

Enfermedad de Von Willebrand como factor de riesgo para hemorragia postparto

Reporte de caso

Cynthia Fabiola Chavira Anaya^a, Alberto Arriaga López^{b,†,*}, Alfredo Álvarez Torres^b



Imagen: Ken Hammond

Resumen

La enfermedad de Von Willebrand es el trastorno hemorrágico hereditario más común, con mayor prevalencia en las mujeres en edad fértil. Existen 3 tipos principales, que resultan en una deficiencia cuantitativa o cualitativa del factor de Von Willebrand y en casos graves, también del factor VIII de la coagulación. Su incidencia en el embarazo es relativamente infrecuente; sin embargo, hay reportes a nivel mundial donde se ha considerado un factor de riesgo para hemorragia durante la resolución del embarazo. Presentamos el caso de una paciente de 20 años de edad, secundigesta, con aborto previo, que cursó embarazo de término, con diagnóstico de enfermedad de Von Willebrand desde los 12 años, manejada con desmopresina nasal únicamente ante la aparición de eventos hemorrágicos. Se finalizó la gestación vía abdominal debido a inducción fallida, y a pesar del manejo profiláctico hematológico y anestésico preoperatorio, presentó hemorragia postparto

de acuerdo a las definiciones actuales basadas en lineamientos tanto nacionales como internacionales, atribuyendo la causa del sangrado a la coagulopatía de la paciente.

Palabras clave: Enfermedad de Von Willebrand; embarazo; hemorragia postparto.

Von Willebrand's Disease as a Risk Factor for Postpartum Hemorrhage. Case Report

Abstract

The Von Willebrand's disease is the most common inherited bleeding disorder, with higher prevalence in women in fertile age. There are three principle types, that are caused by either a quantitative or qualitative defect in von Willebrand factor and in severe cases, the coagulation factor VIII is affected too. The incidence in pregnancy is relatively infrequent, however there are worldwide reports where it has been considered a risk factor for bleeding during the resolution of pregnancy. We present the case of a 20-year-old woman on her second pregnancy, with a previous abortion, who had a full-term pregnancy with a diagnosis of Von Willebrand disease since she was twelve years old, treated with nasal desmopressin only in the presence of hemorrhagic events. Gestation was terminated via abdominal route due to failed induction, and in spite of preoperative hematologic and anesthetic prophylactic management, she presented postpartum hemorrhage, according to current definitions based on national and inter-

¹ Hospital General de Zona No. 33. Instituto Mexicano del Seguro Social. Bahía de Banderas, Nayarit.

² Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala". Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

ORCID ID:

[†]<https://orcid.org/0000-0003-1187-6748>

* Autor para correspondencia: Alberto Arriaga López.

Correo electrónico: albertoarriaga508@gmail.com

Recibido: 13-mayo-2020. Aceptado: 21-octubre-2020.

national guidelines, attributing the cause of the bleeding to the patient's coagulopathy.

Keywords: Von Willebrand's disease; pregnancy; postpartum hemorrhage.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es una alteración de la coagulación causada por deficiencias cuantitativas o funcionales de la actividad del factor de Von Willebrand (FVW) en el plasma. El FVW es una proteína multimérica grande que desempeña 2 funciones importantes en la hemostasia. En primer lugar, cuando se expone al colágeno como resultado de una lesión endovascular, este factor promueve la activación y adhesión plaquetaria. En segundo lugar, actúa como una proteína específica para el factor VIII (FVIII) protegiéndose de esta manera de la degradación proteolítica. A su vez, el FVIII es una proteína indispensable en la cascada de la coagulación, que conlleva al desarrollo de un coágulo de fibrina¹. La prevalencia de este trastorno hemorrágico, sobrepasa el 1% de la población general. Esta prevalencia es aún mayor entre las mujeres con sangrado menstrual abundante crónico, representando del 5 al 24%. Tiene un modo de herencia autosómico y no parece afectar a un grupo étnico más que a otro, afecta a hombres y mujeres por igual, aunque las mujeres tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas debido a su ciclo menstrual y eventos obstétricos, por lo tanto, buscan atención médica con más frecuencia^{2,3}. La severidad del sangrado va a depender de la fisiopatología de la enfermedad. Para esto se han descrito 3 tipos; la de tipo 1 suele ser leve, mientras que las de tipo 2 o 3 pueden asociarse con sangrado moderado o significativo. Es evidente que las mujeres embarazadas con EVW están en mayor riesgo de hemorragia posparto. Debido a esto, se deben tomar en cuenta recomendaciones especiales para los eventos anestésicos y la resolución del embarazo. Actualmente se presume que no existe suficiente evidencia que respalde el monitoreo y tratamiento de la EVW durante la gestación. Los expertos consideran que la desmopresina es el tratamiento ideal para el tipo 1 y en la mayoría del tipo 2, mientras que el FVIII y los reemplazos de FVW son

el tratamiento de elección en el tipo 3. El embarazo, el parto y los eventos postparto, son un desafío en el manejo de mujeres con esta enfermedad, por lo que siempre ameritarán un enfoque multidisciplinario y estricto^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Paciente de 20 años, gesta 2, aborto 1, con diagnóstico de enfermedad de Von Willebrand tipo 1, quien manifestó el primer evento de sangrado a los 7 años de edad, por la presencia de epistaxis, siendo controlada con vitamina K. Continua con mismos eventos hemorrágicos de 2 a 3 veces por año, desencadenados por la exposición al sol o a temperatura altas, además de aumento en la duración y el volumen del ciclo menstrual tras la menarca a los 11 años, por lo que un año después se realizó el diagnóstico preciso de la enfermedad mediante pruebas específicas de coagulación, siendo tratada con desmopresina vía nasal solo en caso de sangrados, con última aplicación a los 13 años de edad. Durante toda la gestación presentó un solo evento de epistaxis a la semana 17, el cual remitió sin medicamentos, además cabe mencionar que un año antes fue sometida a legrado uterino instrumentado por aborto espontáneo del primer trimestre, sin mayor complicación. A la semana 25 presentó control de laboratorios donde se apreció alteración de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) de 40 s con resultados de FVIII y FVW dentro de parámetros normales. Cursó consultas prenatales sin eventualidades maternas ni fetales. En la semana 36 fue revalorada por Hematología, presentando TTPa de 38.7 s para lo cual se dieron indicaciones profilácticas con FVIII y desmopresina antes de cualquier procedimiento anestésico. Al cumplir la semana 40, por condiciones obstétricas favorables se decidió finalizar la gestación vía vaginal, aplicando 3 dosis de análogos de prostaglandina E2 sin lograr modificaciones cervicales, por lo que fue programada para interrupción vía abdominal. Previo al evento quirúrgico se administró desmopresina 10 µg en cada fosa nasal y 11 frascos de FVIII de 250 UI intravenoso 30 minutos antes de la anestesia general, con una dosis total de 2750 UI. Se obtuvo recién nacido vivo, femenino, con talla de 48 cm,

peso 3195 g, Apgar 7/9 y Capurro de 38 semanas. Durante el transoperatorio se corroboró tono uterino adecuado, cavidad uterina sin retención de restos placentarios y ausencia de desgarros, aun así, presentó un sangrado total de 900 ml, sin repercusiones hemodinámicas, con índice de choque de 0.67, por lo que no ameritó transfusiones de ningún tipo; no obstante, debido a la cantidad de sangrado y con base a las guías de práctica clínica y lineamientos vigentes, se catalogó como hemorragia postparto. Debido a lo anterior y descartando otras causas, se atribuyó la etiología del sangrado a la enfermedad hemorrágica de la paciente. 24 horas posteriores a la cirugía se administró nuevamente la misma dosis de FVIII como parte de las indicaciones del servicio de hematología. Madre e hija fueron egresadas a las 48 horas postquirúrgicas sin complicación alguna, los resultados de laboratorio maternos con tiempos de coagulación dentro de límites normales, TTPa 31.6 s y hemoglobina de 11.2 g/dl.

DISCUSIÓN

Fue en el año de 1926 en Finlandia, cuando este trastorno fue descrito por primera vez por el doctor Erich Von Willebrand, como una enfermedad hemorrágica de carácter hereditario, diferente a la hemofilia. Se describió como una alteración de la hemostasia primaria, causada por la deficiencia del factor de Von Willebrand (FVW) ya sea en cantidad o función. Este factor es una proteína esencial para la unión de las plaquetas al subendotelio de los vasos lesionados y el transporte del FVIII en el plasma, entonces su defecto cursará con hemorragias de intensidad variable⁴. El modo de herencia es autosómico y se han descrito patrones tanto dominantes como recesivos, que afectan cualitativa y cuantitativamente al FVW, el cual se localiza en el cromosoma 12. Presenta una prevalencia que oscila entre el 0.6 al 1.3%, pero además de los defectos congénitos, existen también formas adquiridas, con una prevalencia estimada en 0.04%^{5,6}. En México la información sobre la prevalencia de la EVW aún no está clara, esto se debe en gran parte a que la mayoría de los pacientes omiten acudir a atención médica y por consecuencia existe falta de diagnóstico de la enfermedad. En el año 2012 se reportó el resulta-

do de una cohorte de pacientes mexicanos, con la finalidad de realizar el diagnóstico objetivamente. Se hizo una selección alta de pacientes con historial crónico de eventos hemorrágicos. Los pacientes fueron reclutados entre julio de 2010 y agosto de 2011. Se incluyeron un total de 133 pacientes adultos y pediátricos, los cuales tenían alta sospecha de EVW. El 88.7% fue diagnosticado con EVW tipo 1, 7.5% con tipo 2 y 3.8% con tipo 3. La edad media para las mujeres fue de 19.5 años y para los hombres fue de 18.5 años. Los síntomas más frecuentes fueron epistaxis en el 84.9%, equimosis 79.2%, hematomas 71.7%, sangrado de encías 62.3%, y petequias 50.9%. Además, en veintiséis mujeres en edad fértil se detectó el antecedente de sangrado uterino anormal. Este estudio demostró la presencia de EVW en México y destaca la importancia de realizar estudios más detallados respecto a este trastorno⁵.

Actualmente se describen diferentes tipos y subtipos de EVW, que deben su origen a deficiencia cuantitativa (tipo 1 y tipo 3) del FVW o cualitativa (tipo 2 y sus respectivos subtipos: 2A, 2B, 2M, 2N). La de tipo 1 es el tipo más común y representa aproximadamente el 70 a 80% de los casos; es causada por la deficiencia parcial del FVW. Es autosómico dominante y los síntomas varían de leves a moderados. La de tipo 2 representa el 20% de los casos y está causada por defectos estructurales o funcionales en el FVW. Se subdivide en: tipo 2A, que se caracteriza por un FVW normal o ligeramente reducido y agregación plaquetaria disfuncional. Este tipo puede heredarse como autosómico dominante o recesivo. La de tipo 2B se caracteriza por un defecto que aumenta la unión de las plaquetas y causa una trombocitopenia leve, la cual puede empeorar con el embarazo. Es autosómico dominante. La de tipo 2M es causada por la disminución de la adhesión plaquetaria debido a la baja afinidad entre las plaquetas y el FVW. Puede heredarse como autosómico dominante o recesivo. La de tipo 2N se origina por un defecto que desactiva el sitio de unión del FVIII en el FVW, lo que produce niveles bajos de FVIII, pero niveles normales del FVW. Es autosómico recesivo y a menudo se presenta de manera similar a la hemofilia A. La de tipo 3 es rara, pero es la forma más severa de la enfermedad;

Tabla 1. Esquema representativo de EVW

Clasificación	Defecto de FVW	Tipo de herencia	Síntomas	Incidencia	Tratamiento
Tipo 1	Déficit cuantitativo parcial	AD	Leves	70-80%	Desmopresina
Tipo 2	Estructural o funcional	Depende del subtipo	Moderados	20%	Desmopresina en la mayoría de los casos
Subtipo 2 A	Agregación plaquetaria anormal		AD o AR		
Subtipo 2 B	Aumento de la unión plaquetaria		AD		
Subtipo 2 M	Disminución de la adhesión plaquetaria		AD o AR		
Subtipo 2 N	Afinidad por el FVIII disminuida		AR		
Tipo 3	Déficit absoluto		AR		
			Severos	Infrecuente	FVIII y reemplazos de FVW

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; EVW: enfermedad de Von Willebrand; FVIII: factor VIII; FVW: factor de Von Willebrand.

con una incidencia estimada en 3 a 5 casos en un millón. Aquí los niveles de FVW son indetectables y el FVIII se encuentra extremadamente bajo. Este tipo es autosómico recesivo^{1,6,7} (**tabla 1**).

Respecto al cuadro clínico, una persona portadora de esta enfermedad puede presentar síntomas hemorrágicos que incluyen hematomas excesivos o sangrados después de una lesión o procedimiento, epistaxis o sangrado gingival. El sangrado menstrual abundante y prolongado es el síntoma más común en las mujeres, a menudo al inicio de la menstruación. Las pacientes con EVW también tienen un mayor riesgo de desarrollar quistes ováricos hemorrágicos y en el caso de embarazarse, predispone a mayor riesgo de hemorragia postparto. 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^{2,8} (**tabla 2**).

Durante el embarazo existen cambios fisiológicos hematológicos muy evidentes, que se ven reflejados desde el primer trimestre, con incremento del volumen eritrocitario y el plasma, así como la disminución de la hemoglobina y el hematocrito. La cuenta de glóbulos blancos está elevada durante el transcurso de la gestación e incluso puede elevarse más, a causa de los granulocitos durante el trabajo de parto. Las plaquetas suelen estar dentro de parámetros normales, pero puede existir una

Tabla 2. Síntomas principales en pacientes ginecoobstétricas

Síntoma	Incidencia
Sangrado uterino anormal	11-20%
*Sangrado menstrual abundante	74-92%
Epistaxis	38-63%
Gingivorragia	26-35%
Sangrado después de extracción dental	29-52%
Sangrado gastrointestinal	14%
Hemartrosis	6-8%
	18.5% en tipo 1
Hemorragia postparto	20% en tipo 2
	Desconocida en tipo 3

*Variedad más frecuente del sangrado uterino anormal.

disminución paulatina al avanzar la gestación. En general, el embarazo induce un estado de hipercoagulación con un marcado incremento en la sangre total y niveles plasmáticos de fibrinógeno, factores VII, VIII, X y XII y productos de degradación de la fibrina^{9,10}. Estos cambios representan un estado protector en el nacimiento, ante riesgo elevado de hemorragia. Debido a que el FVW es un reactante de fase aguda, la síntesis de la proteína se incrementa durante el embarazo y paulatinamente hasta el término en una mujer sana. En la EVW los niveles séricos de este factor se consumen rápidamente en el posparto inmediato, esta es la razón por la que la enfermedad predispone un riesgo potencial de hemorragia para la embarazada¹¹.

En cuanto al diagnóstico, la anamnesis sigue siendo el pilar fundamental en la orientación del médico para detectar las enfermedades congénitas de la coagulación. Se debe indagar sobre los antecedentes personales y familiares de hemorragias y otras afecciones

que pueden manifestarse con trastornos hemorrágicos como la enfermedad hepática o renal, trastornos de la médula ósea y trombocitopenia. La exploración física deberá incluir la evaluación de petequias, equimosis y hematomas, así como signos de sangrado reciente o anemia. También otros datos que permitan corroborar la sospecha de la enfermedad, como la evidencia de esplenomegalia, artropatía, telangiectasias y anomalías en el examen ginecológico^{8,12}. Dentro de la evaluación por laboratorio, se debe incluir un hemograma completo y tiempos de coagulación. Las pruebas específicas para EVW incluyen actividad de cofactor de ristocetina, antígeno de EVW y actividad procoagulante de FVIII. Es importante tomar en cuenta que el FVW es afectado por diversas situaciones como la ingesta de medicamentos de tipo corticoides y estrógenos, infecciones, embarazo y estrés; y en menor medida la edad, la raza, el tipo de sangre, estados proinflamatorios y el estado hormonal. El más grande y reciente estudio indicó que los niveles de FVW y FVIII se encuentran más bajos durante los días 1 a 4 del ciclo menstrual. A pesar de la complejidad en el diagnóstico, las pruebas deben considerarse en mujeres que presentan aumento en el volumen y la duración de la menstruación, antes de que se realicen procedimientos invasivos, dada la prevalencia relativamente alta de la enfermedad en esta población^{12,13,16}.

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. Investigaciones grandes han demostrado que las mujeres con EVW tienen mayor probabilidad de ser diagnosticadas con hipertensión, cardiomiopatía, anemia y trombocitopenia sobre todo durante el momento del parto. Aun así, existe menos probabilidad de que desarrollen otras comorbilidades como diabetes, obesidad, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular o infarto al miocardio, así como preeclampsia, eclampsia, desprendimiento de placenta o restricción del crecimiento intrauterino. Además, tienen menos probabilidades de presentar un parto prematuro y muerte fetal intrauterina. Por

otro lado, cuentan con más probabilidades de experimentar un hematoma perineal durante el parto^{14,15}. Dentro del riesgo de complicaciones relacionadas con la gestación, no podemos excluir la hemorragia postparto, la cual a pesar de que en años recientes se han propuesto varias definiciones, de manera general se ha definido como la pérdida sanguínea mayor a 500 ml, independientemente de la vía de resolución del embarazo¹⁷. De esta forma, todas las coagulopatías congénitas o adquiridas son consideradas causas de hemorragia postparto representando apenas el 1%, detrás de la atonía uterina con más del 70% de los casos, el trauma y la retención de tejido placentario. También se ha descrito que estas pacientes tienen el 4% de probabilidad de una transfusión en algún momento durante el embarazo o el parto, estará determinado por el papel que juega el índice de choque ante la presencia de hemorragia en el embarazo. El uso de este índice en la población obstétrica es relativamente reciente. Nuevas publicaciones han demostrado una relación directa entre su elevación y la necesidad de transfusión sanguínea en las pacientes obstétricas, por lo tanto, puede ser de utilidad para identificar una hemorragia severa. Un índice de choque obstétrico ≥ 0.9 estará asociado a grandes requerimientos de trasfusión sanguínea y mayor incidencia de eventos adversos graves, por lo que se ha recomendado este valor como el punto de corte para predicción de la necesidad de trasfusión masiva^{18,19}. En casos graves está descrita una tasa de mortalidad materna, la cual es totalmente dependiente de la EVW, esta tasa es de 12.3 mujeres por cada 10,000 partos¹⁶.

Respecto al manejo de esta condición, partiendo de su clasificación y para disminuir el uso de hemoderivados debido al riesgo que implican las transfusiones, se han propuesto diversas alternativas de tratamiento. En términos generales, se dividen en 2 tipos: por un lado, las terapias coadyuvantes, útiles para proporcionar un manejo hemostático indirecto; y por otro lado, los tratamientos que tienen como finalidad incrementar las concentraciones plasmáticas del FVW y el FVIII. Dentro de las terapias coadyuvantes se dispone de agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico, los cuales son usados con grandes

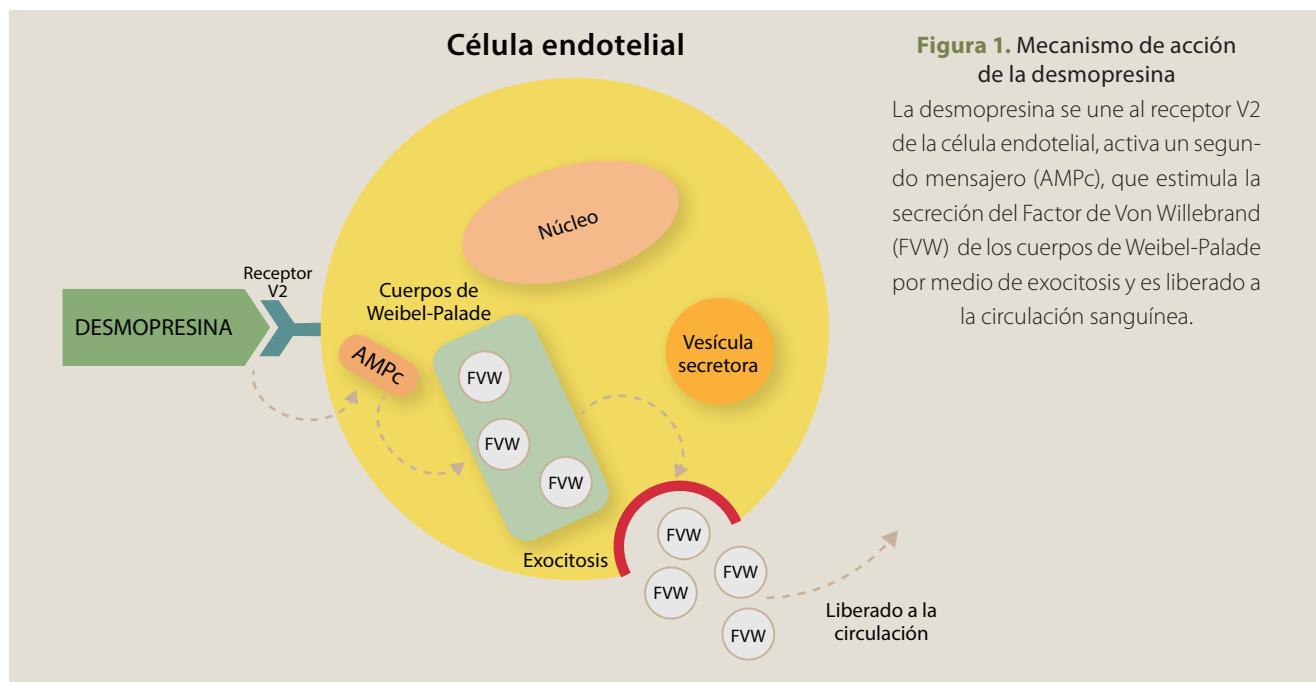


Figura 1. Mecanismo de acción de la desmopresina

La desmopresina se une al receptor V2 de la célula endotelial, activa un segundo mensajero (AMPc), que estimula la secreción del Factor de Von Willebrand (FVW) de los cuerpos de Weibel-Palade por medio de exocitosis y es liberado a la circulación sanguínea.

beneficios de manera particular en cirugías menores o en el tratamiento de las alteraciones del sangrado menstrual. Para incrementar las concentraciones plasmáticas de los factores, sobre todo de manera aguda, se cuenta con la aplicación parenteral o nasal de desmopresina debido a su mecanismo de acción (**figura 1**) y la administración de concentrados de FVIII y FVW derivados del plasma^{16,20}.

Actualmente, el medicamento de elección es la desmopresina. Es un fármaco análogo sintético de la vasopresina, con mecanismo de acción sobre los depósitos del endotelio, generando la liberación del FVW, de esta manera aumenta sus niveles hasta 5 veces más en un tiempo de 30 a 45 minutos, manteniendo el efecto hasta por 8 horas posteriores a la administración. Este medicamento tiene un importante papel para prevenir y tratar los episodios hemorrágicos en pacientes con enfermedad tipo 1 debido a su mecanismo acción, pero no tiene efecto en el tratamiento de los otros tipos. No es eficaz en pacientes con enfermedad tipo 3 e incluso puede empeorar la disminución de la cuenta plaquetaria en los casos de enfermedad tipo 2B. Estos tipos suelen ser tratados mediante concentrados de FVIII y FVW. En el embarazo de pacientes con enfermedad

tipo 1 se debe programar el manejo intraparto de acuerdo a los niveles de FVW y de FVIII. Es necesario, previo a la colocación del catéter epidural, administrar desmopresina. También se ha propuesto el uso combinado de desmopresina y crioprecipitados ya que disminuyen de manera significativa el uso extremo de los mismos en la prevención o manejo de la hemorragia. Se sugiere que los controles durante el puerperio deben realizarse durante 4 a 6 semanas más, esto es por el riesgo de sangrado en el puerperio tardío^{21,22}.

CONCLUSIÓN

En toda paciente con este tipo de trastornos hematológicos, debido a los cambios en los factores de coagulación por el efecto del embarazo, los niveles prenatales deberían ser monitoreados al menos una vez por trimestre. De esta manera la profilaxis hemostática se puede individualizar, en el caso de realizar algún procedimiento invasivo, pruebas diagnósticas o al considerar situaciones más importantes como la interrupción del embarazo. Un control así, también nos puede proporcionar información útil en el caso de presentarse situaciones agudas, como hemorragia antes del parto o parto

premature, donde ciertamente será difícil evaluar los niveles de estos factores. Actualmente no hay evidencia que precise la vía de resolución del embarazo, todo dependerá de las condiciones obstétricas de la paciente, no existe contraindicación dependiente del trastorno hemorrágico para resolución vía vaginal. Valdría la pena evitar la episiotomía y el parto asistido para evitar traumatismos en el canal de parto. En México, de acuerdo a reportes nacionales de los últimos años, no se cuenta con un registro epidemiológico de esta enfermedad, únicamente se encuentran disponibles algunos estudios que describen una baja prevalencia, sin embargo, recientemente la Federación Hematológica de la República Mexicana estimó que hasta un millón de personas en el país podrían padecerla.

Consideramos que es importante estar informados sobre este padecimiento y su efecto en la población obstétrica, sobre todo porque está demostrado que es un factor de riesgo potencial para hemorragia postparto, lo cual implica conocer ampliamente la etiología, los tipos y subtipos existentes, los factores asociados y principalmente el manejo tanto preventivo como terapéutico y la manera en que se debe de realizar el seguimiento. Todo esto para contribuir al bienestar de las pacientes gestantes, que a pesar de que existe una incidencia baja de la enfermedad en esta población, las complicaciones pueden ser fatales. ●

REFERENCIAS

1. Reynen E, James P. Von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(7):717-23.
2. Committee Opinion. Von Willebrand Disease in Women. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2013;580:1-6.
3. Simionescu A, Biuñoiu N, Berbec N. Von Willebrand Disease type 2 in pregnancy: A critical clinical association. *Transfus Apheresis Sci*. 2017;1-3.
4. Espitia F. Manejo de la enfermedad de Von Willebrand en Ginecología y obstetricia: Revisión Cualitativa de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2010;61:151-9.
5. Majluf A, Velez MA, González A, García J, Berges A, López N, et al. Von Willebrand Disease in México: A pilot study. *Haemophilia*. 2013;19(2):231-5.
6. Roth Ch, Syed L. Von Willebrand Disease in Pregnancy. *Nur Womens*. 2016;20(5):501-5.
7. Woods A, Blanco A, Kempfer A, Paiva J, Bermejo E, Sánchez A, et al. Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2016;50(2):273-89.
8. James A. Von Willebrand disease in women: awareness and diagnosis. *Thromb Res*. 2009;124(1):7-10.
9. Ojeda J, Rodríguez M, Estepa J, Piña C, Cabeza B. Cambios fisiológicos durante el embarazo. Su importancia para el anestesiólogo. *MediSur*. 2011;9(5):484-91.
10. Schneppenheim R. The pathophysiology of von Willebrand disease: therapeutic implications. *Thromb Res*. 2011;128(1):3-7.
11. Purizaca M. Modificaciones fisiológicas en el embarazo. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2010;56(1):57-69.
12. Pacheco L, Constantine M, Saade G, Mucowski S, Hankins G, Sciscione A. Von Willebrand Disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(3):194-200.
13. Govorov I, Logren S, Chaireti R, Holmstrom M, Bremme K, Mints M. Postpartum Hemorrhage in Women with Von Willebrand Disease: A Retrospective Observational Study. *PlosONE*. 2016;11(10):1-14.
14. Huq F, Kadir R. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011;17:20-30.
15. James A, Jamison M. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with Von Willebrand Disease. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1165-9.
16. James A, Kouides P, Abdul R, Edlund M, Federici A, Halimeh S, et al. Von Willebrand Disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):12-8.
17. Prevención y Manejo de la Hemorragia Obstétrica en el primero, segundo y tercer nivel de atención. Resumen de Evidencias y Recomendaciones. Guía de Práctica clínica de enfermería. México, Secretaría de Salud. CENETEC; 2017.
18. Borovac A, Pacagnella RC, Cecatti JG, Miller S, Ayadi AM, Souza JP, et al. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(2):162-8.
19. Guerrero MC, Escárcega LR, González OA, Palomares A, Gutiérrez CH, et al. Utilidad del índice de choque como valor predictivo para el requerimiento de trasfusión en hemorragia obstétrica. *Ginecol Obstet Mex*. 2018;86(10):665-74.
20. Chee Y, Townend J, Crowther M, Smith N, Watson H. Assessment of von Willebrand disease as a risk factor for primary postpartum haemorrhage. *Haemophilia*. 2012;1-5.
21. 2Corona A, García K, Camarena E, López LJ, González J, Fajardo S. Indicaciones del factor VII recombinante activado en hemorragia obstétrica grave. *Ginecol Obstet Mex*. 2018;86(12):779-86.
22. McLaughlin D, Kerr R. Management of Type 2B von Willebrand Disease during Pregnancy. *Acta Haematol*. 2017;137(2):89-92.