

Alteraciones hemostáticas en pacientes con sangrado uterino anormal

Drs. Gerardo Fernández*, Enrique Torres Guerra**, María Diez-Ewald**, Mariela Delgado-Fox***, Nelson Fernández**, Jesús Quintero**, Gilberto Vizcaíno**, Marisol Fernández[§]

RESUMEN

Objetivo: Conocer la frecuencia de defectos hemostáticos en mujeres con sangrado uterino anormal.

Métodos: Se estudiaron 55 mujeres de edades comprendidas entre 17 y 55 años, que presentaban sangrado uterino anormal. En cada paciente se realizó un estudio que comprendió: Historia clínica, examen físico (incluido examen ginecológico), biopsia endometrial, ultrasonograma transvaginal y pélvico y estudio hemostático a través de la determinación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, concentraciones de factor VIII (FVIII), factor von Willebrand (FvW) y IX y agregación plaquetaria con epinefrina, ADP, colágeno y ristocetina.

Ambiente: Hospital Nuestra Señora de Chiquinquirá, e Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Facultad de Medicina. Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Resultados: En todas las mujeres se halló una alteración orgánica, funcional o mixta en el área genital. Los tiempos de coagulación y las concentraciones de los factores estudiados fueron normales con excepción de una paciente cuya concentración de FVIII fue de 0,47U/μL. La agregación plaquetaria mostró alteraciones en el 51,1 % de los casos.

Conclusión: La frecuencia de alteraciones de la coagulación en mujeres con sangrado uterino anormal, fue similar a la de la población general, por esta razón no se justifica que todas las pacientes con sangrado uterino anormal, se sometan a un estudio de coagulación; sin embargo, la alta frecuencia de agregación plaquetaria anormal, se debe tomar en cuenta antes de decidir una conducta quirúrgica.

Palabras clave: Menorragia. Metrorragia. Menometrorragia. Factor VIII. Factor von Willebrand. Agregación plaquetaria.

SUMMARY

Objective: To know the frequency of hemostatic defects in women with abnormal uterine bleeding

Methods: 55 patients, 17 to 55 years of age, with abnormal uterine bleeding, were studied. A clinical history, a physical examination that included a gynecological exam, endometrial biopsy, and pelvic and transvaginal echograms, comprised the evaluation in each patient. A haemostatic profile was also performed that included: prothrombin and partial thromboplastin times, factors VIII (FVIII), von Willebrand (vWF) and IX (FIV) determinations, and platelet aggregation with epinephrine, ADP, collagen and ristocetin.

Setting: Nuestra Señora de Chiquinquirá Hospital, Maracaibo. Venezuela and Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

Results: All women had either an organic, functional or mixed genital alteration. Coagulation times and concentration of factors were normal, with the exception of one patient with 0.47U/μL of FVIII. In 51.1 % of the cases, the platelet aggregation was defective.

Conclusion: The frequency of coagulation defects was similar in patients with abnormal uterine bleeding and the general population. For this reason, a thorough coagulation profile is not justified in all patients with abnormal uterine bleeding, however, the high proportion of abnormal platelet aggregations should be taken into account before a surgical procedure.

Key words: Menorragia. Metrorragia. Menometrorragia Factor VIII. Factor von Willebrand. Platelet aggregation.

* Departamento de Obstetricia y Ginecología Hospital Chiquinquirá, Maracaibo y Cátedra de Obstetricia y Ginecología Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. ** Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette". Facultad de Medicina. Universidad del

Zulia. Maracaibo, Venezuela. *** Departamento de Patología. Hospital Chiquinquirá. Maracaibo, Venezuela. § Cátedra de Obstetricia y Ginecología Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Se ha estimado que el sangrado uterino anormal (SUA) constituye entre el 5 % y el 20 % de las causas de consulta ginecológica (1-5). Aunque el término abarca tanto el sangrado excesivo como el escaso, el primero es más frecuente y su estudio ha sido motivo de múltiples comunicaciones científicas.

El aumento de sangrado menstrual puede presentarse como hipermenorrea o menorragia, metrorragia, menometrorragia y polimenorrea. En su etiología hay que diferenciar las hemorragias por causas orgánicas de las disfuncionales. Entre las primeras se encuentran los miomas, las adenomiosis, los pólipos endometriales, los procesos pélvicos infecciosos (endometritis). En segundo lugar, hay que considerar las causas disfuncionales, representadas en su mayoría, por procesos anovulatorios y secundariamente por defectos de la fase luteal (1,6-8). Con frecuencia coexisten causas orgánicas y disfuncionales en la misma paciente, estos casos son considerados hemorragias uterinas de etiología mixta. Como en la gran mayoría, se encuentran causas orgánicas pélvicas y/o disfuncionales, el médico tratante pudiera considerar el diagnóstico concluido y pasar inadvertido un defecto hemostático.

Los defectos hemostáticos más frecuentes en la población general, son la enfermedad de von Willebrand (EvW) y la disfunción plaquetaria; se considera que la primera afecta entre 1 % y 2 % de la población (9-11), mientras que no hay cifras para la segunda; sin embargo, en la práctica médica se sabe que es un defecto hemostático muy común. En cuanto a las mujeres con SUA, de causa no determinada, Philipp y col. (12) hallaron que el 6 % presentaba EvW y 47 % disfunción plaquetaria. Shankar y col. (13) en una revisión de 11 trabajos publicados sobre el tema, y que comprendía el estudio de 988 mujeres, encontraron 131 (13,25 %) con EvW, con prevalencias que variaban entre 5 % y 24 % y con mayores frecuencias en Europa que en Norte América.

Los defectos hemostáticos en el SUA, generalmente se investigan una vez que se han descartado las causas orgánicas o disfuncionales que pudieran explicar la hemorragia; sin embargo, estas alteraciones pueden coexistir con un defecto hemostático. Al respecto, Dilley y col. (3) encontraron que el comportamiento clínico de las mujeres con menorragia ya fuera por defectos hemostáticos o causas orgánicas, era similar. Tomando en consideración que una gran proporción de las causas orgánicas se resuelven mediante cirugía es importante descartar la asociación con

defectos hemostáticos que pudieran complicar el procedimiento. Aun en aquellas pacientes en donde no se recurre a la cirugía, la alteración hemostática pudiera impedir una completa solución médica del problema. En Venezuela no se conoce la frecuencia de hemorragia uterina de origen hemostático o su asociación a causas orgánicas y disfuncionales, por esta razón el objetivo del presente trabajo fue conocer la frecuencia de defectos de la hemostasis y su asociación con causas ginecológicas.

MÉTODOS

Se estudiaron 55 mujeres, que acudieron a la consulta externa del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Nuestra Señora de Chiquinquirá, en Maracaibo, Venezuela, que fueron seleccionadas por orden de llegada a la consulta. Cada paciente fue atendida y una vez confirmada la existencia de SUA, se obtuvo su consentimiento informado para participar en la presente investigación. Se excluyeron las mujeres que presentaban alguna enfermedad de tipo sistémico (no hemostático), embarazadas, con dispositivo intrauterino o que hubiesen ingerido medicamentos en los 10 días previos a la consulta. Se hizo especial énfasis en que no hubieran recibido analgésicos ni antiinflamatorios o agentes que pudieran alterar los factores de la coagulación o la función plaquetaria. De igual forma, también se indagó en relación con medicamentos de sustitución hormonal, como es el caso de los anticonceptivos. Al efecto se elaboró una historia clínica con especial énfasis en la descripción de las características del sangrado y en la existencia de antecedentes personales y familiares de manifestaciones hemorrágicas. Además del examen ginecológico, se practicó una biopsia de endometrio y un ecosonograma pélvico y transvaginal para este último se utilizó un ecógrafo General Electric Logic 3 y transductores convexo de 3,5 Mega y transvaginal de 6,5 Mega. Se consideró menorragia cuando el sangrado menstrual que provenía de un ciclo menstrual abundante (> 80 mL) o cuando la paciente manifestaba un aumento en la necesidad de cambio de las toallas o tampones (mayor de 2) en más de 2 ciclos consecutivos. Se clasificó como metrorragia el sangrado fuera del ciclo menstrual. La menometrorragia al sangrado que sin perder la periodicidad se prolonga más de 8 días y polimenorrea cuando los ciclos eran menores de 21 días (7-14).

Al siguiente día de la atención clínica se tomó una muestra de sangre venosa en ayunas, que se

distribuyó de la siguiente manera: Se colocaron 3 mL en un tubo de vidrio con EDTA para estudio de sangre periférica por medio de un contador de células automatizado (Coulter Counter, Miami. EE.UU); 9 mL se repartieron en dos tubos de polipropileno que contenían citrato de sodio al 3, 8 % para una relación de 1:9, el primero de estos tubos se mantuvo a 5° C hasta su centrifugación a 1 500 g, a la misma temperatura durante 20 minutos para obtener plasma pobre en plaquetas (PPP) y el segundo, se mantuvo a temperatura ambiente y se centrifugó a 180 g durante 10 minutos para obtener plasma rico en plaquetas (PRP). Cinco mL adicionales, se colocaron en un tubo de vidrio sin anticoagulante para la obtención de suero.

Inmediatamente a la obtención del PPP se determinaron los tiempos de tromboplastina parcial (TTP) y de protrombina (TP), mediante técnicas estándar. El resto del PPP se repartió en alícuotas en tubos de polipropileno y se almacenó a -70° C para su posterior utilización para la determinación de los factores VIII (FVIII) y IX (FIX) de la coagulación y del factor von Willebrand (FvW). Los factores VIII y IX se cuantificaron de acuerdo a la técnica de Rapaport (15), para lo cual se utilizaron sustratos deficientes en dichos factores (Stago, Ansieres, Francia) y una mezcla de 16 plasmas normales. El FvW se cuantificó mediante técnica de ELISA (Stago). El rango normal de referencia para el TTP fue de 21,3 a 26,6 segundos y para el TP de 11,5 a 13,5 segundos. El rango considerado normal para los factores VIII, IX y vW, 0,5 a 1,5 U/mL.

Una vez obtenido el PRP se procedió al estudio de la agregación plaquetaria en un agregómetro Chrono-Log (Havertown, Pennsylvania, Estados Unidos), en alícuotas de 0,45 mL que se habían ajustado con PPP, a una concentración de 250 000 plaquetas/ μ L. Como inductores de la agregación se utilizaron: epinefrina (Sigma, Saint Louis, EE.UU) a una concentración final de 3mM, ADP (Sigma) 3mM, colágeno (Hormon-Chemie, Munich, Alemania) 1 μ g/mL y ristocetina (Helena, Beaumont, EE.UU) a concentración final de 1,2 mg/mL. Se consideraron deficientes aquellas agregaciones menores de 60 %. Se utilizó como método estadístico tablas de contingencia y frecuencia en otros casos promedio más desviación estándar.

RESULTADOS

El promedio de edad de las pacientes fue 39,16 \pm 8,89 (rango de 17 a 55 años), de ellas una era adolescente, 32 estaban en edad fértil y 22 estaban

en la perimenopausia.

Todas negaron antecedentes hemorrágicos personales y/o familiares y su examen físico no mostró ninguna manifestación hemorrágica fuera de la enfermedad actual. En 47,3 % el tipo de sangrado se clasificó como menorragia, en 31,0 como menometrorragia, en 9,0 como metrorragia y en 12,7 como polimenorrea (Cuadro 1).

En el conjunto del estudio ginecológico (clínico ginecológico, ecográfico y biopsia endometrial), se detectaron alteraciones orgánicas en el área genital en 20 de las pacientes, representadas principalmente por endometritis crónicas, pólipos endometriales y fibromatosis uterina. En 11 pacientes se detectaron alteraciones funcionales representadas con casos por maduración irregular del endometrio y con hiperplasia endometrial principalmente y en 24 pacientes había causas mixtas (Cuadro 2). No se halló ningún caso de hemorragia inexplicada.

En el Cuadro 3 se presentan los valores promedio \pm desviación estándar de los parámetros estudiados. Los tiempos de coagulación (TTP y TP) fueron normales en todas las pacientes. Una paciente (1,8 %), tenía una concentración de FVIII de 0,47 U/mL, dos pacientes (3,6 %), tenían el FvW en límites bajos de la normalidad (0,54 U/mL y 0,56 U/mL respectivamente) y otras dos pacientes tenían cifras de FIX de 0,53 U/mL y 0,56 U/mL respectivamente.

El Cuadro 4 muestra el promedio \pm desviación estándar de la agregación plaquetaria con los diferentes inductores. Se encontró alterada en 27 pacientes (51,1 %), de éstas el 12 % respondió defectuosamente sólo a epinefrina, 10 % a ADP, 7,3 % a ristocetina y ninguna solo a colágeno. El 21,8 % respondió mal a más inductores (Cuadro 5).

Cuadro 1

Tipos de hemorragia en 55 mujeres con sangrado uterino anormal

Tipo de sangrado	N de casos	%
Hipermenorrea o menorragia	26	47,3
Menometrorragia	17	31,0
Polimenorrea	7	12,7
Metrorragia	5	9,0
Total	55	100,0

Cuadro 2

Etiología del sangrado uterino anormal en 55 pacientes

Etiología	Nº de casos	%	Patologías más frecuentes
Orgánicas	20	36,4	Endometritis crónica (13)* Pólipos endometriales (13) Fibrosis uterina (3) Endometritis aguda (2)
Funcional	11	20,0	Hiperplasia endometrial (3) Maduración irregular endometrial (8)
Mixtas	24	43,6	
Total	55	100,0	

Cuadro 3

Parámetros hemostáticos en 55 mujeres con sangrado uterino anormal

	TP* seg	TTP** seg	Factor VIII U/mL	FvW U/mL	Factor IX U/mL
Promedio	12,3	28,5	0,91	0,85	0,84
DE	0,8	4,1	0,18	0,24	0,13
Rango	10,5 – 13,7	21,2 – 34,5	0,48 – 0,143	0,51 – 0,160	0,53 – 0,118

* Tiempo de protrombina

** Tiempo de tromboplastina parcial

Cuadro 4

Agregación plaquetaria en 55 mujeres con sangrado uterino anormal

Inductores (Concentración final)	Nº casos	Agregación % X±DE
Epinefrina (3x10 ⁻³ M)	54	67,7±31,7
ADP (3x10 ⁻³ M)	52	70,5 ±23,6
Colágeno (1µg/mL)	55	88,5 ±14,8
Ristocetina (1,2 mg/mL)	55	76,5 ±28,4

Cuadro 5

Alteraciones de la agregación plaquetaria con uno o más inductores, en 55 mujeres con sangrado uterino anormal

Inductores (Concentración final)	Nº de casos	%
Epinefrina (3x10 ⁻³ M)	6	12,0
ADP (3x10 ⁻³ M)	5	10,0
Colágeno (1µg/mL)	0	0
Ristocetina (1,2 mg/mL)	4	7,3
> De 1 inductor	12	21,8
Totales	27	51,1

SANGRADO UTERINO ANORMAL

Es importante mencionar que el estudio de sangre periférica mostró que en 71,2 % de los casos, las cifras de hemoglobina eran menores de 12 g/dL y de éstas, 45,2 % tenía valores inferiores a 10 g/dL; en el extendido sanguíneo de estas pacientes, predominaron los glóbulos rojos microcíticos e hipocrómicos y en un caso se observó clara morfología falciforme, patología que posteriormente fue diagnosticada como anemia drepanocítica. Una paciente tenía trombocitopenia (121 000 plaquetas/ μ L), otra leucopenia (3 444 glóbulos blancos/ μ L) y otra leucocitosis (12 800 glóbulos blancos/ μ L). (Cuadro 6).

Cuadro 6
Valores hematológicos de 55 mujeres con sangrado uterino anormal

	Hb g/L	Hto %	Leucocitos $\times 10^3/\mu$ L	Plaquetas $\times 10^3/\mu$ L
Media	11,1	36,8	7,38	292
DE	1,6	4,7	2,31	78
Rango	7,2 - 13,9	22 - 45	3,3 - 14,4	121 - 536

DE : Desviación estándar

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación mostraron que todas las pacientes con sangrado uterino excesivo, tenían causas orgánicas, disfuncionales o mixtas que podían explicar el cuadro clínico.

En lo referente al estudio de hemostasis, déficit moderado de FVIII, en una paciente y dos pacientes que tenían el FvW en concentraciones cerca del límite normal, con agregación normal con ristocetina; sin embargo, no se puede descartar en ellos una mutación genética que condicionara estos bajos valores o que por el contrario, sólo se tratará de pacientes de grupo sanguíneo O, que como se ha demostrado, poseen niveles más bajos que el resto de la población (16). A diferencia de otras publicaciones, en el presente trabajo no se estudiaron mujeres en quienes se habían descartado causas orgánicas u hormonales para el SUA, sino que se investigó, la coexistencia de estas causas con defectos hemostáticos, lo cual explicaría la poca frecuencia de alteraciones de la coagulación.

También cabe mencionar que si bien algunos investigadores no han hallado diferencias entre la frecuencia de EvW y la edad (17), con una excepción, todas las pacientes eran mayores de 20 años y pudiera esperarse que la mayoría de las mujeres con defectos hemostáticos, especialmente EvW, consulten antes de alcanzar la edad adulta. Otro factor que se debe tomar en cuenta es la raza. Hay estudios que muestran que en la raza negra, se encuentran concentraciones de FvW superiores a las de la raza blanca (18,19), pero no se conocen estudios al respecto en los indios de Venezuela, y los pobladores de este país en su mayoría tienen una mezcla de las tres razas. Lo que llamó la atención fueron los bajos valores de FIX encontrados en dos personas que no tenían consanguinidad, en una población de mujeres tan pequeña, lo cual creemos sea fruto del azar.

La agregación plaquetaria anormal fue más evidente cuando se utilizaron inductores débiles que actúan a través de la liberación del ácido araquidónico el cual por acción de la ciclooxigenasa-1, va a dar lugar a la formación de endoperóxidos cíclicos y su producto final que es el tromboxano A-2. El hecho que fuera la agregación por esta vía la que se encontrara más afectada, abriría la interrogante si alguna de estas pacientes habría ingerido algún analgésico, con efecto inhibitorio de la ciclooxigenasa, a pesar de haber negado su ingesta. Es difícil que prácticamente la mitad de las mujeres estudiadas no fueran veraz en su información. Por otro lado, los resultados coinciden con los de otros investigadores (12).

La poca frecuencia de alteraciones de los factores de la coagulación, no justifica la investigación de estos entre las pruebas para determinar las causas del sangrado uterino anormal, pero debe pensarse en la posibilidad de un defecto hemostático cuando las otras causas han sido descartadas. El alto porcentaje de alteración de la agregación plaquetaria, si debe tomarse en cuenta cuando se decide una conducta quirúrgica, por lo que se debe insistir en la importancia de no consumir medicamentos con efecto antiagregante plaquetario 10 días antes de la cirugía; además de indicar un perfil de coagulación de rutina, no sería excesivo investigar el estado de la agregación plaquetaria.

Aunque no estaba dentro de los objetivos de la investigación, se encontró que la frecuencia de anemia fue alta entre las mujeres estudiadas y dado el aspecto de sus glóbulos rojos, con toda probabilidad se trataba de anemia ferropénica, presumiblemente debida al sangrado crónico. Este resultado hace aconsejable, tal como apuntaron Demers y col. (20), que el ginecólogo

incluya en su evaluación diagnóstica el estudio de sangre periférica y en aquellas pacientes que resulten anémicas, evaluar en primer lugar el estado de sus reservas de hierro por medio de la cuantificación de ferritina sérica. Debe apuntarse sin embargo, que por ser la ferritina una proteína de reacción aguda, puede elevarse en los procesos inflamatorios agudos o crónicos, así como en las malignidades y por lo tanto no reflejar el estado del hierro de depósito, por lo que deberían determinarse también el hierro y la transferrina séricos a falta de otras determinaciones más precisas como los receptores de transferrina.

En conclusión, la frecuencia de alteraciones de la coagulación en mujeres con sangrado uterino anormal, fue similar a la de la población general pero si hubo un alto porcentaje de disfunción plaquetaria que debe tomarse en cuenta al momento de asumir una conducta terapéutica.

RECONOCIMIENTOS

El presente trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Los autores desean expresar su agradecimiento, al cuerpo de residentes del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Chiquinquirá de Maracaibo, Venezuela, por su colaboración en la referencia de las pacientes que participaron en el presente estudio.

REFERENCIAS

- Brenner P.P. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:766-769.
- Kadir R A, Economides D L, Sabin C a, Lee C A. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet.* 1998;351-489.
- Dilley A, Drews C, Miller C, Lally C, Austin H, Ramaswamy D, et al. von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol.* 2001;97:630-636.
- Lethaby AE, Cook I, Rees M. Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database System Rev.* 2005;(4)CD002126.
- Dilley A, Drews C, Lally C, Austin H, Barnhart E, Evatt B. A survey of gynecologists concerning menorrhagia: Perception of bleeding disorders as a possible cause. *J Womens Health Gen Based Med.* 2002;11:39-44.
- Lewinthal D, Furman A, Blankstein J, Corenblum B, Shalev J, Lunenfeld B. Subtle abnormalities in follicular development and hormonal profile in women with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1986;46(5):833-839.
- Ferin M J. The menstrual cycle: An integrative view in reproductive. En: Adazhi E J, Rak Ja, Rosenwaks. *Endocrinology, Surgery and Technology.* 2ª edición. Lippzott. EE.UU: Raven; 1996.p.104-121.
- Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician.* 2004;69:1915-1926.
- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood.* 1987;69:454-459.
- Erner E J, Broxon E H, Tucker E L, Girox D S, Shults J, Abshire T C. Prevalence of von Willebrand disease in children: A multiethnic study. *J Pediat.* 1993;123:893-898.
- Munro MG, Lukes AS. Abnormal uterine bleeding and underlying hemostatic disorders: Report of a consensus process. *Fertil Steril.* 2005;84:1335-1337.
- Philipp C S, Dilley A, Miller C H, Evatt B, Baranwal A, Bachmann G, et al. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J Thromb Haemost.* 2003;1:477-484.
- Shankar M, Lee C A, Sabin C A, Economides DL, Kadir R A. von Willebrand disease in women with menorrhagia: A systematic review. *B J O G* 2004;111:734-740.
- Siddiquin, Pitkin J. Menstrual disturbances. *Obstet Gynecol Reproduc Med.* 2007;17:154-162.
- Rapaport S I, Schiefma S, Path M J, Ware A G. A simple specific one stage assay for plasma thromboplastin antecedent (PTA) activity. *J Lab Clin Med.* 1961;51:771-780.
- Blomback M, Eneroth P, Anderson O, Anvret M. On laboratory problems in diagnosing mild von Willebrand's disease. *Am J Hematol.* 1992;40:117-120.
- Philipp C S, Faiz A, Dowling N, Dilley A, Michaels L A, Ayers C, et al. Age and prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. *Obstet Gynecol.* 2005;105:61-66.
- Miller CH, Dilley A, Richardson L, Hooper W C, Evatt B L. Population differences in von Willebrand factor levels affect the diagnosis of von Willebrand disease in African-American women. *Am J Hematol.* 2001;67:125-129.
- Miller C H, Haff E, Platt S J, Rawlings P, Drews C D, Dilley A B, et al. Measurement of von Willebrand factor activity: Relative effects of ABO blood type and race. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2191-2197.
- Demers C, Derzco C, David M, Douglas J. Gynecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005;27:707-732.

Autor de Correspondencia: enrique.torres.guerra@gmail.com