

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD



**“ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y EMBARAZO.
REPORTE DE CASOS HOSPITAL DE LA MUJER”**

**Tesis para obtener el Grado de la:
Especialidad en Ginecología y Obstetricia**

Presenta:

FRANCISCO LIBORIO AGUILAR CHABLÉ

Directores

Dra. May Milena Fierros Adame.

Dr. David Ahumada Alcocer.

Villahermosa, Tabasco.

Enero 2022.



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud



Dirección

Of. No. 0861/DACS/JAEP

10 de diciembre de 2021

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Francisco Liborio Aguilar Chablé

Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Carlos Alberto Bocanegra Zurita, Dra. Rosa María Padilla Chávez, Dra. Gabriela Raquel Delgado Gutiérrez, Dr. Ernesto González Coronado, Dra. Clara Magdalena Martínez Hernández, impresión de la tesis titulada: "**Enfermedad de Von Willebrand y embarazo. Reporte de casos Hospital de la Mujer**", para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia, donde fungen como Directores de Tesis la Dra. May Milena Fierros Adame y el Dr. David Ahumada Alcocer.

Sin otro particular por el momento, aprovecho la oportunidad para saludarle.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López

Directora

- C.c.p.- Dra. May Milena Fierros Adame.- Director de Tesis
- C.c.p.- Dr. David Ahumada Alcocer.- Director de Tesis
- C.c.p.- Dr. Carlos Alberto Bocanegra Zurita.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Rosa María Padilla Chávez.- sinodal
- c.c.p.- Dra. Gabriela Raquel Delgado Gutiérrez.- sinodal
- C.c.p.- Dr. Ernesto González Coronado.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Clara Magdalena Martínez Hernández.- Sinodal



C.c.p.- Archivo
DC'MCML/MCE'XME/mgcc*

Miembro CUMEX desde 2008

Consorcio de
Universidades
Mexicanas

UNA ALMENA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,

C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco

Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 13:00 horas del día 10 del mes de diciembre de 2021 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Enfermedad de Von Willebrand y embarazo. Reporte de casos Hospital de la Mujer"

Presentada por el alumno (a):


Aguilar	Chablé	Francisco Liborio
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)
Con Matricula		
1 8 1 E 5 5 0 0 4		

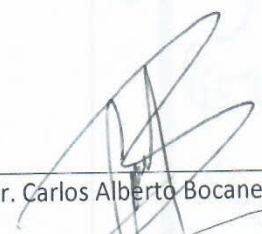
Aspirante al Diploma de:

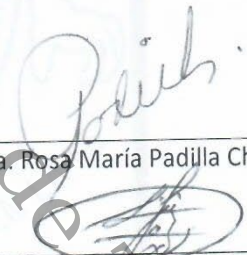
Especialista en Ginecología y Obstetricia

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

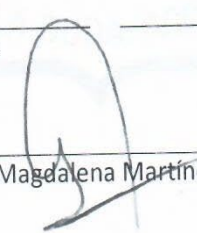

 Dra. May Milena Fierros Adame
 Dr. David Ahumada Alcocer
 Directores de Tesis


 Dr. Carlos Alberto Bocanegra Zurita


 Dra. Rosa María Padilla Chávez


 Dra. Gabriela Raquel Delgado Gutiérrez


 Dr. Ernesto González Coronado


 Dra. Clara Magdalena Martínez Hernández

Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 07 del mes de diciembre del año 2021, el que suscribe, **C. Francisco Liborio Aguilar Chablé**; del programa de la especialidad en Ginecología y Obstetricia, con número de matrícula **181E55004** adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulado: **“Enfermedad de von Willebrand y embarazo. Reporte de casos Hospital de la Mujer”**, bajo la Dirección del nombre de los directores de la tesis, Dra. May Milena Fierros Adame y Dr. David Ahumada Alcocer. Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: dr.franciscoaguilar@gmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Francisco Liborio Aguilar Chablé

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



SECRETARÍA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello

DEDICATORIAS

A Dios:

El presente trabajo investigativo lo dedico principalmente a Dios, por darme la vida, por ser el inspirador y dándome fuerzas para continuar con mis metas trazadas sin desfallecer.

A mis padres:

Javier y Ana quien son clara ejemplo de que no importa el lugar y la situación en la que te encuentres, con trabajo duro y honestidad puedes cumplir tus sueños.

A mis hermanos:

Antonio y Anaí por ser los mejores hermanos, por tenerme paciencia y apoyarme siempre, los amo.

A mis sobrinos:

Angelica, Javier, Ana y Valentina; por ser la alegría de mi vida.

A mi familia:

Al resto de la familia, abuelos, tíos y primos por brindarme su cariño y apoyo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por bendecirnos la vida, por ser la fortaleza en momentos de dificultad y debilidad. A mi familia por estar siempre presentes con palabras de aliento.

Quiero agradecer al gran Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer, por ser mi hogar por cuatro años, por verme reír, disfrutar, aprender, desvelarme y en algunas ocasiones sufrir. A todos mis maestros por dedicar parte de su tiempo en compartir conocimientos, experiencias y destrezas.

Mis amigos Daniel, Jaime, Ramón, Wensly por quererme y apoyarme desde la universidad. A mis amigos adquiridos en la especialidad Viri, Esther, Rubén, Laura, Rodrigo; por que son la mejor parte de la residencia, por la unión y por la hermandad que tenemos, siempre los recordare con mucho cariño.

A la Dra. May Milena Fierros Adame, por ser una gran persona digna de admirar, una guerrera que no importa cuantas luchas tenga que pelar siempre será vencedora.

A la Dra. Clara Magdalena Martínez, por que sin ella no hubiera sido posible este trabajo, es usted una gran persona. A mis directores de tesis la Dra. Fierros y el Dr. Ahumada por aportar valiosa información a este trabajo.

A mi guardia C por los que estuvieron y por los que se quedan, siempre será la mejor y mas respetada.



ÍNDICE

RESUMEN	IV
ABSTRACT	V
GLOSARIO.....	V
ABREVIATURAS	VIII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
3. JUSTIFICACIÓN	5
4. MARCO TEÓRICO.....	7
Historia	7
Epidemiología.....	9
Estructura molecular del factor de von Willebrand (FvW).....	9
Genética.....	12
Fisiopatología	15
Clasificación.....	18
Defectos cuantitativos.....	19
Defectos cualitativos.....	21
Cuadro clínico	24
Diagnóstico.....	25
Enfermedad de von Willebrand y embarazo	28
Tratamiento.....	30
5. OBJETIVOS	33
5.1 General:	33
5.2 Específicos:.....	33
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	34
6.1 Tipo de investigación:	34
6.2 Universo	34
6.3 Casos.....	34
6.4 Unidad de análisis.....	34
6.5 Identificación de variables.....	35



6.6 Criterios de inclusión y exclusión:	37
6.7 Método e instrumento de recolección de datos	38
6.8 Análisis de datos.....	38
6.9 Consideraciones Éticas.....	38
7. RESULTADOS.....	39
Caso clínico 1:.....	39
Caso clínico 2:	41
Caso clínico 3:	43
8. DISCUSIÓN	56
9. CONCLUSIONES	58
10. PERSPECTIVAS	59
11. BIBLIOGRAFÍA.....	60
12. ANEXOS.....	64



RESUMEN

Introducción: La enfermedad de von Willebrand (EvW) se considera el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, con una prevalencia aproximada, 1 de cada 1000 personas. Consiste en una alteración de la coagulación a causa de deficiencias cuantitativas o funcionales de la actividad del factor de von Willebrand (FVW) en el plasma. La mayoría de los casos de la enfermedad de von Willebrand se transmiten como un rasgo autosómico dominante, afectando a ambos sexos por igual, aunque las mujeres presentan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas derivado del ciclo menstrual. El embarazo, el trabajo de parto y el parto representan un gran desafío hemostático en las mujeres portadoras de trastornos hemorrágicos. La deficiencia de ciertos factores procoagulantes se relaciona con pérdida gestacional temprana, desprendimiento de placenta y muerte fetal. Las mujeres con EVW tienen mayor probabilidad de ser diagnosticadas con hipertensión, cardiomiopatía, anemia y trombocitopenia sobre todo durante el momento del parto. Por otro lado, cuentan con más probabilidades de presentar hemorragia obstétrica y hematoma perineal durante el parto. **Objetivo:** Describir las características de los casos de pacientes embarazadas con Enfermedad de von Willebrand en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer en el periodo comprendido de marzo 2018 a marzo 2021. **Material y método:** Se trata de un estudio de serie de casos observacional, descriptivo y longitudinal, realizado en el área de Obstetricia en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer del estado de Tabasco en el periodo comprendido de marzo del 2018 a marzo del 2021. **Resultados:** se encontraron 3 pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de von Willebrand por laboratorios, el tipo 1 fue el más común; dos pacientes fueron primigestas y una secundigesta. En todos los casos, la resolución del embarazo fue por vía cesárea. Las 3 pacientes se les administró Wilate. Los 4 recién nacidos se reportaron sanos y se egresaron con la madre. **Conclusión:** Contar con el diagnóstico temprano y previo a la gestación, nos permite abordar de manera multidisciplinaria a la gestante; evitando hemorragias postparto masivas que comprometan la vida materna y el bienestar familiar.

Palabras Claves: Enfermedad de von Willebrand, Coagulopatía, Hemorragia.



ABSTRACT

Introduction: von Willebrand's disease (VWD) is considered the most common inherited bleeding disorder, with an approximate prevalence of 1 in every 1000 people. It consists of an alteration of coagulation due to quantitative or functional deficiencies in the activity of von Willebrand factor (VWF) in plasma. Most cases of von Willebrand disease are transmitted as an autosomal dominant trait, affecting both sexes equally, although women are at increased risk of bleeding complications derived from the menstrual cycle. Pregnancy, labor, and delivery represent a major hemostatic challenge in women with bleeding disorders. Deficiency of certain procoagulant factors is associated with early pregnancy loss, placental abruption, and fetal death. Women with VWD are more likely to be diagnosed with hypertension, cardiomyopathy, anemia, and thrombocytopenia, especially during the time of delivery. On the other hand, they are more likely to present obstetric hemorrhage and perineal hematoma during delivery. **Objective:** To describe the characteristics of the cases of pregnant patients with von Willebrand disease at the Regional Hospital of High Specialty for Women in the period from March 2018 to March 2021. **Material and method:** This is a case series study observational, descriptive and longitudinal, carried out in the area of Obstetrics at the Regional Hospital of High Specialty for Women in the state of Tabasco in the period from March 2018 to March 2021. **Results:** 3 patients were found with a confirmed diagnosis of disease von Willebrand's by laboratories, type 1 was the most common; two patients were first pregnant and one second. In all cases, the resolution of the pregnancy was by cesarean section. All 3 patients were administered Wilate. The 4 newborns were reported healthy and were discharged with the mother. **Conclusion:** Having an early and pre-pregnancy diagnosis allows us to approach the pregnant woman in a multidisciplinary way; avoiding massive postpartum hemorrhages that compromise maternal life and family well-being.

Keywords: von Willebrand's disease, Coagulopathy, Hemorrhage



GLOSARIO:

Apgar: Es un examen clínico de neonatología, empleado en la recepción pediátrica, donde el médico clínico pediatra o neonatólogo certificado realiza una prueba medida en 5 estándares sobre el recién nacido para obtener una primera valoración simple (macroscópica), y clínica del estado general del neonato después del parto.

Atonía uterina: Se define como la incapacidad del útero de contraerse tras el alumbramiento, lo que conlleva una falta de hemostasia del lecho placentario, con la consiguiente hemorragia excesiva en el postparto inmediato.

Capurro: Es un criterio utilizado para estimar la edad gestacional de un neonato. El test considera el desarrollo de cinco parámetros fisiológicos y diversas puntuaciones que combinadas dan la estimación buscada.

Cesárea: Intervención quirúrgica que se realiza mediante una incisión abdominal y uterina por medio de la cual se extrae el feto y placenta después de las 28 semanas de gestación.

Coagulopatía: Enfermedad que consiste en un trastorno del sistema de la coagulación que funciona deficientemente (hipocoagulabilidades congénitas, como la hemofilia o la enfermedad de Von Willebrand; hipocoagulabilidades adquiridas, como la falta de síntesis de factores de coagulación; presencia de anticoagulantes circulantes; exceso de consumo de factores o hiperdestrucción) o en exceso (trombosis e hipercoagulabilidad).

Cofactor de Ristocetina: Es una técnica cuantitativa para determinar la actividad del factor de von Willebrand.

Cuerpos de Weibel-Palade: Son gránulos de almacenamiento que se encuentran en las células endoteliales. Su función consiste principalmente en almacenar y liberar dos moléculas, el factor von Willebrand y la P-selectina, por lo que participan de forma activa en la hemostasia y la inflamación. Además, contienen interleucina 8, endotelina 1, angiopoetina 2, eoxatina 3, osteoprotegerina y tetraspanina.



Enfermedad de von Willebrand: Es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por un defecto cuantitativo o cualitativo del factor de von Willebrand (FvW). Con base en los datos epidemiológicos se considera el trastorno hemorrágico hereditario descrito con más frecuencia.

Exón: Es la región de un gen que no se separa durante el proceso de splicing (corte y empalme) manteniéndose en el ARN mensajero.

Factor de von Willebrand: Es una glucoproteína de alto peso molecular, es sintetizado por células endoteliales y megacariocitos, almacenado en gránulos alfa y cuerpos de Weibel-Palade. Es responsable de la protección y transporte del FVIII y la agregación plaquetaria en lesión endotelial.

Factor VIII: También llamado factor anti-hemofílico A, es una glucoproteína contenida en el plasma sanguíneo (aprox. 0.1 mg/dl) que actúa como uno de los cofactores de la cascada de la coagulación.

Gen: Es la unidad física y funcional básica de la herencia. Los genes están formados por ADN. Algunos genes actúan como instrucciones para producir moléculas llamadas proteínas. Sin embargo, muchos genes no codifican proteínas.

Glicoproteína: Son moléculas compuestas por una proteína unida a uno o varios glúcidos, simples o compuestos.

Hemofilia A: Es un trastorno hemorrágico hereditario causado por una falta del factor de coagulación sanguínea VIII. Sin suficiente cantidad de este factor, la sangre no se puede coagular apropiadamente para detener el sangrado. Ligado al cromosoma X.

Hemorragia obstétrica: Se define como la pérdida sanguínea mayor o igual a 500ml. Por otro lado, es dividida en menor cuando la pérdida oscila entre los 500 y los 1000ml y mayor cuando es más de 1000ml (pacientes que manifiesten datos clínicos de hipoperfusión tisular con pérdidas entre 500 y 1000ml se clasificarían también como hemorragia mayor), a su vez, ésta se divide en moderada cuando la pérdida sanguínea se encuentra entre 1000 y 2000ml y severa cuando es más de 2000ml.



Hemostasia primaria: Se refiere a los procesos mediante los cuales se lleva a cabo el tapón plaquetario a través de la adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria.

Hemostasia: Es un proceso complejo que permite tanto mantener la sangre en estado fluido en los vasos como detener las hemorragias en caso de una brecha vascular.

Intrón: Es una región del ADN que debe ser eliminada del transcrito primario de ARN; a diferencia de los exones que son regiones que codifican para una determinada proteína. Los intrones son comunes en todos los tipos de ARN eucariotas, especialmente en los ARN mensajeros (ARNm).

Mutación missense: Se produce cuando el cambio de un solo par de bases da lugar a la sustitución de un aminoácido en la proteína resultante. Esta sustitución de un aminoácido puede no tener ningún efecto, o puede dar lugar a una proteína no funcional.

Mutación nonsense: Es la sustitución de un solo par de bases que da lugar a la aparición de un codón de terminación donde previamente había un codón que codificaba para un aminoácido. La presencia de este codón de terminación prematura genera una proteína más corta y probablemente no funcional.

Plasminógeno: Es una proenzima sintetizada en el hígado que circula en el plasma en concentraciones de 1-5 $\mu\text{mol/L}$.

Trombocitopenia: Es cualquier trastorno en el cual hay una cantidad anormalmente baja de plaquetas, que son partes de la sangre que ayudan a coagularla.



ABREVIATURAS

DDAVP	Desmopresina
DM	Diabetes Mellitus
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
EvW	Enfermedad de von Willebrand
FIX	Factor IX
FVIII	Factor VIII
FvW	Factor de von Willebrand
Fvw: Ag	Antígeno de factor de von Willebrand
FvW: CB	Unión del factor de von Willebrand al colágeno
FvW:FVIII B	Unión del factor de von Willebrand al factor VIII
FvW:Rco	Cofactor de Ristocetina
FvWpp	Propolipéptido de factor de von Willebrand
GP1b-IX	Complejo glucoproteicos de membrana
HAS	Hipertensión arterial sistémica
HMWM	Multímero de alto peso molecular
HPP	Hemorragia postparto
HRAEM	Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer
IL-8	Interleucina 8
IVSA	Inicio de vida sexual
Kb	Kilobyte
NPS	Número de parejas sexuales
PA-t	Plasminógeno activador tisular
RIPA	Agregación plaquetaria inducida por Ristocetina
SDG	Semanas de gestación
TP	Tiempo de protrombina
TTPA	Tiempo de tromboplastina activada



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Willebrand (EvW) se considera el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, con una prevalencia aproximada, 1 de cada 1000 personas; afectando cerca del 0.1 al 1% de la población en general. Consiste en una alteración de la coagulación a causa de deficiencias cuantitativas o funcionales de la actividad del factor de von Willebrand (FvW) en el plasma (Sharma & Flood, 2017).

El factor de von Willebrand (FvW) es una proteína multimérica, la cual desempeña funciones importantes en el proceso de hemostasia; se sintetiza en las células endoteliales y megacariocitos promoviendo la adhesión de las plaquetas al subendotelio y la agregación de estas. Por otra parte, es responsable de la protección y transporte del factor VIII (FVIII) en la circulación evitando su degradación proteolítica (Huddleston y cols.,2018).

La mayoría de los casos de la enfermedad de von Willebrand se transmiten como un rasgo autosómico dominante, afectando a ambos sexos por igual, aunque las mujeres presentan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas derivado del ciclo menstrual, además se considera que las mujeres embarazadas tendrían mayor riesgo de presentar hemorragia posparto (Woods et al.,2016).

El embarazo se asocia con cambios en la hemostasia, como aumento en concentración de factores de coagulación, disminución en concentración de anticoagulantes y la actividad fibrinolítica. Dichos cambios mantienen la función placentaria durante el embarazo, pero pueden predisponer a trombosis y complicaciones vasculares de la placenta. En un embarazo normal, FvW y FVIII aumentan a partir del segundo trimestre, presentando su pico más alto al término del embarazo, posteriormente se produce un retorno abrupto a su nivel basal durante el puerperio (Schonstedt & Varas, 2007).

El embarazo, el trabajo de parto y el parto representan un gran desafío hemostático en las mujeres portadoras de trastornos hemorrágicos. La deficiencia de ciertos factores procoagulantes se relaciona con pérdida gestacional temprana, desprendimiento de placenta y muerte fetal. Las mujeres con EVW tienen mayor probabilidad de ser diagnosticadas con



hipertensión, cardiomiopatía, anemia y trombocitopenia sobre todo durante el momento del parto. Por otro lado, cuentan con más probabilidades de presentar hematoma perineal durante el parto (Hug & Kadir, 2011).

La evidencia considera que la desmopresina es el tratamiento ideal para el tipo 1 y en la mayoría del tipo 2, mientras que el FVIII y reemplazos de FvW son el tratamiento de elección en el tipo 3. El embarazo, parto y eventos posparto constituyen un desafío en el manejo de mujeres con esta enfermedad, por lo que se requiere dar atención con un enfoque multidisciplinario (Reynen & James, 2016).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que no se presenta distinción de sexo en las personas afectadas por la EvW, las mujeres enfrentan más desafíos hemostáticos específicos durante la menstruación y el parto; el sangrado excesivo después del parto, llamado hemorragia posparto (HPP) es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna a nivel mundial (Govorov, y otros, 2016). En nuestro país corresponde a la segunda causa de muertes maternas (IMSS, 2017).

El embarazo es un estado de hipercoagulación con aumento de los factores de FvW, F VIII y mínimos aumentos en del F IX; sin embargo, en pacientes con trastornos hemorrágicos no aumentan de la misma manera que en pacientes sanas. Por lo que el riesgo de HPP es de 1.5 en comparación con mujeres sin coagulopatías (Mchin & Ragni, 2020).

El tipo 1 de EvW es el que se presenta con mayor frecuencia, hasta en el 87% de las personas con esta patología, tratándose del tipo más leve de la enfermedad; por lo que su diagnóstico puede pasar desapercibido en muchas de las ocasiones, hasta presentar eventos mayores que comprometen la coagulación. Una prueba rutinaria de sangre no es suficiente para diagnosticar o descartar una EvW, sino que se requiere la realización de más de una prueba de laboratorio. Habría que medir el tiempo de sangrado, el nivel y la actividad del FvW y los multímeros de FvW, además del factor VIII y la función plaquetaria (Martín-Rico & Partida-Márquez, 2018).

El diagnóstico de laboratorio y el tratamiento de estos pacientes es de alto costo; implicando gastos elevados que impactan el bolsillo del paciente y del estado.

La atención obstétrica en el estado de Tabasco se ha incrementado en los últimos años, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer, se recibe el mayor número de pacientes al ser un hospital de tercer nivel de concentración, imponiéndose como el principal nosocomio obstétrico a nivel sureste del país, se atienden anualmente 13 mil nacimientos. Por lo que es de entenderse que complicaciones como HPP, incluyendo coagulopatías como la enfermedad de von Willebrand, se presentan con frecuencia debido a la alta demanda de los servicios.



Por lo anteriormente expresado, se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuáles son las características de las pacientes embarazadas con Enfermedad de von Willebrand en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer en una serie de casos?

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



3. JUSTIFICACIÓN

Las diferentes etiologías de hemorragia afectan la calidad de vida de los individuos que la padecen (Elmaoğulları, 2018). La enfermedad de von Willebrand (EvW) fue descrita por primera vez en 1926 (Echahdi, Hasbaoui, Khorassani, & Agadr, 2017), y desde entonces se considera el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, con una prevalencia de aproximada, 1 de cada 1000 personas; afectando cerca del 0.1 al 1% de la población en general (Sharma & Flood, 2017); de transmisión autosómica recesiva con distribución mundial y sin distinción de sexo; aunque las mujeres tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas debido a su ciclo menstrual y parto (Sharma & Haberichter, 2019). Las manifestaciones clínicas pueden presentarse a cualquier edad, se estima que la prevalencia de personas sintomáticas es alrededor de 1:10,000 (Agarwala, Millar, & Campbell, 2020). En México hasta la actualidad no contamos con estadísticas que nos proporcionen información, sin embargo, se cree que la incidencia y prevalencia de EvW es similar a la del resto del mundo (IMSS, 2017).

Las alteraciones en la EvW pueden ser de características cuantitativas o cualitativas. Dentro de la clasificación de esta patología encontramos 3 tipos, de los cuales el tipo 1 y 3 corresponden a deficiencia cuantitativa y el tipo 2 a alteraciones en el funcionamiento del factor de von Willebrand (Doruolo, et al., 2017). Se estima que en México la distribución de los tipos es similar a la reportada en la literatura, con 87% para el tipo 1; 7% para el tipo 2, todos correspondientes al subtipo 2 A, y 3% para el tipo 3. Siendo el tipo 1 la presentación más leve de la enfermedad (IMSS, 2017).

Las hemorragias mucocutáneas son las manifestaciones clínicas más comunes; epistaxis, menorragias y gingivorragias. Sin embargo, existen síntomas más graves, pero menos frecuentes, como hemartrosis y hematomas (Castaman & James, 2019).

Durante la gestación el estado de procoagulación sufre un aumento en los factores de coagulación como un estado de defensa, con pico máximo en el segundo y tercer trimestre, con descensos acelerado a los 7 días posteriores al parto (Agarwala, Millar, & Campbell, 2020). Ante la disminución leve a moderada del factor de von Willebrand que ocurre en el tipo 1, se



puede ver compensada con los cambios fisiológicos de embarazo, sin embargo, con alto riesgo de hemorragia en el puerperio. En los tipos 2 y 3 las pacientes obstétricas, presentan alto riesgo de sangrado transvaginal y abortos; ante la cantidad casi nula del FvW o su funcionamiento alterado (Martín-Rico & Partida-Márquez, 2018).

La hipermenorrea y el sangrado excesivo durante el parto son las principales preocupaciones para las mujeres en edad fértil en pacientes con EvW. Las mujeres con trastornos de coagulación hereditarios, tienen mayor riesgo de hemorragia obstétrica en comparación con las pacientes sanas (Majluf, Anguiano, & Calzada, 2019). La hemorragia obstétrica continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad materna a nivel mundial siendo mayor en países en vías de desarrollo. Ocurre en el 5% de todos los nacimientos y ocasiona 140,000 muertes al año, que equivalen a una muerte cada 4 minutos (IMSS, 2017). En el 2019 se reportaron 690 muertes maternas a nivel nacional ocupando el 20.4% la hemorragia obstétrica, es la segunda causa de muerte materna en México, presentando en Tabasco un total de 11 muertes atendidas en institución y 6 muertes sin atención, siendo un total de 17 muertes al año (Moreno, 2021).

Es de suma importancia reconocer que el pronóstico y la evolución de las personas con EvW dependerán del correcto diagnóstico para proporcionar tratamiento adecuado, disminuyendo la incidencia de hemorragia postparto, la mortalidad y los gastos intrahospitalarios que se presentan en las posibles complicaciones; en nuestra región (IMSS, 2017).



4. MARCO TEÓRICO

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por un defecto cuantitativo o cualitativo del factor de von Willebrand (FvW). Con base en los datos epidemiológicos se considera el trastorno hemorrágico hereditario descrito con más frecuencia (Martínez-Murillo, 2018). Afecta hasta el 1 % de la población y comprende un espectro de subtipos heterogéneos (Tovar et al., 2020).

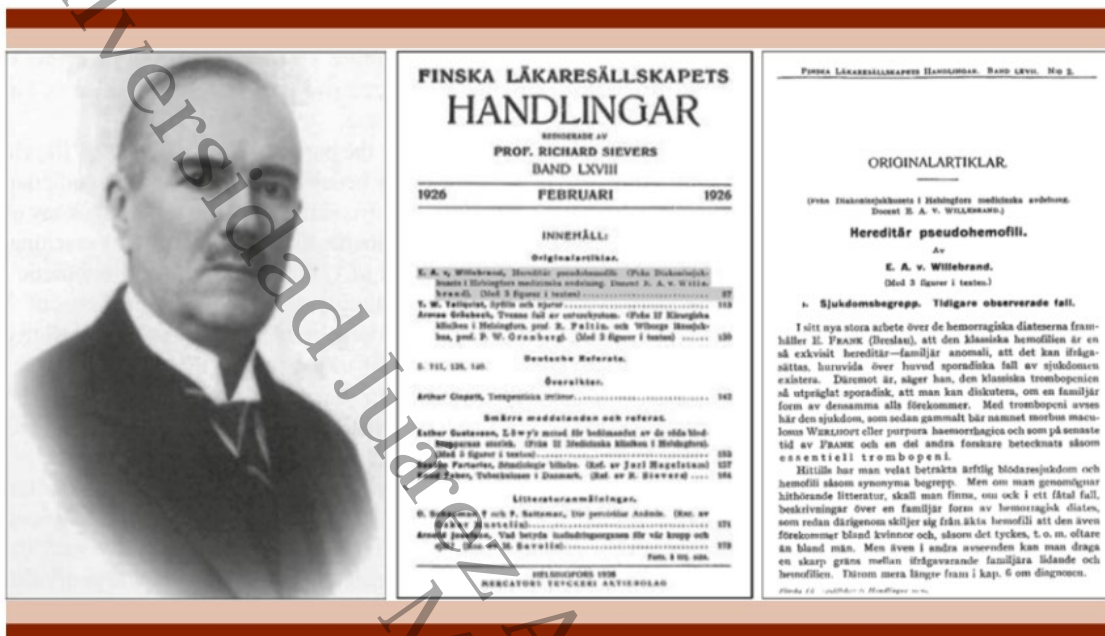
Historia

Esta enfermedad fue descrita en 1926 por Erick A von Willebrand (véase figura 1) médico finlandés que describió el primer caso en una paciente de nombre Hjördis de cinco años y nacida en Föglö, en las islas Aland, en el golfo de Botnia, en Finlandia; su historia clínica se caracterizaba por epistaxis, gingivorragias y pequeños hematomas. Erick investigó los antecedentes heredofamiliares y determinó que un gran número de familiares tenían trastornos similares (11 tenían síntomas similares y 3 habían fallecido por hemorragia gastrointestinal) (Lilicrap & James, 2009).

En su publicación describió una familia de 58 individuos emparentados por cuatro generaciones y de ambas ramas con antecedente de hemorragias mococutáneas; a este trastorno le denominó “pseudohemofilia”, hizo hincapié en diferencias importantes con esta enfermedad, dado que estaban afectados hombres y mujeres y el defecto hemorrágico dañaba principalmente el sistema de la hemostasia primaria. En la familia de Hjördis varios hermanos tenían manifestaciones similares, lamentablemente Hjördis falleció en su cuarto periodo menstrual (Martinez, 2018).



Figura 1. Erick von Willebrand y su trabajo original.



Adaptado de Erick A von Willebrand y su publicación original de la enfermedad. Martínez-Murillo. 2018. Rev Hematol Mex, 19(2),61-72 (Martínez, 2018).

Durante los años cincuenta se descubrió una relación con la disminución de la actividad del FVIII, que lograba ser corregida con plasma de pacientes sanos. Durante la década de los sesenta, el noruego Christian Borchgrevink vislumbró los primeros indicios del rol del FVW en la agregación plaquetaria, información confirmada en 1970 por Margaret Howard y Barry Firkin a través de sus estudios con Ristocetina, un antibiótico que induce el proceso de agregación en individuos sanos y hemofílicos, pero no en pacientes con EVW (Tovar et al., 2020).

En 1971, dos grupos de investigadores lograron un importante avance al demostrar, por primera vez, mediante el uso de pruebas inmunológicas, que el FVIII y el factor von Willebrand (FVW) eran proteínas distintas. Este descubrimiento también fue acompañado por una nueva estrategia de laboratorio para evaluar la función plaquetaria en este padecimiento (Lilicrap & James, 2009).



Finalmente, hacia 1985 el gen del FVW es aislado y en 1989 se determina su estructura, gracias a lo cual se confirma que la EVW y la hemofilia A son entidades distintas codificadas por genes independientes (Tovar et al., 2020).

Epidemiología

La enfermedad de Von Willebrand (EvW) es el trastorno hemorrágico hereditario más común, con una prevalencia estimada que oscila entre 0,3 y 1,3%; tiene una distribución mundial, sin predominio de raza ni sexo (Simionescu et al., 2017). Sin embargo, muchos sujetos son asintomáticos a pesar de tener bajas concentraciones del factor de von Willebrand. Esto parece depender del valor de corte para definir a los pacientes con diagnóstico de enfermedad de von Willebrand, que se considera actualmente < 30 UI (Martinez, 2018).

Los casos sintomáticos se estiman en 100 por millón de habitantes. Se estiman 620.000 casos sintomáticos en el mundo, de los cuales aproximadamente el 80 % habita en países en vía de desarrollo (Tovar et al., 2020). El 5 a 20% de las mujeres son diagnosticadas por antecedentes de menorragia. El tipo más frecuente es el 1 con 70% de los casos, tipo 2 con 20 a 25% y sólo 5% son tipo 3 (Martinez, 2018).

En México se desconoce la prevalencia de este padecimiento; se encontró en población mexicana que la distribución de los tipos de EvW es similar a la reportada en la literatura mundial con 87 % para el tipo 1, 3% para tipo 3, y 7% para tipo 2, todos correspondientes al tipo 2-A (IMSS, 2017).

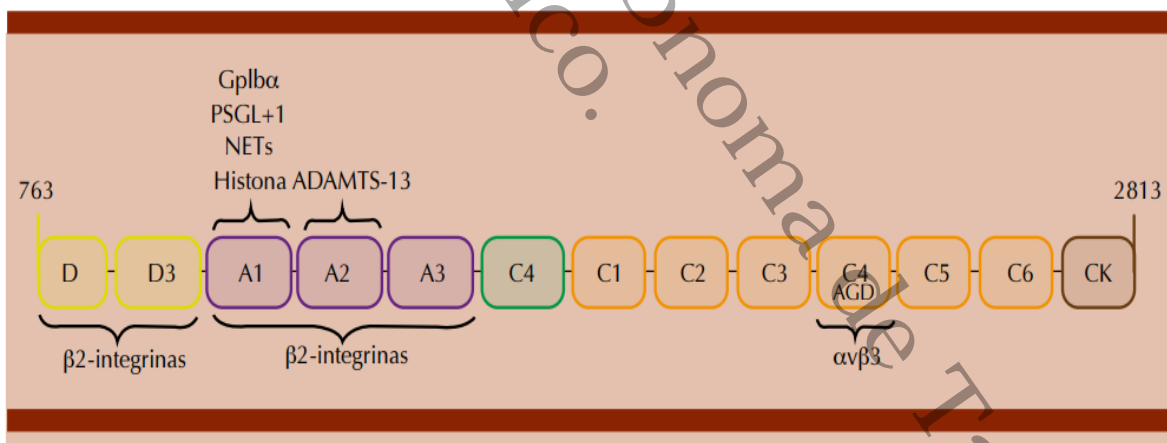
Estructura molecular del factor de von Willebrand (FvW)

El factor de von Willebrand (FvW) es una glucoproteína de alto peso molecular, es sintetizado por células endoteliales y megacariocitos, almacenado en gránulos alfa y cuerpos de Weibel-Palade (Randi et al., 2018). Se calcula que el 75-85% del VWF que circula libre en el plasma deriva del endotelio, en tanto que el 15-25% restante se encuentra almacenado en las plaquetas circulantes que se originan a partir del megacariocito (Hernandez , Zavala, Quintana, & Reyes, 2015).

Durante la síntesis del VWF se forma la proteína llamada pre-pro-VWF; es un producto inicial de 300-350 KDa (~2813 aa), que contiene un péptido señal de 22 aa, un propéptido de 741 aa y una proteína madura de 2050 aa. La estructura de la proteína del VWF está formada por varios dominios repetidos en el orden D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3- C1-C2-CK (véase figura 2) (Martínez, 2018).

Los dominios D1, D2, D' y D3 participan en la regulación del proceso de formación de multímeros, y las regiones D' y D3 también median la unión con el FVIII. Tanto el dominio A1 como el A3 poseen propiedades de unión al colágeno. Los sitios donde el VWF se une a las plaquetas son: en el dominio A1 al receptor plaquetario Gp Ib/IX (GpIb/IX), y en el dominio C2 al receptor Gp IIb/IIIa (GpIIb/IIIa). De tal forma que cada monómero de FvW posee dominios que permiten a la proteína unirse a ligandos de las plaquetas (GpIb/IX y GpIIb/IIIa), en el subendotelio (colágeno) y en el torrente sanguíneo (FVIII) (Randi , Smith, & Castaman, 2018).

Figura 2. Molécula del FvW.



Adaptado de Molécula del factor de von Willebrand. Martínez-Murillo. 2018. Rev Hematol Mex, 19(2),61-72 (Martínez, 2018)

Hay 2 vías involucradas en la secreción del FvW. La vía constitutiva se relaciona con la síntesis del FvW plasmático de origen endotelial que se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade (véase figura 3). Y la vía regulada, que involucra la liberación del FvW

totalmente multimerizado, almacenado en los gránulos alfa, en megacariocitos y plaquetas (véase figura 4) (Tovar et al., 2020).

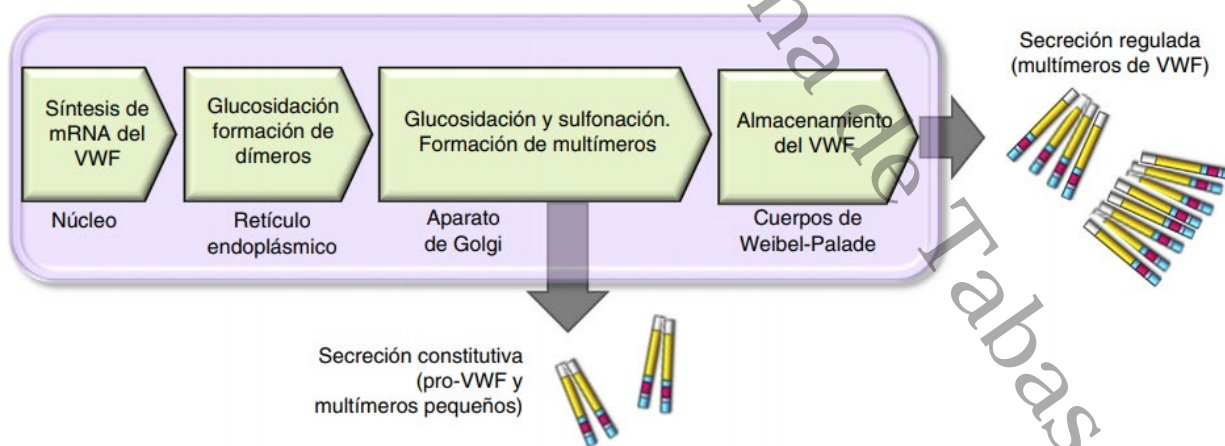
Los productos que liberan al FvW son: trombina, calcio, fibrina, plasminógeno activador tisular (PA-t), plasmina, adrenalina, bradicinina, interleucina 1, vasopresina y su análogo sintético, la desaminoD-arginina-vasopresina (DDAVP) o desmopresina. Estos agonistas bajo ciertas circunstancias incrementan las concentraciones plasmáticas del FvW y favorecen su actividad biológica (Randi , Smith, & Castaman, 2018).

Figura 3. Cuerpos de Weibel-Palade.



Adaptado de Weibel-Palade bodies of endothelial cells. James, P & Ryzd, N. (2018). Hematology, 2051–2063.

Figura 4. Factor de von Willebrand en células endoteliales.



Adaptado de esquema del procesamiento y secreción del factor de von Willebrand en células endoteliales. Hernández et al. (2015). Cirugía y Cirujanos, 83(3), 255–264.



El FvW funciona como el acarreador esencial del FVIII permitiendo la estabilidad de este factor en la circulación. El FVIII circula en plasma con el FvW para evitar que el factor VIII, que es lábil, se destruya, por tanto, el FvW es la molécula que protege al FVIII de la destrucción de algunas enzimas en plasma y es el factor que le da estabilidad al factor VIII. La unión del factor VIII con el FvW es no covalente y recibe el nombre de complejo FVIII:C/FvW, que es un complejo estable (Bury et al, 2019).

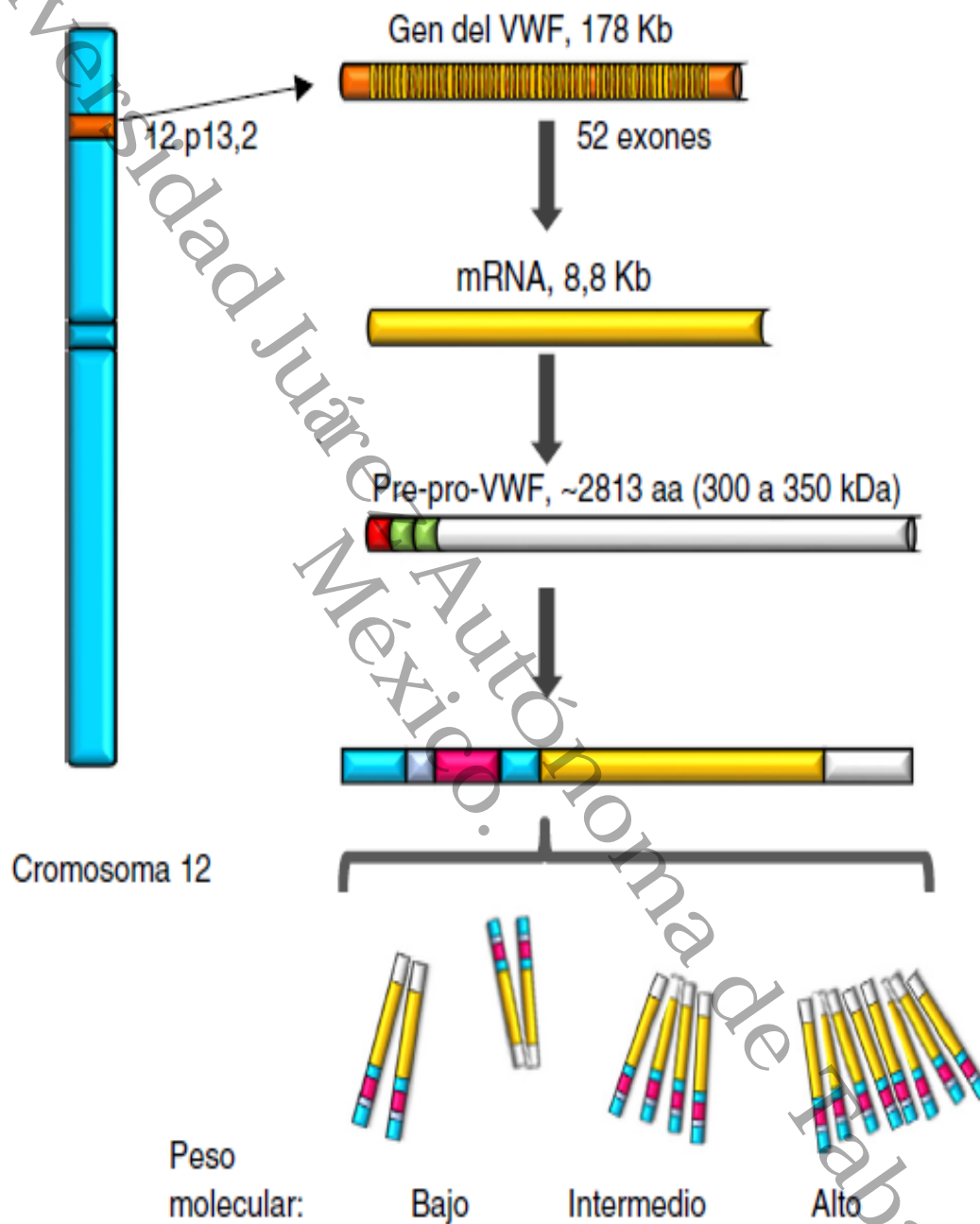
En la hemostasia primaria, el FvW está directamente implicado en los mecanismos de formación del trombo plaquetario, al favorecer los mecanismos de adhesión y agregación plaquetaria, esto lo efectúa mediante la interacción con complejos glucoproteicos. La plaqueta tiene dos complejos glucoproteicos que interactúan con dominios específicos del FvW (Hernández , Zavala, Quintana, & Reyes, 2015).

Éste se une a la GPIIb-IX y establece el contacto inicial entre las plaquetas y la superficie subendotelial (colágena), es decir, favorece los mecanismos de adhesión plaquetaria, esto ocasiona la activación primaria de la plaqueta. La activación plaquetaria ocasiona la liberación de productos almacenados en los gránulos alfa y cuerpos densos, incluyendo FvW plaquetario y el cambio conformacional de la GPIIb-IIIa. El FvW se une a la GPIIb-IIIa y participa en los mecanismos de interacción plaqueta-plaqueta, mediante el mecanismo de agregación plaquetaria, donde participa el fibrinógeno y iones de calcio (Martinez, 2018).

Genética

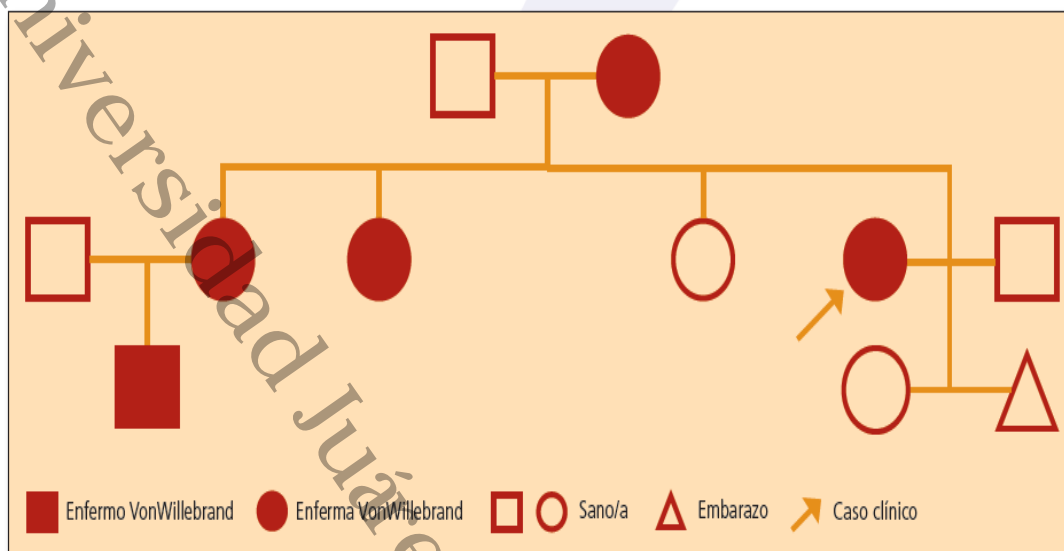
El modo de herencia es autosómica e irregular: dominante (tipo 1, 2A, 2B y 2M) y recesiva (tipo 3 y 2N) (véase figura 5) (Woods et al.,2016). El gen para el FvW se localiza en el brazo corto del cromosoma 12, en la región 13.2. Contiene 178 kilobases (Kb) y 52 exones. Codifica para ARNm de 8,8 Kb de longitud, su proteína constituye una glucoproteína plasmática de entre 500 y 2000 KDa, posee 2813 aminoácidos, de los cuales 22 equivalen a un péptido señal, 741 a un propolipéptido (dominios D1 y D2) y 2050 a la subunidad del FvW con propiedades adhesivas necesarias para cumplir su función hemostática (véase figura 6) (Hernández , Zavala, Quintana, & Reyes, 2015).

Figura 5. Representación del gen del factor de von Willebrand.



Adaptado de Representación del gen, el transcrito y la proteína del factor de von Willebrand. Hernández et al. (2015). Cirugía y Cirujanos, 83(3), 255–264.

Figura 6. Herencia autosómica dominante de la EvW



Adaptado de Genograma de la gestante. Herencia autosómica dominante, ligada al cromosoma 12. Martín-Rico & Partida Márquez. (2018). *Matronas Prof.*; 19(3): e48-e52

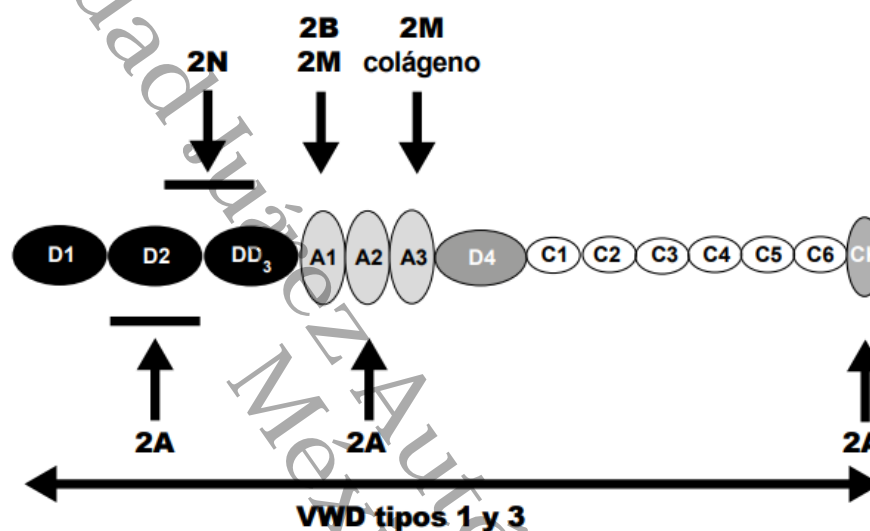
La secuenciación de los 52 exones del gen FvW identificó uno no reportado c.8155p6T>A se trata de una sustitución. Se confirmó que esta anomalía de la enfermedad, se presenta en los individuos de tipo 3 siendo homocigotos para la variante, y aquellos con síntomas leves tener un genotipo heterocigoto. El efecto de esta variante fue aclarado por análisis de ARN, que reveló que el exón 50 se empalma al ARNm (Bury et al., 2019)

El exón 50 se encuentra dentro del dominio CK, que comprende los últimos 150 aminoácidos de la proteína FvW madura. Estos son esenciales para la dimerización de las subunidades del FvW, que ocurre dentro del retículo endoplasmático y es un precursor vital para la formación de multímeros en el aparato de Golgi. La prevención de la dimerización del FvW da como resultado una pérdida significativa de la función hemostática del FvW y un rápido aclaramiento del mismo en la circulación (Harrington, Kyle, Cutler, & Madan, 2018).

Se han descrito 140 polimorfismos de inserción y deleción ubicados en su región promotora, regiones intrónicas y exones. Se han observado diferentes tipos de mutación para esta patología, como lo son errores transcripcionales o en la remoción de intrones,

mutaciones nonsense, missense, deleciones e inserciones (Véase figura 7) (Tovar et al., 2020).

Figura 7. Mutaciones responsables de las variantes de EvW.



Adaptado de localización más frecuente de las mutaciones responsables de las distintas variantes de la EvW (Woods et al., 2016). Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, 50(2),273-289.

Fisiopatología

La enfermedad de von Willebrand es caracterizada por tendencia a sangrados abundantes y prolongados, por defectos cualitativos o cuantitativos del FvW (Delbrück & Miesbach, 2019), último mencionado desempeña un papel fundamental en la localización e inicio de la respuesta hemostática primaria y secundario (Tovar et al., 2020).

Después de una lesión endotelial, existe aumento en la concentración local del FvW, por su unión a componentes de la matriz subendotelial, como el colágeno. Esta interacción facilita la unión del FvW al receptor del complejo Ib-IX-V de glicoproteína plaquetaria (GPIb-IX-V); adicionalmente, el estrés por cizallamiento produce un cambio en la forma del FvW, facilitando su unión a la glicoproteína Ib plaquetaria (GPIb) (Xu et al.,2019). Ello permite



la adherencia de las plaquetas circulantes al sitio lesionado, al promover su agregación y favorecer la formación del tapón plaquetario (Tovar et al., 2020). La ausencia del FVW o una estructura anormal dificulta el proceso de reclutamiento plaquetario y determina una hemostasia primaria subóptima (James & Rydz, 2018).

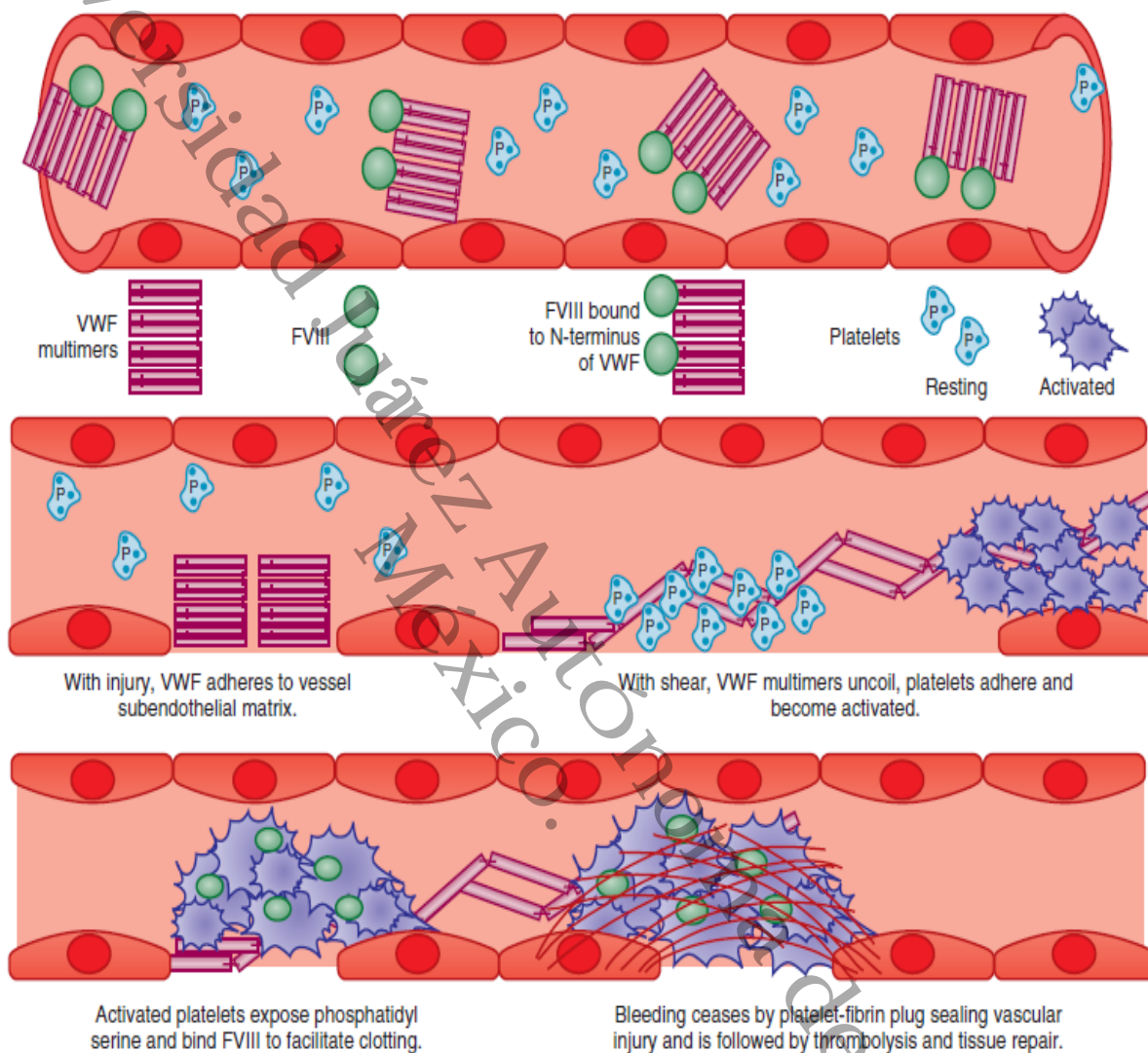
El FVW es responsable de la protección y transporte del FVIII, pues asegura su contacto con los fosfolípidos de superficie de plaquetas activadas y endotelio lesionado. En este sentido, la ausencia del FVW implica una disminución en la vida media del FVIII, lo que genera alteraciones en la hemostasia secundaria (Bury et al., 2019).

El FVW es el transportador plasmático del factor VIII. Luego de una lesión endotelial, el FVW se une a la matriz subendotelial, y gracias a fuerzas de cizallamiento, sufre un cambio conformacional que permite la adherencia plaquetaria mediante el receptor glicoproteico GPIb. Las plaquetas son activadas e inician el proceso de agregación, alterando sus fosfolípidos de superficie y facilitando la unión del factor VIII. Este último en su interacción con el factor Xa favorece la cascada de coagulación y formación final del coágulo de fibrina (Tovar et al., 2020).

En resumen, las tres funciones del FvW son:

- A) Mediar la adhesión de las plaquetas a los sitios de daño vascular al unirse al receptor plaquetario GpIb/IX, y al colágeno en el subendotelio vascular.
- B) Facilitar la agregación plaquetaria por medio de su unión al receptor plaquetario GpIb/IIIa
- C) Unirse al FVIII y protegerlo de la degradación proteolítica provocada por la proteína C activada en el torrente sanguíneo (véase figura 8) (Hernández , Zavala, Quintana, & Reyes, 2015).

Figura 8. Hemostasia y trombosis



El VWF es la proteína transportadora del FVIII (arriba). Después de la lesión endotelial, el VWF se adhiere al subendotelio expuesto, donde se desenrolla por las fuerzas de cizallamiento, exponiendo así los sitios de unión de GPIIb que interactúan con las plaquetas (centro). Las plaquetas unidas se activan y el complejo GPIIb-IIIa se expone sobre la superficie de las plaquetas. La interacción del fibrinógeno y el FvW con GPIIb-IIIa luego se consolida el evento adhesivo plaquetario e inicia la agregación plaquetaria (abajo). FVIII, factor VIII; GP, glicoproteína; VWF, factor von Willebrand. (Usado con permiso de Robert Montgomery) (Bury et al., 2019).



Existen factores modificadores de los valores del FvW; el grupo sanguíneo es uno de los más conocidos y estudiados, también influyen la edad, así como factores raciales y hormonales o polimorfismos en el gen VWF. Los sujetos del grupo sanguíneo O tienen niveles de VWF que son en promedio del 25% menor que aquellos con otros tipos de sangre; el nivel medio de FvW en sujetos del grupo sanguíneo O es 74,8 UI / dL en comparación con 105,9 UI / dL, 116,9 UI / dL y 123,3 UI / dL en los grupos sanguíneos A, B y AB (Woods et al., 2016).

Estos pacientes carecen de glicosiltransferasa funcional que agrega N-acetilgalactosamina y D-galactosa al antígeno H. La glicosilación alterada del FvW en sujetos con tipo sanguíneo O conduce a una disminución de la concentración plasmática. Niveles de FvW como resultado de un aumento de la proteólisis y mayor aclaramiento; en mujeres afroamericanas se han descrito niveles más elevados. En el embarazo, el VWF y el FVIII aumentan durante todo el período gestacional y el puerperio inmediato, alcanzando 2-3 veces los valores basales, volviendo a los valores pre embarazo en pocas semanas (Bury et al, 2019).

Clasificación

La identificación de varios subtipos de la enfermedad de von Willebrand ha contribuido a su complejidad, además de las variaciones en la herencia, manifestaciones clínicas y resultados de las pruebas de hemostasia, asimismo, el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand en gran medida depende del subtipo de la enfermedad. En 1994 se publicó un nuevo sistema de clasificación de la enfermedad de von Willebrand. Está basada principalmente en el fenotipo de la proteína del FvW que está presente en el plasma y plaquetas del paciente (Martinez, 2018).

Según las directrices de la Federación Mundial de Hemofilia, existen 3 tipos de enfermedad de von Willebrand: 1, 2A, 2B, 2M, 2N, y 3 (véase figura 9). Se ha descrito un tipo de enfermedad de von Willebrand adquirido desencadenado por enfermedades crónicas, sin embargo, éste es muy poco frecuente. El tipo 1 y 3 de la enfermedad se describen como defectos cuantitativos del factor a nivel plasmático; siendo el tipo 3 el más grave de ambos (Permudy , Gutierrez , Espinoza, Barrios , & Bonilla , 2020).



Figura 9. Clasificación de enfermedad de von Willebrand.

Categoría	Subtipo	Déficit
Tipo 1		Cuantitativo Déficit parcial de FvW
Tipo 2	2A	Funcional Disminución de la adhesión plaquetaria dependiente del FvW con déficit de multímeros de FvW de alto peso molecular
	2B	Mayor afinidad por el receptor GPIIb plaquetario
	2M	Disminución de la adhesión plaquetaria dependiente del FvW sin déficit de multímeros de FvW de alto peso molecular
	2N	Daño de la unión al factor VIII
Tipo 3		Cuantitativo Ausencia de FvW

Tomada de: Chi y Kadir (2012)⁸.

Adaptado de clasificación y características de la enfermedad de von Willebrand. Martín-Rico & Partida Márquez. (2018). *Matronas Prof.*; 19(3): e48-e52

Defectos cuantitativos

La EvW Tipo 1, una deficiencia cuantitativa de FvW, la más frecuente (un 80% de todos los casos de EvW) (Makhamreh et al.,2021), y es el trastorno hemorrágico más común en el embarazo. El VWF es funcionalmente normal sin una anomalía específica en los sitios de unión del ligando o una disminución significativa en los multímeros de HMW (Prior, Sims, Seligman, Jackson, & Chau, 2020).

Los ensayos funcionales de FvW, como FvW: RCo, disminuyen en proporción a la disminución de la concentración de FvW: Ag, y la proporción de actividad funcional en comparación con VWF: Ag es normal (es decir, la proporción de VWF: RCo / VWF: Ag es > 0,6) (James & Rydz,2018). El patrón multimérico es normal; la concentración en plasma es variable (10-40 UI/dL), con valores normales o disminuidos de VWF en plaquetas. Hay



disminución de la síntesis del VWF y descenso secundario del FVIII (véase tabla 1) (Woods et al., 2016).

Se han identificado mutaciones puntuales, con mayor frecuencia mutaciones sin sentido, en aproximadamente el 65% de las personas con EvW tipo 1 y ocurren en todo el gen FvW. La mutación genética notificada con más frecuencia es una mutación sin sentido que da como resultado la sustitución de tirosina por cisteína en el codón 1584 (Y1584C), que se encuentra en el 10% al 20% de los pacientes con EvW tipo 1 (James & Rydz, 2018).

Tipo 1C. Representa el 10-15% de los VWD1. También conocida como la variante de Vicenza. Se caracteriza por aumento de la depuración del VWF (vida media: < 3 h). La disminución del FvW (15-30 UI/dL) se acompaña de aumento del FvW_{pp}/FvW:Ag. Responde a la infusión de DDAVP, pero los niveles de FvW declinan rápidamente (Woods et al., 2016).

Tipo 3: Es el menos frecuente (1/106, según los grupos étnicos) y con síntomas clínicos más severos, VWF: RCo y VWF: Ag no detectables y FVIII:C muy bajo (<10 UI/dL). (Woods, y otros, 2016). Las mutaciones asociadas con EvW tipo 3 se encuentran en toda la región de codificación del FvW, incluido el propéptido. Grandes deleciones, predominantemente resultando en mutaciones de desplazamiento de marco que afectan a uno o más exones, contribuyen hasta aproximadamente el 12% del espectro de mutaciones de la EvW tipo 3. Debido a que hay poco o ningún FvW circulante, los pacientes con estas mutaciones pueden desarrollar aloanticuerpos contra el FvW infundido (James & Rydz, 2018).

La EvW tipo 2 representa el 20- 25% de todos los casos. Se caracteriza por un defecto en la estructura del FvW, provocando una actividad menor a la normal, pero con un recuento normal de FvW. En la EvW tipo 2 se diferencian varios subtipos, aunque el más común es el 2A, en el que el defecto en el FvW ocasiona que las plaquetas no se unan bien (Martín-Rico & Partida-Márquez, 2018).



Tabla 1. Diferencias en las pruebas de laboratorio entre variantes cuantitativas.

Laboratorio	Tipo 1 severo	Tipo 1	Probable tipo 1	Tipo 1C	Tipo 3	Valor normal
TS	Prolongada	Prolongada	Prolongada	Prolongada	Muy prolongada o cohibida	≤4,5 min
RP	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	150-400x10 ⁹ /L
TTPA	Prolongado	Prolongado	Normal o prolongado	Prolongado	Muy prolongado	Según reactivo usado
FVIII:C UI/dL	10-15	15-30	30-49	15-30	< 5	50-150
VWF:Ag UI/dL	10-15	15-30	30-49	15-30	< 5	50-150
VWF:RCo UI/dL	10-15	15-30	30-49	10-15	< 5	50-150
RCo/Ag	Normal	Normal	Normal	Normal	No aplicable	>0,6
Composición multimérica	Normal	Normal	Normal	Aumento de bandas satélites ULMWM: Vicenza	Ausente	Todos los multímeros
Respuesta a la desmopresina	Respuesta insuficiente	Responde	Responde	Respuesta variable, con sobrevida acortada	No responde	
VWF intraplaquetario	Disminuido	Normal, disminuido, discordante	Variable	Normal	Ausente	0,1-0,4 U/10 ⁹ pq
RIPA	Disminuida o ausente	Disminuida	Variable	Muy disminuida	Ausente	Positiva a >0,8 mg/mL
VWFpp/Ag	Normal	Normal	Normal	Aumentado	No aplicable	0,9-2,14

Adaptado de diferencias en las pruebas de laboratorio entre variantes cuantitativas. (Woods et al. 2016). Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, 50(2),273-289.

Defectos cualitativos

Tipo 2. Corresponde al 15-20% de los pacientes. Con concentraciones de VWF: Ag y de FVIII:C normales (>50 UI/dL). Se caracteriza por un defecto cualitativo de la actividad del VWF y se clasifica además en variantes que afectan las interacciones VWF-plaquetas (2A, 2B y 2M) y que afectan la unión del VWF al FVIII (véase tabla 2) (James & Rydz, 2018).

La EvW tipo 2A es la variante de tipo 2 más común y representa aproximadamente el 10% de todos los casos de EvW. Caracterizada por mutaciones en su mayoría localizadas en el dominio A2 (≈73%), que alteran la dimerización o multimerización del FvW (Woods et al., 2016).



Generalmente se hereda como un rasgo dominante y se caracteriza por una falta de multímeros HMW y / o de peso molecular intermedio (IMW), que son el más hemostáticamente activo. Esto resulta en una desproporcionada baja actividad funcional en comparación con el nivel de antígeno (es decir, VWF: RCo a VWF: relación de Ag de $<0,6$). El nivel de FVIII puede ser bajo o normal (James & Rydz, 2018).

FvW tipo 2B es el resultado de mutaciones de ganancia de función dentro del sitio de unión de GPIIb α en VWF. Las mutaciones sin sentido se localizan en el exón 28, en o cerca del dominio A1 (Woods et al., 2016).

Esto da como resultado una unión espontánea de FvW a plaquetas sin la necesidad de una interacción FvW-colágeno. Las interacciones FvW-plaquetas agotan selectivamente el HMW multímeros aumentando la proteólisis de ADAMTS13. El aumento de la unión del FvW mutante a las plaquetas también desencadena la formación de agregados de plaquetas, que se eliminan de la circulación resultando en trombocitopenia. Megacariocitopoyesis alterada caracterizada por plaquetas gigantes con ultraestructura anormal contribuye a la trombocitopenia (James & Rydz, 2018).

Los mecanismos fisiopatológicos son dos:

- Agregación plaquetaria, seguida de remoción, llevando a trombocitopenia y pérdida de HMW.
- Bloqueo de la GPIIb α y pérdida de la capacidad de adhesión al subendotelio (Woods et al., 2016).

El perfil de laboratorio revela una disminución de VWF: RCo a VWF: Ag relación y ausencia de multímeros HMW, pero en contraste con 2^a, la agregación plaquetaria inducida por Ristocetina (RIPA) revela una mayor sensibilidad a dosis bajas de Ristocetina. (James & Rydz, 2018). Factores fisiológicos como (edad sexo, grupo sanguíneo), ejercicio o situaciones de estrés (embarazo, infecciones, cirugías) pueden agravar la trombocitopenia y el cuadro clínico (Woods et al., 2016).



EVW Tipo 2M (la M se refiere a multímero) se caracteriza por una pérdida de mutación de función dentro del sitio de unión de FvW GpIb α . El análisis de laboratorio muestra una relación reducida de FvW: Rco a FvW: Ag, pero un patrón de multímero normal. Varias mutaciones sin sentido son informadas en el exón 28, y hay informes de casos de mutaciones en exones 27, 30-31 y 52 (James & Rydz, 2018).

El **subtipo 2CB** (mutaciones en el dominio A3) con deficiencia FvW:CB, pero con VWF:Ag, VWF:Rco y composición multimérica normales, se incluye en el EvW2M. Estos casos estarían sub diagnosticados, dado que no siempre se incluye el FvW:CB en el panel de evaluación (Woods et al., 2016).

EvW tipo 2N (con la N refiriéndose a Normandía, donde fue el primer caso notificado) se ha descrito como una forma autosómica de hemofilia A y es una consideración importante en el diferencial diagnóstico de individuos de ambos sexos que presentan niveles bajos de FVIII (James & Rydz, 2018). Hay alteración en la capacidad del VWF de unir FVIII, por mutaciones en los dominios D'-D3. Se refleja en disminución muy marcada del FVIII:C, por disminución de su vida media, con VWF: Ag, VWF: Rco y patrón multimérico normales (Woods et al., 2016).

La afinidad del FvW por el FVIII se reduce debido a mutaciones en el sitio de unión de ambos o cambios conformacionales que perjudican la interacción FvW-FVIII. El rasgo característico de laboratorio es una disminución desproporcionada en el nivel de FVIII en relación con el nivel FvW (que puede ser bajo o normal) con una reducción resultante en la relación FVIII / VWF: Ag (James & Rydz, 2018).



Tabla 2. Diferencias en las pruebas de laboratorio entre variantes cualitativas.

Laboratorio	Tipo 2A	Tipo 2M	Subtipo 2CB	Tipo 2B T	Tipo 2NV	Valor normal
TS	Prolongada	Prolongada	Prolongada	Prolongada	Normal	≤4,5 min
RP	Normal	Normal	Normal	Disminuida	Normal	150-400x10 ⁹ /L
TTPA	Normal o prolongado	Normal o prolongado	Normal	Normal o prolongado	Prolongado	Según reactivo usado
FVIII:C UI/dL	Normal o disminuido	Normal o disminuido	Normal	Normal o disminuido	Disminuido	50-150
FVIII:C/Ag	Normal	Normal	Normal	Normal	<0,7	>0,7
VWF:Ag UI/dL	Normal o disminuido	Normal o disminuido	Normal	Normal o disminuido	Normal	50-150
VWF:RCo UI/dL	Muy disminuido o ausente	Muy disminuido o ausente	Normal	Disminuido o ausente	Normal	50-150
RCo/Ag	<0,6	<0,6	Normal	≤0,6	Normal	>0,6
VWF:CB UI/dL (colágeno tipo I)	Muy disminuido o ausente	Normal	Muy disminuido o ausente	Disminuido o ausente	Normal	60-130
C1B/Ag	<0,6	Normal	<0,6	<0,6	Normal	<0,6
Composición multimérica	Ausencia de HMWM e IMWM	Normal	Normal	Disminución o ausencia de HMWM	Normal	Todos los multímeros
Respuesta a la desmopresina	TS, VWF:RCo y VWF:CB no corrigen	VWF:RCo no corrige	VWF:C1B no corrige	Induce plaquetopenia. No se aconseja	FVIII:C no responde	
RIPA	Disminuida o ausente	Disminuida o ausente	Normal	Positiva a baja concentración (≤0,7 mg/mL)	Normal	Positiva a ≥0,8 mg/mL
VWFpp/Ag	Normal o aumentado	Normal	Normal	Normal o aumentado	Normal	0,9-2,14

Adaptado de diferencias en las pruebas de laboratorio entre variantes cualitativas. Woods et al. (2016). Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, 50(2),273-289.

Cuadro clínico

Dado que el defecto subyacente en VWF varía en todo el espectro de la EvW, la presentación clínica de los pacientes puede variar sustancialmente. Si bien algunos pacientes pueden estar sintomáticos, el 80% de los pacientes con EvW presentan hemorragias activas y recurrentes (James , Eikenboom, & Federici, 2016). Hemorragia mucocutánea menor, como epistaxis y sangrado gingival o experimentar una facilidad de hematomas con traumatismos menores, en el postquirúrgico (Reynen & James, 2016).

En los casos más graves de la enfermedad se presentan hemorragias en los músculos y las articulaciones, algunas veces no provocadas necesariamente por una lesión, son raras y puede



estar asociado con tipos de EvW tipo 2 o 3. Las mujeres pueden presentar con mayor frecuencia, secundaria a sangrado ginecológico. La presentación más común es menorragia o sangrado menstrual abundante. La prevalencia de EvW en mujeres que padecen menorragia se ha estimado entre 5 y 24%. La EvW puede presentar más comúnmente como menorragia en mujeres blancas que aquellas con otros orígenes étnicos (Martín-Rico & Partida-Márquez, 2018).

Diagnóstico

La valoración de los antecedentes personales o familiares de sangrado es el primer paso para indicar pruebas diagnósticas por laboratorio, corresponde al médico realizar un interrogatorio exhaustivo sobre la edad de inicio, frecuencia, sitios de sangrado, requerimiento transfusional por mencionar algunas características que permitan reconocer un trastorno hemorrágico en el paciente (véase figura 10). Algunos cuestionarios y sistemas de puntuación han sido establecidos, como el ISTH-BAT (International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool) aprobado por la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (Swystun et al., 2016).

Dentro del diagnóstico por laboratorio se mencionan como pruebas de evaluación inicial, el recuento de plaquetas, tiempo de sangrado las cuales evalúan la hemostasia primaria; tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y el tiempo de trombina (TP) que evalúan la hemostasia secundaria. Si bien, solo sirven para alertar sobre un posible defecto en caso de dar valores alterados, siempre es conveniente incluirlos a fin de evidenciarlos (Hayward et al., 2012).

Las pruebas básicas o de primer nivel incluyen la medición de concentración plasmática del antígeno de FvW (FvW:Ag) y de su capacidad de unión del FvW a plaquetas, la cual se evalúa mediante el ensayo de actividad del cofactor de Ristocetina (FvW:RCo) así como de la medición de la actividad coagulante del factor VIII (FVIII:C) (Favaloro, 2017).



Los ensayos complementarios o de segundo nivel se requieren para identificar y clasificar los diferentes tipos y subtipos de EvW, lo cual resulta fundamental para establecer un manejo terapéutico. En estos se incluyen análisis de multímeros del factor de von Willebrand, prueba de agregación plaquetaria inducida por Ristocetina (RIPA); ensayo de unión del factor de von Willebrand al colágeno (FvW:CB), la unión factor von Willebrand a factor VIII (FvW:VIII B) y el propéptido del factor de von Willebrand (FvWpp). El análisis de multímeros del FvW permite evidenciar alteraciones del patrón multimérico, es decir la ausencia o disminución de las formas multiméricas de diferente peso molecular; su importancia radica en distinguir el subtipo 2M de los subtipos 2A y 2B, así como diagnosticar algunas variantes, en especial del tipo 2 (Kordich et al., 2013).

La prueba de agregación plaquetaria inducida por Ristocetina (RIPA) permite evidenciar aquellos individuos con EvW tipo 2B que muestran agregación a concentraciones de Ristocetina por debajo de la concentración umbral; la agregación depende del FvW plasmático y de la GPIIb/IIIa de las plaquetas. La prueba denominada FvW:CB evalúa la capacidad de la molécula de FvW de unirse al colágeno principalmente a través del sitio de unión en el dominio A3. La unión de FvW-F VIII (FvW:VIII B) evalúa la habilidad del FvW de unirse al factor VIII normal para diferenciar EvW 2N de hemofilia A. Finalmente, el propéptido FvW (FvWpp) se cuantifica por técnicas de ELISA, es de utilidad en la identificación de variantes del FvW que presentan alteración de la relación FvWpp/FvW:Ag basal, con valores aumentados (Kordich et al., 2013).

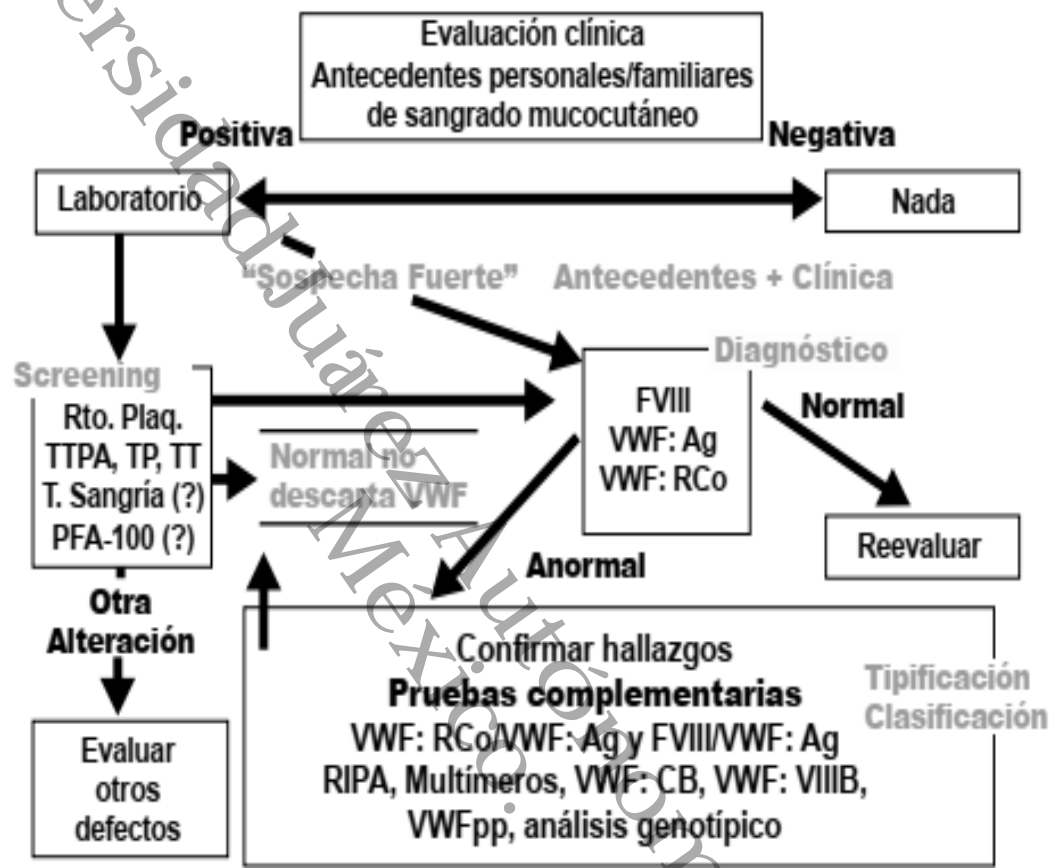
Los resultados de actividad de VWF deben ser analizados junto con los niveles de VWF: Ag y FVIII:C para una mejor interpretación diagnóstica. En individuos normales, la relación FVIII/FvW (FVIII/FvW: Ag; FVIII/ FvW: RCo o FVIII/ FvW: CB) es igual a 1. Lo mismo ocurre para FvW: RCo/FvW: Ag y FvW: CB/FvW: Ag, donde valores $<0,6$ sugieren la presencia de FvW disfuncional, sin embargo, la variabilidad del FvW: RCo afecta su utilidad. Un cociente FVIII/FvW: Ag $<0,6$ sugiere VWD2N o hemofilia (Castaman et al., 2010).



En México, de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de EvW se recomienda realizar biometría hemática completa con recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, TP, TTPa en toda persona sospechosa de EvW. No se considera necesario realizar el tiempo de hemorragia ni el PFA 100, tampoco es necesario realizar agregometría plaquetaria con Ristocetina como prueba de escrutinio, excepto en personas con sospecha de EvW tipo 2 (IMSS, 2017).

El TTPa normal no excluye el diagnóstico de EvW, si esta prolongado considerar los tipos 2N y 3. Por otra parte, se recomienda a toda persona con alta sospecha de EvW medir FvW:Ag, FvW:CoR y FVIII:C. En los individuos del grupo sanguíneo O, para realizar el diagnóstico de EvW, será necesario utilizar rangos de referencia de los niveles de FvW relacionados al grupo sanguíneo, se recomienda sospechar EvW en pacientes que cursa con hemorragias mucocutáneas y actividad del FvW:CoR <30 UI/dl. Se recomienda no realizar estudios diagnósticos de EvW cuando la persona no tiene ni historia familiar ni personal de hemorragias, aun cuando los niveles de FvW estén moderadamente bajos >30 UI/dl (véase figura 10) (IMSS, 2017).

Figura 10. Estrategia diagnóstica para estudiar pacientes con sintomatología hemorrágica.



Adaptado de: Estrategia diagnóstica para estudiar pacientes con sintomatología hemorrágica. Woods et al. (2016). Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, 50(2),273-289.

Enfermedad de von Willebrand y embarazo

El embarazo se asocia con cambios en la hemostasia, como aumento en concentración de factores de coagulación, disminución en concentración de anticoagulantes y la actividad fibrinolítica. Dichos cambios mantienen la función placentaria durante el embarazo, pero pueden predisponer a trombosis y complicaciones vasculares de la placenta. En un embarazo normal, FvW y FVIII aumentan a partir del segundo trimestre, presentando su pico más alto al



término del embarazo, posteriormente se produce un retorno abrupto a su nivel basal durante el puerperio (Chavira et al.,2021).

Estos factores también presentan el mismo comportamiento en pacientes con enfermedad von Willebrand. Esta respuesta hemostática depende del tipo y la severidad de la enfermedad, pudiendo el tipo 1 alcanzar niveles normales, lo que podría dificultar su diagnóstico durante el embarazo. El fenotipo 2 presenta un aumento menos preciso de los factores de coagulación; y en relación al tercer tipo, su incremento durante el embarazo es francamente improbable (Schonstedt & Varas, 2007).

Debido a que el factor Von Willebrand es un reactante de fase aguda, la síntesis de la proteína se incrementa durante el embarazo hasta llegar a concentraciones de $>3,0$ U/mL al término del embarazo en una mujer sana. Además, aunque las concentraciones en pacientes con la enfermedad no se incrementan tanto como en mujeres normales, en la enfermedad tipo 1 las concentraciones de la proteína a menudo se incrementarán hasta ubicarse dentro del rango normal (Delbrück & Miesbach, 2019).

Los niveles séricos del factor Von Willebrand se depletan rápidamente en el posparto inmediato, razón por la que la enfermedad de Von Willebrand predispone un riesgo potencial de hemorragias de la paciente en puerperio. Es el descenso postparto de las hormonas, principalmente de estradiol, lo que explica la reducción de los niveles del FvW en este período (Espitia-De la Hoz, 2010).

La incidencia de hemorragia posparto en estas pacientes es del 18.5% en el caso de tipo 1, de un 20% en la de tipo 2 y se desconoce la incidencia en la de tipo 3, probablemente debido a que es la forma menos común; por otro lado, los sangrados intermenstruales puberales son producidos hasta en el 20% de los casos como manifestación inicial de la coagulopatía, y causa del 11% al 20% de las hemorragias uterinas anormales y el 65% de las hematológicas (ACOG,2013).



El embarazo, el trabajo de parto y el parto representan un gran desafío hemostático en las mujeres portadoras de trastornos hemorrágicos. La deficiencia de ciertos factores procoagulantes se relaciona con pérdida gestacional temprana, desprendimiento de placenta y muerte fetal. Las mujeres con EVW tienen mayor probabilidad de ser diagnosticadas con hipertensión, cardiomiopatía, anemia y trombocitopenia sobre todo durante el momento del parto. Por otro lado, cuentan con más probabilidades de experimentar un hematoma perineal durante el parto (Huq & Kadir, 2011).

Tratamiento

Las anomalías en la hemostasia primaria (adhesión y agregación plaquetaria) y los defectos de la hemostasia secundaria son los defectos que se buscan corregir con el tratamiento de la EvW. Existen dos tratamientos de elección, la desmopresina y la terapia transfusional con productos sanguíneos. Además de tratamientos coadyuvantes como los inhibidores de fibrinólisis, preparaciones de estrógenos-progestágenos orales y las fibrinas adhesivas (Gill et al., 2015).

La desmopresina (DDAVP), análogo sintético de la vasopresina que incrementa la liberación por parte de las células endoteliales de FvW, incrementando las concentraciones del factor VIII y FvW de los cuerpos de Weibel-Palade en las células endoteliales, libera también el factor de plasminógeno tisular (t-PA) e interleucina (IL-8). Se administra a dosis de 0.3 mg/kg de peso en 20-30 ml de solución en infusión continua durante 30 minutos por vía intravenosa. La administración subcutánea e intranasal se recomiendan para tratamiento profiláctico y en casa (Pacheco et al., 2010).

Se recomienda conocer los valores basales de las concentraciones de factor VII y FvW: RiCo, posteriormente se administra la desmopresina y de 30-60 minutos después se determinan nuevamente los valores para conocer las concentraciones máximas de los factores y a las 4 horas para conocer su vida media (Federici et al., 2006).



La desmopresina se considera segura durante el embarazo, aunque se dispone de pruebas limitadas que apoyan su seguridad durante la lactancia. Si el estado de la mujer no responde al tratamiento con desmopresina, se utiliza crioprecipitado y concentrados de factor VIII de von Willebrand. Con la administración de crioprecipitado, existe un pequeño riesgo de transmisión de infecciones víricas o sanguíneas; debe utilizarse durante el embarazo sólo en caso de emergencia (Kujovich,2005).

En aquellos pacientes en los que esta contraindicada la administración de desmopresina, la opción son productos manufacturados del plasma que contengan suficiente cantidad de FvW. Los principales compuestos FvW/FVIII administrados son el Wilate, Wilfactin, Haemate-p, Alphanate y Fandhi. En casos de hemorragia severa se prefieren agentes con mayor cantidad de FVIII seguido de mantenimiento con compuestos con alta cantidad de FvW (preparados recombinantes de FvW) (Windyga et al.,2011).

La Guía de Práctica Clínica recomienda utilizar desmopresina en personas con EvW tipo 1, sin embargo, en el tipo 1-C es necesario usarla con precaución. También puede utilizarse en los tipos 2, excepto 2B, donde esta contraindicada y en el tipo 3 donde se considera sin utilidad. Se contraindica su uso en menores de 2 años, usarla con cautela en pacientes con hipertensión arterial o enfermedad isquémica previa (IMSS,2017).

Para el caso de mujeres embarazadas se recomienda en EvW tipo 1,2A y 2 M, los niveles plasmáticos de FvW:Ag, FvW:CoR y FVIII se medirán, cuando menos en una ocasión, en el último trimestre o en la semana 34 de gestación, con esto valorar si alcanzaron niveles adecuados. En la mujer con EvW tipo 1, si el nivel de FvW:CoR es $>$ de 50 UI/dl en las semanas 34 a 36 de embarazo, el parto se puede manejar sin ningún tipo de tratamiento (Majluf et al.,2020).

En cualquier tipo de EvW durante el parto o la cesárea se recomienda mantener niveles de FvW:CoR $>$ de 50 UI/dl y la cuenta de plaquetas $>$ de 50 mil. Se recomienda que, durante el parto, si los niveles de FVIII:C y/o FvW están $<$ de 30 UI/dl, utilizar DDAVP después de pinzar el cordón umbilical y mantener su uso por 3 a 4 días si es necesario. Esta indicación



también se puede aplicar cuando los niveles de estos factores estén entre 30 y 50 UI/dl. También durante este periodo se puede utilizar antifibrinolítico (IMSS,2017).

Los partos y cesáreas en el tipo 3, se recomienda que siempre sean tratadas con concentrados de FVIII/FvW. Mantener niveles pico recomendados del FVIII:C y FvW:CoR cuando menos en 50 UI/dl. Para disminuir riesgo de hemorragia en el neonato, es indispensable evitar partos traumáticos como el uso de fórceps, ventosas o rotación. Se recomienda evitar el uso de DDAVP en embarazadas con EvW y preeclampsia. En caso de que sangren serán tratadas con concentrado de FVIII/FvW y antifibrinolíticos por vía intravenosa, este último siempre que no tengan hemorragia del tracto urinario (Toro,2019).

En EvW tipo 1, cuando el cofactor de Ristocetina es > 0.5 UI/dl, se puede aplicar anestesia neuroaxial para parto vaginal o cesárea sin administrar tratamiento. Sin embargo, no en los tipos 2N o 3, estos requerirán tratamiento con factores de reemplazo. En EvW tipo 1, cuando el cofactor de Ristocetina es < 0.5 UI/dl, así como en los tipos 2 y 3, en parto y puerperio recomendamos dosis diaria de FvW de 50 UI/kg para mantener niveles de factor VIII en 50 UI/dl (50%) por 3-4 días. En el tipo 1 se recomienda utilizar DDAVP siempre que se haya demostrado su efectividad, vigilando los niveles de sodio (IMSS,2017).



5. OBJETIVOS

5.1 General:

Describir las características de los casos de pacientes embarazadas con Enfermedad de von Willebrand en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer en el periodo comprendido de marzo 2018 a marzo 2021.

5.2 Específicos:

1. Identificar la relación entre el tipo de Enfermedad de von Willebrand y el sangrado postparto.
2. Conocer la clasificación más frecuente de la EvW, en las pacientes atendidas en la Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer.
3. Conocer el manejo del Factor de von Willebrand durante la atención de parto.
4. Identificar las complicaciones de la enfermedad de von Willebrand en mujeres embarazadas.
5. Conocer los resultados perinatales de los recién nacidos.



6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de investigación:

Se trata de un estudio de serie de casos observacional, descriptivo y longitudinal, realizado en el área de Obstetricia en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer del estado de Tabasco en el periodo comprendido de Marzo del 2018 a Marzo del 2021.

6.2 Universo

Está conformada por 3 pacientes embarazadas con diagnóstico de Enfermedad de von Willebrand manejadas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer de Tabasco, en el periodo comprendido de Marzo del 2018 a Marzo del 2021.

6.3 Casos

Se incluyeron 3 pacientes embarazadas con diagnóstico de Enfermedad de von Willebrand confirmadas por el servicio de Hematología en el periodo de estudio.

6.4 Unidad de análisis

Se revisaron 3 expedientes clínicos de mujeres embarazadas con Enfermedad de von Willebrand manejadas Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer de Tabasco, en periodo comprendido de Marzo del 2018 a Marzo del 2021.



6.5 Identificación de variables

Las variables estudiadas se dividieron en maternas y fetales.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES				
Variable	Categoría	Escalas de medición	Definición	Resultados
Maternas				
Edad	Sociodemográfica	Cuantitativa continua	Edad cronológica del individuo.	La que tuvo la paciente
Menarca	Ginecoobstétrico	Cuantitativa continua	Inicio del sangrado menstrual	La que refirió la paciente
Patrón menstrual	Ginecoobstétrico	Cuantitativa continua	Características en duración, frecuencia, regularidad y volumen del sangrado menstrual.	La que refirió la paciente.
Inicio de vida sexual activa (IVSA)	Ginecoobstétrico	Cuantitativa continua	Edad en la que presenta primera relación sexual	La que refirió la paciente
Gestas	Ginecoobstétrico	Cuantitativa continua	Número de veces que se ha embarazado una persona.	Las que tuvo la paciente
Cesárea	Ginecoobstétrico	Cuantitativa continua	Intervención quirúrgica que se realiza mediante una incisión abdominal y uterina por medio de la cual se extrae el feto y placenta después de las 28 sdg.	Las que tuvo la paciente
Parto	Ginecoobstétrico	Cuantitativa continua	Proceso por el cual una mujer expulsa el feto y la placenta al final de la gestación	Las que tuvo la paciente
Método de planificación familiar	Ginecoobstétrico	Cualitativa nominal	Serie de prácticas que se utilizan con el objetivo de controlar la reproducción.	El que solicito la paciente.
Diagnóstico de ingreso	Clínicos	Cualitativa nominal	Patologías que presentó la paciente a su ingreso al hospital	Los que haya tenido la paciente
Tipo de Enfermedad de von Willebrand (EvW)	Clínico	Cualitativa nominal	Deficiencia cuantitativa o cualitativa del factor de von Willebrand	Criterio de laboratorio
Edad del diagnóstico de EvW	Clínico	Cuantitativa continua	Edad en la que se confirma el diagnóstico por laboratorios	La edad que refirió el hematólogo



Cuadro clínico de la EvW	Clínico	Cualitativa nominal	Signos y síntomas sugestivos que sugieren o caracterizan una enfermedad.	Los que la paciente refiere: menstruación abundante, síndrome purpúrico y gingivorragia.
Antecedentes heredofamiliares de EvW	Clínico	Cualitativa nominal	El registro de las relaciones entre miembros de la familia que pueden mostrar características de ciertas enfermedades	Las que la paciente refirió
Complicaciones	Clínicos	Cualitativa nominal	Consecuencia no favorable de algún procedimiento	Las que haya tenido la paciente
Control prenatal	Procedimiento	Cuantitativa discreta	Numero de consultas durante el embarazo con la finalidad de disminuir los riesgos.	Las que la paciente refirió.
Resolución del evento obstétrico	Procedimiento	Cualitativa nominal	Medio por el cual se obtiene los productos finales de la gestación.	El que haya tenido la paciente.
Ingreso a unidad de cuidados intensivos adultos (UCIA)	Clínico	Cualitativa nominal	Si requirió o no estar en la unidad de cuidados intensivos adultos con el fin de evitar posibles complicaciones	Si o no
Dosis de Wilate	Procedimiento	Cuantitativa continua	Concentrado de factor de von Willebrand y factor VIII	Los que se le aplicó a la paciente.
Hemoglobina	Laboratorio	Cuantitativa continua	Proteína de la sangre que transporta la hemoglobina.	La que tenga la paciente
Hematocrito	Laboratorio	Cuantitativa continua	Porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada al separarse de su fase líquida.	El que tenga la paciente
Leucocitos	Laboratorio	Cuantitativa continua	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria.	Los que tenga la paciente
Plaquetas	Laboratorio	Cuantitativa continua	Células sanguíneas las cuales desempeñan un papel fundamental en la hemostasia y como fuente natural de factores de crecimiento.	Las que tenga la paciente.
Tiempo de protrombina	Laboratorio	Cuantitativa continua	Estudio de laboratorio que mide el tiempo que tarda el plasma en coagularse.	El que tenga la paciente.
Tiempo parcial de tromboplastina	Laboratorio	Cuantitativa continua	Estudio de laboratorio que mide la capacidad de la sangre de coagularse.	El que tenga la paciente.
Antígeno del FvW	Laboratorio	Cuantitativa continua	Concentración plasmática del antígeno del factor de von Willebrand.	El que tenga la paciente



Cofactor de Ristocetina	Laboratorio	Cuantitativa nominal	Ensayo en el cual se evalúa la capacidad de unión del FvW a las plaquetas	El que tenga la paciente
Grupo y RH	Laboratorio	Cualitativa nominal	Clasificación de la sangre de acuerdo a las proteínas que se encuentran en la superficie de los eritrocitos.	El que tenga la paciente.
Días de estancia postoperatoria	Clínicos	Cuantitativa continua	Tiempo que permanece hospitalizada una paciente posterior a un evento quirúrgico.	Los días que permaneció la paciente.
Fetales				
Sexo	Sociodemográfica	Cualitativa nominal	Conjunto de peculiaridades en los individuos que los dividen en masculino o femenino	Masculino o femenino
Peso	Sociodemográfico	Cuantitativa continua	Una medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto	El que tuvo el recién nacido
Talla	Sociodemográfico	Cuantitativa continua	Es la distancia medida desde pies a cabeza	El que tuvo el recién nacido
Capurro	Clínico	Cuantitativa continua	Es un test utilizado en neonatología para estimar la edad gestacional de un neonato.	El que tuvo el recién nacido
Apgar	Clínico	Cuantitativa continua	Es una prueba que evalúa al recién nacido principalmente al minuto y a los 5 minutos	El que tuvo el recién nacido

6.6 Criterios de inclusión y exclusión:

6.6.1. Inclusión

- Pacientes embarazadas con diagnóstico establecido de Enfermedad de von Willebrand.
- Resolución obstétrica de los embarazos de las pacientes con enfermedad de von Willebrand.

6.6.2. Exclusión:

- Pacientes no embarazadas.
- Información incompleta en expedientes.



6.7 Método e instrumento de recolección de datos

Formulario de recolección de datos de expedientes de pacientes embarazadas con diagnóstico de Enfermedad de von Willebrand del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer de Tabasco en el periodo comprendido de Marzo del 2018 a Marzo 2021. Se solicito al departamento de estadística el número y nombre de las pacientes. Se acudió al archivo clínico para la revisión de los expedientes seleccionados. El autor realizó la revisión de expedientes requisitado el formulario con las variables a analizar. Durante el estudio se determinó que se trataba de Enfermedad de von Willebrand en pacientes con patología diagnosticada por laboratorio y clínica, en manejo por Hematología.

6.8 Análisis de datos.

El programa utilizado para elaborar la base de datos, organizar y analizar los mismos fue el programa Excel 2019 para entorno Windows de Microsoft®. Y el programa SSPS versión 22, se utilizaron medidas de tendencia central, normalidad, números absolutos y porcentajes.

6.9 Consideraciones Éticas

Para la realización de la presente investigación se solicitó autorización al Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer.

Esta investigación de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, es una investigación de riesgo tipo I, ya que se trata de un estudio retrospectivo de revisión documental. Esta investigación cumple los preceptos de la Declaración de Helsinki. Se conservó el principio de confidencialidad, por lo que los nombres de las pacientes fueron omitidos.



7. RESULTADOS

Caso clínico 1:

Femenino de 20 años de edad; antecedentes heredo familiares abuelos paternos con diabetes mellitus (DM), madre con hipertensión arterial sistémica (HAS), se desconoce familiares con síndrome purpúrico. Residente de Centro, Tabasco. Escolaridad: secundaria; Estado civil: unión libre. Cuenta con diagnóstico de enfermedad de von Willebrand a los 17 años de edad, tras internamiento por gastroenteritis con deshidratación severa, presencia de trombocitopenia de 32.000 como hallazgos de laboratorio, con antecedente de síndrome purpúrico en el 2015. Por lo que fue referida a Hematología, donde se confirma diagnóstico ante plaquetas de 50.000, factor de von Willebrand 33% y Cofactor de Ristocetina de 12%; se considera probable EvW 2B, no se cuenta con estudios complementarios, en tratamiento con desmopresina nasal en caso de hemorragia; presentó 2 episodios de epistaxis los cuales remitieron con aplicación de Desmopresina intranasal. Como antecedentes gineco obstétricos: menarca 11 años, telarca 9 años, patrón menstrual 28 x 9, recambio de 4 toallas al día, fecha de última menstruación 09.12.18, inicio de vida sexual activa (IVSA) 18 años, número de parejas sexuales (NPS) 2, enfermedad de transmisión sexual (ETS) negados, Citología cervical nunca, gesta 1. Antecedente de importancia acudió al servicio de Urgencias de esta unidad al inicio del embarazo; ante sangrado transvaginal y dolor en hipogastrio, se realizó USG endovaginal confirmando embarazo de 5 semanas por saco gestacional, sin presencia de embrión; se integró diagnóstico de amenaza de aborto y Enfermedad de von Willebrand, se hospitalizó por 24 horas, en manejo con reposo y Progesterona. Inició control prenatal en clínica del adolescente de esta unidad en la semana 8 de gestación, con un total de 12 consultas, manejada con polivitaminas tabletas 1 cada 24 horas, progesterona 200mcg hasta la semana 18 de gestación, se aplicó vacuna de Tétanos e Influenza posterior a la semana 20; se reportó sin complicaciones. En manejo multidisciplinario; valorada por el servicio de materno fetal en la semana 12.5 de gestación, se realizó ultrasonido de segundo nivel con reporte de no alteraciones estructurales y no marcadores para cromosopatías; posteriormente valorada en la semana 21.4 y 25.5, se



reportó ultrasonido de segundo nivel sin alteraciones estructurales. Valorada por nutrición en 4 ocasiones durante la gestación; con diagnóstico de peso adecuado para la edad gestacional, manejada dieta hiperproteica de 2000kcal, rica en hierro y vitamina C. Valorada por Psicología con diagnóstico de Trastorno de adaptación, con terapia individual en 4 ocasiones. En manejo conjunto con el servicio de Hematología del Hospital Dr. Juan Graham Casasús, en 6 ocasiones durante la gestación con vigilancia de laboratorios en especial de recuento plaquetario y tiempos de coagulación, con recomendaciones para disminuir el riesgo hemorragias, contraindica medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES); se manejó en la semana 23 de gestación con Prednisona 25 mg tabletas por un mes.

Ingresa para interrupción del embarazo por vía abdominal; referida de la consulta externa de clínica del adolescente; con diagnóstico de embarazo de término y Enfermedad de von Willebrand. Previo a la cesárea se aplicó concentrados de Factor VII y factor de von Willebrand (Wilate) 2000 unidades, indicados por Hematólogo. Durante los hallazgos en el transquirúrgico, se obtuvo recién nacido femenino de 36 semanas por Capurro, Apgar 8/8, Silverman 0, sin complicaciones, con indicación de alojamiento conjunto. Como complicación materna se presentó hemorragia obstétrica mayor de 1500 ml estimado por pictograma (anexos), secundario a hipotonía uterina, la cual revierte a uterotónicos (10 unidades internacionales de Oxitocina intravenoso en bolo, Ergonovina 0.2mg intramuscular dosis única, Carbetocina 100mcg intravenoso dosis única). Al término del acto quirúrgico paciente hemodinámicamente estable, sin datos de bajo gasto, útero con adecuada involución y tono. Valorada en el puerperio inmediato por hematólogo quien sugiere evitar hemo transfusión. Se aplica Wilate 2000 unidades en 5 ocasiones durante su estancia hospitalaria. Paciente con buena evolución del postquirúrgico, sin ameritar estancia en unidad de cuidados intensivos adultos (UCIA), con egreso del binomio en el cuarto día. Los laboratorios de egreso se reportaron con; Hb 8.2g/dL, Hto 25%, Plq 168.000, TP 14.9seg, TPT 35seg. Actualmente con DIU medicado, aplicado a los 50 días post parto en clínica del adolescente.



Caso clínico 2:

Femenino de 27 años de edad, como antecedentes heredo familiares abuelo materno con DM y cáncer de próstata, abuela materna con HAS, madre con síndrome purpúrico crónico. Residente de Centro, Tabasco, cuenta con todos los servicios de urbanización; estado civil: casada, escolaridad: licenciatura, religión católica, niega toxicomanías. Dentro de los antecedentes personales patológicos, alergia a penicilina, quirúrgico (apendicetomía), portadora de Enfermedad de von Willebrand diagnosticada a los 15 años, ante síndrome purpúrico, gingivorragia e irregularidades del ciclo menstrual, con factor de von Willebrand de 10% (no se cuenta con estudio original), manejada por hematólogo con Autrin y Desmopresina intranasal en caso de hemorragia, se considera probable EvW tipo 1 por no presentar disminución de las plaquetas, no se cuenta con laboratorios complementarios. Refiere presentar ciclos menstruales aumentados en duración, hasta 30 días de sangrado catamenial, disminuía con la aplicación de Desmopresina intranasal. Como antecedentes gineco obstétricos menarca a los 12 años, telarca 10 años, patrón menstrual 28x8 (ocasionalmente 30 días), recambio de 3 toallas/día, fecha de última menstruación 15.06.20, IVSA 25 años, NPS 1, ETS ninguna, citología cervical nunca, primigesta.

Acudió a 7 consultas de control prenatal en medio particular con médico Materno Fetal, donde realiza ultrasonido de primer trimestre que reporta ausencia de marcadores para cromosomopatías, en la semana 22 se realizó ultrasonido de segundo nivel el cual reporta no alteraciones estructurales aparentes. Manejada con hierro y ácido fólico durante la gestación. Se aplicó vacunas de Tétanos e influenza después de la semana 20 de gestación. Curva de tolerancia oral a la glucosa en la semana 28 sin alteraciones. Como antecedente de importancia durante el segundo trimestre, contagio por Sars Cov 2 en octubre del 2020 sin complicaciones. Presentó infecciones de vías urinarias de repetición, se realizó urocultivo con reporte de *Escherichia coli*, sensible a Cefalosporina de primera generación, en tratamiento con Cefalexina 500mg vía oral por 10 días. En el tercer trimestre diagnosticada con cervicovaginitis bacteriana en tratamiento con óvulos de Metronidazol por 10 días. En manejo conjunto con Hematología de forma particular en 4 ocasiones durante la gestación, valorada por primera vez en la semana 11 de gestación, con toma de Factor de von



Willebrand en 61.4% (no valorable por embarazo), sin tratamiento específico, con medidas para disminuir el riesgo de sangrado, indicación de uso de Wilate en caso de evento hemorrágico, contraindica el uso de AINES.

Valorada por primera vez en el servicio de urgencias de esta unidad en la semana 34 de gestación, sin complicaciones; acude para abrir expediente. Ingres a dos semanas posterior, para interrupción del embarazo por vía abdominal, ante diagnóstico de embarazo 38.5 semanas de gestación por USG del segundo trimestre y Enfermedad de von Willebrand. Previo a la intervención quirúrgica se aplica Wilate 2000 unidades. Se reportan como hallazgos trans quirúrgicos; recién nacido masculino, 39 semanas por Capurro, Apgar 8/9, Silverman 0, sin complicaciones, se indicó alojamiento conjunto. Con sangrado estimado por pictograma (ver anexo) de 200ml, sin complicaciones. No ameritó estancia en UCIA, pasa a hospital de alto riesgo donde se aplica la segunda y última dosis de Wilate 2000 unidades, 8 horas posterior al parto. Paciente con buena evolución del post quirúrgico sin complicaciones, se realizó egreso del binomio a las 72 horas. Los laboratorios de salida reportan: Hb 11.1g/dL, Hto 35%, Plq 243.000, TP 11seg, TPT 32seg. Acudió a la consulta externa de planificación familiar para la aplicación de DIU medicado a los 50 días posterior al parto.



Caso clínico 3:

Femenino de 17 años de edad; antecedentes heredo familiares, padre con diabetes mellitus, madre con síndrome purpúrico y trombocitopenia crónica. Residente de Centla, Tabasco. No cuenta con los servicios de urbanización, estado civil: unión libre, escolaridad: bachiller, ocupación: estudiante, religión: atea. Como antecedente personal patológico, niega alergias, niega fracturas; portadora de Enfermedad de von Willebrand diagnosticada a los 14 años de edad, ante síndrome purpúrico y presencia de gingivorragia desde la infancia, se exacerbó en la adolescencia, con medición del porcentaje del factor de von Willebrand de 41% y cofactor de ristocetina de 32%, plaquetas de 162.000, se considera como probable EvW tipo 1, no cuenta con laboratorios complementarios; en tratamiento con Desmopresina intranasal en caso de hemorragia. Refiere presentar gingivorragia y menstruación aumentada en volumen ameritando aplicación de Desmopresina en algunas ocasiones. Antecedentes gineco obstétricos; menarca 10 años, telarca 9 años, patrón menstrual 60x5, recambio de 8 toallas/día, fecha de última menstruación desconocida, IVSA 16 años, NPS 1, ETS ninguna, citología cervical nunca, gesta 2, cesárea 2.

En la primera gestación, inicia control prenatal en clínica del adolescente de esta unidad, referida del servicio de hematología del hospital Dr. Juan Graham Casasús; ante diagnóstico de EvW tipo 1 y embarazo del segundo trimestre. La primera consulta se brindó en la semana 26.2 de gestación, con un total de 5 consultas, manejada con polivitaminas 1 cada 24 horas. Como complicación presentó *Ureaplasma urealyticum* en el cultivo de exudado vaginal en la semana 27 de gestación en tratamiento con Azitromicina 500mg tabletas una cada 24 horas por 3 días en pareja. Se realiza control de cultivo en 4 semanas, sin presencia de microorganismos. Presenta infección de vías urinarias, ante examen general de orina con presencia de leucocitos de 8-10 por campo. En tratamiento con Nitrofurantoina 100mg cada 8 horas por 10 días. Se realizó curva de tolerancia oral a la glucosa de 75grs sin alteraciones. En manejo multidisciplinario, valorada por psicología en dos ocasiones durante la gestación con diagnóstico de trastorno de adaptación con predominio de alteraciones de otras emociones; en manejo con terapia individual. Valorada por nutrición durante el embarazo en 2 ocasiones, con diagnóstico de peso adecuado para la



edad gestacional. Maneja con dieta de 1800kcal con suplementos alimenticios adicionales dos veces al día. En manejo conjunto con el servicio de Hematología, en 3 ocasiones durante la gestación con vigilancia de laboratorios en especial de recuento plaquetario y tiempos de coagulación, con recomendaciones para disminuir el riesgo hemorragias, contraindica medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES), con Desmopresina intranasal en caso de hemorragia. Ingresó a la consulta externa de clínica del adolescente ante trabajo de parto fase activa pretérmino.

A su ingreso a sala de labor con diagnóstico de embarazo de 35.5 semanas de gestación, trabajo de parto fase activa pretérmino, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo a clasificar (EHIE) y EvW tipo 1. Se indica interrupción del embarazo por vía abdominal; una hora previa a la cirugía se aplicó concentrados de FVII y FvW 1500 unidades indicados por el hematólogo. Como hallazgos transquirúrgicos se obtiene recién nacido masculino de 37 semanas por Capurro, Apgar 8/9, Silverman de 0, sin complicaciones, se indicó alojamiento conjunto. Con sangrado transquirúrgico reportado por pictograma de 400ml. Ameritó 48 horas de estancia en UCIA, donde fue valorada por hematólogo en el puerperio inmediato, indicó vigilancia, laboratorios de control y completar el esquema de concentrados de FVII/FvW. En total se aplican 4 dosis de Wilate de 1500 unidades cada dosis. En el puerperio se clasificó la EHIE como preeclampsia con datos de severidad ante trombocitopenia de 89.000, sin ameritar neuroprotección por tener más de 24 horas postparto. En manejo con doble esquema antihipertensivo a base de Enalapril 20mg cada 8 horas y Propanolol 40 mg cada 24 horas. Paciente con buena evolución del postoperatorio sin complicaciones se realizó egreso del binomio al cuarto día de estancia hospitalaria. Con tratamiento antihipertensivo a base de Nifedipina 30 mg cada 12 horas, con vigilancia estrecha de cifras tensionales en su centro de salud. Cita en 2 semanas en clínica del adolescente y en la consulta de planificación familiar. La paciente no acudió a su seguimiento en esta unidad. Con laboratorios de salida Hb 8.8, g/dL, Hto 30%, Plq 115.000, Leu 15.000, TP 10.2seg, TPT 23.4seg.

En la segunda gestación refiere control prenatal en 5 ocasiones en primer nivel, sin valoración por hematólogo durante el embarazo, por contingencia sanitaria (COVID 19). Ingresó por servicio de urgencias, referida de su unidad de salud ante diagnóstico de

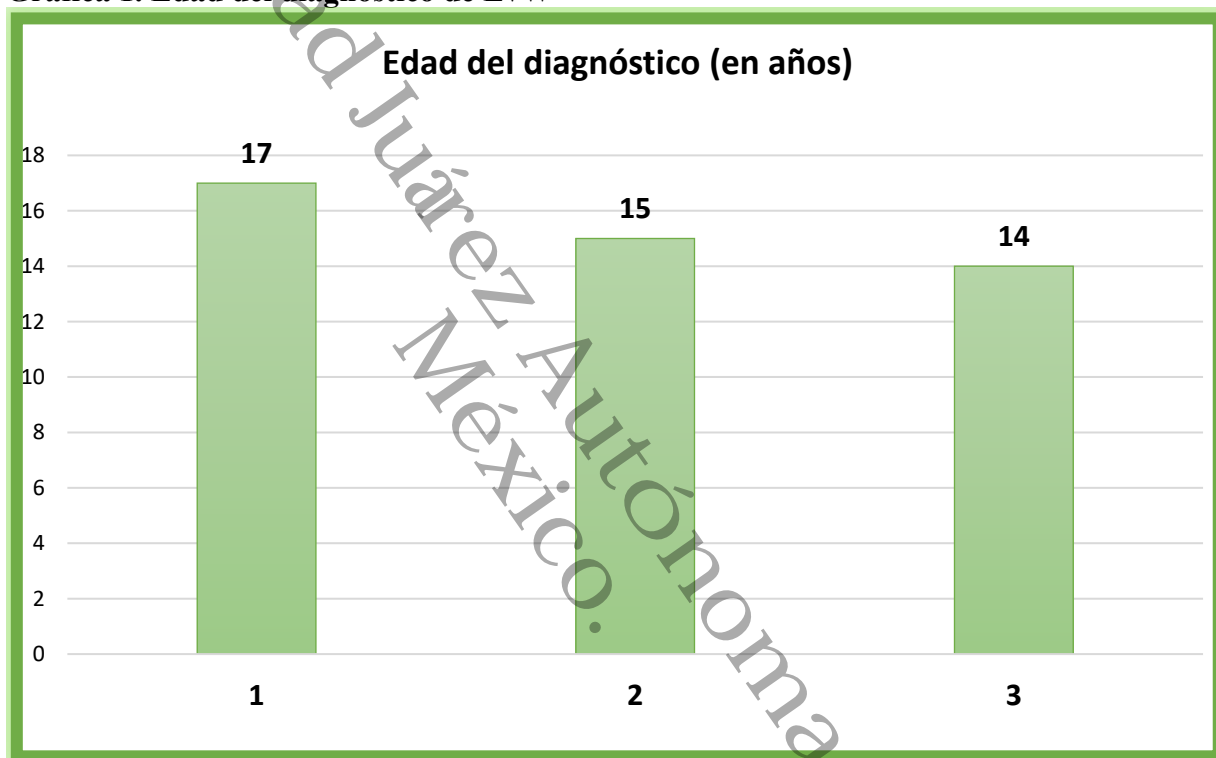


embarazo de 36.4 semanas de gestación por USG del segundo trimestre, trabajo de parto fase activa y Enfermedad de von Willebrand tipo 1. A la exploración en sala de labor con frecuencia fetal de 157 lpm, al tacto vaginal con 9 cm de dilatación y 80% de borramiento, por lo que se decidió interrupción del embarazo por vía abdominal por alto riesgo de ruptura uterina. Ante la urgencia se omite la aplicación de concentrados de FVII/FvW previo a la cirugía. Como hallazgos trans quirúrgicos; recién nacido masculino de 37 semanas por Capurro, Apgar 8/9, Silverman 0, sin complicaciones, con indicación de alojamiento conjunto. Se realiza obstrucción tubárica bilateral como método anticonceptivo. Se presenta hemorragia obstétrica menor ante sangrado estimado por pictograma en el trans quirúrgico de 500ml, sale paciente de sala de quirófano hemodinámicamente estable, sin datos de choque. Amerita estancia 24 horas en UCIA, se aplicaron 3 dosis de Wilate 2000 unidades posterior al parto. No cuenta con valoración por hematólogo durante el puerperio. Paciente con buena evolución del postoperatorio, se indica egreso del binomio madre e hijo a las 48 horas posteriores al parto. Los laboratorios de salida reportan: Hb 8.1 g/dL, Hto 24.6%, Plq 130.000, TP 12.3seg, TPT 28.8seg.

Edad del diagnóstico de enfermedad de von Willebrand

La edad de confirmación del diagnóstico fue realizada en la segunda década de la vida, con rango entre los 14 y 17 años, sin embargo, en los tres casos reportados los síntomas se presentaron desde la niñez, con diagnóstico confirmado por laboratorio en la adolescencia (véase gráfica 1).

Gráfica 1. Edad del diagnóstico de EvW

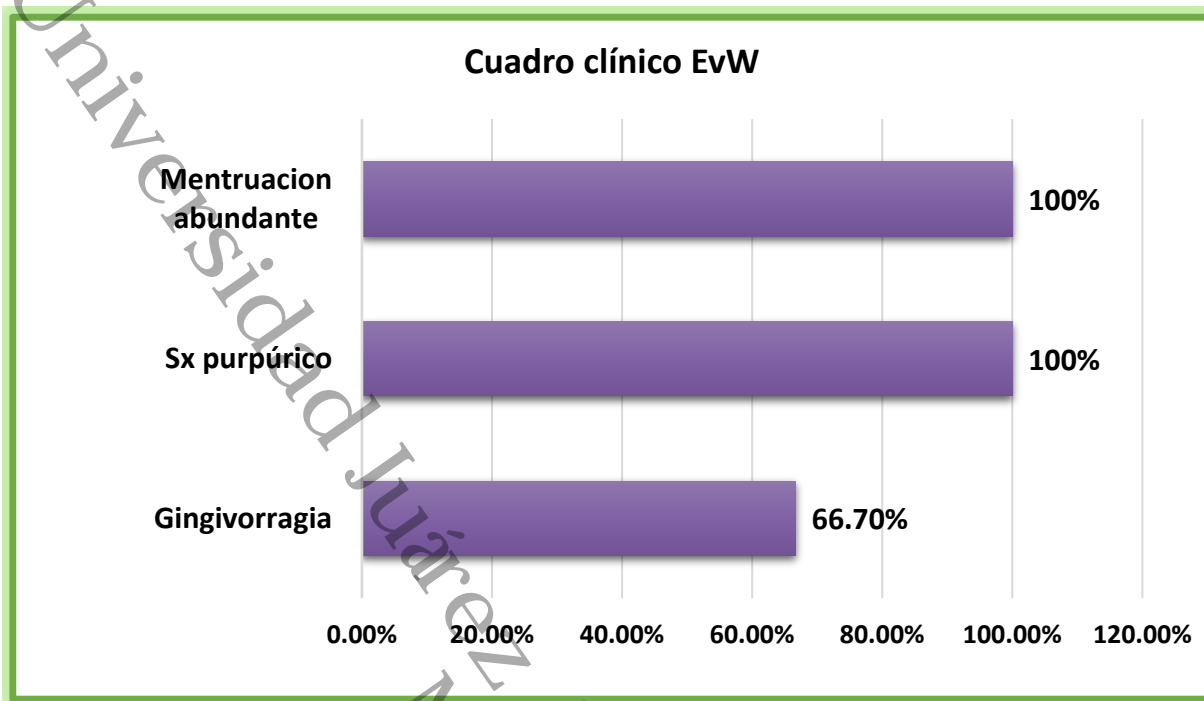


Fuente: expediente clínico.

Cuadro clínico EvW

Las alteraciones del patrón menstrual se presentaron en las tres pacientes con ciclos menstruales aumentados en duración o volumen, con mayor intensidad al inicio de la menstruación y previo al tratamiento. El síndrome purpúrico se presentó en el 100% de las pacientes, de forma espontánea durante la adolescencia previo al diagnóstico. El sangrado gingival (gingivorragia) se presentó en 2 pacientes que representa el 66.7% de las pacientes (véase gráfica 2).

Gráfica 2. Cuadro clínico EvW

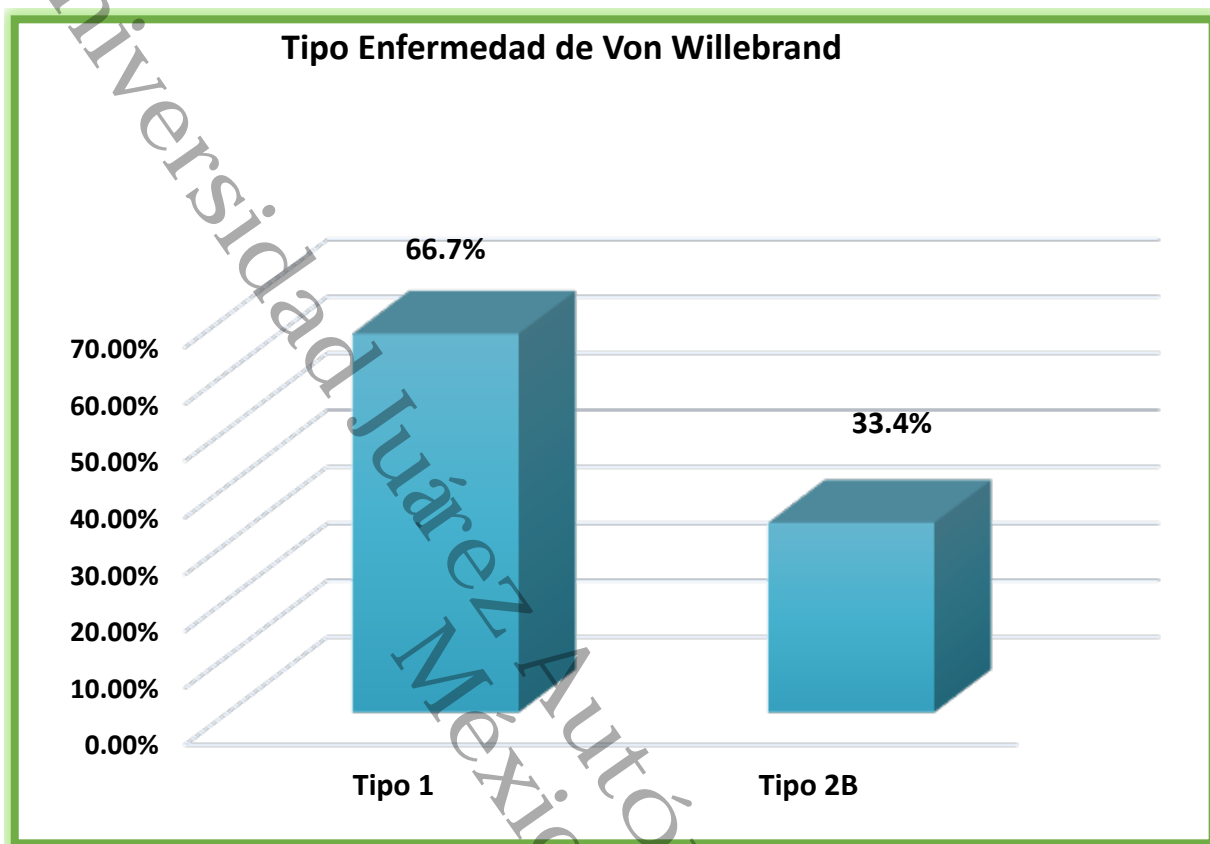


Fuente: expediente clínico.

Tipo de Enfermedad de von Willebrand

No se cuenta con laboratorios de confirmación para clasificar el tipo de Enfermedad de von Willebrand, sin embargo, por sus características laboratoriales, comportamiento y respuesta al tratamiento se manejan, en nuestras pacientes se encuentran dos tipos. El tipo 1 de la Enfermedad de von Willebrand es el más común en nuestras pacientes, como lo reportan la literatura mundial, representado un 66.7%. El tipo 2 B, clasificada por la disminución de las plaquetas, representa una paciente con el 33.4% (véase gráfica 3).

Gráfica 3. Tipo de Enfermedad de von Willebrand

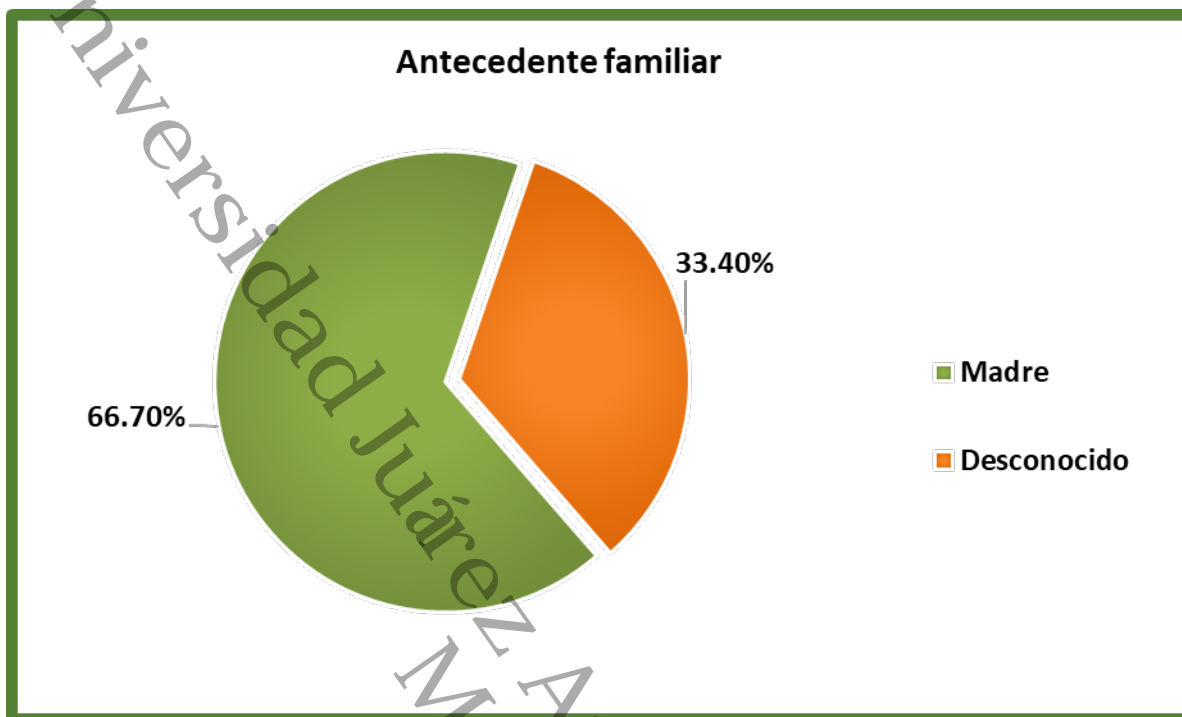


Fuente: expediente clínico.

Antecedentes heredofamiliares relacionados con EvW

La madre de dos pacientes se relaciona con síntomas compatibles con coagulopatía, como petequias y síndrome purpúrico representando el 66.7%. Una de las pacientes niega sintomatología relacionada con Enfermedad de von Willebrand en familiares directos (véase gráfica 4).

Gráfica 4. Antecedente familiar de EvW



Fuente: expediente clínico.

Antecedentes gineco-obstétricos

El inicio de la menstruación (menarca), se presentó entre los 10 y 12 años de edad, en todos los casos. El inicio de vida sexual las pacientes tienen un rango muy variado entre los 16 años a los 25 años de edad. El ciclo menstrual en el 100% de las pacientes presentaron alteraciones, en el caso uno y dos presentaron duración prolongado de la menstruación; en el caso tres presento irregularidad en el patrón menstrual con 60 aproximadamente entre cada sangrado catamenial. En este trabajo el total de población son tres pacientes, una de ellas con dos eventos obstétricos. Dos de las pacientes que representa el 66.7% del total, son primigestas, en el caso tres se trata de una secundigesta con cesárea, previa. Dos de las pacientes se encuentran en planificación familiar con dispositivo intrauterino con Levonogestrel, en el caso tres con control definitivo de la natalidad con obstrucción tubárica bilateral (véase tabla 1).



Evento obstétrico

El número de consultas de control prenatal fue muy variado entre cada paciente, en el caso 1 tenemos 12 consultas de control prenatal como mayor de cantidad, en el caso 2 asistió a 7 consultas durante la gestación de forma particular, en el caso 3 en ambos eventos obstétricos acudió a 5 consultas, sin embargo, en la primera gestación se llevó el control prenatal en tercer nivel de salud (Hospital de la Mujer), en el segundo embarazo con la misma cantidad de consultas en el primer nivel de atención. Los 4 eventos obstétricos que representa el 100% se resolvieron por cesárea, como planeación en conjunto con el servicio de Hematología del Hospital Dr. Juan Graham Casasús. En cuanto a la estancia por el servicio de Unidad de cuidados intensivos adultos (UCIA), solo la paciente del caso 3 en sus dos eventos obstétricos requirió vigilancia en esta unidad, con promedio de 24 a 48 horas. La dosis de aplicación de Wilate varió entre 2 a 5 frascos por cada evento obstétrico. La Desmopresina se utilizó como terapia preventiva de hemorragias durante la gestación en dos de las pacientes, solo en el caso 2 se mantuvo en vigilancia sin Desmopresina. El promedio de estancia hospitalaria entre 2 a 4 días por cada nacimiento (véase tabla 2).



Tabla 1: Antecedentes Gino-obstétricos

AGO	CASO		
	1	2	3
Menarca	11	12	10
IVSA	18	25	16
Patrón menstrual	28X9	28x8	60x5
Gesta	1	1	2
Para	0	0	0
Cesáreas	1	1	2
Método PF	DIU-LNG	DIU-LNG	OTB

Fuente: expediente clínico.



Tabla 2: Evento obstétrico

Evento obstétrico	CASO			
	1	2	3	
			Evento Obstétrico 2018	Evento obstétrico 2019
Control prenatal (consultas)	12	7	5	5
Resolución del evento obstétrico	Cesárea	Cesárea	Cesárea	Cesárea
Ingreso a UCIA	No	No	Si	Si
Tratamiento: Dosis Willate (frascos)	5	2	4	3
Tratamiento	Desmopresina	No	Desmopresina	Desmopresina
Días estancia hospitalaria	4	3	4	2

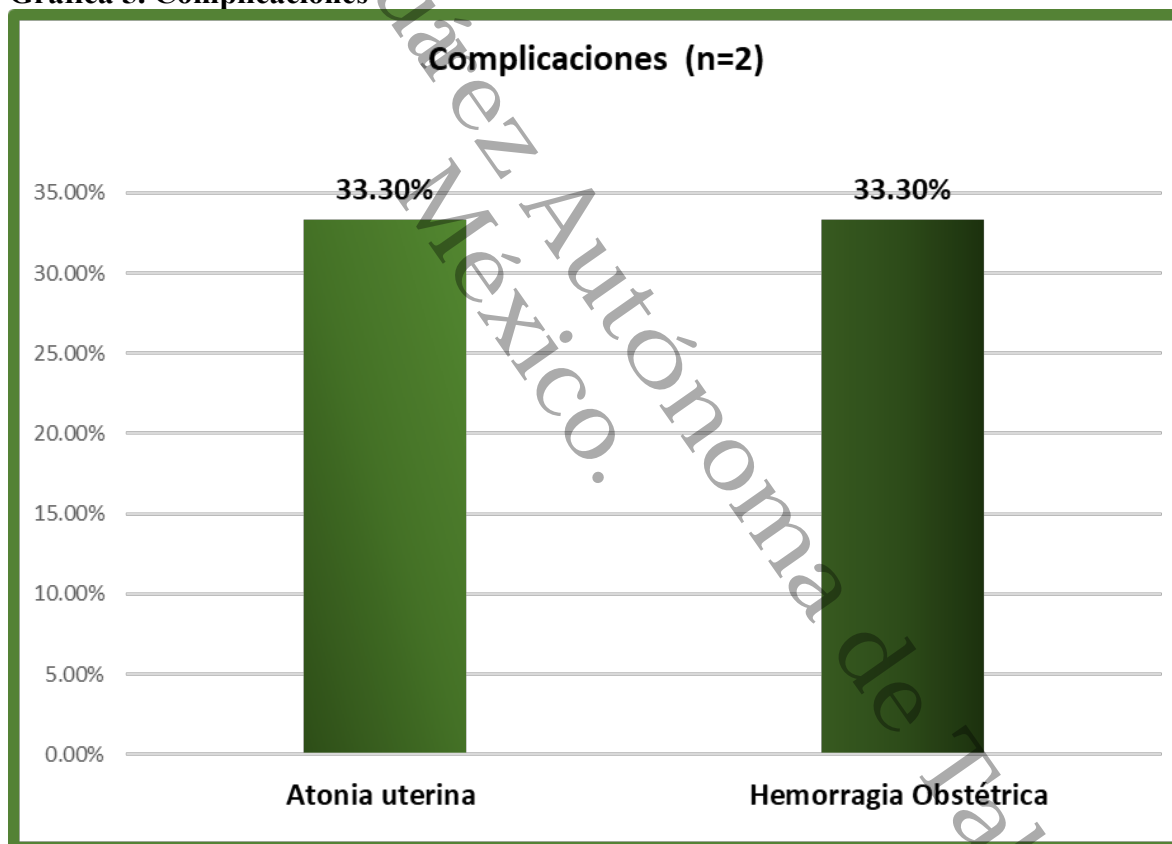
Fuente: expediente clínico.



Complicaciones

Las principales complicaciones que presentaron las pacientes fueron atonía uterina y hemorragia obstétrica; en la paciente del caso 1 se presentó atonía uterina la cual revirtió a uterotónicos, como consecuencia se estimó un sangrado durante el transquirúrgico de 1500ml por lo que clasificó como hemorragia obstétrica mayor. En el caso 3, durante su segundo evento obstétrico presentó un sangrado de 500ml, durante la cesárea, por lo que clasificó como hemorragia obstétrica menor. Por lo cual la hemorragia obstétrica se presentó el 50% de los eventos obstétricos (véase gráfica 5).

Gráfica 5. Complicaciones

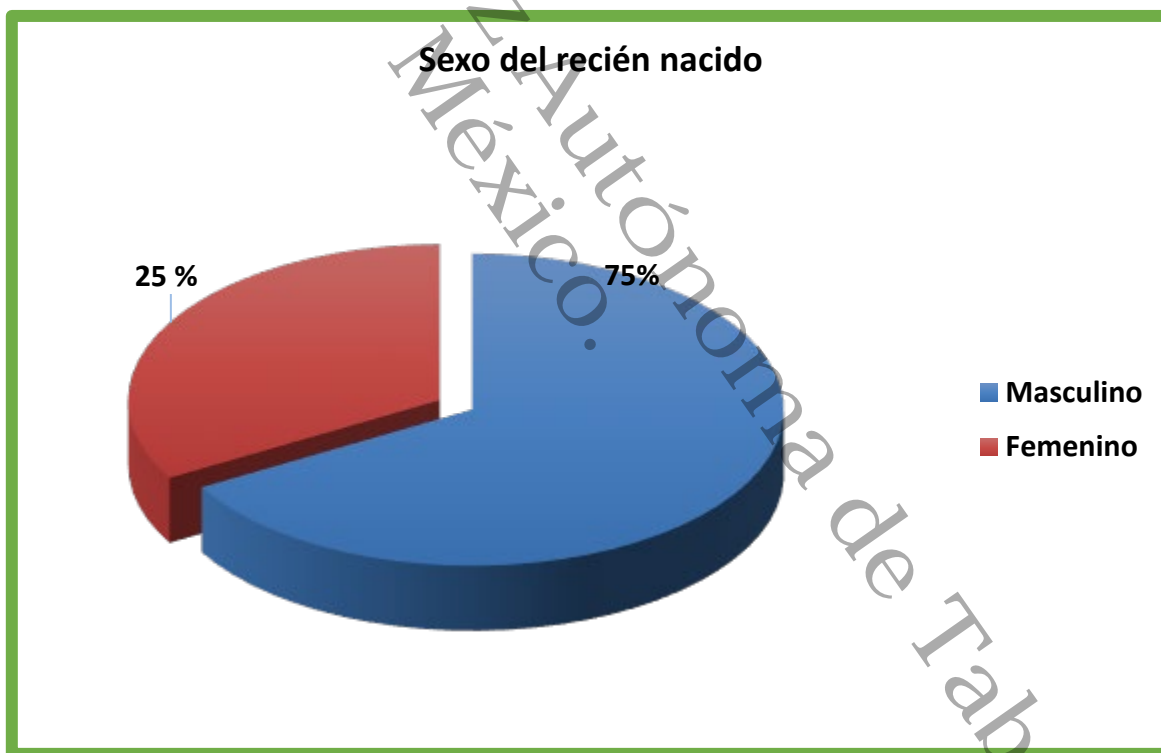


Fuente: expediente clínico.

Datos del recién nacido

Los recién nacidos de sexo masculino representaron la mayoría con un 75%, solo un recién nacido de sexo femenino se obtuvo en los cuatro eventos obstétricos (véase gráfica 6). El promedio del peso al nacer fue de 2812grs con una desviación estándar de +/- 188.7grs, con un mínimo de 2650grs y un máximo de 3000grs. El promedio de la talla de los recién nacido fue de 47.7cm con una desviación estándar de +/- 1.7cm, con un mínimo de 46cm y un máximo de 50cm. La edad gestacional calculada por Capurro, el promedio fue de 37.2 semanas, con una desviación estándar de +/- 1.25 semanas, con un mínimo de 36 semanas y un máximo de 39 semanas. En cuanto al APGAR a los 5 minutos, el promedio fue de 8.75, con desviación estándar de +/- 0.57, como mínimo 8 y como máximo 9 (véase tabla 3).

Gráfica 6. Sexo del recién nacido



Fuente: expediente clínico.



Tabla 3. Datos del recién nacido.

Recién nacido	Media \pm DE	Min -Máx
Peso (gr)	2812 \pm 188.7	2650 a 3000
Talla (cm)	47.7 \pm 1.7	46 a 50
Capurro (sem)	37.2 \pm 1.25	36 a 39
Apgar 5 min	8.75 \pm 0.57	8 a 9

Fuente: expediente clínico.



8. DISCUSIÓN

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, con una prevalencia aproximada de 1/1000 personas, afectando cerca del 0.1 al 1% de la población general. (Sharma & Flood, 2017). La mayoría de casos de EvW se transmiten como rasgo autosómico dominante, afectando a ambos sexos por igual, sin embargo, las mujeres presentan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas derivado del ciclo menstrual y se considera que las mujeres embarazadas tendrían mayor riesgo de presentar hemorragia posparto (Woods et al., 2016).

En un estudio realizado por Merino y colaboradores se trató a una paciente con 8 semanas de gestación, la cual fue diagnosticada durante la adolescencia con EvW, en nuestro estudio encontramos que las tres pacientes iniciaron con síntomas en la niñez sin embargo fueron diagnosticadas hasta la adolescencia, ya que las edades de diagnóstico fueron a los 17, 15 y 14 años, lo cual resulta similar a lo reportado por dicho autor (Merino et al., 2006). El 80% de los pacientes con EvW presentan hemorragias activas como sangrado gingival, en nuestro estudio se observó en el 66.7% de nuestras pacientes (Reynen et al., 2016).

Las mujeres pueden experimentar con mayor frecuencia menorragia secundaria a sangrado menstrual abundante. Las pacientes en nuestro estudio refirieron ciclos menstruales aumentados en duración y volumen (Martín-Rico & Partida-Márquez, 2018).

La enfermedad de von Willebrand de tipo 1 es la más frecuente, se presenta hasta en un 80% de los casos, entre nuestras pacientes fue también el tipo más común en el 66.7%. Mientras que la EvW tipo 2 se estima entre 20-25% de los casos a nivel mundial, en el presente trabajo este tipo representó el 33.4% de las pacientes estudiadas (Permudy et al., 2020).

La valoración de los antecedentes personales o familiares de sangrado es el primer paso para indicar el diagnóstico por laboratorio, en nuestro caso encontramos que 2 pacientes (66.7%) presentaron antecedentes familiares, específicamente la madre, con síntomas compatibles con coagulopatía, petequias y síndrome purpúrico (Swynstun & Lilicran, 2018).



Chavira y colaboradores reportaron a una paciente con embarazo de 40 semanas de gestación, la resolución de la gestación fue por vía abdominal, al igual que en el 100% de nuestro estudio donde el término del embarazo se realizó por vía cesárea, en planeación conjunto con Hematología (Chavira , Arriaga, & Alvarez, 2019).

La vasopresina se considera un tratamiento seguro durante el embarazo, este fue utilizado en dos de las pacientes. La enfermedad de von Willebran predispone un riesgo potencial de hemorragia durante el parto, en nuestro estudios las principales complicaciones presentadas por las pacientes fueron hemorragia obstétrica seguido de atonía uterina. (Espitia, 2010).

En cuanto a los recién nacidos, la edad gestacional promedio fue de 37.2 semanas y un APGAR a los 5 minutos con promedio de 8.75, en este caso, fue similar al reportado por Chavira y colaboradores donde obtuvieron un recién nacido con APGAR de 9 a los 5 minutos. (Chavira , Arriaga, & Alvarez, 2019).



9. CONCLUSIONES

La Enfermedad de von Willebrand es la coagulopatía que afecta con mayor frecuencia a las mujeres en edad reproductiva. Gracias a la información con la que se cuenta, se establece de manera más oportuna el diagnóstico.

Afecta a mujeres a edades tempranas, siendo la menarca el parte aguas en la sospecha del diagnóstico; donde se producen sangrados menstruales abundantes que pueden condicionar estados anémicos importantes, choque y muerte.

El embarazo y el parto representan un desafío hemostático en las mujeres portadoras de trastornos hemorrágicos, uno de estos es la enfermedad de von Willebrand. La hemorragia obstétrica se encuentra dentro de las dos primeras causas de mortalidad materna a nivel mundial, en México y Tabasco no está exenta esa estadística; dentro de la hemorragia obstétrica los trastornos de coagulación forman parte de la etiología de dicha patología y de las causas de mas difícil diagnóstico.

Contar con el diagnóstico temprano y previo a la gestación, nos permite abordar de manera multidisciplinaria a la gestante; evitando hemorragias postparto masivas que comprometan la vida materna y el bienestar familiar.

El médico Ginecólogo debe de conocer y manejar este tipo de coagulopatías ya que durante la práctica médica se enfrenta a este tipo de padecimientos, lo cual permite brindar un mejor abordaje y pronóstico a las pacientes afectadas.



10.PERSPECTIVAS

- Los médicos de primer nivel de atención, deberán sospechar en Enfermedad de von Willebrand, en pacientes con sintomatología sugestiva de coagulopatías y/o antecedentes familiares de hemorragias.
- Las niñas diagnosticadas con Enfermedad von Willebrand deberán ser enviadas a un hospital de tercer nivel, previo a su primera menstruación; con la finalidad de evitar sangrados menstruales abundantes.
- Las pacientes embarazadas con diagnóstico de Enfermedad de von Willebrand deben ser referidas a tercer nivel de atención para control prenatal por médico ginecólogo en conjunto con Hematología, Psicología y Nutrición.
- El médico ginecólogo se debe actualizar en temas relacionados a coagulopatías, como posibles causas de hemorragia postparto y sangrado uterino anormal.



11. BIBLIOGRAFÍA

- Agarwala, R., Millar, C., & Campbell, J. (2020). Haemostatic disorders in pregnancy. *BJA Education*, 20(5), 150-157. doi:10.1016/j.bjae.2020.02.002
- Bury, L., Malara, A., Momi, S., Petito, E., Balduini, A., & Gresele, P. (2019). Mechanisms of thrombocytopenia in platelet-type von Willebrand disease. *Haematologica*, 1473-1481.
- Castaman, G., & James, P. (2019). Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. *Eur J Haematol*, 103(2), 73-79. doi:10.1111/ejh.13250
- Chavira, A., Arriaga, L., & Alvarez, T. (2019). enfermedad de von Willebrand como factor de riesgo para hemorragia postparto. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 64(2), 71-78.
- Delbruck, C., & Miesbach, W. (2019). The Course of von Willebrand Factor and Factor VIII Activity in Patients with von Willebrand Disease during Pregnancy. *Acta hematologica*, 71-78. doi:https://doi.org/10.1159/000496820.
- Doruelo, A., Haberichter, S., Christopherson, P., Boggio, L., Gupta, S., Lentz, S., & al., e. (2017). Clinical and Laboratory Phenotype Variability in Type 2M Von Willebrand Disease. *J Thromb Haemost*, 15(8), 1559-1566. doi:10.1111/jth.13742
- Echahdi, H., Hasbaoui, B., Khorassani, M., & Agadr, A. K. (2017). Von Willebrand's disease: case report and review of literature. *Pan African Medical Journal*, 27(147), 1-7. doi:10.11604/pamj.2017.27.147.12248
- Elmaoğulları, S. (2018). Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 10(3), 191-197. doi: 10.4274/jcrpe.0014
- Espitia, F. (2010). Manejo de la enfermedad de von Willebrand en Ginecología y Obstetricia. Revisión cualitativa de la literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 563-572. doi: https://doi.org/10.18597/rcog.284
- Favaloro, E., Bonar, R., & Hollestelle, M. (2018). Differential sensitivity of von Willebrand factor activity assays to reduced VWF molecular weight forms: A large international crosslaboratory study. *Thrombosis Research*, 96-105.
- Federici, A., Bernthorn, E., & Lee, C. (2006). The 80th anniversary of von Willebrand's disease: history, management and research. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 563-572. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01393.x
- Gill, J., Castaman, G., Windyga, J., Kouides, P., Ragni, M., & Leebeck, F. (2015). Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe



- von Willebrand disease. *Blood*, 2038-2046. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-629873>
- Govorov, I., Lo'fgren, S., Chaireti, R., Holmstro'm, M., Bremme, K., & Mints, M. (2016). Postpartum Hemorrhage in Women with Von Willebrand Disease – A Retrospective Observational Study. *PLOS ONE*, 11(10), 1-14. doi:10.1371/journal.pone.0164683
- Harrington , P., Kyle, P., Cutler, J., & Madan, B. (2018).). Successful management of multiple pregnancies in a family with varying severity of Von Willebrand disease. *Obstetric medicine*, 192-194. doi:<https://doi.org/10.1177/1753495X17754150>.
- Hayward , C., Moffat, K., & Liu, Y. (2012). Laboratory investigations for bleeding disorders. . *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 742-752.
- Hernandez , E., Zavala, C., Quintana, S., & Reyes, E. (2015). Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico. . *Cirugia y Cirujanos*, 255-264.
- Hernandez, E., Zavala, C., Viveros, M., & Martinez, C. (2014). Determinacion de los multimeros del factor von Willebrand en población mexicana. *Cirugia y cirujanos*, 607-618.
- Huddleston L, L. L. (2018). Hemostasis. *Basics of anesthesia*, 377-394.
- Hug, F., & Kadir, R. (2011). Management of pregnancy labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, 20-30.
- IMSS. (2017). *Diagnóstico y tratamiento del choque hemorrágico en obstetricia*. Ciudad de México: cenetec. Obtenido de <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html#>
- IMSS. (2017). *Diagnóstico y tratamiento enfermedad de Von Willebrand hereditaria*. Ciudad de México: cenetec. Obtenido de <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
- James , A., Eikenboom, J., & Federici, A. (2016). State of the art: von Willebrand disease. *Haemophilia*, 54-59. doi:<https://doi.org/10.1111/hae.12984>.
- James , P., & Rydz, N. (2018). Structure, Biology, and Genetics of von Willebrand Factor. *Hematology*, 2051-2063.
- Kujovich, J. (2005). von Willebrand disease and pregnancy . *Journal of thrombosis and haemostasis*, 246-253.
- Lilicrap , D., & James, P. (2009). *Enfermedad de von Willebrand: introduccion para medicos de atencion primaria*. Canada: Federacion Mundial de Hemofilia.
- Majluf , K., Anguiano, L., Calzada, C., Hernandez, J., Moreno , M., Dominguez, V., & Figueroa, A. (2020).). von Willebrand Disease and other hereditary haemostatic factor



- deficiencias in women with a history of postpartum haemorrhage. *the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 97-105. doi:<https://doi.org/10.1111/hae.13900>.
- Martínez, C. (2018). Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento. *Revista de Hematología*, 61-72.
- Martín-Rico, M., & Partida-Márquez, A. (2018). Enfermedad de von Willebrand tipo 2A y parto. A propósito de un caso. *Matronas Prof.*, 19(2), e48-e52.
- Mchin, N., & Ragni, M. (2020). Recombinant vs plasma-derived von Willebrand factor to prevent postpartum hemorrhage in von Willebrand disease. *blood advances*, 4(14), 3234-3238. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002046
- Merino, O., Zuñiga , P., Carvajal , C., & Mezzano A. (2006). MANEJO INTRAPARTO DE EMBARAZADAS CON TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA COAGULACIÓN. *Revista chilena de obstetricia y ginecología.*, 47-56. doi:doi.org/10.4067/S0717-75262006000100009.
- Moreno, R. (Enero de 2021). Hemorragia obstétrica severa en la unidad de cuidados intensivos de adultos; características clínicas y resultados maternos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer. *Tesis*. Villahermosa, Tabasco.
- Pacheco, L., Contantine, M., Saade, G., Mucowski, S., & Hankins, G. (2010).). von Willebrand disease and pregnancy: a practical approach for the diagnosis and treatment. *American journal of obstetrics and gynecology.*, 194-200.
- Permudy , A., Gutierrez , D., Espinoza, A., Barrios , R., & Bonilla , O. (2020). Determinación del factor von Willebrand para la confirmación de la enfermedad de von Willebrand en Nicaragua. *Revista Hematología*, 91-94. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2020.08.005>.
- Prior, C., Sims, K., Seligman, K., Jackson, S., & Chau, A. (2020). Peripartum management of a parturient with type 1C (clearance) von Willebrand disease. . *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 112-115.
- Randi , A., Smith, K., & Castaman, G. (2018). von Willebrand factor regulation of blood vessel formation . *Blood*, 132-140.
- Reynen , E., & James, P. (2016). Von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 42(7), 717-723.
- Schonstedt, V., & Varas, J. (2007). Enfermedad von Willebrand y embarazo. *Revista de Obstetricia y Ginecología del Hospital Santiago Oriente*, 137-142.
- Selin Elmaoğulları, Z. A. (2018). Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 10(3), 191-197. doi: 10.4274/jcrpe.0014
- Sharma, R., & Flood, V. (2017). Advances in the Diagnosis and Treatment of Von Willebrand Disease. *Blood*, 130(22), 2386-2391. doi:10.1182/blood-2017-05-782029.



- Sharma, R., & Haberichter, S. (2019). New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2019(1), 596-600. doi:10.1182/hematology.2019000064.
- Swynstun , L., & Lilicran, D. (2018). Genetic regulation of plasma von Willebrand factor levels in health and disease. . *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2375-2390.
- Toro, A., & Aguilar , A. (2019). Enfermedad de Von Willebrand tipo III en una paciente obstétrica. *Universitas Medica*, 66-74.
- Tovar , C., Salazar A, Rumbo , J., Sierra, M., Madariaga, I., & Zarante , I. (2020). ¿Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand?:una revisión de la literatura. *Universitas medica*, 1-15. doi:https://doi.org/10.11144/javeriana.umed61-2.vonw
- Windyga, J., & von Depka-Prondzinski, M. (2011).). Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. *Thrombosis and haemostasis*, 1072-1079. doi:doi.org/10.1160/TH10-10-0631
- Woods, A. I., Blanco, A. N., Kempfer, A., Paiva, J., Bermejo, E., Sanchez, A., & Lazzari, M. (2016). Factor von Willebrand y enfermedad de von Willebrand:nuevos enfoques diagnósticos. *Acta Bioquímica Clinica*, 273-289.

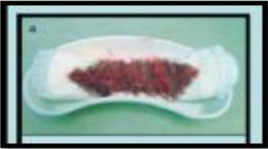

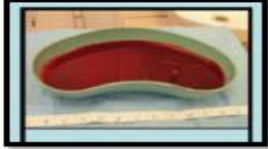








12. ANEXOS

Pictograma: tomado de GPC Diagnóstico y tratamiento del choque hemorrágico en obstetricia.
CENETEC

Nombre de la paciente: _____		
Fecha: _____	Registro: _____	Edad: _____

En Recuperación u Hospitalización		
Instrucciones de llenado: De acuerdo a la evaluación visual al momento del primer contacto con la paciente con hemorragia obstétrica, circule la cantidad de sangrado estimada.		

<p>a) </p> <p>Apósito vaginal: 30 ml</p>	<p>d) </p> <p>Pañal: 250 ml</p>	<p>g) </p> <p>Riñón: 500ml</p>
<p>b) </p> <p>Apósito vaginal: 100 ml</p>	<p>e) </p> <p>Compresa 45x45cm: 350ml</p>	<p>h) </p> <p>Hemorragia con derrame en Cama: 1000ml</p>
<p>c) </p> <p>Gasa 10x 10 cm: 60 ml cama</p>	<p>f)  <small>ABE: 50cm diameter (100ml), Floor diameter: 100cm and 100cm diameter (150ml)</small></p> <p>Diámetro de derrame sanguíneo en piso: 50 cm: 500ml 75 cm: 1000 ml 100 cm: 1500ml</p>	<p>i) </p> <p>Hemorragia con derrame y piso: 2000 ml</p>

En Quirófano		
En los casos de hemorragia obstétrica en periodo transoperatorio, anote la sumatoria de acuerdo al número de compresas, gasas, derrame en piso o recolección en riñón que permiten la estimación del sangrado.		
Sangrado estimado: _____	Número de Gasas: _____	Número de Compresas: _____
Diámetro de derrame en piso: _____		

IMSS. (2017). *Diagnóstico y tratamiento del choque hemorrágico en obstetricia*. Ciudad de México: cenetec.
Obtenido de <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html#>