (EE.UU.), la Fundación Nacional de Hemofilia (EE.UU.), el Comité Científico y de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia sobre Temas de Salud de la Mujer relacionadas con la Trombosis y Hemostasia, el Comité de Mujeres con Trastornos Hemorrágicos Heredados (WIBD) de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) y el Consejo Médico Asesor de la FMH. Además, los PoC se presentaron en la conferencia virtual EAHAD 2021 como póster virtual y, posteriormente, el 9 de marzo de 2021, se organizó un seminario web para el debate, abierto tanto a pacientes como a profesionales de la salud (> 80 participantes), tras el cual se realizaron las modificaciones finales del documento de los PoC.

### 3 | RESULTADOS

Los 10 PoC europeos para las WGBD se indican en la Tabla 1 y se explican a continuación. Se proporciona una infografía (Figura 2). All 2.

**TABLA 1** Principios europeos de atención a mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos hereditarios

1. Acceso equitativo y calidad de la atención para todas las personas con trastornos hemorrágicos, independientemente del sexo
2. Diagnóstico oportuno y preciso de los trastornos hemorrágicos en mujeres y niñas
3. Concienciación sobre los retos adicionales a los que se enfrentan las WGBD a lo largo de la vida
4. Prestación de una atención integral con un enfoque centrado en la familia
5. Inclusión de un obstetra y un ginecólogo especializados en el equipo multidisciplinar
6. Educación de las WGBD y de sus familias en relación con el ciclo menstrual y su manejo
7. Reconocimiento precoz y tratamiento óptimo de las hemorragias menstruales abundantes
8. Asesoramiento previo a la concepción y acceso a diagnósticos prenatales
9. Provisión de un plan de gestión integral centrado en la paciente durante todo el embarazo y el posparto
10. Implicación de las WGBD en los registros, la investigación clínica y la innovación

#### 3.1 | Acceso equitativo al PoC 1 y calidad de la atención para todas las personas con trastornos hemorrágicos, independientemente del sexo

Utilizar el término «hemofilia» en el nombre del centro puede desviar la atención de otros trastornos hemorrágicos que ocurren con más frecuencia y que pueden tener un impacto más grave en las mujeres y las niñas. Actualmente, la gestión de las WGBD carece de estandarización. Una encuesta realizada en 59 centros de tratamiento de hemofilia mostró que el 58% no dispone de consultas combinadas de ginecología y hematología y que el 42% carece de estrategias de manejo para la hemorragia menstrual abundante.<sup>22</sup> La ausencia de experiencia y de algoritmos definidos para la atención de las mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos perpetúa las disparidades. Las mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos o WGBD requieren acceso a la atención de los síntomas hemorrágicos específicos de la mujer y de los síntomas generales.

Garantizar un acceso equitativo y mejorado a los centros de tratamiento de hemofilia o HTC requiere una formación general del personal sanitario para hacer hincapié en que las hemorragias no se limitan a los hombres o a la hemofilia, y una educación sobre los síntomas de hemorragia, en particular las hemorragias específicas de la mujer para mejorar el reconocimiento y la derivación temprana. Una vez diagnosticadas, los HTC/CCC deben proporcionar acceso a la atención multidisciplinar, así como a los tratamientos y al asesoramiento adecuados.

**TABLA 2** Resumen de las acciones sugeridas para la implementación de cada principio de atención

PoC	Acciones de implementación
1. Acceso equitativo y calidad de la atención para todas las personas con trastornos hemorrágicos, independientemente del sexo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegurar el acceso a la atención de los síntomas hemorrágicos específicos de la mujer y de los síntomas generales</li> <li>• Atención multidisciplinaria, tratamiento y asesoramiento adecuado</li> </ul>
2. Diagnóstico oportuno y preciso de los trastornos hemorrágicos en mujeres y niñas	<p><u>Agilizar la derivación de pacientes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Educación de la población y del personal sanitario sobre los patrones de sangrado normales y patológicos <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Fundamentalmente dirigida a los pediatras, médicos de familia, ginecólogos, otorrinolaringólogos, dentistas y organizaciones de pacientes</li> </ul> </li> <li>• Vías y criterios claros para la derivación de pacientes</li> </ul> <p><u>Evaluación</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participación de expertos en hematología en la realización de las pruebas de hemostasia y su interpretación</li> <li>• Uso de herramientas de evaluación del sangrado (BAT, por sus siglas en inglés) estandarizadas para determinar el fenotipo hemorrágico</li> </ul> <p><u>Los HTC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfoque sistemático para la identificación y las pruebas de las mujeres portadoras</li> <li>• Registro de las WGBD, con el correspondiente registro de las portadoras de hemofilia</li> </ul>
3. Concienciación sobre los retos adicionales a los que se enfrentan las WGBD a lo largo de la vida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educación - WGBD y HCP</li> <li>• Apoyo psicológico para afrontar los síntomas de la hemorragia <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Optimizar la calidad de vida, la participación en el trabajo/colegio y el deporte, así como el funcionamiento sexual y reproductivo</li> </ul> </li> <li>• Gestión médica mejorada <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Empoderamiento de las WGBD</li> <li>◦ Autogestión más eficaz</li> <li>◦ Planes de tratamiento individualizados</li> <li>◦ Evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias</li> </ul> </li> </ul>
4. Prestación de una atención integral con un enfoque centrado en la familia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada contacto con la paciente es una oportunidad para identificar a otros miembros de la familia/portadores afectados</li> <li>• Proporcionar un enfoque educativo centrado en la familia</li> <li>• Transición fluida de la atención: de los servicios para adolescentes a los servicios para adultos</li> </ul>
5. Inclusión de un obstetra y un ginecólogo especializados en el equipo multidisciplinar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejor comunicación: entre los profesionales de la salud y con las WGBD</li> <li>• Planes de gestión multidisciplinarios, directrices clínicas</li> <li>• Planes de atención individualizados y centrados en el paciente</li> </ul>
6. Educación de las WGBD y de sus familias en relación con el ciclo menstrual y su manejo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Programas de educación apoyados por las sociedades de pacientes y por las organizaciones de médicos, adoptados localmente por los HTC/CCC</li> <li>• Información escrita adecuada a la edad y culturalmente sensible</li> <li>• Ayuda para la autoevaluación y la gestión</li> <li>• Estrategias planificadas sobre la prevención y el acceso inmediato a la atención de las hemorragias anormales</li> </ul>
7. Reconocimiento precoz y tratamiento óptimo de las hemorragias menstruales abundantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concienciación sobre el aumento del riesgo de hemorragia menstrual abundante (HMB) en la menarquia y en la perimenopausia</li> <li>• Evaluación periódica y estandarizada de la pérdida de sangre menstrual (gráfico pictórico de evaluación del sangrado o PBAC, por sus siglas en inglés) y de los niveles de hierro</li> <li>• Protocolos claros para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia menstrual abundante (HMB) que proporcionen un tratamiento personalizado</li> </ul>
8. Asesoramiento previo a la concepción y acceso a diagnósticos prenatales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asesoramiento exhaustivo y oportuno preconcepción</li> <li>• Opciones de diagnóstico prenatal disponibles y seguridad discutida</li> </ul>

9. *Provisión de un plan de gestión integral centrado en la paciente durante todo el embarazo y el posparto*

- Planes claros de parto y protocolos de manejo
- Implicación de la paciente y de su pareja
- Evaluación de los niveles de factor de coagulación deficitario y de los niveles de hierro
- Concienciación/anticipación/educación sobre la hemorragia postparto primaria y secundaria
- Anticiparse a los riesgos de hemorragia neonatal

10. *Implicación de las WGBD en los registros, la investigación clínica y la innovación*

- Medidas de resultado uniformes definidas internacionalmente
- Registro de las WGBD y de los resultados específicos de las mujeres en bases de datos
- Farmacovigilancia y desarrollo de fármacos específicos para los problemas hemorrágicos de las WGBD
- Implicación activa de las mujeres y las niñas en el objetivo y el diseño de los estudios

Abreviaturas: BAT, herramienta de evaluación de sangrado; GP, médico de familia; HC, portadora de hemofilia; HCP, proveedor de atención médica; HMB, hemorragia menstrual abundante; HTC/CCC, centro de tratamiento de hemofilia/centro de atención integral; PBAC, gráfico pictórico de evaluación de hemorragias; PO, organización de pacientes; PoC, principios de atención; PHH, hemorragia posparto; QoL, calidad de vida; WGBD, mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos.



## PRINCIPIOS EUROPEOS DE ATENCIÓN A MUJERES Y NIÑAS CON TRASTORNOS HEMORRÁGICOS HEREDITARIOS

Las mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos (WGBD, por sus siglas en inglés) se enfrentan a retos únicos. Con el fin de optimizar el diagnóstico, atención y la gestión de las WGBD, el Grupo de trabajo de mujeres y trastornos hemorrágicos de la EAHAD ha desarrollado los siguientes Principios de atención (PoC):



ESTOS PRINCIPIOS DE ATENCIÓN SIRVEN DE MARCO PARA ORIENTAR A LOS CENTROS DE TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA CON EL OBJETIVO DE INFLUIR POSITIVAMENTE EN LA SALUD, EL BIENESTAR Y LA CALIDAD DE VIDA DE LAS WGB



FIGURA 2 Infografía que resume los diez Principios de atención para mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos

### 3.2 I PoC 2 Diagnóstico oportuno y preciso de los trastornos hemorrágicos en mujeres y niñas

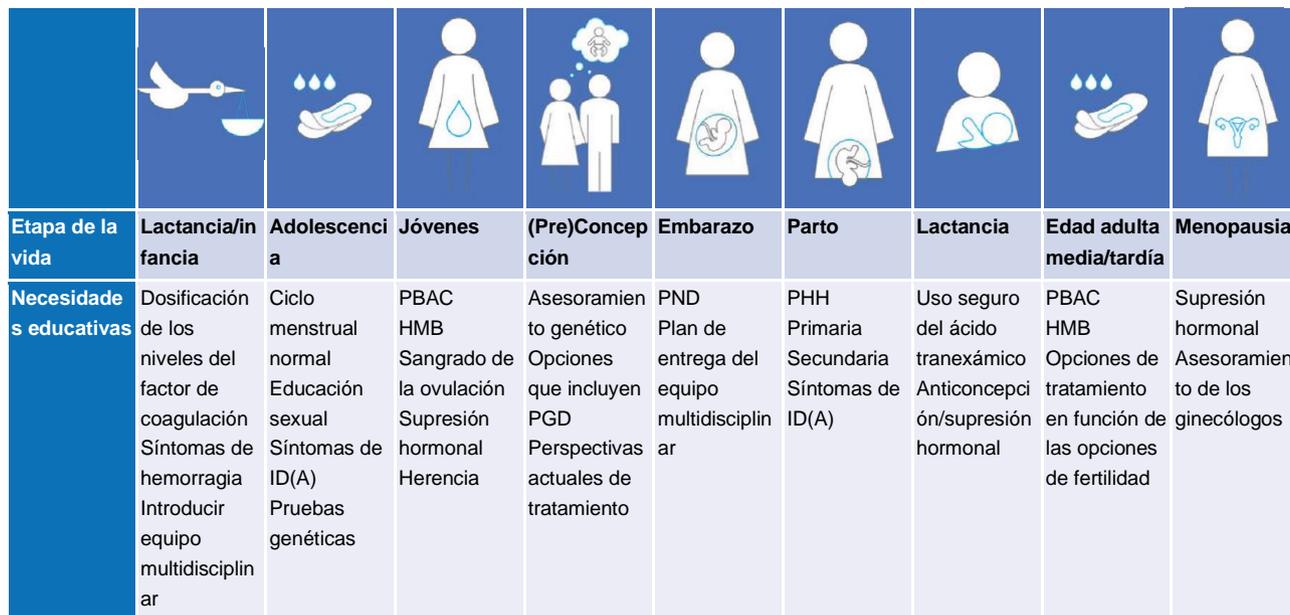
Los retrasos significativos en el diagnóstico, que se producen en la mayoría de los trastornos hemorrágicos, dificultan el manejo preciso, especialmente en el caso de los trastornos hemorrágicos.<sup>3,6,2</sup> La hemorragia menstrual abundante o HMB puede ser el síntoma centinela de un trastorno de la coagulación, especialmente en adolescentes.<sup>24</sup> Las barreras para el diagnóstico precoz están relacionadas con el reconocimiento inadecuado de los síntomas, la falta de consulta sistemática de la familia, la normalización de los síntomas hemorrágicos en las familias que padecen trastornos de la coagulación y la insuficiente concienciación entre los profesionales sanitarios sobre el impacto de las diátesis hemorrágicas.<sup>16,18,25</sup>

Aunque los síntomas hemorrágicos son frecuentes, la identificación de las portadoras de hemofilia se suele retrasar, incluso más allá del embarazo, con consecuencias negativas para el neonato.<sup>7,8,14,15</sup> Las portadoras de hemofilia con niveles de Factor VIII o IX < 0,40 UI/mL se deben registrar y tratar como si tuvieran hemofilia. También se pueden producir hemorragias en las portadoras de hemofilia con niveles de FVIII/FIX de >0,40 UI/mL, algo que se asocia

a una peor calidad de vida (QoL).<sup>14,15,26-28</sup> Se ha propuesto una nueva clasificación para las portadoras de hemofilia con dos grupos. Diferenciados. El primero formado por las portadoras de hemofilia asintomáticas y el segundo por las portadoras de hemofilia con sangrado, así como las mujeres y niñas con hemofilia leve, moderada o grave.<sup>29</sup>

La realización de pruebas activas y la actualización periódica de la historia familiar son fundamentales para promover un diagnóstico y una derivación adecuada de las pacientes. En las familias con trastornos hemorrágicos, la dosificación del factor de coagulación y la evaluación del fenotipo hemorrágico se debería realizar durante la primera infancia, junto con la educación de la familia (PoC 3 y 4) y repetirse antes de la menarquia (PoC 6 y 8). Si se identifica una mutación causal de la enfermedad se debe ofrecer asesoramiento genético a todos los posibles afectados/portadores, y se les debe realizar la prueba, en tanto en cuanto tengan capacidad para comprender las implicaciones, generalmente en la edad adulta temprana. Cuando sea clínicamente relevante también se puede considerar la realización de pruebas genéticas en la infancia (PoC 8).<sup>30</sup>

Se debe aumentar la concienciación y el conocimiento general sobre las WGBD entre los pacientes y el personal sanitario, incluidos los pediatras, los médicos de familia, los odontólogos y los ginecólogos. Es necesario el compromiso de colaboración tanto de las



									
Etapa de la vida	Lactancia/infancia	Adolescencia	Jóvenes	(Pre)Concepción	Embarazo	Parto	Lactancia	Edad adulta media/tardía	Menopausia
Necesidades educativas	Dosificación de los niveles del factor de coagulación Síntomas de hemorragia Introducir equipo multidisciplinar	Ciclo menstrual normal Educación sexual Síntomas de ID(A) Pruebas genéticas	PBAC HMB Sangrado de la ovulación Supresión hormonal Herencia	Asesoramiento genético Opciones que incluyen PGD Perspectivas actuales de tratamiento	PND Plan de entrega del equipo multidisciplinar	PHH Primaria Secundaria Síntomas de ID(A)	Uso seguro del ácido tranexámico Anticoncepción/supresión hormonal	PBAC HMB Opciones de tratamiento en función de las opciones de fertilidad	Supresión hormonal Asesoramiento de los ginecólogos

**FIGURA 3** Necesidades educativas sobre los retos adicionales de las WGBD. Abreviaturas: WGBD, mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos hereditarios; HMB, sangrado menstrual abundante; PBAC, gráfico pictórico de evaluación de hemorragias; PND, diagnóstico prenatal; DGP, diagnóstico genético preimplantacional; MD(T), (equipo) multidisciplinar; ID(A), deficiencia de hierro (anemia); PHH, hemorragia posparto; TXA, ácido tranexámico; Ginecólogo, ginecólogo(a)

organizaciones de pacientes como de los HTC/CCC para educar a la población general y a las comunidades médicas al respecto de: los síntomas de sangrado anormal (PoC 7); la herencia (PoC 8); la evaluación del riesgo hemorrágico; las pruebas de laboratorio adecuadas; y los criterios de derivación a un HTC. Los protocolos de diagnóstico establecidos y las herramientas de (auto)evaluación de la hemorragia pueden reducir los retrasos.<sup>31,32</sup>

### 3.3 | PoC 3 Concienciación sobre los retos adicionales a los que se enfrentan las WGBD a lo largo de la vida

Las WGBD pueden experimentar síntomas generales de hemorragia, como epistaxis, hemorragia dental, hemorragia articular y hemorragia postoperatoria, pero también se enfrentan a retos adicionales específicos de las mujeres (Figura 3). Durante la menstruación se puede producir un sangrado excesivo y/o prolongado, especialmente en torno a la menarquia, la perimenopausia, durante la ovulación, el aborto, la interrupción del embarazo y el parto. La hemorragia menstrual abundante es el sangrado más frecuente (PoC 7).<sup>16</sup>

Es posible que las pacientes y el personal sanitario no siempre sean conscientes de las tasas y la gravedad de la hemorragia menstrual abundante que, si no se trata, puede causar morbilidad o incluso mortalidad.<sup>33</sup> La hemorragia durante la ovulación, aunque es infrecuente, debería hacer pensar en un trastorno hemorrágico subyacente. Si no se reconoce a tiempo, el hematoperitoneo resultante puede requerir una intervención quirúrgica de urgencia e incluso una ooforectomía, comprometiendo la fertilidad.<sup>34</sup> La naturaleza hereditaria de las coagulopatías plantea retos adicionales en la toma de decisiones reproductivas y en la gestión del parto (PoC 8 y 9).

Las WGBD se deben atender en un centro especializado en el que la formación del personal sanitario y de las pacientes sea esencial para prevenir y tratar las complicaciones hemorrágicas específicas de la mujer. Un plan de tratamiento, que incluya la tarjeta de urgencias, similar a la de los varones con hemofilia, es el primer paso para mejorar la calidad de la atención a las mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos. Esto debería actualizarse a lo largo de la vida e incluir el manejo de las hemorragias específicas de la mujer (PoC 7 y 9).

El personal sanitario debe ser consciente de que los síntomas de sangrado, incluidos los hematomas estigmatizantes, pueden tener implicaciones físicas y psicológicas específicas. El sangrado menstrual abundante (HMB) se asocia con dolor, cansancio, mala calidad de vida, absentismo laboral/escolar con costes económicos significativos, reducción de la participación deportiva e impactos en la vida sexual y reproductiva.<sup>16,35</sup> El diagnóstico erróneo y el infratratamiento pueden llevar procedimientos no deseados, como la histerectomía a una edad temprana y además complicada por el sangrado postoperatorio.<sup>20</sup> Un mejor reconocimiento y tratamiento, así como el abordaje de los problemas psicosociales de manera multidisciplinar, pueden evitar procedimientos costosos innecesarios y problemas en las relaciones sociales.<sup>36,37</sup> Una buena educación del personal sanitario, de las mujeres embarazadas y de las familias aumenta la concienciación, permite una mejor atención personalizada y una autogestión eficaz (Figura 2, Tabla 2).

### 3.4 | PoC 4 Prestación de una atención integral con un enfoque centrado en la familia

Los trastornos hemorrágicos afectan a toda la familia, no solo a las personas afectadas directamente, debido a la herencia, el impacto de

los síntomas hemorrágicos de los pacientes en los miembros de la familia, al impacto social, la pérdida de productividad, el estrés, la ansiedad y otras preocupaciones relacionadas con los episodios hemorrágicos.<sup>38-41</sup> El sangrado menstrual abundante representa un desafío hemorrágico mensual e, incluso en la población general, afecta a la vida diaria normal de hasta un tercio de las mujeres. La menstruación no es un tema que se trate abiertamente en las familias y la normalización del sangrado menstrual abundante en las familias afectadas se suma a la carga no manifestada de la enfermedad.<sup>17,42,43</sup> Para abordar estas cuestiones es necesario fomentar un cambio de perspectiva en los HTC, desde el paciente individual, en aras de la atención y la educación de la familia.

Cuando se diagnostica o se sospecha que una niña padece una enfermedad hemorrágica hereditaria, se debe educar a ambos progenitores acerca de los síntomas hemorrágicos específicos de la mujer (PoC 3, Figura 2). El asesoramiento sobre la gestión del sangrado menstrual abundante en la menarquia ayuda a los padres a prepararse y facilita la comunicación sobre las hemorragias ginecológicas (PoC 6). En los programas de transición, la atención centrada en la familia se debe equilibrar con el aumento de la responsabilidad individual de las adolescentes para establecer una nueva base de confianza, tanto para la paciente como para los padres.<sup>44</sup>

Por cada hombre con hemofilia se pueden identificar 2,5-5 posibles HC, y 1,6 HC reales entre los familiares femeninos.<sup>45</sup> Un enfoque limitado a los varones con hemofilia es la causa de que no se diagnostiquen las portadoras sintomáticas y las mujeres/niñas con hemofilia. Esto supone un riesgo de hemorragia iatrogénica y de deterioro de la salud articular.<sup>8,45,46</sup> Además de para la hemofilia, también se debería ofrecer un acceso fácil a los HTC a todas las familias con trastornos hemorrágicos hereditarios. Cada contacto con el paciente proporciona una oportunidad para identificar a los miembros de la familia afectados (PoC 2), y también proporciona acceso a las pruebas diagnósticas, la atención integral y el asesoramiento genético para los miembros de la familia.<sup>47</sup>

Además de aplicar un enfoque de manejo de pacientes centrado en la familia, se debe educar a esas familias sobre la herencia, las opciones reproductivas y la manera de solventar las barreras para la comunicación de la enfermedad a otros miembros de la familia.<sup>48,49</sup> El asesoramiento genético debe reconocer el papel central que desempeñan las experiencias familiares en las elecciones/experiencias reproductivas.<sup>46,50-53</sup> Se debe animar a todas las WGBD y a sus parejas, incluyendo a las posibles o confirmadas portadoras, a que acudan al HTC/CCC antes de planificar el embarazo a fin de asegurar el mejor resultado posible para la madre y el niño (PoC 8).<sup>45,48</sup>

### 3.5 | PoC 5 Inclusión de un obstetra y un ginecólogo especializados en el equipo multidisciplinar

La importancia de la gestión multidisciplinar del HTC para las personas con trastornos hemorrágicos ya se ha reconocido desde hace mucho tiempo.<sup>54,55</sup> Para las WGBD, los síntomas de sangrado más comunes durante la vida reproductiva están relacionados con la menstruación y los problemas ginecológicos. El embarazo, el parto y el posparto son

momentos críticos para las WGBD que requieren especial atención.<sup>56</sup> Todos los HTC deben establecer y facilitar una estrecha colaboración con su equipo local de obstetricia y ginecología, incluyendo la evaluación ginecológica de la adolescente, para mejorar la continuidad de la atención para las WGBD y optimizar la gestión.

La atención multidisciplinar se puede prestar a través de clínicas combinadas o conjuntas, en las que las pacientes se reúnen con todos los profesionales de la salud pertinentes durante una sola visita, incluidos, si es necesario, enfermeras y trabajadores sociales, y proporcionar a las mujeres planes de atención individualizados y centrados en la paciente. Las clínicas conjuntas, ya sean presenciales, de telemedicina o híbridas, benefician la interacción entre las pacientes y los profesionales de la salud pertinentes, mejoran la satisfacción de los pacientes y reducen las visitas al hospital.<sup>55</sup> La inclusión formal de los obstetras/ginecólogos en el equipo multidisciplinar de los HTC también aumenta la visibilidad de los trastornos hemorrágicos dentro de esta comunidad de profesionales de la salud, mejorando la concienciación y facilitando un diagnóstico más temprano.

### 3.6 | PoC 6 Educación de las WGBD y de sus familias en relación con el ciclo menstrual y su manejo

A lo largo de la vida, las mujeres tienen un promedio de 450 ciclos menstruales, y en cada ciclo se enfrentan a los desafíos hemostáticos de la ovulación y la menstruación.<sup>57,58</sup> Para mejorar la comprensión y la concienciación, los HTC/CCC deben proporcionar educación y asesoramiento sobre el ciclo menstrual, tanto a las WGBD como a sus familias.

Las consultas deben estar respaldadas por información escrita adecuada a la edad y entorno cultural. Cada WGBD debe aprender lo que es normal/aceptable y lo que se espera durante la menarquia, la ovulación, la menstruación y la menopausia. Los HTC/CCC y las organizaciones de pacientes pueden ayudar a mejorar el conocimiento de los síntomas inusuales, ayudar a la autoevaluación y, cuando sea necesario, facilitar la intervención temprana a fin de empoderar a las mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos.

Las adolescentes corren un riesgo especial de padecer el sangrado menstrual abundante debido a la inmadurez ovárica y a las altas tasas de ciclos anovulatorios.<sup>24</sup> Para evitar las hemorragias invalidantes durante la adolescencia, antes de la menarquia, los HTC/CCC deben preparar a las niñas y a los miembros de la familia al respecto de lo que pueden esperar y deben saber cuándo tienen que buscar la asistencia del HTC. El diseño de estrategias de gestión tempranas ayuda a prevenir o controlar las hemorragias por HMB/ovulatorias, especialmente los episodios agudos y sus consecuencias. Los HTC/CCC deben satisfacer las necesidades de las niñas y de sus familias al planificar la transición de los servicios pediátricos a los de adultos (PoC 4). En caso necesario se podría consultar a un ginecólogo especializado en adolescentes.

La perimenopausia y la menopausia son momentos críticos, en los que el sangrado menstrual puede aumentar y los ciclos se vuelven irregulares. Las mujeres deben ser informadas con antelación sobre los cambios en el patrón menstrual y los síntomas de la menopausia, y sobre cómo y cuándo acceder a la atención médica especializada si es necesario. Si se considera necesario el tratamiento quirúrgico, a fin

de evitar complicaciones hemorrágicas, es esencial la evaluación y la gestión adecuada de los riesgos individuales de hemorragia.<sup>20,59</sup>

### 3.7 | PoC 7 Reconocimiento precoz y tratamiento óptimo de las hemorragias menstruales abundantes

Los informes subjetivos del sangrado menstrual pueden ser poco fiables y verse afectados por las barreras culturales y lingüísticas.<sup>60</sup> Por lo tanto, la duración, la intensidad y la frecuencia de las pérdidas menstruales se deben registrar utilizando gráficos pictóricos de evaluación de las hemorragias (PBAC), para mejorar la concienciación, cuantificar las pérdidas de sangre y evaluar la eficacia del tratamiento.<sup>32</sup> Tanto la hemoglobina como las reservas de hierro se deberán evaluar periódicamente, y se deberán gestionar, según proceda, con una terapia temprana de sustitución de hierro.<sup>61,62</sup> Además de estas medidas tradicionales, la atención multidisciplinar de los HTC/CCC se debe centrar en la satisfacción y la calidad de vida de las pacientes, así como en llegar al lugar de trabajo o al colegio si es necesario.

En las WGBD, las opciones de tratamiento para el sangrado menstrual abundante incluyen agentes hemostáticos (como el ácido tranexámico, el tratamiento sustitutivo con concentrados de factor deficitario), terapias hormonales (como los agentes anticonceptivos orales), o combinaciones, y raramente opciones quirúrgicas.<sup>63</sup> La consideración del uso de dispositivos intrauterinos hormonales (DIU) no depende de la edad o de la paridad, ya que los estudios han identificado estos DIU como una opción de tratamiento apropiada y efectiva para las adolescentes con HMB.<sup>64</sup> Los HTC/CCC deben ofrecer opciones de tratamiento, personalizadas según la edad, los deseos de fertilidad/embarazo, otros síntomas ginecológicos, las opiniones de la paciente y la aceptación de las opciones de tratamiento y los efectos secundarios, y debe hacerlo respetando los aspectos culturales y psicológicos de las pacientes.<sup>19</sup>

El HMB en las WGBD no siempre está causado por sus defectos de coagulación, sino que se podría deber a causas estructurales como pólipos, fibromas, endometriosis y patologías endometriales. Por lo tanto, es esencial mantener una estrecha colaboración con los equipos ginecológicos para facilitar las investigaciones y los tratamientos ginecológicos oportunos y adecuados.

### 3.8 | PoC 8 Asesoramiento previo a la concepción y acceso a diagnósticos prenatales

Las WGBD podrían tener que enfrentarse a decisiones difíciles a la hora de planificar una familia. Se debe ofrecer asesoramiento que cubra el riesgo de hemorragia de la futura madre, así como el patrón hereditario y los riesgos para la descendencia. Las opciones disponibles para mitigar estos riesgos deberían discutirse tan pronto como las WGBD se sientan preparadas, preferiblemente en repetidas ocasiones, y deberían sentirse capaces de tomar decisiones libremente sin miedo a ser juzgadas.<sup>21</sup>

En el caso de trastornos hemorrágicos graves, las estrategias para prevenir la transmisión de la variante causal incluyen el diagnóstico preimplantacional (DPI) y el diagnóstico genético prenatal (DGP).<sup>65</sup> El DPI implica la fecundación in vitro con la selección de embriones probados genéticamente que sean negativos para la variante causal

familiar. Se debe reservar tiempo suficiente para debatir sobre la carga, los riesgos y los beneficios del DPI, incluyendo cualquier riesgo de hemorragia materna asociado a los procedimientos invasivos relacionados. La disponibilidad del DPI puede estar limitada por razones financieras, tecnológicas, culturales y éticas; se debe informar a las WGBD sobre las limitaciones y cualquier criterio utilizado para permitir el acceso a esta opción.<sup>66</sup>

El asesoramiento sobre concepción natural se debe centrar en la probabilidad de un hijo afectado o portador y en el fenotipo clínico que cabe esperar. Los HTC deberían garantizar que la DGP esté disponible rápidamente si la madre desea considerar la interrupción del embarazo en caso de un niño afectado. Esto incluye opciones no invasivas (en caso de hemofilia, determinación del sexo fetal mediante ecografía o análisis del ADN fetal libre en el plasma materno) y procedimientos invasivos (muestreo de vellosidades coriónicas o amniocentesis). Los futuros padres deben ser conscientes de que los procedimientos invasivos de DGP conllevan un ligero riesgo adicional de aborto.<sup>67,68</sup> En el futuro, el ADN fetal libre puede ser lo suficientemente sensible como para determinar el estado genético exacto del feto, obviando la necesidad de realizar pruebas invasivas.<sup>69,70</sup>

Se debería ofrecer una DGP tardía para orientar la gestión obstétrica en el caso de embarazos de fetos con un alto riesgo de hemorragia neonatal durante el parto. Para ello es necesario realizar una amniocentesis a mediados del tercer trimestre, y se debe asesorar a la madre sobre el pequeño riesgo de parto prematuro.<sup>71</sup>

### 3.9 | PoC 9 Provisión de un plan de gestión integral centrado en la paciente durante todo el embarazo y el posparto

Las WGBD tienen un mayor riesgo de padecer PPH primaria y secundaria, y sus recién nacidos, que pueden heredar el trastorno hemorrágico, corren el riesgo de sufrir una hemorragia durante el parto, especialmente en el caso de un parto instrumental.<sup>10,12,72,73</sup> Además de las consecuencias físicas, la PHH puede tener un impacto negativo en la salud mental. Una experiencia negativa del parto puede aumentar la ansiedad, lo que a su vez puede influir en futuros embarazos y partos.<sup>74-76</sup>

Se deben comprobar los niveles de hierro y la deficiencia de hierro se debe tratar durante el embarazo para evitar consecuencias tanto en la madre como en el feto.<sup>62</sup> Para aumentar la sensación de seguridad y autonomía durante el parto, los futuros padres deben participar en la preparación del plan de parto.<sup>21</sup> Esto incluye una discusión sobre dónde tendrá lugar el parto:

en un centro regional con experiencia (HTC) o en un hospital local cercano. Una comunicación clara, documentación y la entrega del plan de parto a los futuros padres y a todos los HCP pertinentes, que se espera que participen en la atención, son esenciales para garantizar un parto seguro. Antes del alta tras el parto, las mujeres deben ser informadas sobre los loquios normales y los signos de PPH tardía, y deben ser conscientes de cómo, cuándo y dónde deben buscar atención médica.

Los HTC deben elaborar un plan de parto multidisciplinar claro a partir de las 24 semanas. Esto es necesario para cubrir todas las eventualidades, incluido el parto prematuro. Este plan de parto se ajustará a las 28-36 semanas en función de la reevaluación del estado

de la coagulación y los resultados de la DGP. Incluye un asesoramiento claro y específico sobre la gestión hemostática durante el parto y el posparto, la idoneidad para la anestesia neuraxial, los requisitos de las restricciones fetales para un parto seguro (si las hay) y el manejo neonatal.<sup>45,77-79</sup> Puede ser necesario realizar pruebas de sangre del cordón umbilical y remitir a un hematólogo pediátrico las pruebas de hemostasia de los niños posiblemente afectados. Junto a los tratamientos hemostáticos específicos, el ácido tranexámico reduce el riesgo de PHH precoz y tardía, y no impide la lactancia materna.<sup>73,80-82</sup> Por lo tanto, su uso inmediato, así como continuado después del parto, se debería considerar para todas las mujeres con una mayor tendencia al sangrado.

### 3.10 | PoC 10 Implicación de las WGBD en los registros, la investigación clínica y la innovación

Los datos sobre las WGBD son limitados. Se carece de una inclusión estandarizada de las WGBD en los registros (inter)nacionales y la investigación clínica sobre el impacto y la gestión de las hemorragias sigue centrándose principalmente en los hombres con hemofilia.<sup>83</sup> Para mejorar nuestro conocimiento de las WGBD, se requiere una inclusión consistente y armonizada de las WGBD en los registros nacionales/internacionales de diátesis hemorrágicas. Para permitir una mejor comprensión del impacto de los trastornos hemorrágicos en las mujeres y qué tratamientos reducen eficazmente las hemorragias específicas de las mujeres y sus consecuencias, se deberían utilizar medidas de resultados uniformes e internacionalmente definidas como relevantes para el paciente (específicas para mujeres).

No se reconoce lo suficiente que las diferencias basadas en el sexo repercuten en la farmacocinética, lo que dificulta la optimización terapéutica.<sup>83</sup> Se debe prestar mayor atención a la farmacovigilancia y al desarrollo de medicamentos específicos para cada sexo.

Para garantizar el mejor tratamiento y la mejor evaluación de los resultados de las de las WGBD, este grupo de pacientes debería participar en la investigación clínica, así como en la concepción, el codiseño y los consejos científicos de los estudios. Los protocolos de los estudios deben incluir medidas de resultados específicas para las mujeres. Solo entonces la innovación médica estará realmente orientada a mejorar la calidad de vida de las WGBD.

### 3.11 | Limitaciones y desafíos

Los diferentes sistemas sanitarios tendrán diferentes limitaciones en cuanto a los recursos disponibles para la implementación del cambio. Por ello, los desafíos asociados a la introducción de estos PoC variarán a nivel internacional e incluso dentro de los países, dependiendo de los servicios locales. Alentamos a cada HTC/CCC a examinar la viabilidad de la implementación de los PoC y a priorizar según los recursos actualmente disponibles y las áreas de mayor necesidad de desarrollo. Un primer paso importante para cada HTC/CCC es establecer una estrecha relación con un servicio de ginecología/obstetricia asociado, algo que aceleraría las mejoras en los demás PoC. Con el aumento de la disponibilidad de la consulta de telesalud, esta opción también debería explorarse para facilitar la interacción con los pacientes de una manera potencialmente eficaz en cuanto a tiempo y costes, especialmente en lugares remotos.

## 4 | CONCLUSIONES

Se han definido diez PoC para las WGBD basados en un proceso iterativo dentro de la comunidad europea de BD. Estos PoC pueden servir como punto de referencia para mejorar el conocimiento de los retos únicos de las WGBD, así como para apoyar su diagnóstico y gestión multidisciplinar integral. Ofrecen un marco de referencia para que los HTC/CCC presten una atención equitativa a todas las WGBD, tanto en sus propios servicios como en otros entornos sanitarios. Se espera que la implementación y el cumplimiento de los PoC influyan de una manera positiva en la calidad de vida de las WGBD, y que mejoren su participación social y su compromiso con la atención clínica y la investigación. Quedan por evaluar las posibles limitaciones y retos en relación con la implementación de estos PoC, así como su impacto en las experiencias futuras de las WGBD, para asegurar una adecuada captación y representación con respecto a la raza, la etnia, la cultura y los factores sociales determinantes de la salud.

### AGRADECIMIENTOS

Este proyecto plenamente apoyado por la Asociación europea de hemofilia y trastornos afines, sin financiación comercial. Además, nos gustaría dar las gracias a Dawn Rotellini (Federación Mundial de Hemofilia y Fundación Nacional de Hemofilia), a Maha Othman (presidenta del Comité Científico y de Normalización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia sobre Cuestiones de Salud de la Mujer en la Trombosis y la Hemostasia), a Kerry Funkhouser (Fundación para Mujeres y Niñas con Trastornos Hemorrágicos) y a Amanda Bok (directora general del Consorcio Europeo de Hemofilia) por su ayuda y apoyo. Por último, nos gustaría expresar nuestro agradecimiento a todos los pacientes y profesionales sanitarios que han aportado su opinión a lo largo del proceso.

### CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. van Galen ha recibido becas de investigación sin restricciones de CSL Behring y Bayer, y de Octapharma, así como honorarios como ponente de Takeda, CSL Behring y Bayer. El Dr. Lavin ha recibido honorarios de consultoría de Takeda y un consejo asesor de Tremeau Pharmaceuticals, y ha sido consultor de Sobi. El Dr. Pollard recibió honorarios como ponente de CSL, Roche-Chugai, NovoNordisk, Sobi, Takeda y honorarios como asesor/consultor de BioMarin, CSL, Takeda, Roche, NovoNordisk. El Dr. d'Oiron ha sido asesor de Baxalta/Shire, Bayer, Biomarin, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche y Sobi, Spark y ha sido ponente invitado de Baxalta/Shire, Bayer, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche y Sobi. El Dr. Khair ha recibido becas de investigación sin restricciones de CSL Behring, Pfizer, Roche, SOBI, uniQure y honorarios de consultoría/ponente de Bayer, Biomarin, CSL Behring, HCD Economics, Novo Nordisk, Pfizer Roche, SOBI y Takeda. El Dr. Fischer ha recibido honorarios como ponente de Bayer, Baxter/Shire, SOBI/Biogen, CSL Behring, NovoNordisk; ha realizado labores de consultoría para Bayer, Biogen, CSL-Behring, Freeline, NovoNordisk, Roche y SOBI; y ha recibido apoyo para la investigación de Bayer, Baxter/Shire, Novo Nordisk, Pfizer y Biogen. El Dr. Gómez ha recibido becas de investigación sin restricciones de Bayer y Pfizer, así como honorarios de consultoría y como conferenciante de Bayer, Biomarin, BPL, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi,

Sobi y Takeda. El profesor Abdul-Kadir ha recibido honorarios por conferencias y becas educativas de Pfizer, NovoNordisk, Takeda y ViforParma.

Ninguno de los demás autores tiene conflictos de intereses que declarar.

#### ORCID

Karin van Galen  <https://orcid.org/0000-0003-3251-8595>

Michelle Lavin  <https://orcid.org/0000-0003-2999-4216>

Kathelijin Fischer  <https://orcid.org/0000-0001-7126-6613>

Kate Khair  <https://orcid.org/0000-0003-2001-5958>

Keith Gómez  <https://orcid.org/0000-0002-8934-0700>

Roseline d'Oiron  <https://orcid.org/0000-0002-4843-7805>

Rezan Abdul-Kadir  <https://orcid.org/0000-0002-2684-1006>

#### REFERENCES

- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*. 1998;351:485-489.
- Knol HM, Mulder AB, Bogchelman DH, Kluin-Nelemans HC, van der Zee AG, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:e1-7.
- Srivaths LV, Zhang QC, Byams VR, et al. Differences in bleeding phenotype and provider interventions in postmenarcheal adolescents when compared to adult women with bleeding disorders and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2018;24:63-69.
- Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:51-54. <https://doi.org/10.1002/rth2.12468>
- Jacobson AE, Vesely SK, Brien SHO, Campbell J. Patterns of von Willebrand disease screening in girls and adolescents with heavy menstrual bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018;131:1121-1129.
- Atiq F, Saes JL, Punt MC, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100726.
- Balak DMW, Gouw SC, Plug I, Van der Bom JG. Prenatal diagnosis for haemophilia: a nationwide survey among female carriers in the Netherlands. *Haemophilia*. 2012;18:584-592. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02742.x>
- Macleane PE, Fijnvandraat K, Beijlvelt M, Peters M. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10:560-564.
- Nau A, Gillet B, Guillet B, et al. Bleeding complications during pregnancy and delivery in haemophilia carriers and their neonates in Western France: an observational study. *Haemophilia*. 2020;26:1046-1055. <http://doi.org/10.1111/hae.14117>
- Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, et al. Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in women with Von Willebrand disease: a systematic review. *Blood Rev*. 2020;39:100633.
- Punt M, Ruigrok ND, Bloemenkamp KWM, Schutgens REG, Kremer Hovinga ICL, van Galen KPM. Obstetrical bleeding in women with MYH9-related disease — A systematic review. *Haemophilia*. 2020;27:e278-e283. <http://doi.org/10.1111/hae.14147>
- Punt MC, Schuitema PCE, Bloemenkamp KWM, Hovinga Kremer, ICL, van Galen KPM. Menstrual and obstetrical bleeding in women with inherited platelet receptor defects — A systematic review. *Haemophilia*. 2020;26:216-227.
- Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the centers for disease control and prevention universal data collection system. *Haemophilia*. 2017;23:207-214.
- Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108:52-56.
- Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170:223-228.
- Noone D, Skouw-Rasmussen N, Lavin M, van Galen KPM, Kadir RA. Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: results of a patient survey conducted by the European Haemophilia Consortium. *Haemophilia*. 2019;25:468-474.
- Arya S, Wilton P, Page D, et al. "Everything was blood when it comes to me": understanding the lived experiences of women with inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2020;18:3211-3221.
- Arya S, Wilton P, Page D, et al. "They don't really take my bleeds seriously": barriers to care for women with inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1506-1514.
- Mauser-Bunschoten EP, Kadir RA, Laan ETM, et al. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: a multidisciplinary approach. *Haemophilia*. 2021;27:463-469. <http://doi.org/10.1111/hae.14221>
- Eising HP, Sanders YV, De Meris J, Leebeek F, Meijer K. Women prefer proactive support from providers for treatment of heavy menstrual bleeding: a qualitative study in adult women with moderate or severe Von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2018;24:950-956.
- Punt MC, Aalders TH, Bloemenkamp KWM, et al. The experiences and attitudes of hemophilia carriers around pregnancy: a qualitative systematic review. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1626-1636.
- van Galen KPM, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, et al. Clinical management of woman with bleeding disorders: a survey among European haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020;26:657-662.
- Sidonio RF, Haley KM, Fallaize D. Impact of diagnosis of von Willebrand disease on patient outcomes: analysis of medical insurance claims data. *Haemophilia*. 2017;23:743-749.
- Zia A, Jain S, Kouides P, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica*. 2020;105:1969-1976.
- van Galen KPM, Sanders YV, Vojinovic U, et al. Joint bleeds in von Willebrand disease patients have significant impact on quality of life and joint integrity: a cross-sectional study. *Haemophilia*. 2015;21:e185-e192.
- Gilbert L, Paroskie A, Gailani D, Debaun M, Sidonio R. Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality

- of life. *Haemophilia*. 2015;21:761-765.
27. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Baghaei F. Association between bleeding tendency and health-related quality of life in carriers of moderate and severe haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21:742-746.
  28. Young JE, Grabell J, Tuttle A, et al. Evaluation of the self-administered bleeding assessment tool (Self-BAT) in haemophilia carriers and correlations with quality of life. *Haemophilia*. 2017;23:e536-e538. <https://doi.org/10.1111/hae.13354>
  29. van Galen K, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. New Hemophilia Carrier Nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC on Factor VIII, Factor IX and rare coagulation disorders and Women's Health issues in Thrombosis and Hemostasis. submitted.
  30. Winikoff R, Lee C. Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23:S43-S47.
  31. Deforest M, Grabell J, Albert S, et al. Generation and optimization of the self-administered bleeding assessment tool and its validation as a screening test for von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2015;21:e384- e388.
  32. Higham J, O'Brien P, Shaw R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obs Gynaecol*. 1990;97:734-739.
  33. Von Willebrand, E. Hereditar Pseudoheemophili. *Haemophilia*. 1999;5:223-231. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1>
  34. Hoffman R, Brenner B. Corpus luteum hemorrhage in women with bleeding disorders. *Women's Heal*. 2009;5:91-95.
  35. Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol*. 2002;100:683- 687.
  36. Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, et al. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Women's Heal*. 2009;19:70-78.
  37. Hurskainen R, Aalto AM, Teperi J, et al. Psychosocial and other characteristics of women complaining of menorrhagia, with and without actual increased menstrual blood loss. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108:281-285.
  38. von Mackensen S, Myrin Westesson L, Kavakli K, et al. The impact of psychosocial determinants on caregivers' burden of children with haemophilia (results of the BBC study). *Haemophilia*. 2019;25:424- 432.
  39. Recht M, Neufeld EJ, Sharma VR, et al. Impact of acute bleeding on daily activities of patients with congenital hemophilia with inhibitors and their caregivers and families: observations from the dosing observational study in hemophilia (DOSE). *Value Heal*. 2014;17: 744-748.
  40. Barlow JH, Stapley J, Ellard DR. Living with haemophilia and von Willebrand's: a descriptive qualitative study. *Patient Educ Couns*. 2007;68:235-242.
  41. Duncan A, Kellum A, Peltier S, Cooper DL, Saad H. Disease burden in patients with glanzmann's thrombasthenia: perspectives from the glanzmann's thrombasthenia patient/caregiver questionnaire. *J Blood Med*. 2020;11:289-295.
  42. VanderMeulen H, Petrucci J, Floros G, Meffe F, Dainty KN, Sholzberg M. The experience of postpartum bleeding in women with inherited bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:733-740.
  43. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, Braat DDM, Nap AW. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220:569.e1-569.e7.
  44. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PHB. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16:848-857.
  45. d'Oiron R, O'Brien S, James AH. Women and girls with haemophilia: Lessons learned. *Haemophilia*. 2021;27(S3):75-81. <https://doi.org/10.1111/hae.14094>
  46. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a south african cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns*. 2015;24:978-986.
  47. Bernard W, Lambert C, Henrard S, Hermans C. Screening of haemophilia carriers in moderate and severe haemophilia A and B: prevalence and determinants. *Haemophilia*. 2018;24:e142-e144.
  48. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia*. 1999;5(2):77-83. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.00288.x>
  49. Shah LL, Daack-Hirsch S, Ersig AL, Paik A, Ahmad F, Williams J. Family relationships associated with communication and testing for inherited cardiac conditions. *West J Nurs Res*. 2019;41:1576-1601.
  50. Thomas S, Herbert D, Street A, Barnes C, Boal J, Komesaroff P. Attitudes towards and beliefs about genetic testing in the haemophilia community: a qualitative study. *Haemophilia*. 2007;13(5):633-641. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01454.x>
  51. Boardman, FK, Hale, R, Gohel, R, Young, PJ. Preventing lives affected by hemophilia: a mixed methods study of the views of adults with hemophilia and their families toward genetic screening. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7:1-19.
  52. Leuzinger-Bohleber M, Teising M. 'Without being in psychoanalysis I would never have dared to become pregnant': psychoanalytical observations in a multidisciplinary study concerning a woman undergoing prenatal diagnostics. *Int J Psychoanal*. 2012;93:293-315.
  53. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14:361-374.
  54. Lee CA, Chi C, Shiltagh N, et al. Review of a multidisciplinary clinic for women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2009;15:359- 360.
  55. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2013;19(4):1-10.
  56. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia*. 2000;6:643-648.
  57. Kadir RA, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010;16:832-839.
  58. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.

- 2010;152:133-137.
59. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Womens Health*. 2018;18:1-13.
  60. Breymann C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2017;152:159.
  61. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol*. 2018;11:727-736.
  62. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: an update on management. *Thromb Res*. 2017;151:S70-S77.
  63. Parks MA, Zwayne N, Temkit M. Bleeding patterns among adolescents using the levonorgestrel intrauterine device: a single institution review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33:555-558.
  64. Michaelides K, Tuddenham E, Turner C, Lavender B, Lavery S. Live birth following the first mutation specific pre-implantation genetic diagnosis for haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2006;95:373-279.
  65. Peyvandi F, Garagiola I, Mortarino M. Prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis: novel technologies and state of the art of PGD in different regions of the world. *Haemophilia*. 2011;17:14-17.
  66. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54:442-451.
  67. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003252.pub2>
  68. Tsui NBY, Kadir RA, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA. *Blood*. 2011;117:3684-3691.
  69. Vermeulen C, Geeven G, de Wit E, et al. Sensitive monogenic noninvasive prenatal diagnosis by targeted haplotyping. *Am J Hum Genet*. 2017;101:326-339.
  70. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia*. 2013;19:904-907.
  71. Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, et al. Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in hemophilia carriers: a systematic review. *Blood Rev*. 2021;100826.
  72. Hawke L, Grabell J, Sim W, et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. *Haemophilia*. 2016;22:906-911.
  73. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Descamps P, Marpeau L. Long-term psychological impact of severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:615-620.
  74. Thompson JF, Ford JB, Raynes-Greenow CH, Roberts CL, Ellwood DA. Women's experiences of care and their concerns and needs following a significant primary postpartum hemorrhage. *Birth*. 2011;38:327-335.
  75. Gottvall K, Waldenstrom U. Does a traumatic birth experience have an impact on future reproduction?. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2002;109:254-260.
  76. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011;17(1):20-30.
  77. Leebeek FWG, Duvekot J, Kruip MJH. A. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease. *Blood*. 2020;136:2143-2150.
  78. Kouides P. Present day management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Expert Rev Hematol*. 2016;9:987-995.
  79. Shakur H, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:2105-2116.
  80. Saccone G, Della Corte L, D'Alessandro P, et al. Prophylactic use of tranexamic acid after vaginal delivery reduces the risk of primary postpartum hemorrhage. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2020;33(19):3368-3376. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1571576>
  81. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2014;9:407-410.
  82. Byams VR, Beckman MG, Grant AM, Parker CS. Developing a public health research agenda for women with blood disorders. *J women's Heal*. 2010;19:1231-1234.
  83. SSoldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:143-157.

0.1"van Galen K, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, et al. Principios europeos de atención a mujeres y niñas con trastornos hemorrágicos hereditarios. *Haemophilia*. 2021;27:837-847. <https://doi.org/10.1111/hae.14379>