

Sangrado uterino anormal en mujeres tratadas con anticoagulantes orales en el Hospital de Clínicas

Abnormal uterine bleeding in women treated with oral anticoagulant in Hospital de Clínicas

Carolina Pérez¹, Anaclara Pregliasco¹, Catherine Valdés¹, José Varela¹, Lucía Yao¹, Sofía Grille², Cecilia Guillermo²

RESUMEN

Las complicaciones hemorrágicas menores son el efecto adverso más frecuente observado en el uso de anticoagulantes orales (AO), pero existe en la actualidad escasa evidencia sobre esta relación.

Esta investigación se enfoca en la influencia de los AO sobre el sangrado uterino en las mujeres en edad reproductiva, evaluando la propia percepción de las mujeres sobre las alteraciones en sus ciclos, así como la existencia de cambios en los exámenes de laboratorio.

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles en el que se incluyeron 24 mujeres en edad reproductiva, 10 pacientes en tratamiento con AO y 14 mujeres controles, para estudiar comparativamente el impacto de los AO sobre el ciclo menstrual.

El score para objetivar las pérdidas sanguíneas se basó en el pictograma de evaluación de sangrado menstrual (PESM). Como herramientas adicionales se utilizaron además resultados obtenidos en exámenes de laboratorio: hemograma, ferritina.

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en el score de PESH (p: 0,016) a expensas de mayor SUA en las mujeres tratadas con anticoagulantes.

Palabras clave: sangrado uterino anormal, anticoagulantes orales, antivitaminas K.

ABSTRACT

Minor hemorrhagic complications are the most frequent adverse effect observed in the use of oral anticoagulants (AO), although there is currently little evidence on this relationship.

This research focuses on the influence of OA on uterine bleeding in women of reproductive age, evaluating women's own perception of alterations in their cycles, as well as the existence of changes in laboratory tests.

A prospective study of cases and controls was carried out in which 24 women of reproductive age, 10 patients in treatment with OA and 14 control women were included, to comparatively study the impact of OA on the menstrual cycle.

The score to objectify blood loss was based on the menstrual bleeding evaluation pictogram (PESH). As additional tools were also used results obtained in laboratory tests: blood count, ferritin.

A statistically significant difference was obtained in the PESH score (p: 0.016) at the expense of greater SUA in women treated with anticoagulants.

Keywords: abnormal uterine bleeding, oral anticoagulants, vitamin K.

INTRODUCCIÓN

El efecto secundario más comúnmente observado en los ensayos clínicos vinculado a la terapia con anticoagulantes orales (AO), es la hemorragia. Un estudio observacional halló que la tasa media anual de complicaciones hemorrágicas fatales, mayores y menores por uso de AO fue 0,8%, 4,9% y 15%, respectivamente⁽¹⁾. El uso de AO, tanto los anticoagulantes orales vitamina K dependientes (AVK) como los anticoagulantes orales directos (ACODs), requiere especial atención en mujeres en etapa reproductiva. Este trabajo se enfocó en estudiar la relación entre AO y el ciclo menstrual.

El patrón de sangrado normal se basa en los estudios de Halberg 1962, en los que se analizaron los ciclos menstruales de 476 mujeres y se estableció como media de pérdida sanguínea unos 30 mL por ciclo. Estudios posteriores han corroborado estos resultados y clasifican las pérdidas como normal, moderada y excesiva (<60; 60-100; o 100 ml respectivamente)⁽²⁾. Se define sangrado uterino anormal (SUA), según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO-2009), como aquel que presenta alteraciones en volumen, regularidad y/o temporalidad, y que se ha mantenido durante al menos seis meses⁽²⁾. Asimismo, se define el sangrado menstrual abundante (SMA) como una pérdida excesiva de sangre menstrual que interfiere con una normal actividad física, emocional o social o bien, empeora la calidad de vida de la mujer. Puede ocurrir solo o asociado a otros síntomas. Se considera que el SMA, junto con el sangrado intermenstrual, integran el SUA⁽²⁾. El SUA, en particular el SMA, es frecuente y se informa que ocurre entre el 10 a 30% de las mujeres en edad reproductiva.

El tratamiento anticoagulante oral tradicional con antagonistas de la vitamina K, presenta limitaciones tales como la variabilidad de respuesta, necesidad de controles frecuentes e importantes interacciones farmacológicas. Desde 2008 se ha aprobado un nuevo grupo farmacológico, que se caracteriza por inhibir la cascada de la coagulación de forma más directa, estos fármacos difieren principalmente en su mecanismo de acción, al actuar en diferentes puntos sobre la cascada

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docente Supervisor, Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Contacto: Prof. Agda, Dra. Cecilia Guillermo. ceciliaguillermo63@gmail.com

de la coagulación. A pesar de que la incorporación de los ACODs ha sido ventajosa, por su acción directa, su poca variabilidad y por no requerir monitorización, el SUA es una complicación común al uso de AO (tanto ACODs como AVK) y es a su vez, un problema frecuente entre las mujeres que reciben esta terapia. Es claro que la presencia de esta complicación interfiere en el estado emocional, físico y social de quienes la padecen, tanto por el problema higiénico-sanitario que representa, como por la anemia que podría asociar. Tal es su magnitud que puede llevar a disminuir la dosis, cumplimiento irregular, o incluso interrupción en el uso de tratamiento anticoagulante⁽³⁾.

Sin embargo, aún conocido este impacto, no se ha podido establecer definitivamente la relación que guarda la terapia con AO y el SUA. Existe actualmente escasa bibliografía publicada sobre los efectos de la terapia con AO sobre complicaciones hemorrágicas menores incluyendo el sangrado uterino.

El objetivo de este trabajo fue conocer la relación entre los AO y el ciclo menstrual de mujeres en edad reproductiva y el desarrollo de anemia y ferropenia en esta población.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo y transversal, de casos y controles en el cuál se incluyeron 10 mujeres mayores de 18 años, en edad reproductiva, 9 tratadas con Warfarina y 1 con Dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), asistidas en la policlínica de Hemostasis y Trombosis y Cardiología del Hospital de Clínicas, en el periodo comprendido entre Julio-Setiembre de 2017.

Se incluyó una población control de 14 mujeres mayores de 18 años en edad reproductiva sin tratamiento anticoagulante, estudiantes universitarias.

Se excluyeron las pacientes en menopausia biológica o quirúrgica, menores de 18 años y que asociaban tratamiento con antiagregantes.

A pacientes y controles se les solicitó consentimiento informado y se les realizó una entrevista donde se recabaron datos patronimicos, datos clínicos y se les solicitó que completaran el pictograma de evaluación de sangrado menstrual (PESM) (**Figura 1**).

Es una herramienta que mide el número de toallas o tampones que cambia por día la mujer, ajustado según la dimensión de la mancha de sangre. De esta forma, se calcula un score que permite objetivar la pérdida sanguínea. Se utilizó un cut-off de 100 puntos para

MES: _____

Fecha	Toallitas			Tampones			Cúspulos		Inundación	Total
	1 punto cada vez	5 puntos cada vez	20 puntos cada vez	1 punto cada vez	5 puntos cada vez	10 puntos cada vez	1 cm de tamaño 1 punto	50 cm de tamaño 5 puntos		
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
										Total

Figura 1. Pictograma de evaluación de sangrado menstrual

Fuente: elaboración propia.

definir SUA⁽⁴⁾. Asimismo, se le extrajo una muestra de sangre venosa de 5 mL y se realizó la determinación de hemograma y ferritina.

Análisis estadísticos: Los datos recabados fueron volcados en una planilla de SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva para cada variable (medidas de resumen central y dispersión). Para comparar las diferencias entre los grupos se utilizaron técnicas no paramétricas: Mann -Whitney para variables cuantitativas. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos: Este estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital de Clínicas. Todos los pacientes recibieron información detallada por escrito de las características del proyecto y de la confidencialidad de los resultados. Los datos de los pacientes fueron registrados de forma privada y se codificaron, de forma tal que la información fue sólo conocida por el personal autorizado. De esta manera se garantizó la privacidad y confidencialidad de los sujetos de estudio. En ningún caso la identidad de estos fue revelada a terceros.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y CONTROLES

Se incluyeron en el estudio 10 casos bajo tratamiento anticoagulante y 14 controles. En la **Tabla 1** se describen las características de la población estudiada.

Tabla 1. Características de la población

Variables	Casos (n=10)	Controles (n=14)	Valor p
Edad (mediana ± RIQ)	34 ± 11	25 ± 4	0,0001
Anticoagulante (frecuencia absoluta/relativa)	Warfarina 9 (90%) Dabigatrán 1 (10%)	-	
Causa de anticoagulación	ACV 3 ETEVE 4 Valvulopatía 2 HPN 1	-	
Valor de pictograma (mediana ± RIQ)	225 ± 250	75 ± 82	0,016
Hemoglobina (g/dl) (mediana ± RIQ)	12,4 ± 2,8	13,1 ± 1,1	0,636
Ferritina (ng/ml) (mediana ± RIQ)	43,5 ± 42,5	36 ± 42	0,585
Volumen corpuscular medio (VCM) (fl) (mediana ± RIQ)	83 ± 6,2	88,3 ± 3,6	0,001
Hemoglobina corpuscular media (HCM) (pg) ± RIQ	30 ± 4,4	29,3 ± 1,8	0,875

RIQ: Rango inter cuartil, VCM: Volumen corpuscular medio, HCM: Hemoglobina corpuscular media, ACV: Accidente cerebro vascular, ETEVE: Enfermedad tromboembólica venosa, HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Fuente: elaboración propia.

La mediana de edad para los casos fue de $34,50 \pm 11$ años, con un RIQ de 32 a 43 años. Nueve de las pacientes estaban bajo tratamiento anticoagulante con Warfarina y una paciente con Dabigatrán. En cuanto al motivo de anticoagulación, en tres pacientes se debió a ACV, en cuatro a ETEVE, en dos a valvulopatías y una a HPN. La

mediana del valor del pictograma para los casos fue de 225 ± 250 con un RIQ de 90 a 340. La mediana de hemoglobina fue de $12,4 \pm 2,8$ g/dl con un RIQ $11,5$ g/dl a $14,3$ g/dl. Destacamos que para este cálculo no fue incluida la única paciente del estudio con HPN debido a que se considera que sus valores de Hb están dados por su patología de base y no solo por sus sangrados menstruales. La mediana de la ferritina fue de $43,50 \pm 42,5$ ng/ml con un RIQ de 11,50 a 54,00 ng/ml. La mediana de VCM de $83,00 \pm 6,2$ fl para este grupo con un RIQ de 78,7 a 84,90 fl. La mediana de HCM fue de $30,00 \pm 4,4$ pg con un RIQ de 26,60 a 31,00 pg.

La mediana para la edad de los controles fue de 25 ± 4 años con RIQ de 23 a 27 años.

La mediana del valor del pictograma fue de 75 ± 82 con un RIQ de 31 a 113. Para la hemoglobina se obtuvo una mediana de $13,10 \pm 1,1$ g/dl y el RIQ fue de 12,60 a 13,7 g/dl. En cuanto a la ferritina, la mediana fue de $36,00 \pm 42$ ng/ml con un RIQ de 22 a 64 ng/ml. La mediana de VCM fue de $88,30 \pm 3,6$ fl y el RIQ fue de 86,50 a 90,10 fl. Por último, se obtuvo una mediana de $29,30 \pm 1,8$ pg para la HCM con un RIQ de 28,50 pg a 30,30 pg.

En la comparación de casos y controles, destacamos que las únicas variables que arrojaron resultados estadísticamente significativos fueron la edad con un valor p de 0,0001, el pictograma con un valor p de 0,016 (**Figura 2**) y el VCM con un valor p de 0,001 (**Tabla 1**).

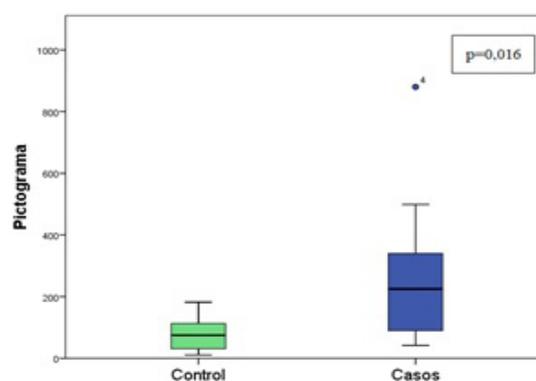


Figura 2. Medianas del valor del pictograma de casos y controles con sus respectivos RIQ.

Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

A pesar de la escasa literatura a nivel internacional, es conocido que el tratamiento con ACO se asocia a mayor frecuencia de SUA⁽¹⁾.

El estudio de Huq y colaboradores, realizado en el Royal Free Hospital de Londres en 2010, en el que participaron 53 mujeres de entre 20-50 años observó que el 70% de ellas reportaron un cambio en su patrón menstrual luego de comenzar una terapia anticoagulante. El 66% tuvo un patrón concordante con SUA valorado por el PESM⁽⁴⁾.

Al igual que en el estudio de Huq y colaboradores, en esta investigación se utilizó para evaluar el SUA la herramienta PESM, validada por Higham y colaboradores en un estudio realizado en 1990, el cual reportó que utilizando el PESM, un puntaje mayor o igual a 100, tenía una sensibilidad y especificidad mayor al 80% para diagnosticar SUA⁽⁵⁾.

En nuestro estudio, se observa que las mujeres anticoaguladas presentan más frecuentemente menstruaciones abundantes (por encima del punto de corte del pictograma: 100 puntos) en comparación con los controles ($p: 0.016$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los valores de las medianas para la Hemoglobina y la Ferritina.

Es importante destacar que los grupos tienen una diferencia estadísticamente significativa en su rango etario siendo la mediana de los casos mayor que la de los controles. Consideramos que este dato es relevante debido a que podría vincularse con que las mujeres más jóvenes tienden a tener sangrados menstruales más abundantes⁽⁶⁾.

Por otra parte, se observó una alta prevalencia (14,3 %) de ferropenia en el grupo control, con valores elevados en el pictograma. El hallazgo de ferropenia en mujeres universitarias ya ha sido documentado en otros estudios con poblaciones comparables; un estudio sobre prevalencia de ferropenia por menorragia en una institución educativa del área de la salud en Colombia demostró una prevalencia del 15% en una población de 154 estudiantes de medicina de entre 18-36 años⁽⁷⁾.

Se destaca la importancia de estudiar la prevalencia de esta carencia en mujeres jóvenes universitarias en nuestro país, dado que la ferropenia impacta en el rendimiento académico y en el futuro reproductivo de estas mujeres⁽²⁾.

En referencia al tratamiento anticoagulante, sería relevante ampliar el tamaño muestral, en especial para las pacientes tratadas con ACODSs, que nos permita comparar el impacto de los distintos fármacos sobre el sangrado menstrual ya que puede deteriorar en gran medida calidad de vida de estas mujeres.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, las mujeres anticoaguladas presentaron SUA con mayor frecuencia que los controles, por lo que se destaca la importancia de indagar en la práctica clínica el volumen menstrual en mujeres pasibles de tratamiento con anticoagulantes. La inclusión del pictograma demostró ser una herramienta eficaz y práctica para evaluar el SUA y en consecuencia sugerir medidas terapéuticas adicionales.

Agradecimientos:

Al personal de las Policlínicas de Trombosis y Hemostasis y Cardiología del Hospital de Clínicas, especialmente a las Licenciadas de Enfermería de cada servicio.

A los funcionarios del Laboratorio del Hospital de Clínicas por su disposición y colaboración constante.

REFERENCIAS

1. **Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, Kadir RA.** Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation. *Contraception* [Internet]. 2011;84(2):128-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.12.011>
2. **Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.** PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA .Sangrado menstrual abundante (SMA) (actualizado 2013) Heavy menstrual bleeding (HMB). 2017;56(10):535-546.
3. **Godin R, Marcoux V, Tagalakis V.** Abnormal Uterine Bleeding in Women Receiving Direct Oral. *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2017;93-95:1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.001>
4. **Warrilow G, Kirkham C, K Ismail KM, Wyatt K, Dimmock P, O'Brien S.** Quantification of menstrual blood loss. 2004;6(2):88-92. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1576/toag.6.2.88.26983/pdf>
5. **Higham JM, O'Brien PMS., Shaw RW.** Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1990;97(8):734739 .
6. **Dasharathy SS, Mumford SL, Pollack AZ, Perkins NJ, Mattison DR, Wactawski-Wende J, Schisterman EF.** Menstrual Bleeding Patterns Among Regularly Menstruating Women. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2012;175(6):536-45. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwr356>
7. **Solano MH, González C.** PREVALENCE OF IRON DEFICIENCY DUE TO MENORRHAGIA IN. 2015;24(2):137-42. Disponible en: <https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2017-01/Articulo de investigaci3n cientifica y tecnol3gica - 2.pdf>