

Resolución de 9 de mayo de 2023 del Patronato de la Fundación Castellano Leonesa de Hematología y Hemoterapia, por la que se establecen las modalidades, el procedimiento y los criterios de selección de los Proyectos de Investigación en Hematología y Hemoterapia a desarrollar por los investigadores de la Sociedad castellano leonesa de Hematología y Hemoterapia

TÍTULO: Sangrado menstrual abundante: a la búsqueda de un trastorno hemorrágico congénito y la mejora de la calidad de vida. Del fenotipo clínico a la medicina genómica.	
INVESTIGADOR PRINCIPAL: José M^a Bastida Bermejo	
RESUMEN (Objetivos y metodología del proyecto): (ajustarse al espacio disponible)	
El sangrado menstrual abundante (SMA) es común en mujeres e impacta negativamente en su calidad de vida. Cada vez se tiene más conciencia que las alteraciones hemorrágicas hereditarias podrían explicar un porcentaje importante de SMA. Sin embargo, la causa hemostática del SMA a menudo no se investiga de forma rutinaria y los trastornos hemorrágicos son relegados al grupo de SMA inclasificable. Esto conduce a una actitud terapéutica más agresiva, incluyendo histerectomías. El objetivo del estudio es identificar y establecer el diagnóstico de trastorno hemorrágico congénito (THC), definido como enfermedad de von Willebrand, trastorno plaquetario congénito, deficiencia congénita de factor de coagulación o colagenopatía, en mujeres previamente no estudiadas con SMA. Con este fin, se plantea un estudio prospectivo en 100 mujeres postmenárgicas <55 años, con SMA que serán evaluadas en una consulta multidisciplinar con seguimiento durante 1 año. En este protocolo sistemático se incorporan sistemas de puntuación de sangrado y de colagenopatías (ISTH-BAT, <i>Phillips score</i>, <i>Beighton</i>), dosificación de factores de coagulación, pruebas de función plaquetaria con agregometría por transmisión de luz y citometría de flujo, test de hemostasia global y estudio genético mediante secuenciación masiva de última generación. Finalmente, se emplean escalas de calidad de vida (CV). Con todo ello, pretendemos, mejorar el rendimiento diagnóstico de esta patología e identificar predictores de un diagnóstico de THC subyacente en el SMA. Exploraremos el impacto en la CV del SMA en mujeres con THC y sus diferencias con mujeres con SMA sin THC.	

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA (Citar las referencias incluidas en el apartado siguiente) (Máximo 3 páginas)

Finalidad del proyecto

El **sangrado menstrual abundante (SMA)** es la causa más frecuente de **anemia** en mujeres, y afecta negativamente a su **calidad de vida (CV)**. Esta patología puede llegar a representar **1/3 de las consultas de Ginecología**. Recientemente, se ha descrito una **mayor prevalencia de trastornos hemorrágicos congénitos (THC)** en mujeres con SMA que en la población general sobre todo en las metrorragias que inician en los primeros años de vida reproductiva [1]. La verdadera frecuencia es desconocida e infradiagnosticada debido a la falta de estudios prospectivos. Aunque en los últimos años se han llevado a cabo **campañas de concienciación** como “Let’s Talk periods”, el SMA sigue siendo un **grave problema de salud**, debido a la **estigmatización y/o normalización de los síntomas, falta de concienciación por el profesional sanitario**, entre otros [1,2]. Esto es especialmente relevante en nuestro campo, dado que la sospecha diagnóstica de un THC depende del profesional que atienda a la paciente. Por ello, necesitamos herramientas clínicas y/o biológicas que permitan sospechar con alta probabilidad la presencia de un THC subyacente en mujeres con SMA. En consecuencia, la **identificación de un THC** es fundamental para el **abordaje óptimo y multidisciplinar** de 2 situaciones de riesgo hemorrágico como son el **embarazo y parto**, así como el **consejo genético** adecuado. Finalmente, la **anemia**, y sus complicaciones pueden **evitarse** con el **reconocimiento precoz, optimización del diagnóstico y tratamiento del SMA**, especialmente cuando se debe a THC. El **enfoque multidisciplinar** para el diagnóstico y tratamiento de mujeres con THC y antecedentes de SMA es lo recomendado. Por tanto, **pretendemos mejorar el diagnóstico** de los THC que cursan con SMA mediante un abordaje **multidisciplinar y protocolo riguroso con test hemostáticos** estandarizados y **medicina genómica**. En resumen, la finalidad de este proyecto es triple: (1) realizar una **evaluación clínica y de laboratorio** para un trastorno hemorrágico subyacente sobre la base del grado de sospecha clínica utilizando un abordaje multidisciplinar, (2) proporcionar el **manejo adecuado del SMA por THC**, y (3) **mejorar la calidad de vida** de nuestras pacientes.

Antecedentes y estado actual

El **SMA es común** en mujeres, especialmente adolescentes, y un motivo frecuente de consulta. La prevalencia de SMA oscila entre el 34-37%, aunque es considerada infradiagnosticada [1,3]. En un estudio realizado en España, menos de la mitad de las mujeres que presentan SMA acuden a consulta por iniciativa propia, al asumir su patrón de sangrado como normal [4]. El SMA puede provocar **anemia, ferropenia, fatiga** e, incluso, **inestabilidad hemodinámica** y afectar a la **calidad de vida (CV)** puede verse significativamente afectada [1,3]. Desde un punto de vista económico, en Estados Unidos, (prevalencia anual del SMA es 53%), se estima un **coste directo de pérdidas anuales** de 1.000 millones de dólares por bajas laborales, y de unos 2.000 millones

por tratamientos médicos [5]. En la práctica clínica, el SMA se define como una **pérdida menstrual excesiva** (>80 ml por período) que **interfiere con la calidad de vida** [6]. La evaluación objetiva se basa en mediciones laboriosas, costosas e inconvenientes. Por ello, se utilizan métodos indirectos simples y/o semicuantitativos, como la historia menstrual detallada o el uso de pictogramas como el **PBAC** (*Pictorial Blood Loss Assessment Chart*) [7]. Los cuestionarios que permiten conocer la percepción de la paciente sobre su sangrado menstrual y el impacto de este en su CV como el cuestionario **SAMANTA** ha sido validado en España en la que una puntuación ≥ 3 indica la presencia de SMA que interfiere con la CV [5]. En la actualidad, se **define SMA** [8] cuando se cumple cualquiera de los siguientes criterios: a) duración ≥ 8 días; b) empapa constantemente ≥ 1 producto-s de higiene menstrual cada 2 horas en varios días; c) requiere el uso de >1 artículo de higiene menstrual a la vez; d) requiere cambio de producto de higiene menstrual durante la noche; e) asociado con el paso repetido de coágulos de sangre; f) ≥ 100 puntos en el PBAC. Las causas del SMA se han dividido en anomalías estructurales: **Pólipo**, **Adenomiosis**, **Leiomioma** y **Malignidad** (incluye la hiperplasia) (**PALMA**) y anomalías no estructurales: **IN**clasificable, **Dis**función ovulatoria, **I**atrogénica, **Co**agulopatía, **E**ndometrial (**INDICE**). La causa más frecuente de SMA es la disfunción ovulatoria (57.7%) pólipos (16.2%), miomas (12%) y adenomiosis (4.9%) [9,10].

En los últimos años, gracias al labor de las **principales sociedades científicas** se tiene más conciencia que los **trastornos hemorrágicos congénitos** (THC) constituyen un **papel importante en el SMA** [1,2]. Estos THC se diagnostican entre el 10-17% de las mujeres con SMA y hasta el 21-46% de las adolescentes con SMA [11-12]. Casi la **mitad de las adolescentes diagnosticadas de THC han tenido SMA desde la menarquía** y el 12% ha requerido hospitalización secundaria a anemia [13-14]. Incluso en adolescentes con sospecha de **disfunción ovulatoria la prevalencia de un trastorno hemostático está presente en el 33% de los casos** [15]. El **diagnóstico correcto** de estos defectos es fundamental por diferentes motivos, el principal poder llevar a cabo un **manejo clínico-terapéutico y multidisciplinar óptimo**, así prever los principales riesgos durante **embarazo y parto**, así como un **consejo genético adecuado** [2,16]. El THC más frecuente en el SMA es la enfermedad de von Willebrand (EVW) (54.9%) y hasta el 90% de las mujeres con EVW tienen SMA y la mitad de ellas sufren dismenorrea [17]. El SMA puede ser el único síntoma de sangrado en hasta el 20% de las adolescentes con EVW. En las nuevas y recientes directrices de consenso de expertos de diferentes sociedades ASH / ISTH / WFH / NHF consideran el **SMA como una necesidad no cubierta** y un **importante aspecto a investigar** [18]. Por otro lado, la presencia de disfunción ovulatoria no debería excluir la búsqueda de un THC en adolescentes con SMA. La **prevalencia de un THC parece ser idéntica en paciente con SMA y patrón anovulatorio que en pacientes con SMA ovulatorio** [15]. Otros THC asociados a SMA son las deficiencias de otros factores de coagulación (*Rare Bleeding Disorders* o RBD) (27.5%), trastornos plaquetarios congénitos (TPC) (14.7%) y defectos de la fibrinólisis (2.9%) y collagenopatías [18,19]. Se estima que las alteraciones en la función plaquetaria, collagenopatías y fibrinólisis están infradiagnosticadas en pacientes con SMA [19]. Los test globales de hemostasia como el ROTEM tienen el potencial de detectar patrones de hiperfibrinólisis, pero

se recomiendan de rutina [19]. El **diagnóstico definitivo de un THC** es complejo, y requiere **estudios funcionales** y la identificación de la **alteración molecular** subyacente [17]. En la última década, la utilización de las técnicas de secuenciación masiva (*Next generation sequencing*, **NGS**) en sus diferentes modalidades han **revolucionado la investigación y el diagnóstico** en la práctica clínica a nivel mundial, y también en nuestro país [16,20-22]. Por lo que, su incorporación en el estudio de SMA podría ayudar mejorar el rendimiento diagnóstico de un THC subyacente. La Asociación Europea de Hematología (EHA) recomienda la utilización de **escalas de sangrado** (ISTH-BAT) para estandarizar la evaluación de la clínica hemorrágica e identificar las pacientes que requieren estudios adicionales de un THC [4,23,24]. Aunque el ISTH-BAT está validado tiene una baja sensibilidad en menores de 18 años y no se ha desarrollado específicamente para mujeres con SMA [25]. El **Philips score** permite identificar un THC asociado a un SMA con una sensibilidad del 89%, siendo menor en adolescentes [25]. En relación al tratamiento, se pretende disminuir la cantidad de sangrado menstrual, corregir la causa orgánica, evitar / tratar la ferropenia y/o anemia, prevenir recurrencias y mejorar calidad de vida. Aunque las terapias de primera línea (anticonceptivos +/- antifibrinolíticos) suelen ser similares para las mujeres con y sin THC, existen intervenciones adicionales específicas para el THC. En otras THC, se sugiere el uso de desmopresina o el concentrado de factor deficitario, en función de la gravedad del trastorno y/o sintomatología, incluso en profilaxis [17], además de evitar dosis repetidas y frecuentes de AINEs debido a su interferencia con la función plaquetaria [26,27]. Las mujeres con SMA han mostrado altas tasas de satisfacción (>90%) con un **enfoque multidisciplinar**, por lo que estas unidades deberían estar compuestas por **Ginecología, Hematología, Atención primaria, Enfermería** y psicología o trabajo social [28].

Grupos que trabajan en la línea específica del proyecto o en líneas afines

En España, **nuestro equipo** de investigación es un grupo emergente consolidado en el diagnóstico de los THC, tanto los RBD como los TPC. El grupo del Hospital de **Sant Pau** de Barcelona (Drs. Perello y Calaf) han trabajado en SMA y su detección en la práctica clínica. Este grupo ha desarrollado el cuestionario SAMANTA. A nivel internacional destacaríamos los siguientes grupos: Dr. Zai de la **Universidad de Texas** que ha sugerido, que la prevalencia de un THH es más alta que la sospechada, incluso en pacientes con otra posible causa de SMA. Dr. O'Brien ha dirigido parte de su investigación en la relación de la EVW y el SMA.

Resultados preliminares en el ámbito de la propuesta y proyectos relacionados En un estudio piloto exploratorio de 50 mujeres con SMA (mediana de edad de 27 años), destacamos que en el 70% de los casos tiene un SMA que afecta a la calidad de vida (test de SAMANTA > 4 puntos) y un 45% un Score de Philips con alta sospecha de THH (> 3 puntos). El grupo dispone de un proyecto de investigación GRS 2493/A/22 en el campo del SMA y sus causas. Hasta la fecha hemos confirmado 9 pacientes con THC: 2 EVW, 3 colagenopatías, 3 RBDs y 1 TPC].

BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE (Máximo 1 página)

1. Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;5(1):51-54.
2. van Galen K, et al; European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of care for women and girls with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2021;27(5):837-847.
3. Friberg B, et al. Bleeding disorders among young women: a population-based prevalence study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:200-6.
4. Calaf J, et al. Development and psychometric validation of a screening questionnaire to detect excessive menstrual blood loss that interferes in quality of life: The SAMANTA Questionnaire. *J Womens Health*. 2020;29:1021-31.
5. Liu Z, et al. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007; 10:183-94.
6. Hallberg L, et al. Menstrual blood loss and iron deficiency. *Acta Med Scand*. 1966; 180: 639-50.
7. Higham JM, et al. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:734-739.
8. Connell NT, et al. Von Willebrand disease: proposing definitions for future research. *Blood Adv*. 2021;5:565-9.
9. Sangrado menstrual abundante (SMA) (Protocolo SEGO 2013). *Prog Obstet Ginecol*. 2013;56:535-46.
10. Sun Y, et al. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e11457
11. Alaqzam TS, et al. Treatment modalities in adolescents who present with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018;31:451-8.
12. Diaz R, et al. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27:324-9.
13. Chi C, Pollard D, Tuddenham EG, et al. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23: 215-22.
14. Dowlut-McElroy T, et al. Menstrual patterns and treatment of heavy menstrual bleeding in adolescents with bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28:499-501.
15. Zia A, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica*. 2020;105:1969-76.
16. Bastida JM, et al. Molecular Diagnosis of Inherited Coagulation and Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(7):695-707.
17. Kadir RA, Chi C. Women and von Willebrand disease: controversies in diagnosis and management. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:605-15.
18. Connell NT, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5:301-25.
19. Baker RI, O'Donnell JS. How I treat bleeding disorder of unknown cause. *Blood*. 2021;138(19):1795-1804.
20. Bastida JM, et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica*. 2018 Jan;103(1):148-162.
21. Bastida JM, et al. Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):66-74.
22. Bastida JM, et al. Design and application of a 23-gene panel by next-generation sequencing for inherited coagulation bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(4):590-7.
23. Rodeghiero F, et al. Fundamentals for a Systematic Approach to Mild and Moderate Inherited Bleeding Disorders: An EHA Consensus Report. *Hemasphere*. 2019;3(4):e286.
24. Rodeghiero F, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2063-5.
25. Philipp CS, et al. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:163.
26. O'Brien SH. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents: the role of the hematologist. *Blood*. 2018;132:2134-42.
27. Borzutzky C, et al. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2020;174:186-94.
28. Lee CA, Chi C, et al. Review of a multidisciplinary clinic for women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2009;15:359-60.

HIPÓTESIS (Ajustarse al espacio disponible)

Aunque el **sangrado menstrual abundante** (SMA) es un **signo ginecológico** común e impacta **negativamente en la calidad de vida**, se identifica una **causa** específica en **menos del 50%** de las mujeres afectadas. Se reconoce una mayor prevalencia de **trastornos hemorrágicos congénitos** (THC) en mujeres con SMA que en la población general. Sin embargo, la causa hemostática del sangrado excesivo a menudo **no se investiga de forma rutinaria** y puede conducir a una **actitud terapéutica agresiva** a una edad temprana. La verdadera frecuencia de un THC que explique el SMA sigue siendo desconocida debido a la falta de estudios prospectivos con evaluación objetiva del SMA y pruebas hemostáticas estandarizadas. Por otro lado, la historia clínica por sí sola es insuficiente para determinar la presencia de un THC subyacente en pacientes con SMA. La incorporación de **nuevos test hemostáticos** como la agregometría por transmisión de luz (LTA), test globales de hemostasia como el ROTEM y el estudio molecular mediante **secuenciación** de alto rendimiento (NGS) podría **mejorar el diagnóstico** de un THC en SMA. La aplicación de un **protocolo riguroso, multidisciplinar** y bien definido que incorpore **sistemas de puntuación de sangrado** como son el ISTH-BAT y *Phillips score* y **test hemostáticos** específicos, incluyendo **NGS**, en una **cohorte prospectiva** de mujeres con SMA podría **mejorar el rendimiento diagnóstico** e identificar **predictores** de un diagnóstico de THC subyacente en el SMA.

OBJETIVOS (ajustarse al espacio disponibl

General:

- Establecer el **diagnóstico de trastorno hemorrágico congénito** (THC), definido como enfermedad de von Willebrand (EVW), trastorno plaquetario congénito (TPC), deficiencia congénita de factor de coagulación o hiperfibrinólisis (RBDs), en mujeres postmenárgicas, no seleccionadas con sangrado menstrual abundante.

Específicos:

- a) evaluar la aplicabilidad de los **sistemas de puntuación de sangrado** ISTH-BAT y Phillips para la predicción de la población con SMA para THC
- b) determinar la utilidad de las **pruebas de función plaquetaria** (LTA y CMF) y el ROTEM como pruebas de detección iniciales para THC subyacentes en mujeres con SMA
- c) conocer la **frecuencia de un THC en pacientes con SMA** y disfunción ovulatoria
- d) identificar en pacientes con SMA y niveles de FVW leves a moderadas (0,3-0,5 UI/mL) defectos hemostáticos añadidos mediante la **aplicación de la NGS**
- e) aplicar la **NGS** en sus **diferentes metodologías** en pacientes con SMA y alta sospecha de THC
- f) conocer el impacto en la **calidad de vida** del SMA en mujeres con THC y sus diferencias con mujeres con SMA sin THC.

METODOLOGÍA (Diseño, sujetos de estudio, variables, recogida y análisis de datos y limitaciones del estudio) (Máximo 4 páginas)

Diseño del estudio: estudio **prospectivo** y unicéntrico de mujeres postmenárgicas con sospecha de sangrado menstrual abundante (SMA) con un **abordaje multidisciplinar** (Figura 1).

Población del estudio: **100 mujeres postmenárgicas hasta 55 años**, remitidas por **SMA** (según criterios actuales, [8]) sin diagnóstico de THC se incluirán de manera prospectiva en el Programa de Detección de THC en SMA del CAUSA durante 2 años. El estudio cuenta con la aprobación del CEIm del CAUSA.

Criterios de exclusión: Las participantes serán excluidas si no completan: 1) la evaluación mínima de THC, 2) exposición previa dentro de las 2 semanas de la inclusión a fármacos o productos que pudieran afectar la función plaquetaria, 3) no dar su CI. Variables clínicas y analíticas a recoger (**Figura 1**). Dosificación de factores, función plaquetaria, ROTEM y NGS se llevarán a cabo según publicaciones previas [16,19-22].

El estudio genético se realizará en casos de confirmación del fenotipo de THC y/o alta sospecha mediante secuenciación de un panel de 127 genes académico (figura 1) y/o exoma completo en pacientes con SMA y Phillips >3; trombocitopenia, presencia de manifestaciones sindrómicas, fenotipo hemorrágico grave (ISTH BAT score >6) con herencia autosómica dominante o consanguinidad.

El análisis de datos genómicos y su interpretación se realizará según *pipeline* propio previamente publicado [16,20-22]. La interpretación de variantes se realizará según criterios de la ACMG/AMP [16,20-22] y se explorará la inteligencia artificial mediante *machine learning*, explorada por nuestro grupo en otros proyectos de investigación.

Análisis estadístico: las características demográficas y clínicas de la población de estudio se resumirán con estadísticos descriptivos y gráficos exploratorios multivariantes como los biplot. Para el objetivo primario se comparará entre los grupos mediante la prueba de χ^2 . Para evaluar la capacidad de predicción del ISTH-BAT score, cuestionario Phillips o test de laboratorio, se calcularán la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cocientes de probabilidad y sus correspondientes intervalos de confianza del 95 %. Se realizará un estudio psicométrico (validez y fiabilidad) de los cuestionarios utilizados. El análisis estadístico se realizará utilizando el paquete estadístico Jamovi Desktop 2.3.26 y R-Project for Statistical 4.2.2.

Limitaciones del estudio, sesgos de datos y mecanismos de compensación: no se anticipan problemas en el reclutamiento de pacientes. El número de pacientes atendidos en el CAUSA, tras consulta de base de datos propio, está en 200 pacientes año. Pretendemos, incluso, aumentar esta cifra con anuncios en la Universidad, y otros centros de educación, redes sociales (a través del IBSAL) y derivación de hospitales secundarios. Aunque la secuenciación y el análisis

bioinformático sea laborioso por la gran cantidad de datos, no se estiman limitaciones en este aspecto teniendo en cuenta las publicaciones y éxitos del grupo en trabajos recientes. Al ser un estudio de cohorte prospectivo no se espera un sesgo de selección ya que el reclutamiento y selección de la población con SMA en el estudio no puede ser influida por la presencia de un THC, ya que éste aún no se ha diagnosticado.

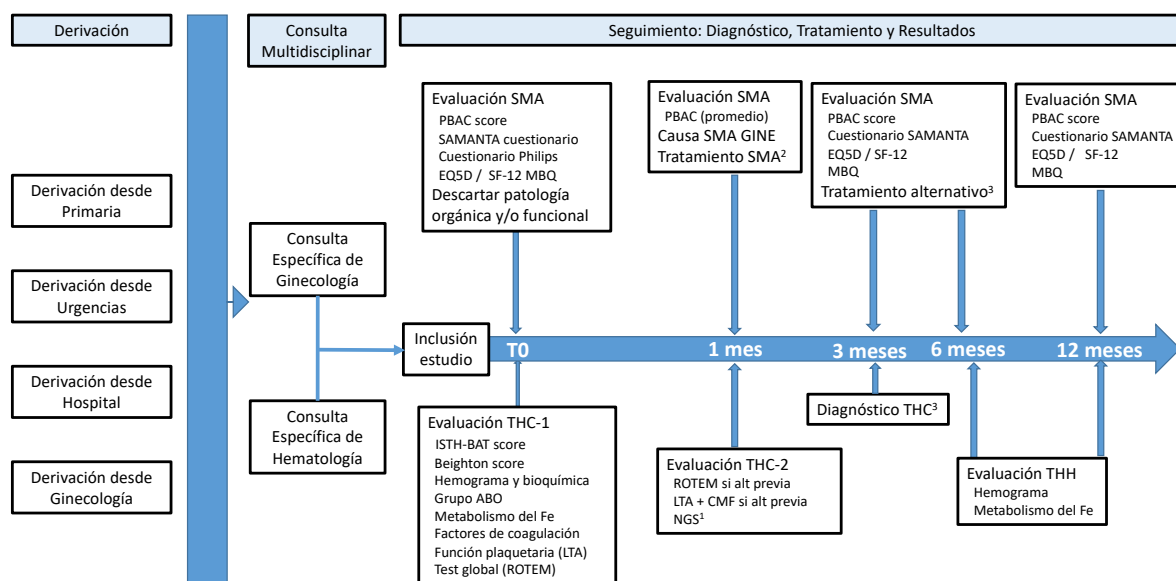
Riesgos de ejecución y plan de contingencia

Los principales **riesgos de ejecución** se encuentran en: 1) captación y pérdida de pacientes; 2) sesgo de aprendizaje de respondedor y de recuerdo defectuoso por ser cuestionarios seriados y retrospectivos. Para ello se han diseñado las **siguientes intervenciones**: 1) se ha generado un grupo de trabajo desde Atención Primaria (AP) para la difusión del estudio y la captación de pacientes desde los centros de Salud provocando una **sensibilización y concienciación** en los equipos de AP. Si no se completase la muestra en el periodo establecido, se alargaría el periodo de reclutamiento. 2) El estudio tiene una duración de un año para cada paciente con 5 visitas espaciadas en el tiempo (Figura 1). Parte del equipo investigador se ocupa de las citaciones y de avisar a las pacientes con antelación. 3) El personal sanitario está formado para instruir y ayudar a las pacientes en los cuestionarios descritos. El personal formado cuenta con habilidad suficiente para detectar maniobras de contestación por aprendizaje y disuadirlas. Para evitar el sesgo del recuerdo defectuoso se han diseñado cortos periodos de tiempo entre visitas. Como 200 pacientes son atendidas en el CAUSA por SMA, en un periodo de reclutamiento de 12 meses y con un 10-15% de pacientes que no cumplan criterios de inclusión o no den el consentimiento, el **tamaño muestral estimado** es de **100 pacientes**. Asumimos que el 20-30% de las serán diagnosticadas con THC dentro del año posterior. Planificamos inscribir y obtener evaluaciones clínicas, de laboratorio y cuestionarios para 100 pacientes, entre 50 y 75 con THC, a fin de obtener estimaciones adecuadas del intervalo de confianza del 95 % para la sensibilidad y la especificidad con errores marginales de, como máximo, ± 10 %. El **plan de gestión de datos** (PGD) constituye una parte fundamental de la presente propuesta, puesto que define el procedimiento a implementar para garantizar que los datos sean “Findable, Accessible, Inter-operable and Re-usable” (**datos “FAIR”**).

Perspectiva de género: la **finalidad de investigación** tiene en cuenta las necesidades y los problemas de la salud menstrual. Son de **especial interés** desde la **perspectiva de género** Pretendemos **ampliar el conocimiento de la salud menstrual** (sus causas, entre ellas los THC, y tratamientos eficaces) y contribuir a la **deconstrucción de estereotipos y de teorías androcéntricas de la fisiología femenina**. Como se indicó en la introducción menos de la mitad de las mujeres que presentan SMA acuden a consulta por iniciativa propia, al asumir su **patrón de sangrado como normal o por ser un tema “tabú”**, sobre todo en adolescentes. Pretendemos dar **información y visibilizar** los datos de alarma de un sangrado menstrual y se consulte al médico. La anemia y la ferropenia asociadas al SMA aumentan los niveles de **cansancio e impacta negativamente en el rendimiento académico, laboral y personal de la mujer**. El SMA provoca además un **aislamiento social** de la misma y cambio en sus hábitos de vida, vestimenta o limitación de las relaciones sexuales que un correcto diagnóstico y tratamiento puede evitar.

El lenguaje empleado a lo largo de todo el proyecto de investigación **no es sexista**.

Figura 1. Estudio prospectivo de SMA en el CAUSA. Esquema de visitas, pruebas y tratamientos durante el seguimiento y diagnóstico de un THC asociado:



1. En caso de sospecha de trastorno hemorrágico congénito (THC): estudio de paneles de NGS (127 genes) +/- exoma
2. Anovulatorios +/- antifibrinolíticos y feroterapia si precisa (Ferritina < 20). Elección de anovulatorios: <25 años: combinados orales/vaginal/transdérmico con E 0,3 mg oral, si elegibilidad adecuada >25 años, E 0,20 mg oral. Si no elegibilidad, desogestrel 75 mg vs drospirenona 4 mg en función de perfil vs DIU.
3. En caso de no respuesta al tratamiento general, tratamiento específico dirigido a su trastorno hemostático

PLAN DE TRABAJO (Etapas de desarrollo y distribución de tareas de todo el equipo investigador, incluyendo los proyectos en los que participe cada uno de sus integrantes Indicar también el lugar de realización del proyecto) (Máximo 2 página)

El proyecto se realizará entre el CAUSA (reclutamiento, estudios clínicos y biológicos y manejo de las pacientes), CIC (NGS) y USAL (estadística). Las tres entidades están integradas en el Instituto de Biomedicina de Salamanca (IBSAL).

Cronograma de trabajo divididos en equipos de trabajos específicos:

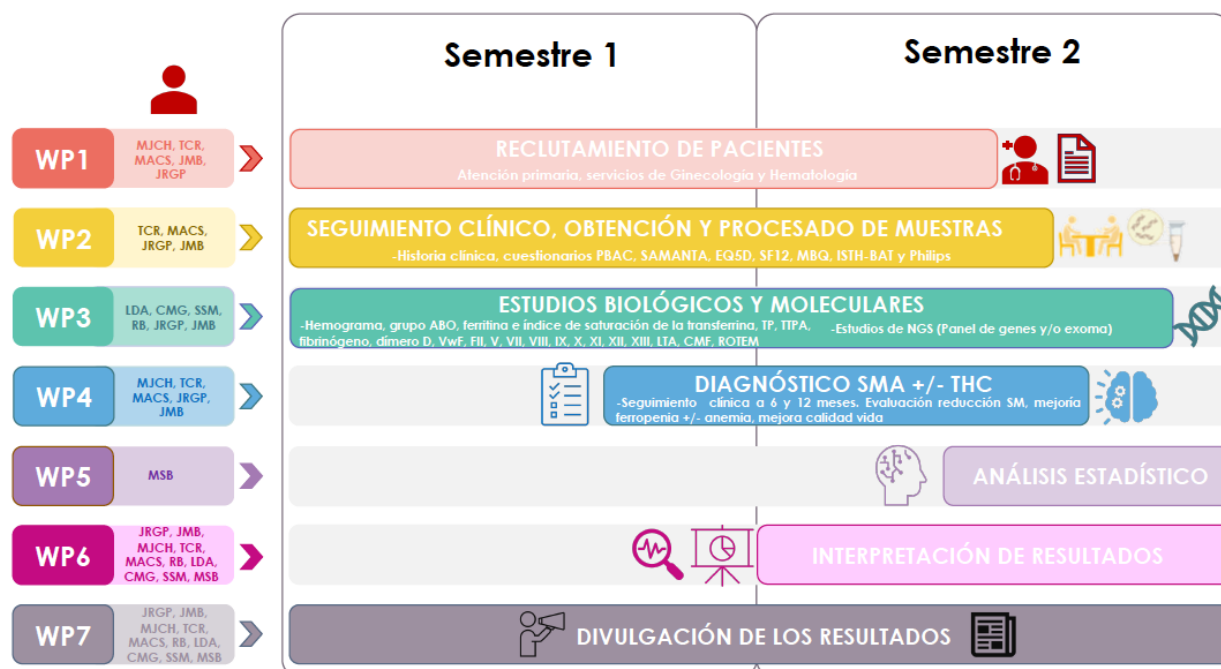
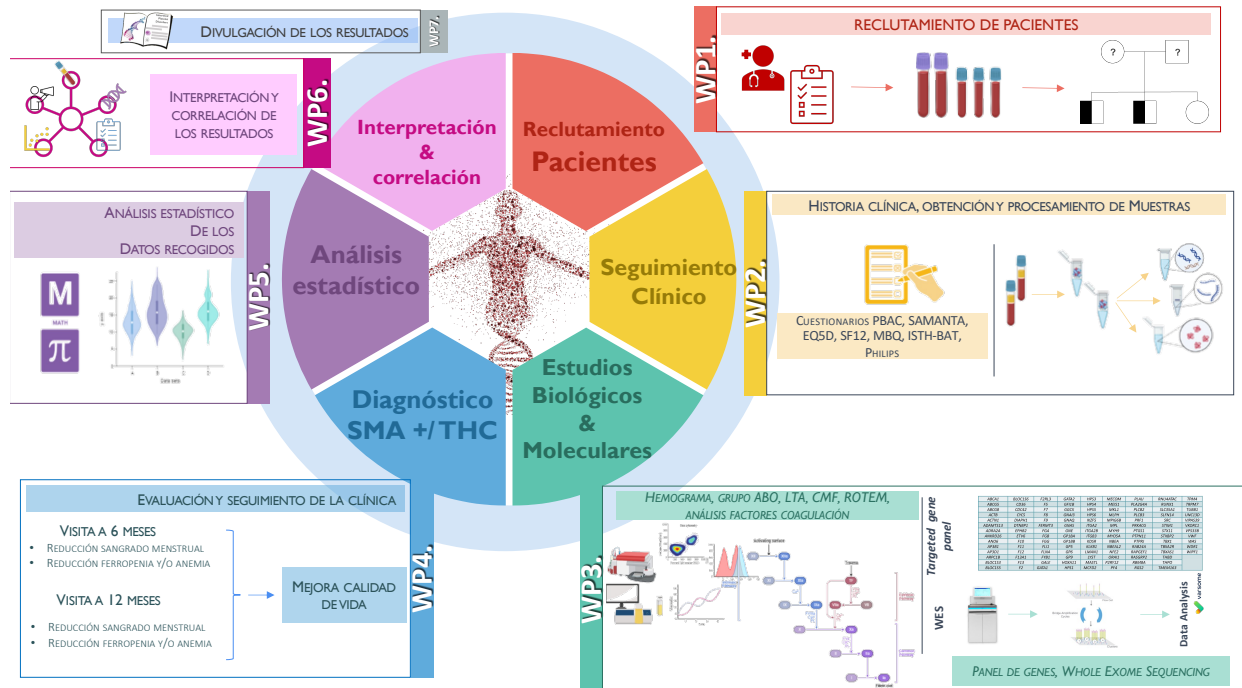


Figura 2: Estudios a realizar según los equipos de trabajo (WP) centrados en las pacientes incluidas en el estudio prospectivo.





EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR (Máximo 1 página)

Línea de investigación estable: nuestro grupo ha sido pionero en la implementación de la tecnología de secuenciación masiva (NGS) en el algoritmo diagnóstico de pacientes con THC, en RBDs, hemofilia A y B y EVW, y TPC [20-22], mejorando su rendimiento diagnóstico. La aplicación de esta tecnología en diferentes modalidades, paneles, CNV y exoma por nuestra unidad, junto con el **abordaje clínico, funcional y molecular de los trastornos hemorrágicos congénitos (THC)** es la línea de investigación estable en la última década, avalado por las publicaciones, proyectos, ponencias y premios (ver CV).

Equipo de **investigación multidisciplinar** con experiencia en la **clínica asistencial, enfermería, laboratorio e investigación**. El IP del proyecto (JMB), es hematólogo especialista en trastornos hemorrágicos congénitos. Ha formado un grupo emergente consolidado. Es coordinador del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC), participa en el Subcomité de Estandarización de Genética de la ISTH (SSC-GinTH) y del proyecto docente Erasmus+ "NEMHESYS". JRGP dirige la unidad de Trombosis y Hemostasia del Servicio de Hematología del CAUSA y es IP del grupo CARD-02 del IBSAL.

El **Servicio de Obstetricia y Ginecología** del CAUSA tiene como **misión** la de **prestar asistencia sanitaria integral a la mujer (personal médico/enfermería)**, en su atención a la *patología Ginecológica, a la atención Obstétrica*, atención en las *áreas de Salud Sexual y Reproductiva*, incluida la violencia de género. La actividad se realiza en coordinación con Atención Primaria y diferentes Servicios asistenciales y Unidades Interdisciplinares. Es Centro de referencia de tratamiento Patología TGI y Prematuridad.

A la labor asistencial, sus profesionales, suman una actividad docente (pre y posgrado), formativa e investigadora. En la sección de investigación básica y traslacional participa RBS, SSM, CMG y LDA responsables de la implementación y gestión de la NGS en el grupo de Genética Molecular en Oncohematología.

Además, este equipo combina la **experiencia investigadora y la práctica clínica asistencial**, lo que supone una garantía para **trasladar los resultados del proyecto** a su práctica diaria. Por último, reseñar que el rendimiento científico y los resultados conseguidos por el grupo en los últimos 10 años avalan la idoneidad de este equipo para abordar este proyecto.

UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA SALUD (ajustarse al espacio disponible)

El proyecto pretende mejorar el diagnóstico de los trastornos hemorrágicos que cursan con SMA, desde la óptica de un abordaje **multidisciplinar y un protocolo riguroso** de test hemostáticos y moleculares, lo que constituye una estrategia novedosa y con repercusión en los tres planos que se contemplan en el marco estratégico de la convocatoria.

Impacto en Salud (clínico, asistencial y/o desarrollo tecnológico): los objetivos están enfocados a una patología común pero infradiagnosticada. Un porcentaje importante de pacientes con SMA no consultan, la causa hemostática del SMA a menudo no se investiga de forma rutinaria y puede conducir a tratamientos inadecuados, incluyendo intervenciones invasivas a edad temprana como la histerectomía. Mejorar el **rendimiento diagnóstico** supone un impacto positivo evidente en Salud ya que supone conocer la enfermedad que padece la paciente, instaurar un **tratamiento eficaz**, asegurar un correcto **consejo genético** y el impacto en su **calidad de vida**.

El abordaje multidisciplinar nos permite incrementar el **conocimiento científico** de estas enfermedades. Las técnicas hemostáticas como la agregometría y los test de hemostasia global podrían incorporarse en el estudio rutinario del SMA y acelerar el proceso diagnóstico. Este proyecto va a suponer un **avance en el capítulo de la innovación**, al contribuir al reto de ir dotando progresivamente a nuestro sistema de salud de las herramientas diagnósticas de uso cotidiano más avanzadas.

Impacto económico: se producirá un **ahorro económico** al optimizar los recursos de pruebas diagnósticas, así como tratamientos específicos que eviten complicaciones, ingresos, urgencias, así como un adecuado consejo genético y manejo adecuado de embarazo y parto.

Impacto social: sinergias entre diferentes profesionales en el ámbito de la salud ya que somos un equipo multidisciplinar (personal médico y enfermera de distintas especialidades, investigadores clínicos y básicos. Vamos a contribuir al **conocimiento real y dar visibilidad** mediante la **difusión científica** (congresos, seminarios, publicaciones) y para el **resto de la población** las **plataformas digitales** accesibles a audiencias no especializadas y redes sociales (Twitter, LinkedIn), así como en las cuentas del grupo de Genética Molecular en Oncohematología en Twitter e Instagram (@usalacitogenetica y USALacitogenética). Se contempla la posible protección y transferencia de los resultados del proyecto.

Transferibilidad del proyecto: el proyecto va a asegurar e incrementar la replicabilidad y transferibilidad de los resultados del proyecto. La aplicación sistemática de los **scores** de puntuación y los test hemostáticos aquí evaluados a la práctica asistencial puede realizarse de manera inmediata y obtenerse un beneficio claro en la atención de pacientes con SMA. Este proyecto generaría **impacto en el SNS**, al incorporar nuevas herramientas diagnósticas en la cartera de servicios.

Todo ello redundará consecutivamente en la **mejora de la salud y de la calidad de vida y tratamiento de las pacientes**, lo cual va a suponer una **reducción en los recursos económicos**.



MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO (ajustarse al espacio disponible) y JUSTIFICACIÓN DETALLADA DE LA AYUDA SOLICITADA (Máximo 2 páginas)

El equipo investigador dispone de todos los medios necesarios para llevar a cabo con éxito el proyecto. La Unidad de Trombosis y Hemostasia ha colaborado en diferentes proyectos con anterioridad tanto en el contexto de convocatorias previas de la Acción Estratégica en Salud, con en otras iniciativas surgidas desde la SETH. Además, dispone de todo el aparataje necesario para llevar a cabo las pruebas diagnósticas y funcionales para el proyecto. El servicio de Ginecología junto con dirección de enfermería de AP dispone de la conexión necesaria para la identificación y manejo integral de todas las pacientes reclutadas o candidatas. El laboratorio 12-CIC está equipado con los medios habituales para la realización de estudios de genética y biología molecular y acceso al servicio de la plataforma NextSeq 500 de Illumina, perteneciente al Servicio de Genómica del IBFG.

Se solicita financiación para la adquisición del material necesario para el procesamiento de las muestras, y parte para test hemostáticos, NGS en distintas modalidades y sus validaciones, para servicios generales de apoyo a la investigación, publicación y difusión de resultados.

- Gastos en material fungible: bienes fungibles, reactivos y material plástico, para realizar el procesamiento de las muestras y la NGS.

a. Reactivos para dosificación de factores, pruebas de función plaquetaria y test globales = 1.100€

b. Bienes y servicios para secuenciación masiva. Reactivos y material para el procesamiento, extracción, purificación y cuantificación de ácidos nucleicos (Qiagen), calidad de ADN, preparación de librerías, sondas de captura, flowcell, cartridges para Miseq/Next Seq y la secuenciación del exoma en MLL, servicios generales de apoyo a la investigación y relacionados (NGS) en Genómica del IBFG, CSIC o CIC o de la plataforma Nucleus y otros servicios externos (Varsome). Total =4.300 €.

- Costes indirectos (10%) del centro de realización del proyecto = 600€.
- Total presupuesto solicitado = 6.000€

