



# MANEJO DEL SANGRADO UTERINO ANORMAL AGUDO EN PACIENTE NO SUBSIDIARIA DE PRODUCTOS HEMODERIVADOS.

*Jesús Villegas Alcázar*

*20/10/2022*

## INTRODUCCIÓN

### Definición y Etiología del Sangrado Uterino Anormal (SUA)

El sangrado uterino anormal (SUA) puede ser agudo o crónico y se define como aquel procedente del cuerpo uterino que es anormal en regularidad, volumen, frecuencia o duración y ocurre en ausencia de embarazo, la hemorragia postparto, los traumatismos y las neoplasias malignas<sup>1</sup>. El SUA agudo se puede definir como el sangrado menstrual o intermenstrual excesivo que ocurre en una mujer en edad fértil que requiere tratamiento de emergencia.<sup>2</sup>

Esta última, no se ha definido hasta la fecha de forma rigurosa, y en consenso, los expertos en hematología y obstetricia y ginecología definieron la menorragia aguda como (1) sangrado de origen uterino que pone en peligro la vida, (2) en ausencia de embarazo o malignidad, (3) que ocurre en mujeres desde adolescentes hasta edad perimenopáusica, (4) con o sin trastornos hemorrágicos previamente diagnosticados, (5) que acude al departamento de emergencias (ED), (6) con necesidad de evaluación y tratamiento inmediatos y (7) con necesidad potencial de manejo hemostático y ginecológico.<sup>2</sup>

Las etiologías del SUA agudo (que pueden ser multifactoriales), son las mismas que las del SUA crónico. De esta manera, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) las clasificó como “relacionadas con anomalías estructurales uterinas” y “no relacionadas con anomalías estructurales uterinas”, categorizándose bajo el famoso acrónimo de PALM-

COEIN, desarrollado y adaptado según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) en la Tabla 1.<sup>4</sup>

Anomalías estructurales	
P	Pólipo
A	Adenomiosis
L	Leiomioma
Ma	Malignidad/hiperplasia
Anomalías no estructurales	
In	Inespecífica/inclasificable
D	Disfunción ovulatoria
I	Iatrogénica
C	Coagulopatía
E	Endometrial

**Tabla 1.** Clasificación actual FIGO con la modificación de la SEGO (PALM/INDICE). Extraída de Fernández J et al., Actualización sobre el sangrado menstrual abundante. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63(2):68-80.

Determinar la etiología más probable de la SUA aguda es esencial para elegir el tratamiento más adecuado y eficaz para el paciente individual y se logra mediante la obtención de una historia clínica, la realización de un examen físico y la solicitud de pruebas de laboratorio y de imagen, cuando estén indicadas. En la siguiente tabla se desarrollan las causas más relevantes de SUA y los grupos de edad a los que afectan.<sup>2</sup>

Cause	Adolescent (13–19 years)	20–35 years	35–50 years	Peri/postmenopausal
Anovulatory bleeding in the adolescent	→			
Bleeding disorder (known or unknown)	→	→	→	→
Chronic menorrhagia with acute deterioration		→	→	→
Local pathology e.g. fibroid with necrosis or endometrial polyp			→	→
Adding of a new systemic disease e.g. leukaemia		→	→	→
Anticoagulant therapy	→	→	→	→
Postoperative complication			→	→
Hypothyroidism		→	→	→
Perimenopausal anovulation				→

Based on relevant available literature(13, 28, 76, 77) and authors' professional opinion/experience

**Tabla 2.** Causas probables de menorragia aguda por grupo de edad. Extraída de Andra H et al., Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 158, Issue 2, 2011, Pages 124-134.

Por otra parte, se estima que un porcentaje nada desdeñable de las mujeres con sangrado menstrual abundante tienen alguna patología hematológica, ya que, por ejemplo, hasta un 13% tienen alguna variante de la enfermedad de von Willebrand (EvW) y hasta el 20% de las mujeres pueden tener un trastorno de la coagulación subyacente. Además, una revisión de la literatura sobre la menorragia realizada en 2005 reveló una prevalencia del 35% al 70% en mujeres con deficiencias del factor I, XI o XIII<sup>7</sup>. Los factores II, V y X también se han asociado con una alta prevalencia de sangrado<sup>8</sup>. El cribado inicial de un trastorno subyacente de la hemostasia en pacientes con sangrado menstrual excesivo debe estar estructurado por la historia clínica. Un resultado de cribado positivo comprende las siguientes circunstancias:

- Sangrado menstrual abundante desde la menarquia
- Una de las siguientes condiciones:
  - o Hemorragia post parto
  - o Sangrado relacionado con la cirugía
  - o Sangrado asociado con procedimientos odontológicos
- Dos o más de las siguientes condiciones:
  - o Hematomas una o dos veces al mes

- Epistaxis, una o dos veces al mes
- Gingivorragia frecuente
- Antecedentes familiares de síntomas hemorrágicos.<sup>6</sup>

### **Pacientes no subsidiarias de productos hemoderivados**

Dentro de nuestra especialidad, a menudo se tratan patologías gineco-obstétricas que acarrear importantes cuadros hemorrágicos que pueden comprometer la vida de la paciente, por lo que el dominio de los algoritmos diagnóstico-terapéuticos es esencial. Aumenta el grado de dificultad cuando se trata de pacientes que rechazan el tratamiento con productos hemoderivados por motivos religiosos. Nos estamos refiriendo a la comunidad cristiana “Testigos de Jehová” (JW).

En los últimos años, dicha comunidad ha experimentado un crecimiento exponencial, con más de 7 millones de miembros en todo el mundo. Su creencia de rechazar la transfusión de sangre proviene curiosamente de una interpretación de unos 36 versículos de la Biblia.<sup>9</sup> Consideran que estos pasajes prohíben el almacenamiento de sangre o la aceptación de la sangre que se “ha perdido” del cuerpo, una semejanza a “comer sangre”. Como resultado, sus miembros rechazan los cuatro componentes principales de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma). Sin embargo, la administración de fraccionados como la albúmina y/o la eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) ahora están permitidos debido a que las declaraciones han cambiado en los últimos años. También los procedimientos en los que se extrae sangre del cuerpo y se reinfunde continuamente (p. ej., hemodiálisis, protector intraoperatorio de células) dependen de la preferencia del individuo.

Si se transfunde sangre, podría llevar a la eliminación de cualquier esperanza de vida eterna. Por lo tanto, aceptar sangre podría comprometer su vida espiritual, lo que podría ser peor que la muerte misma. Ni siquiera se permite el uso de sangre autóloga, recolectada o depositada en un banco de sangre como preparación para un procedimiento quirúrgico inminente. De hecho, desde 1961, aceptar una transfusión de sangre era motivo de expulsión de la religión, seguido de rechazo forzoso y aislamiento social por parte de sus propios familiares, parientes y amigos. Curiosamente, en junio del 2000, La Watchtower (consejo de gobierno de los Testigos de Jehová) anunció un

cambio de esta política, declarando que ya no excomulgaría a los miembros que recibiesen transfusiones de sangre: “Si un miembro de la fe bautizado acepta transfusiones de sangre voluntariamente y sin remordimientos, indica por sus propias acciones que ya no desea ser testigo de Jehová. El individuo revoca su propia membresía por sus propias acciones, en lugar de que la congregación inicie este paso”. Aunque no hay estadísticas publicadas oficialmente, se estima que alrededor de 1000 Testigos de Jehová mueren prematuramente cada año por abstenerse de transfusiones de sangre.<sup>10</sup>

Una consecuencia inesperada de este firme punto de vista de los Testigos de Jehová es que el rechazo de la transfusión de sangre proporciona datos interesantes sobre los niveles críticos de hemoglobina en los seres humanos. Los mecanismos adaptativos que conducen a un gasto cardíaco mejorado y a la extracción de oxígeno ocurrirán en pacientes por lo demás sanos y pueden ser suficientes para mantener la vida con valores de hemoglobina notablemente bajos. En individuos sanos, la hemoglobina terminal no se conoce con precisión, pero parece estar por debajo de 5 g/dL, e incluso podría ser tan baja como 3 g/dL. Se ha informado supervivencia en algunos casos de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos con niveles de hemoglobina que oscilaban entre 2,2 y 3,0 g/dL, e incluso los niveles de hemoglobina posoperatorios tan bajos como 1,4 g/dl se manejaron con éxito.<sup>11</sup>

Ante tales datos actuales, parece obvio que los médicos debemos estar preparados para manejar a estos pacientes en caso de hemorragia grave.

### **Consideraciones fisiológicas**

La fisiología del suministro de oxígeno a los tejidos es esencial para comprender la respuesta a la anemia y por lo tanto, las opciones de tratamiento de los pacientes que rechazan la transfusión de sangre. La cantidad de sangre y oxígeno que llega a todo el cuerpo (DO<sub>2</sub>) está determinada por la siguiente ecuación y está relacionada con dos componentes principales:

$$DO_2 = \text{Contenido de Oxígeno Arterial (AOC)} \times \text{Gasto Cardíaco (GC)}$$

El contenido de oxígeno en el sistema arterial puede estar de dos formas: unido a la hemoglobina (Hb) o disuelto en agua plasmática. El oxígeno unido a Hb es el componente principal de AOC y la estructura molecular de la hemoglobina determina la afinidad de unión del oxígeno. La hemoglobina consta de cuatro cadenas de globina, cada una de las cuales contiene un anillo hemo que provoca flexibilidad para el enlace, lo que genera una alta afinidad a niveles altos de PO<sub>2</sub> en los pulmones y baja afinidad a niveles bajos de PO<sub>2</sub> en los tejidos.

$$AOC = \% \text{ de saturación} \times 1,39^* \times Hb \text{ (g/L)}$$

\* 1 g de Hb completamente saturada se une a 1,39 ml de oxígeno

Si estas dos ecuaciones se combinan, entonces la ecuación para la entrega del contenido de oxígeno al cuerpo es

$$DO_2 = \% \text{ de saturación} \times 1,39 \times Hb \times \text{Gasto cardíaco (GC)}$$

Esta ecuación muestra los principales determinantes de la hipoxia a nivel celular: % de saturación, nivel de Hb y GC. El GC es la cantidad de sangre bombeada a la circulación general y se calcula multiplicando el volumen sistólico por la frecuencia cardíaca. El volumen sistólico se ve afectado por la precarga, la poscarga y la contractilidad. Hay varias variables que afectan al suministro de sangre a diferentes órganos en situaciones agudas y a los mecanismos de respuesta.

Un rango de 4 a 10 ml/min/kg se traduce en un DO<sub>2</sub> de 280 a 700 ml/min en un paciente promedio de 70 kg. En un paciente con un nivel de Hb de 10 g/dl, 99% de saturación y 5 L/min de GC, DO<sub>2</sub> será de 688 ml/min, lo que sugiere que el suministro global máximo de oxígeno se produce a niveles de Hb  $\geq$  10 g/dl. Por debajo de este nivel, aunque la capacidad de transporte de oxígeno disminuye, la oxigenación de los tejidos aún se conserva debido a los mecanismos de respuesta. Estos mecanismos incluyen un aumento en las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato (DPG) en los glóbulos rojos que provoca un cambio a la derecha en la curva de disociación de la hemoglobina, un aumento en los niveles de eritropoyetina para mejorar la eritropoyesis y un aumento en el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca para aumentar el gasto cardíaco.

El contenido crítico de Hb por debajo del cual se altera la oxigenación tisular adecuada parece ser de 4 g/dl (DO 2 de 275 ml/min) en un individuo sano, sin embargo, se espera que sea mayor en pacientes con condiciones comórbidas y en aquellos con ciertos medicamentos. Por ejemplo, los beta-bloqueantes perjudican el aumento compensatorio del GC. De manera similar, los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria requieren un DO 2 crítico inicial más alto, ya que la perfusión de las arterias coronarias se ve afectada debido a la fase diastólica más corta y al aumento de la frecuencia cardíaca.<sup>9</sup>

## **EVALUACIÓN DE LA PACIENTE CON SUA AGUDO**

### **Cuadro clínico**

Las manifestaciones clínicas dependen del grado, la velocidad de instauración (aguda o crónica) y la etiología de la anemia. Los síntomas más frecuentes son astenia, disnea, cefalea, alteración del sueño y disminución de la capacidad de concentración. Por otra parte, en la clínica derivada de la ferropenia tisular destaca la caída del cabello, fragilidad ungueal y uñas en cuchara (coiloniquia), estomatitis angular, pirosis y/o pica. Es importante hacer caso a este tipo de signos y síntomas de instauración lenta ya que con el tiempo pueden desembocar en manifestaciones de casos de anemia intensa: insuficiencia cardíaca, angina o síncope. En el examen físico destacan la palidez mucocutánea, taquicardia y la presencia de un soplo sistólico eyectivo en ápex, que desaparece al corregir la anemia. Por último, en casos de hemorragia aguda importante hay que sospechar un *shock* (hipovolémico +/- cardiogénico) ante hipotensión arterial, presencia de livideces, frialdad y sudoración cutánea, oliguria, alteración del nivel de conciencia y acidosis metabólica.<sup>12</sup>

Historia del paciente:

- Fórmula menstrual
- Antecedentes médicos
- Sangrado
- Tratamiento habitual (incluido el uso de anticonceptivos hormonales)
- Traumatismo reciente

Signos vitales:

- Tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria.

- Saturación de oxígeno

## Pruebas de laboratorio e Imágenes

Se recomienda la realización de test de laboratorio en los pacientes que presentan SUA aguda con los parámetros de la Tabla 3.<sup>1</sup>

Laboratory Evaluation	Specific Laboratory Tests
Initial laboratory testing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complete blood count</li> <li>• Blood type and cross match</li> <li>• Pregnancy test</li> </ul>
Initial laboratory evaluation for disorders of hemostasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Partial thromboplastin time</li> <li>• Prothrombin time</li> <li>• Activated partial thromboplastin time</li> <li>• Fibrinogen</li> </ul>
Initial testing for von Willebrand disease*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• von Willebrand factor antigen<sup>†</sup></li> <li>• Ristocetin cofactor assay<sup>†</sup></li> <li>• Factor VIII<sup>†</sup></li> </ul>
Other laboratory tests to consider	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thyroid-stimulating hormone</li> <li>• Serum iron, total iron binding capacity, and ferritin</li> <li>• Liver function tests</li> <li>• <i>Chlamydia trachomatis</i></li> </ul>

**Tabla 3.** Test de laboratorio para la evaluación de pacientes con SUA agudo. Extraída de Committee on Gynecologic Practice. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. The american college of obstetricians and gynecologists. Apriln 2013. Number 557.

Todos los adolescentes y mujeres con anomalías en las pruebas de laboratorio iniciales o resultados positivos en la detección de trastornos de la hemostasia deben ser considerados para pruebas específicas para EvW y otras coagulopatías, incluida la actividad del cofactor de von Willebrand-ristocetina, el antígeno del factor de von Willebrand y el factor VIII. En base a la presentación clínica, puede estar indicado un estudio diagnóstico de trastornos tiroideos, trastornos hepáticos, sepsis o leucemia. El estudio histológico de

tejido endometrial debe realizarse en pacientes con SUA mayores de 45 años como prueba de primera línea, así como en pacientes menores de 45 años con antecedentes de exposición a estrógenos sin oposición (como se observa en pacientes con obesidad o síndrome de ovario poliquístico), manejo médico fallido y SUA persistente.

En un paciente estable, la decisión de realizar un examen de ultrasonido pélvico debe basarse en el juicio clínico del médico examinador.

### **OPCIONES DE TRATAMIENTO MÉDICO**

La evidencia limitada y la opinión de expertos respaldan las recomendaciones para el tratamiento. La elección del tratamiento para el SUA agudo depende de la estabilidad clínica, la rapidez de instauración, la etiología sospechada del sangrado, el deseo de fertilidad futura y los problemas médicos subyacentes. Los dos objetivos principales del manejo de la SUA aguda son: 1) controlar el episodio actual de sangrado abundante y 2) reducir la pérdida de sangre menstrual en ciclos posteriores.

La terapia médica es considerada el tratamiento inicial preferido. Sin embargo, ciertas situaciones pueden requerir un manejo quirúrgico rápido. Los estudios de tratamientos para el SUA agudo son limitados y solo un tratamiento (el estrógeno equino conjugado intravenoso [IV]) está específicamente aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la SUA aguda.

En la Tabla 4 se puede observar el tratamiento médico inicial a modo de resumen<sup>1</sup>:

Drug	Source	Suggested Dose	Dose Schedule	Potential Contraindications and Precautions According to FDA Labeling*
Conjugated equine estrogen	DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding—a double-blind randomized control study. <i>Obstet Gynecol</i> 1982;59:285–91.	25 mg IV	Every 4–6 hours for 24 hours	Contraindications include, but are not limited, to breast cancer, active or past venous thrombosis or arterial thromboembolic disease, and liver dysfunction or disease. The agent should be used with caution in patients with cardiovascular or thromboembolic risk factors.
Combined oral contraceptives <sup>†</sup>	Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. <i>Obstet Gynecol</i> 2006;108:924–9.	Monophasic combined oral contraceptive that contains 35 micrograms of ethinyl estradiol	Three times per day for 7 days	Contraindications include, but are not limited to, cigarette smoking (in women aged 35 years or older), hypertension, history of deep vein thrombosis or pulmonary embolism, known thromboembolic disorders, cerebrovascular disease, ischemic heart disease, migraine with aura, current or past breast cancer, severe liver disease, diabetes with vascular involvement, valvular heart disease with complications, and major surgery with prolonged immobilization.
Medroxyprogesterone acetate <sup>‡</sup>	Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. <i>Obstet Gynecol</i> 2006;108:924–9.	20 mg orally	Three times per day for 7 days	Contraindications include, but are not limited to, active or past deep vein thrombosis or pulmonary embolism, active or recent arterial thromboembolic disease, current or past breast cancer, and impaired liver function or liver disease.
Tranexamic acid	James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2011;158:124–34.	1.3 g orally <sup>§</sup> or 10 mg/kg IV (maximum 600 mg/dose)	Three times per day for 5 days (every 8 hours )	Contraindications include, but are not limited to, acquired impaired color vision and current thrombotic or thromboembolic disease. The agent should be used with caution in patients with a history of thrombosis (because of uncertain thrombotic risks), and concomitant administration of combined oral contraceptives needs to be carefully considered.

**Tabla 4.** Regímenes de tratamiento médico. Extraída de Committee on Gynecologic Practice. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. The American college of obstetricians and gynecologists. April 2013. Number 557.

## Manejo hormonal

Se considera primera línea de tratamiento médico para pacientes con SUA agudo sin trastornos hemorrágicos conocidos o sospechados. Las opciones de tratamiento incluyen estrógeno equino conjugado IV, anticonceptivos orales combinados (AO) y progestágenos orales.

En un ensayo controlado aleatorizado de 34 mujeres, se demostró que el estrógeno equino conjugado IV detiene el sangrado en el 72 % de las participantes dentro de las 8 horas posteriores a la administración en

comparación con el 38 % de las participantes tratadas con un placebo. Existen pocos datos sobre el uso de estrógenos intravenosos en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o tromboembólico.<sup>13</sup> Mencionar que la preparación intravenosa de dicho compuesto no se encuentra disponible en España.

Los anticonceptivos orales combinados y los progestágenos orales, tomados en regímenes de dosis múltiples, también se usan comúnmente para el SUA agudo. Un estudio comparó a las participantes que recibieron tratamiento con AO administrados tres veces al día durante 1 semana con aquellas que recibieron tratamiento con acetato de medroxiprogesterona administrado tres veces al día durante 1 semana para el tratamiento del SUA agudo. El estudio encontró que el sangrado se detuvo en el 88 % de las mujeres que tomaron anticonceptivos orales y en el 76 % de las mujeres que tomaron acetato de medroxiprogesterona en un tiempo medio de 3 días.<sup>14</sup>

Para todos los pacientes, se deben considerar las contraindicaciones de estas terapias antes de la administración.

Una vez que el paciente se ha estabilizado, estos regímenes deben reducirse a una dosis de mantenimiento. Existe una variedad de regímenes de disminución gradual, de los cuales los sugeridos se resumen en la Tabla 5:<sup>15</sup>

Hormona	Regímenes de reducción gradual
Píldora anticonceptiva hormonal combinada de 50 µg	Puede comenzar con esto cada 6 h por vía oral hasta que se detenga el sangrado, luego disminuir a cada 8 h durante 2 días y hasta 7 días, luego cada 12 h durante 2 días y hasta 7 días, luego diariamente a partir de entonces. Si está haciendo la transición de IV Premarin, puede reducir a una pastilla de 50 µg cada 6 h o incluso cada 8 h, luego siga como se indicó anteriormente.
Píldora anticonceptiva hormonal combinada de 30–35 µg	Puede comenzar con esto cada 6 h por vía oral hasta que se detenga el sangrado, luego disminuir a cada 8 h durante 2 días y hasta 7 días, luego cada 12 h durante 2 días y hasta 7 días, luego diariamente a partir de entonces.
Acetato de noretindrona	5 a 10 mg cada 4 h por vía oral hasta que se detenga el sangrado, luego cada 6 h durante 4 días, luego cada 8 h durante 3 días, luego cada 12 h durante 2 días a 2 semanas, luego diariamente a partir de entonces. Puede cambiar a esto después de que se detenga el sangrado inicial si se utiliza acetato de megesterol para el control menstrual agudo.
medroxiprogesterona	10 mg cada 4 h por vía oral (máximo 80 mg) hasta que se detenga el sangrado, luego cada 6 h durante 4 días, luego cada 8 h durante 3 días, luego cada 12 h durante 2 días a 2 semanas, luego diariamente a partir de entonces. Puede cambiar a esto después de que se detenga el sangrado inicial si se utiliza acetato de megesterol para el control menstrual agudo.

**Tabla 5.** Protocolos para reducir el tratamiento hormonal a la terapia de mantenimiento. Tabla extraída y traducida de Perlman, S et al., (2003). *Clinical Protocols in Pediatric and Adolescent Gynecology* (1st ed.). CRC Press.

## Tratamiento antifibrinolítico

El ácido tranexámico (Amchafibrin®) se utiliza ampliamente en el tratamiento y profilaxis del sangrado de mucosas y hemorragias posquirúrgicas; siendo un tratamiento eficaz de primera línea para la menorragia. Como derivado sintético del aminoácido lisina, el ácido tranexámico ejerce su efecto antifibrinolítico a través del bloqueo reversible de los sitios de unión a la lisina en las moléculas de plasminógeno, previniendo la degradación de la fibrina. Es un tratamiento efectivo para pacientes con SUA crónica. Se ha demostrado que reducen el sangrado en estos pacientes en un 30-55 %.<sup>16</sup> El ácido tranexámico reduce eficazmente el sangrado intraoperatorio y la necesidad de transfusiones en pacientes quirúrgicos y probablemente sea efectivo para pacientes con SUA aguda, aunque no se ha estudiado para esta indicación. Están disponibles formulaciones intravenosas (IV) y orales (VO). La formulación IV tiene un inicio de acción más rápido y, por lo tanto, puede ser más apropiada en algunos casos de menorragia aguda. El ácido tranexámico está contraindicado en pacientes con coagulación intravascular diseminada, tromboembolismo venoso o arterial, hematuria macroscópica o daltonismo. Los efectos secundarios son poco frecuentes, pero normalmente se manifiestan como náuseas y mareos que responden a las reducciones de la dosis. Si bien el tratamiento prolongado puede aumentar la tendencia trombótica.

La dosis IV habitual de ácido tranexámico es de 10 mg/kg cada 8 horas y la dosis oral habitual es de 20 a 25 mg/kg cada 8 horas. Otros regímenes de dosificación están disponibles para la formulación oral, como por ejemplo 500mg cada 6 horas, 1-1.5g cada 8 horas o 1g cada 6 horas. Ningún régimen de dosificación única ha demostrado ser superior, aunque las dosis más altas (3 g al día) pueden ser más eficaces en la menorragia aguda que las dosis más bajas (2 g al día). La duración del tratamiento generalmente se adapta de acuerdo con el sangrado clínico y puede suspenderse sin disminuir cuando el sangrado menstrual abundante cede.

## Ferrotterapia

Dado que los pacientes JW no aceptan transfusiones de sangre, cualquier grado de anemia debe tratarse de inmediato. La anemia por déficit de hierro es el tipo más común y su manejo general no es diferente en este tipo

de pacientes. Como la terapia con hierro oral necesita al menos de 6 semanas a 6 meses para reponer las reservas de hierro y la cantidad de sangrado generalmente excede la capacidad del tracto gastrointestinal para absorber hierro, esta vía no será efectiva en situaciones agudas.

La cantidad máxima de hierro elemental que se puede absorber a través del tracto gastrointestinal es de 25 mg/día, mientras que se pueden administrar 1000mg de hierro elemental después de una sola infusión de hierro intravenoso. Además, el hierro oral no se sinergiza bien con los agentes estimulantes de la eritropoyetina en pacientes con pérdida aguda de sangre. Para que estos agentes estimulantes tengan una eficacia óptima, las reservas de hierro deben reponerse antes o más rápido. Las preparaciones de hierro IV disponibles incluyen hierro dextrano, gluconato férrico, sacarosa de hierro, ferumoxitol, carboximaltosa férrica e isomaltósido de hierro. No existe una preparación IV que haya demostrado ser superior a otra. En este punto, la elección de la preparación generalmente se basa en las características del paciente (p. ej., alergia a medicamentos) o en la eficacia y seguridad del medicamento.

### **Eritropoyetina**

El uso de eritropoyetina (EPO) reduce la necesidad de transfusión de glóbulos rojos con un aumento promedio de Hb de 1,44 g/dl por semana. Sin embargo, no hay consenso sobre la dosis y el horario. Ball et al<sup>17</sup> revisaron catorce casos de Testigos de Jehová gravemente enfermos que necesitaban terapia con eritropoyetina como alternativa a la sangre. En cada situación clínica se encontró que la eritropoyetina era efectiva para mejorar la eritropoyesis; sin embargo, el período de tiempo para iniciar la terapia, las dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento variaron ampliamente.

No está claro si el régimen basado en el peso es superior a los regímenes de dosis estándar (dosis de un paciente estándar de 70 kg). La rHu EPO revela un bajo volumen de distribución (0,042-0,07 l/kg) y se puede suponer que el fármaco permanece en el espacio intravascular en lugar de distribuirse ampliamente en los tejidos. Por lo tanto, la dosificación estándar (es decir, 20000 unidades frente a 40000 unidades para un paciente de 70 kg)

también es razonable para minimizar el desperdicio de medicamentos. La eritropoyetina no solo estimula la médula ósea, sino que también tiene diferentes propiedades. Actúa como una citocina con efectos antiapoptóticos con propiedades protectoras de la hipoxemia y la isquemia, lo que podría proporcionar un beneficio adicional en pacientes con anemia severa que rechazan la transfusión de sangre. La sobreexpresión de los receptores de eritropoyetina en múltiples tejidos también sugiere este efecto protector.

Se debe agregar hierro, ácido fólico y vitamina B12 para mantenerse al día con la eritropoyesis mejorada.

La darbepoetina alfa (Aranesp®) es la versión modificada de la rHu EPO con una vida media tres veces más prolongada que brinda el beneficio de regímenes de dosis menos frecuentes; sin embargo, no se ha estudiado ampliamente en esta población de pacientes.

El efecto secundario más grave con el uso de eritropoyetina son los eventos tromboticos, que pueden verse especialmente cuando las concentraciones de Hb son  $\geq 12$  g/dl.

### **Desmopresina**

Además de su aprobación para trastornos hemorrágicos por aumentar los niveles plasmáticos de factor VIII y factor de von Willebrand, la desmopresina también ganó atractivo para minimizar el sangrado en los procedimientos quirúrgicos. Actualmente, no hay ninguna publicación en la literatura que investigue específicamente los efectos de la desmopresina sobre la pérdida de sangre y las necesidades de transfusión en cirugía ginecológica; sin embargo, la revisión y el metaanálisis más grande de la literatura que investigan los efectos de la desmopresina sobre las necesidades de transfusión concluyeron que la desmopresina se asoció con requisitos reducidos de transfusión de hemoderivados. Los eventos tromboembólicos no aumentaron en el grupo de desmopresina ( $57/1002 = 5,7\%$  en el grupo de desmopresina frente a  $45/979 = 4,6\%$  en el grupo de placebo;  $P = 0,3$ ).<sup>18</sup>

En la mayoría de los estudios incluidos, la dosis fue de 0,3 microgramos/kg, que se administró de forma profiláctica durante un período de 15 a 30 minutos.

## **Factor VII**

Se produce mediante tecnología recombinante y está aprobado por la FDA para cirugías y procedimientos en adultos y niños con hemofilia A o B, deficiencia congénita del factor VII y personas con enfermedad de Glanzmann con disminución o ausencia de respuesta a las transfusiones de plaquetas.

Sin embargo, también se ha utilizado como “fuera de indicación” en varios entornos, incluidos traumatismos, cirugía y hemorragia posparto. Para tener el efecto óptimo de rFVII, debe haber un entorno hemostático óptimo: el hematocrito debe estar alrededor del 30 %, las plaquetas > 50000/ml, el nivel de fibrinógeno > 1 g, el pH arterial > 7,2, los niveles normales de calcio en sangre y la temperatura > 34,8°C y PT/PTT debe ser inferior a 1,5 x rango superior normal.

Aunque no hay consenso sobre la dosis óptima para el uso “fuera de indicación”, como en la hemorragia posparto, en la mayoría de las series de casos se utilizaron 90 mcg/kg. Se puede repetir la dosis a los 30- 60 minutos si no hay mejoría y se asegura que no hay sangrado arterial, ya que el fármaco tiene una vida media corta de unas 2 horas.<sup>19</sup>

La administración de vitamina K ayuda indirectamente a estimular los niveles de factores sanguíneos dependientes de vitamina K.

## **OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

En el paciente Testigo de Jehová, se debe hacer todo lo posible para buscar enfoques mínimamente invasivos. Estos incluyen procedimientos vaginales, laparoscópicos, robóticos y guiados por radiología, como la embolización de la arteria uterina. Desde el punto de vista quirúrgico, el abordaje vaginal debe ser la primera opción, seguido de los abordajes laparoscópicos o robóticos siempre que el contexto clínico, la etiología y/o el centro hospitalario lo permita.

Cuando el riesgo quirúrgico se considera excesivo, se pueden considerar varias medidas conservadoras para controlar la pérdida continua de sangre. El taponamiento intrauterino con una sonda de Foley o un Balón de Bakri® puede proporcionar una solución rápida y fácil para disminuir el sangrado vaginal.

La necesidad de tratamiento quirúrgico se basa en la estabilidad clínica del paciente, la gravedad del sangrado, las contraindicaciones para el tratamiento médico, la falta de respuesta del paciente al tratamiento médico y la condición médica subyacente del paciente. Las opciones quirúrgicas incluyen: legrado uterino, ablación endometrial, embolización de la arteria uterina e histerectomía.

La elección de la modalidad quirúrgica se basa en los factores antes mencionados más el deseo de fertilidad futura de la paciente.

Si se indica un abordaje quirúrgico, se pueden tomar los siguientes pasos para disminuir la pérdida de sangre intraoperatoria: técnica quirúrgica meticulosa, hemodilución normovolémica si la hemoglobina es superior a 7 g/dl, anestesia hipotensora controlada y uso de sistemas de recuperación de glóbulos rojos si lo permite el paciente (se desarrollará en apartado posterior).

La embolización de la arteria uterina por radiología intervencionista también debe considerarse seriamente ante un sangrado uterino potencialmente mortal.

## **TRATAMIENTOS ESPECIALES**

### **Recuperación de sangre intraoperatoria o sistema “intraoperative cell salvage” (ICS)**

El proceso ICS implica la recolección de la sangre perdida quirúrgicamente a través de una línea de aspiración especial (aspiración y anticoagulación) que permite mezclar un anticoagulante con la sangre aspirada en el punto de recolección para evitar la coagulación. Esta sangre anticoagulada ingresa a un depósito de recolección donde pasa un filtro que eliminará cualquier gran desecho procedente del campo quirúrgico (como fragmentos óseos en cirugías ortopédicas). La sangre anticoagulada luego pasa a una centrifugadora que separa los glóbulos rojos del resto de la sangre (plasma, factores de coagulación, etc.), el anticoagulante y otros productos de desecho, como los glóbulos rojos dañados. Los productos de desecho se expulsan a una bolsa de desechos y los glóbulos rojos se lavan con solución salina intravenosa para garantizar que se eliminen productos de desecho

restantes transfiriéndose posteriormente a una bolsa de reinfusión lista para llegar al paciente.<sup>22</sup>

Atendiendo a esto, se trata de una transfusión autóloga al filtrar y reinfundir la sangre derramada en la circulación corporal durante la cirugía, aunque su utilización requiere equipos de alta tecnología, personal sanitario especializado y que el paciente Testigo de Jehová acepte este tipo de procedimiento.<sup>21</sup>

### **Terapia con oxígeno hiperbárico (HBO)**

La terapia de oxígeno hiperbárico es una modalidad de tratamiento en la que una persona respira 100% de O<sub>2</sub> mientras se expone a una presión atmosférica elevada. Este tipo de terapia se lleva a cabo en una cámara de un solo lugar (una sola persona) o de múltiples lugares (típicamente de 2 a 14 pacientes). Las presiones aplicadas mientras se está en la cámara suelen ser de 2 a 3 atmósferas absolutas (ATA), la suma de la presión atmosférica (1 ATA) más la presión hidrostática adicional equivalente a una o dos atmósferas (1 atmósfera = 101 kPa). Las cámaras monoplasa generalmente se comprimen con O<sub>2</sub> puro. Las cámaras multiplaza se presurizan con aire y los pacientes respiran O<sub>2</sub> puro a través de una máscara facial ajustada, una capucha o un tubo endotraqueal. Durante el tratamiento, la tensión arterial de O<sub>2</sub> a menudo supera los 2000 mmHg y se producen niveles de 200 a 400 mmHg en los tejidos.<sup>22</sup>

La justificación del uso de la terapia HBO en la anemia grave es aumentar la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre, lo que aumenta el contenido de oxígeno que llega a los tejidos. La fracción de oxígeno disuelto en la sangre es independiente del contenido de Hb y depende de la presión parcial de oxígeno, por lo que este tipo de terapia aumenta la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre. La fórmula para calcular el contenido de oxígeno en sangre es:

$$CaO_2 = Hb \times 1,34 \times SaO_2 + PaO_2 \times 0,003$$

Donde 1,34 es la constante para definir la capacidad máxima de unión de oxígeno de la Hb en mL O<sub>2</sub> /g al 100% de saturación de oxihemoglobina; SAO<sub>2</sub> es el porcentaje de Hb saturada de oxígeno; PaO<sub>2</sub> es la presión parcial de

oxígeno en la sangre arterial en mmHg; 0.003 es la constante para definir la solubilidad del oxígeno en la sangre en mL O<sub>2</sub> /dL/mmHg.

Las unidades de CaO<sub>2</sub> son mL/dL. En un paciente con una concentración de Hb de 3 mg/dL, al aumentar la presión ambiental a 2,4 ATA, mientras respira oxígeno al 100%, se duplica el contenido de oxígeno en sangre, de 4,3 a 8,8 mL/dL. Los tejidos extraen oxígeno a una velocidad aproximada de 5 a 6 ml/dl de sangre de forma continua. Sin embargo, la terapia con HBO no puede administrarse de forma continua debido al riesgo de toxicidad por oxígeno, es decir, el riesgo de convulsiones (especialmente a profundidades superiores a 3 ATA) y toxicidad por oxígeno en los pulmones, debido a la exposición acumulativa. Existen administraciones de pulsados de 12 horas a 2,4 ATA con descansos de aire apropiados durante 2,5 horas. Aunque no es continua, dicha terapia de HBO pulsada puede corregir la deuda de oxígeno acumulada del paciente.<sup>23</sup>

### **Terapias en desarrollo**

**Agentes anti-hepcidina.** La hepcidina, una hormona derivada del hígado con un papel central en el metabolismo del hierro, actúa impidiendo la exportación de flujos de hierro al plasma. El lexaptetid, que es una imagen especular no natural del monometoxipolietilenglicol, inactiva la hepcidina de manera similar con anticuerpos y se ha demostrado que corrige la anemia en modelos animales. En un estudio reciente, se probó en humanos y se encontró que es efectivo en la prevención de la disminución del hierro sérico en la endotoxemia humana experimental. Este tipo de terapia parece ser prometedora para la utilización de las reservas de hierro, especialmente en pacientes que rechazan la transfusión de sangre.

**Transportadores de oxígeno a base de hemoglobina.** Aumentan la capacidad de transporte de oxígeno en pacientes anémicos. Se han desarrollado dos tipos de transportadores de oxígeno: transportadores de oxígeno basados en hemoglobina (HBOC) y perfluorocarbonos (PFC). Este último en realidad no es un verdadero transportador de oxígeno, sino un solvente con la capacidad de absorber gases. Los PFC no están actualmente disponibles comercialmente. En este punto, la pregunta es cuándo administrar estos agentes.

A la luz de los informes de fisiología y mortalidad de los pacientes Testigos de Jehová, es lógico iniciar la infusión antes de que los niveles de Hb disminuyan a 5-6 g/dl en individuos sanos y 7-8 g/dl en pacientes con condiciones comórbidas. En un estudio en el que se administró HBOC a pacientes con un nivel de Hb < 8 g/dl, se encontró que la mortalidad aumentaba proporcionalmente a la duración desde el inicio de la anemia hasta la administración de HBOC-201 (Hemopure) El medicamento no está disponible en el mercado y requiere permisos específicos de la FDA y demás organismos. Una vez obtenida, la infusión puede iniciarse inmediatamente pero a ritmo lento (60 ml/h) para evitar los efectos vasoconstrictores. No requiere detección ABO y puede almacenarse a temperatura ambiente durante 3 años sin necesidad de refrigeración. Una unidad incluye 32,5 gramos de hemoglobina bovina polimerizada en aproximadamente 225 a 250 ml de una solución y aumenta el nivel de hemoglobina plasmática a 0.63.

Los efectos secundarios que causan preocupación sobre los HBOC incluyen infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, aumento de la presión arterial, insuficiencia renal aguda, aumento de las enzimas hepáticas, metahemoglobinemia y muerte. Estos efectos secundarios se atribuyen principalmente a las propiedades de eliminación de óxido nítrico de la hemoglobina extracelular y al aumento de los niveles de metahemoglobina. Si se desarrolla hipertensión, los niveles de metahemoglobina superan el 10% o se produce cianosis o dificultad para respirar, se debe suspender la infusión.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Committee Opinion No. 557: Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. *Obstetrics & Gynecology*: April 2013 - Volume 121 - Issue 4 - p 891-896  
doi: 10.1097/01.AOG.0000428646.67925.9<sup>a</sup>.
2. Andra H et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Volume 158, Issue 2.2011.Pages 124-134.
3. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3–13.
4. Fernández J et al., Actualización sobre el sangrado menstrual abundante. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63(2):68-80.
5. Shankar M et al. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004;111:734–40.
6. Kouides P et al. Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. *Fertility and Sterility*.Volume 84, Issue 5.2005.Pages 1345-1351.
7. James A. et al. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2005; 11: 295-307.
8. Lukes A. et al. Disorders of hemostasis and excessive menstrual bleeding: prevalence and clinical impact. *Fertil Steril*. 2005; 84: 1338-1344.
9. Zeybek, B et al. (2016). Management of the Jehovah's Witness in Obstetrics and Gynecology: A Comprehensive Medical, Ethical, and Legal Approach. *Obstetrical & gynecological survey*, 71(8), 488–500.  
<https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000343>

10. Berend, K., & Levi, M. (2009). Management of adult Jehovah's Witness patients with acute bleeding. *The American journal of medicine*, 122(12), 1071–1076. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.06.028>
11. Lieberman J.A et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O<sub>2</sub>×kg(-1)×min(-1). *Anesthesiology*. 2000; 92: 407-413
12. Castro N, Pérez G. Anemia. En: Aguilar F et al., Editores. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica del hospital universitario* 12 de octubre. 7ª edición. Madrid: MSD, 2012.p.1057-1069.
13. DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous Pre-marín in the treatment of dysfunctional uterine bleeding— a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol* 1982;59:285–91.
14. Munro MG et al. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:924–9.
15. Perlman S, Nakajima S, Hertweck S. *Clinical protocols in pediatric and adolescent gynecology*: Informa. 2004.
16. Lukes AS et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:865–75.
17. Ball AM, Winstead PS. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill Jehovah's Witnesses. *Pharmacotherapy*. 2008 Nov;28(11):1383–90.
18. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology*. 2008;109:1063–1076.
19. Mercier FJ, Bonnet MP. Use of clotting factors and other prohemostatic drugs for obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Jun;23(3):310–6.
20. Grainger H, Catling S. Intraoperative cell salvage in obstetrics. *Journal of Perioperative Practice*. 2018;28(3):51-58. doi:10.1177/1750458918755960
21. Sivrikoz, T et al. (2022). Salvage for Postpartum Massive Haemorrhage in a Jehovah's Witness with Intravenous Iron Therapy and Cell Saver System. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 32(9), 1202–1204. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2022.09.1202>

22. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jan;127 Suppl 1(Suppl 1):131S-141S. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f8e2bf. PMID: 21200283; PMCID: PMC3058327.
23. Thenuwara K et al.(2017). Use of hyperbaric oxygen therapy and PEGylated carboxyhemoglobin bovine in a Jehovah's Witness with life-threatening anemia following postpartum hemorrhage. *International journal of obstetric anesthesia,* 29, 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2016.10.006>