



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANEJO DE HEMORRAGIA EN PACIENTE CON
ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN LA ATENCIÓN
ODONTOLÓGICA.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

DORLE PÉREZ PACHECO

TUTOR: Mtra. NADIA EDNA PÁEZ GALEANA

 Vo. Bo.
Nadia Edna Pérez Galeana
26-Marzo-2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

Primeramente, agradezco y dedico este trabajo a mi mamá Clara Pacheco y mi hermano Josué Pacheco ya que sin su ayuda no podría llegar hasta donde estoy, porque después de años de esfuerzos, sacrificios, dedicación, tristezas y alegrías, lo logramos y valió la pena todo. Doy gracias a Dios por permitirme refugiarme en él cuándo sentía que todo iba mal, por darme el consuelo y la fuerza que necesaria, por darme la familia quienes me rodearon de amor y consejos, a los amigos que se fueron sumando a mi vida; porque sin esperarlo estuvieron ante las adversidades demostrando su solidaridad y cariño en especial a Rosita, la familia Smith Aguilar, Lídice y Adelita.

Agradezco a mi alma mater, la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología por darme la oportunidad de poder forjarme académicamente durante toda la carrera, a mis pacientes por la confianza y la paciencia que me

tuvieron, a mis maestros (as) por darme los conocimientos y herramientas necesarias.

También agradezco a mi mejor amiga Isela Garley mi cómplice, confidente que nunca me dejó de escuchar y darme consejos, a mis amigos de la carrera que me brindaron su apoyo, en especial a mi amigo Erick Valdez que en lo que pudo siempre estuvo apoyándome laboral, académico y emocionalmente.

A mi tutora la Mtra. Nadia Edna Páez Galeana por encaminarme y darme las herramientas durante el proceso del presente trabajo.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO GENERAL	3
1. PLAQUETA	4
1.1. Definición	4
1.2. Estructura y función plaquetaria.....	4
2. HEMOSTASIA	6
2.1. Definición	6
2.2. Hemostasia primaria.....	6
2.2.1. Definición	6
3. COAGULACIÓN.	11
3.1. Definición	11
3.1.1. Cascada de coagulación (hemostasia secundaria).....	11
3.2. Trastornos de la coagulación.....	15
3.2.1. Definición	15
3.3. Hemofilia	17
3.3.1. Definición	17
4. ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	22
4.1. Definición	22
4.2. Antecedentes históricos.....	22
4.3. Epidemiología.....	23
4.4. Estructura molecular del factor de von Willebrand.....	25
4.5. Etiología y fisiopatología	27

4.6. Clasificación de la enfermedad de von willebrand	29
4.7. Manifestaciones clínicas	34
4.8. Diagnóstico clínico.....	35
4.8.1. Pruebas de laboratorio	39
4.9. Tratamiento	47

5. DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND POSTERIOR A TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO 59

5.1. Consideraciones para prevenir episodios hemorrágicos en una consulta programada.....	60
5.1.1. Consideraciones para prevenir eventos hemorrágicos en las diferentes áreas odontológicas.....	63
5.2. Recomendaciones a seguir durante la presencia de un evento hemorrágicos severo transoperatorio y postoperatorio en la consulta odontológica.....	66
5.3. Fármacos para contrarrestar el dolor y antibióticos	75

CONCLUSIÓN..... 77

BIBLIOGRAFIA.....79

ANEXO 1: ÍNDICE DE TABLAS. 89

ANEXO 2: ÍNDICE DE FIGURAS..... 91

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de Von Willebrand (FvW) es un tipo de hemofilia de etiología hereditaria autosómica dominante, en la mayoría de los casos. Se caracteriza por un sangrado espontáneo principalmente en mucosas; la gravedad de la hemorragia dependerá del tipo o subtipo del factor al cual pertenece, así como de la mutación en función de los dominios afectados del FvW.

Se define a la hemorragia como un acúmulo de sangre ocasionado por la extravasación sanguínea del lecho vascular, misma que se infiltra en los tejidos.

La intensidad de la hemorragia dependerá de diversos factores, entre ellos el tamaño de la lesión y el nivel circulante del factor deficiente, los cuales determinarán el manejo a seguir durante la urgencia. La atención de la hemorragia durante la consulta odontológica es vital, tanto para lograr controlar la sintomatología en casos leves, así como evitar el surgimiento de una emergencia, como lo es el shock hipovolémico, el cuál pone en riesgo la vida del paciente.

Durante la atención odontológica de pacientes con EvW, el odontólogo requiere indagar de forma exhaustiva, los antecedentes heredofamiliares y personales patológicos en la historia clínica, con el fin de identificar anomalías de la coagulación y evitar posibles complicaciones durante el tratamiento. En algunas ocasiones, el paciente con EvW puede no sospechar de su padecimiento hasta que se origine una hemorragia espontánea, sufra alguna lesión o se someta a un procedimiento quirúrgico, por lo que es necesario que el odontólogo conozca el manejo adecuado de los pacientes que padezcan enfermedades relacionadas con los trastornos de la coagulación, así como de la urgencia que pudiera presentarse durante la atención odontológica.

OBJETIVO GENERAL.

Recopilar y conjuntar las bases científicas existentes en la literatura, que proporcionen al Cirujano Dentista, la información acerca de las manifestaciones clínicas que presenta el paciente con Enfermedad de Von Willebran, así como el manejo adecuado la hemorragia como urgencia en la atención odontológica.

1. PLAQUETA.

1.1. Definición.

Las plaquetas llamadas también trombocitos, son originados a partir de las células madres hematopoyéticas, parte de ellas son almacenada en el bazo y otra parte se desintegra en ese mismo sitio y en el hígado. Se sabe que su densidad en sangre en un paciente sano es 150.000 a 300.000/UI, produciendo cada día alrededor de 1×10^{11} plaquetas con una vida media de 7 a 10 días en sangre. (1)(2)(3)(4)

1.2. Estructura y función plaquetaria.

Se ha estudiado su estructura y se le ha atribuido varias características funcionales los cuales se muestra en la siguiente figura. (1)(2)(3)(4)



Figura 1: estructura y función de plaqueta. Elaboración propia.

2. HEMOSTASIA.

2.1. Definición.

Derivado del latín *hemostasia* (haimato), que a la vez deriva del griego «αιμο» (haimo) sangre y «στασις» (stasis) que quiere decir detención; La Revista Mexicana de Anestesiología define a la hemostasia como: “Un proceso que mantiene la integridad de un sistema circulatorio cerrado y de alta presión después de un daño vascular. El daño de la pared vascular y la extravasación de sangre inician rápidamente los eventos necesarios para la reparación del daño”. EL proceso de hemostasia se puede dividir en hemostasia primaria y secundaria. (9)

2.2. Hemostasia primaria.

2.2.1. Definición.

Es el proceso fisiológico que permite la formación del tapón hemostático primario, dentro del cual se conoce 2 mecanismos (**Figura 2**): (12)

1. Vasoconstricción: Inicia a consecuencia de la lesión de un vaso sanguíneo, generando un vaso espasmo a nivel del musculo liso que consigue estrecharse por mediadores como endotelina, histamina, serotonina y tromboxano A₂ o reflejos nerviosos por el dolor, para así disminuir el flujo sanguíneo. (1) (4-6)

2. Formación de tapón plaquetario: El endotelio del vaso sanguíneo dañado desprende receptores como FvW y colágeno tipo I, III y VI, mientras que las plaquetas contienen en su membrana glicoproteínas que funcionan como receptores (**Figura 3**), dentro de las más importantes se encuentran: GpIb, GpV, GpIb/IX/V, GpIIb/IIIa, GpIa/IIa, GPIb α , GpVI y ADP; este proceso requiere de 3 eventos: (1)(4)(5)(6)(7)(8)

✚ Adhesión: Las plaquetas para poder adherirse al subendotelio vascular generan GPIa/IIa, GPIV y GPVI que se unen a los receptores de colágeno (GPVI y $\alpha 2\beta 1$ integrina); por otra parte, otro de los receptores plaquetarios que se secretan regularmente es la GPIb/V/IX, el cual se adhiere al FvW. para así estabilizar la unión entre la plaqueta y el colágeno. (1) (4-8)

🚩 Activación: A consecuencia de la unión del FvW con el complejo GPIb/V/IX, se genera Ca^{+} formando así el TxA_2 , trombina y en especial el ADP que por medio de sus tres receptores purinérgicos: Receptores de trombina (PAR-1 y PAR-4), Receptores de tromboxano, Receptores adrenérgicos (P2Y1, P2Y12 y P2X1); activa la plaqueta cambiando su forma y como resultado genera prolongaciones citoplasmáticas y activa fosfolípidos de la membrana plaquetaria como son fosfolipasa C y fosfolipasa A2. La fosfolipasa C actúa sobre P1P2 que a la vez genera IP3 y DAG. El IP3 libera Ca^{+} y el DAG activa PKC, este a su vez libera GPIIb/IIIa. (1) (4-8)

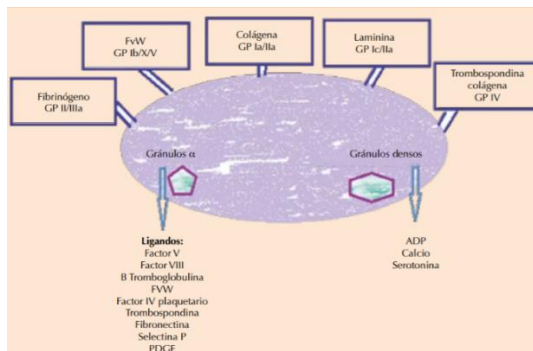


Figura 3. Principales receptores y ligandos de plaquetas. Tomado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim182g.pdf>

✚ Agregación: Por el aumento de calcio intracelular se genera fosfolipasa A2, que a la vez actúa sobre los fosfolípidos de la membrana liberando ácido araquidónico para originar prostaglandinas PGE, PG12 y la COX-1. El COX-1 produce TxA2 que ayuda a la secreción de los gránulos α y δ , para que las plaquetas se unan a otras plaquetas activas. La plaqueta activa por medio de GPIIb/IIIa se une al fibrinógeno para unirse a otra plaqueta activa y así formar el tapón hemostático primario que forma dependiendo del grado de lesión en vaso, va desde los 15 a 20s si es grave y de 1 a 2min si es leve. De 3 a 6 min se rellena de coagulo el vaso lesionado y entre 20 min a 1 hora el tapón se retrae cerrando más el vaso. (1)(4)(5)(6)(7)(8)

Hemostasia Primaria

Proceso fisiológico que permite la formación del tapón hemostático primario a consecuencia de una lesión vascular por lo que se compone de 2 fases.

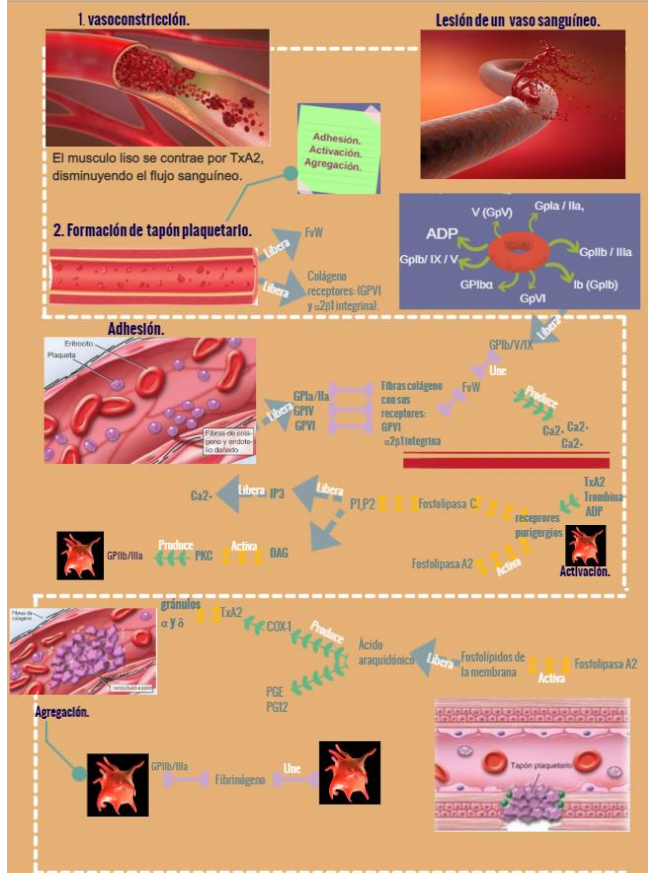


Figura 2. Esquema de los procesos de hemostasia primaria.
Elaboración propia.

3. COAGULACIÓN.

3.1. Definición.

Proviene del latín *coagulatio*, que quiere decir acto y resultado de coagular, se divide en el prefijo co (unión), agere (actuar) más el sufijo ción (acción); es un proceso en el cual la sangre pierde su liquidez pasando a un estado semisólido o gel, que se caracteriza por que la sangre se queda sin las proteínas de coagulación. Este proceso se lleva a cabo dentro de la hemostasia secundaria que activa la cascada de coagulación.

3.1.1.- Cascada de coagulación (hemostasia secundaria).

Son reacciones enzimáticas que ayuda al proceso de formación de fibrinógeno a fibrina para obtener un coagulo estable o también conocido como tapón hemostático secundario (**Figura 4**), además de evitar la pérdida de sangre, inicia el proceso de regeneración del vaso sanguíneo lesionado, considerando 3 vías para su proceso en el cual participan los factores de coagulación (**Tabla uno**). (6)(7)(8)(10)

✚ Vía intrínseca. Se caracteriza por la formación de protrombinasa en protrombina: llamada así porque las sustancias activadoras están dentro del vaso sanguíneo, sus células endoteliales dañadas exponen las fibras de colágeno quedando una su superficie negativa y como resultado se activa el factor XII, este activa al zimógeno AMP y PK que a su vez también activa al mismo factor XII. El fibrinógeno de alto peso molecular (HWMK) acelera la activación del factor XII y lo mantiene unido a la membrana celular. El factor XIIa convierte la precalicreína en calicreína la cual actúa sobre el FXIIa. El factor XIIa activa al factor XI, el factor XIa activa al factor IX y este a su vez activa al factor VIII. Cuando el factor IXa se une al complejo tenasa intrínseco el cual está formado por factor VIIIa, fosfolípidos, Ca^{2+} manteniéndose unidos a los fosfolípidos de la bicapa lipídica y ayudan activar al factor X. (empieza la vía común). El factor Xa se une al factor V activándolo y así formar la enzima activa protrombinasa, está en interacción con Ca^{2+} acelera

la formación de protrombina en trombina.
(6)(7)(8)(10)

✚ Vía extrínseca: En este punto las células del endotelio ya dañadas originan el factor tisular (FT) las cuales se filtran al torrente sanguíneo desde células del exterior (llamada así extrínseca) a los vasos. El FT entra en contacto con el FVII, este se activa quedando FVIIa y este unido al Ca^{2+} y fosfolípidos, forma el complejo tenasa extrínseco activando así al factor X. (6)(7)(8)(10)

✚ Vía común. El factor Xa se une al factor Va, y este en presencia de Ca^{2+} y fosfolípidos forma el complejo protrombinasa. La protrombinasa activa la protrombina la cual se convierte en trombina que entre sus funciones es convertir al fibrinógeno en fibrina activa y está en contacto con el FXIIIa que es el factor activador de fibrina convierte en una malla de fibrina que ayuda a unir a las plaquetas, eritrocito y que el coágulo sanguíneo sea más resistente. La trombina activa en su mayoría al Factor V, el factor VIII que está unido al FvW y se libera en el proceso de activación mediado por la trombina. También

activa el factor XIII y el inhibidor de fibrinólisis activable de trombina (TAFI), se activa plaquetas para la secreción plaquetaria, liberando así fosfolípidos de la misma, formando el coagulo el cual ocluye la zona dañada. (6)(7)(8)(10)

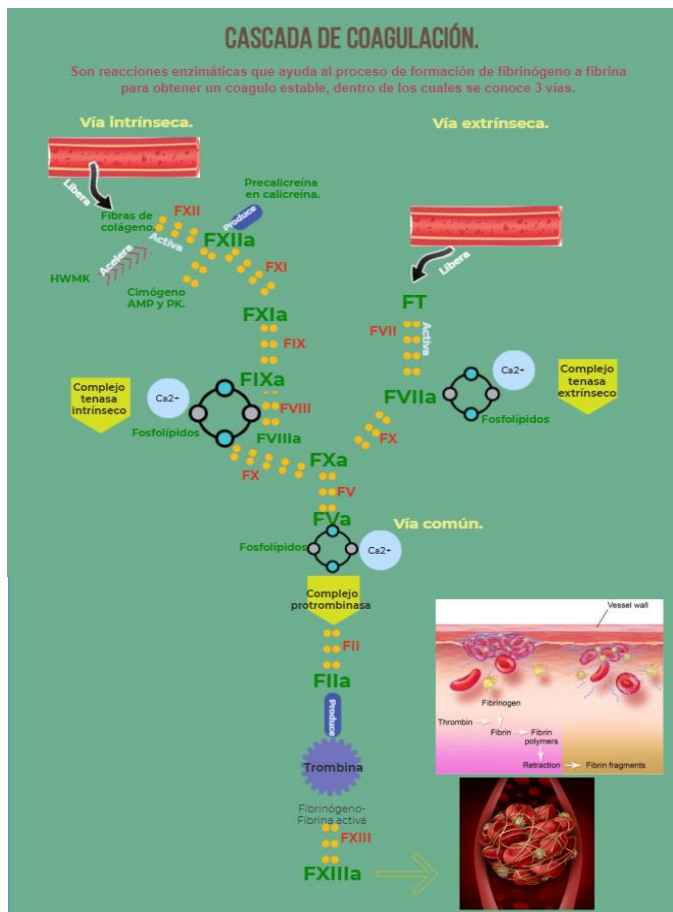


Figura 4. Cascada de coagulación. Elaboración propia.

Factor de coagulación	Nombre	Fuente	Vía (s) de activación
I	<i>Fibrinógeno</i>	<i>Hígado</i>	<i>Común</i>
II	<i>Protrombina</i>	<i>Hígado</i>	<i>Común</i>
III	<i>Factor tisular (tromboplastina)</i>	<i>Tejidos dañados y plaquetas</i>	<i>Extrínsecas</i>
IV	<i>Iones de calcio (Ca²⁺)</i>	<i>Dieta, huesos y plaquetas</i>	<i>todas</i>
V	<i>Proacelerina, factor lábil o globulina aceleradora (GA)</i>	<i>Hígado y plaquetas</i>	<i>Extrínseca e intrínseca</i>
VII	<i>Acelerador sérico de la conversión de protrombina (ASCP), factor estable o proconvertina</i>	<i>Hígado</i>	<i>Extrínseca</i>
VIII	<i>Factor antihemofílico (FAH), factor antihemolítico A, o globulina antihemofílica (GAH)</i>	<i>Hígado</i>	<i>Intrínseca</i>
IX	<i>Factor Crhristmas, componente plasmático de la tromboplastina o factor antihemofílico B</i>	<i>Hígado</i>	<i>Intrínseca</i>
X	<i>Factor Stuart, factor Prower o trombocinasa</i>	<i>Hígado</i>	<i>Extrínseca e intrínseca</i>
XI	<i>Antecedente plasmático de la tromboplastina (APT) o factor antihemofílico C</i>	<i>Hígado</i>	<i>Intrínseca</i>
XII	<i>Factor Hageman, factor del vidrio, factor de contacto o factor antihemofílico D.</i>	<i>Hígado</i>	<i>Intrínseca</i>
XIII	<i>Factor estabilizador de la fibrina (FEF)</i>	<i>Hígado y plaquetas</i>	<i>Común</i>

Tabla 1. Factores de coagulación. Elaboración propia.

3.2. Trastornos de la coagulación.

3.2.1 Definición.

Son deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación por lo que clínicamente se observa

hemorragias recurrentes hacia las articulaciones, músculos y espacios cerrados provocados por alguna lesión o de manera espontánea, se clasifica en dos grupos:

- ✚ Congénito: autosómico dominante lo que significa que requiere de dos genes dañados para adquirir la enfermedad y autosómico recesivo que es lo contrario; con sólo un gen dañado basta para se adquiera la enfermedad, dentro de las cuales la hemofilia es la más común.
- ✚ Adquirido: se refiere que la persona no nace con el trastorno, pero lo desarrolla cuando el organismo forma anticuerpos que neutralizan a sus propios factores de coagulación ya sea por alguna enfermedad hepática, medicamentos, etc. (16) Los más comunes son diátesis hemorrágica por hepatopatía, coagulación intravascular diseminada (DIC, disseminated intravascular coagulation) y deficiencia de vitamina K. (14)

3.3. Hemofilia.

3.3.1. Definición.

Es un tipo de trastorno de la coagulación que mayoritariamente es hereditario y se transmite de forma recesiva vinculado al cromosoma X, el cual contiene los genes que determinan el factor de coagulación afectado dentro del organismo, esto se refleja ya que el hombre tiene el gen defectuoso en el cromosoma X sufrirá hemofilia; pero en una mujer, el gen alterado debe estar en ambos cromosomas X, lo cual es menos común. El hombre hemofílico no transmite el gen mutado a sus hijos varones, pero a sus hijas si, siendo ellas siempre las portadoras del trastorno. Una mujer que es portadora se caracteriza por tener el gen defectuoso en uno de sus cromosomas X, por lo cual no sufren de hemofilia solo lo transmite a sus hijos ya sea hombre o mujer con una probabilidad de 50% de padecerlo. De acuerdo a la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A.C., para enero de 2016 se tenían registrados 5,221 pacientes en México y aproximadamente 1,092 madres portadoras¹¹, aunque es importante

destacar que a la mayoría de las madres no se les ha realizado un estudio para determinar esta condición. (16)

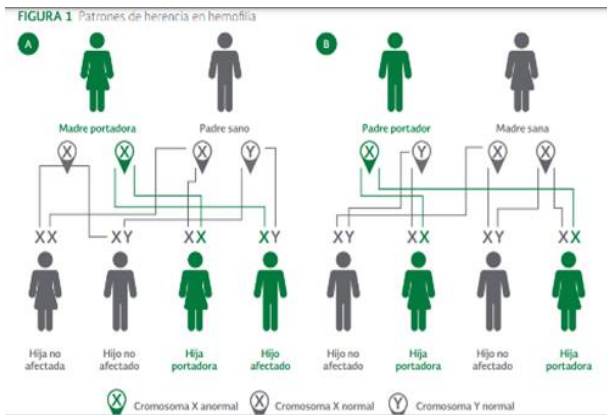


Figura 5. Herencia en hemofilia. Tomada de <http://www.hemofilia.org.mx/files/reporte-sobre-hemofilia-mexico.pdf>

La hemofilia se clasifica de acuerdo a la deficiencia o la ausencia de ciertos factores de coagulación (**Tabla 2**). Los menos comunes es por deficiencia de los factores II, V, VII, X, IX, XIII y fibrinógeno. Dentro de la agrupación deficiente de factores de coagulación encontramos la proteína antihemofílica o FVIII, que al tener varias fracciones con funciones distintas le permite causar dos de los tipos de hemofilia que corresponde el 70 y 80% de la agrupación, estas fracciones son: la fracción procoagulante (VIII:C) que es la precursora de la hemofilia A, fracción

antígeno (VIII:Cag), la fracción que promueve la agregación plaquetaria en pruebas de ristocetina (VIII:RC), y el factor de von Willebrand (FVIIIIR: FvW) que ayuda la adhesión plaquetaria y es la precursora de la enfermedad de von Willebrand **(Tabla tres)**. (12)(13)(14)

Tipo de Hemofilia	Tipo de transmisión	Factor deficiente	Porcentaje en población	Nivel de factor de coagulación	Manifestaciones clínicas	Tratamiento	Diagnostico
Hemofilia A o clásica.	Recesiva ligada al cromosoma X, afectando el brazo largo en la banda Xq28.	Factor antihe mofílico o A del FVIII.	1 por cada 10,000 personas son afectadas, mientras él. 1 por cada 5000 son en varones. (12)(13)	De acuerdo al nivel de actividad del FVIII:C Leve: <10% de actividad procoagulante FVIII. Moderada: 2% a 10% de actividad procoagulante FVIII. Grave: <1% de actividad procoagulante FVIII. De acuerdo al nivel de actividad del FIX. Leve: 5 a 50 % de nivel de actividad procoagulante del FIX. Moderada: 1 a 5 % de nivel de actividad procoagulante del FIX. Severa: <1 % de nivel de actividad procoagulante del FIX.	Leve: Hemorragia severa por un traumatismo mayor o cirugía, el ser espontaneo es muy raro.(12)(13) Moderada: aparecen generalmente antes de los 2 años presentando hemorragias ante traumatismo o intervenciones quirúrgicas menores, pudiendo ser ocasionalmente espontaneo y prolongada.(12)(13) Grave: Hemorragias serias en la zona abdominal, intracraneal y en espacios orofaríngeos ante traumatismos o intervenciones quirúrgicas menores que pueden causar shock hipovolémico. Sangrado espontaneo como epistaxis, hemoptisis, hematuria, hematemesis. Hemartrosis aguda acompañada por inflamación y edema. Sinovitis, causando desaparición del cartílago y atrofia muscular. ¹⁶ . Producen anticuerpos en la fracción del factor VIII-CAg, inhibiendo su actividad dificultando la hemostasia. (12)(13)	Tratamiento profiláctico de forma regular del FVIII o FIX. Tratamiento de hemorragia: administrar concentrado del FVIII o FIX de 2 a 3 veces por semana, pueden ser derivados de plasma, sometidos a procesos de inactivación viral conocidos como purificadas monoclonales y las recombinantes. se pueden combinar con el análogo de la desmopresina DVAPP (1-desamino8-d-arginina), este se puede administrar nebulizaciones nasales antes de procedimiento quirúrgico. El ácido E aminocaproico vía intravenosa, vía oral o subcutánea. Acetato de desmopresina por vía intravenosa (0,3 µg/kg), eleva 2 a 10 veces FVIII. Ácido tranexámico se administra vía oral, vía intravenosa y enjuagues bucales. Plasma fresco congelado Liofilizado de Factor IX. Frasco ampolla con liofilizado para solución inyectable: Factor IX de coagulación 500 UI y 1000 UI. Lo que producen anticuerpos administrar porciones FVIII porcino.(12)(13) Esquema de vacunación para hepatitis A y B, para prevenir Infecciones adquiridas por transfusiones sanguíneas.	Se basa en los antecedentes familiares con estos trastornos. Presencia de hemorragias espontaneas desde los primeros meses de vida Prueba temprana de inhibidores del FVII y IX TTPA prolongado, TP normal y tiempo de sangría normal. Hemoglobina y glóbulos rojos bajos. El factor VIII y IX disminuidos. En la hemofilia A, se realiza diagnostico diferencial FvW.(12)(13)
Hemofilia B o enfermedad de Christmas.	Recesiva ligada al cromosoma X. afectando el brazo largo en la banda Xq27.	Factor antihe mofílico o B del FIX	Representa el 10-15% de la hemofilia, con una incidencia de 1 por cada 15000. Se presenta 1 por cada 25,000 hombres.(12)(13)				

Tabla 2. Características diferenciales de la hemofilia A y B. Elaboración propia.

Tipo de Hemofilia	Tipo de transmisión	Factor deficiente	Porcentaje en población	Nivel del factor de coagulación	Manifestaciones clínicas	Tratamiento	Diagnostico
Hemofilia C o síndrome de Rosenthal.	Autosómica recesiva., afecta el Cromosoma 4	Factor antihemofílico C del FXI	Afecta 1 de cada 1 000 000 personas. Alta prevalencia en mujeres y judíos asquenazíes.	Se distingue 3 tipos de acuerdo al nivel de actividad del FXI. Leve: 5 a 50% del factor. Moderada: 1 a 5% del factor. Severa: <1% del factor. ¹	Hemorragia espontánea por cirugías, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea en el tipo grave y en traumatismos. Hematurias y menorragia Ausencia de hemorragias articulares y musculares espontáneas.	Administrar antifibrinolíticos como la desmopresina, plasma fresco congelado en dosis de 151 20mL/Kg, goma de fibrina y concentrados de factor XI.	Se basa en el TTPA prolongado y mediante pruebas específicas que miden la concentración del FXI:C es de 50 y 70 u/dl.
Enfermedad Von Willebrand.	Autosómica dominante.	Disminución o ausencia de la proteína sanguínea de FVIII: FvW	Afecta el 1-2 % de la población en general.	Se caracteriza por un prolongado tiempo de sangría y bajos del FVIII. ¹⁴ Se clasifican 3 tipos; los tipos 1 y 3 son defectos cuantitativos y los subtipos 2 son defectos cualitativos del FvW.(15)	Frecuentes hemorragias en mucosas y más manifestaciones mencionadas en la Tabla 5	Tratamiento de reemplazo (concentrado de factor VIII, anfibrinolíticos como: desmopresina, ácido aminocapróico que se indica a dosis de 50-60mg/Kg./6 hrs. el ácido tranexámico (10- 15mg./Kg/8 hrs.), puede administrarse VO, IV o tópica. ¹⁹ vitamina K y terapia hormonal.	A través de una historia clínica completa, apoyados de un diagnóstico de laboratorio entre las cuales están las pruebas básicas y específicas (Tabla 9).

Tabla 3. Características hemofilia C y enfermedad de von Willebrand. Elaboración propia.

4. ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND.

4.1. Definición.

La enfermedad de von Willebrand es un tipo de hemofilia con herencia autosómica dominante ligada al cromosoma X, caracterizado por un defecto en la estructura, función o concentración la fracción del FVIII, llamada factor de von Willebrand (FVIII:R:FvW) encontradas en las plaquetas y células endoteliales.
(15) (16)

4.2. Antecedentes históricos.

La enfermedad se le atribuye al Dr. Erick A von Willebrand médico finlandés, que en 1924 describió el primer caso de una paciente de 5 años llamada Hjördis del golfo de Botnia, Finlandia; presentando un cuadro clínico de epistaxis, gingivorragias y pequeños hematomas, finalmente falleció a causa de su cuarto periodo menstrual adjuntándole antecedentes heredofamiliares de tiempos de sangrados prolongados a pesar de tener un conteo plaquetario,

denominando a este trastorno hemorrágico pseudohemofilia. Posteriormente se le atribuyo a una disminución del FVIII de la coagulación. (15) (16) (21)

Así mismo Christian Borchgrevink describió la interacción de FvW con la integración plaquetaria, para que más tarde Margaret Howard y Barry Firkin en 1970 a base de estudios con ristocetina evaluaron la función plaquetaria en la EvW. En 1985 el gen del FvW es aislado para que en 1989 se determina su estructura, gracias a esto se confirma que la EvW y la hemofilia A son entidades distintas codificadas por genes independientes. (15) (16) (21)

4.3. Epidemiología.

La enfermedad de von Willebrand afecta ambos sexos presentándose los signos clínicos a cualquier edad. Se estima entre 60 y 20 millones de personas en el mundo lo que corresponde 0.1 a 1.3 % de la población general lo padecen. Los casos sintomáticos se estiman en 100 millones de habitantes. Se estiman 62,000 casos sintomáticos en el mundo, de los cuales aproximadamente el 80 % habita en países en vía de desarrollo. EvW predomina

sexo femenino con un 74.7 %, a una de 2:1, a causa de la menstruación. 1 por cada 10,000 son pacientes asintomáticos lo que correspondiendo el 0.01% de la población, dentro de la clasificación, el tipo más frecuente es el 1 con 70 a 80% de los casos, tipo 2 con 20 a 25% y el tipo 3 sólo 5%. En estados unidos 125 individuos por millón son sintomáticos. (15)(16)(17)(20)(21)

En el norte de Italia informaron una prevalencia del 0,9 %, aproximadamente 8,2 casos por cada 1000 habitantes. En Europa el tipo 3 se presenta de 1 a 5 millones de habitantes, en Suecia e Israel el tipo 3 va de 3 por millón, en Chile y Venezuela el tipo 2 el 71 por millón y el tipo 1 el 75 por millón. Para el 2018 en Colombia 4271 personas son identificadas con coagulopatías 2018, el 35.2 % tenía EvW. En nuestra población es de 3 por cada 100.000 habitantes, con una media de edad de 28 años (DE = 16,4) presenta EvW. La prevalencia en nuestra población es de 3 por cada 100.000 habitantes, con una media de edad de 28 años (DE = 16,4) (16). Gracias a un estudio (Majluf-Cruz A, 2012), México corresponde el 87% para el tipo 1, el tipo 2 con 7% y

el tipo 3 con 3%, todos correspondientes al tipo 2-A.
(15)(16)(17)(20)(21)

4.4. Estructura molecular del factor de von Willebrand.

Es una proteína de alto peso molecular secretado y acumulado en los gránulos alfas de las plaquetas en los cuerpos de Weibel-Palade de la célula endotelial. Es codificado en un gen de 52 exones compuesto por 178 kilobases localizado en el brazo corto del cromosoma 12p13.2, transcribe ARNm de 8.8 Kb con 2813 aminoácidos y contiene dominios que registra 180 kb de ADN. (17)(20) (21)

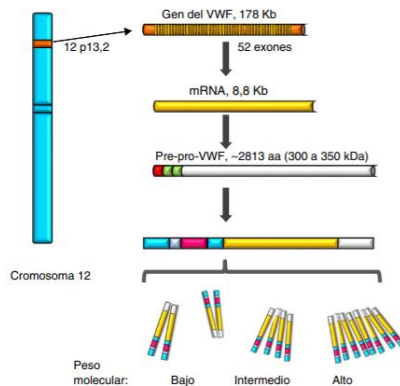


Figura 6: estructura del factor von Willebrand. Tomada de <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-enfermedad-von-willebrand-biologia-molecular->

Figura 1 Representación del gen, el transcrito y la proteína del factor de von Willebrand. Se observa la localización del gen del factor de von Willebrand en el cromosoma 12, el mRNA maduro y el procesamiento de la proteína, desde el pre-pro-factor de von Willebrand, hasta la formación de los multímeros de alto peso molecular.

El ARNm codifica pre-pro-FvW es una proteína de alrededor de 2813 aminoácidos y contiene de 300 a 350 kDa. Cuando pierde la fracción de un dímero llamada polipéptido de señal (SP), genera dímeros las cuales están unidos por puentes disulfuro en las porciones carboxi-terminales, los cuales se transportan al aparato de Golgi, para que vuelva a crear puentes de el objetivo de formar multímeros de FvW. Dentro del plasma los multímeros se mueven en diferentes tamaños: 225 hasta 120.000 kDa, cada multímero tiene un peso molecular de 500 a 20.000 kDa. El FvW consta de diferentes dominios desde la A a la D (D1-Dz-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5- C6-CK).²⁴ Los dominios D1, D2, D' y D3 participan en el proceso de formación de multímeros, mientras que en los dominios N-terminales D' y D3 se unen con el FVIII. El dominio A1 y A3 se unen al colágeno.

Los sitios donde el FvW se une a las plaquetas son: en el dominio A1 al receptor plaquetario (Gplb/IX), y en el dominio C2 al receptor (GpIib/IIIa). Se han encontrado sitios de unión para FvW en el dominio C1 y C2 del FVIII. El FvW se almacena en el hígado y el bazo con una vida media de 12 a 20

horas. La metaloproteinasa (ADAMTS13) actúa sobre los multímeros del FvW en el dominio A2, entre los aa 1605 y 1606, reduciendo su tamaño y degradarlos. (17)(20) (21)

4.5. Etiología y fisiopatología.

Por estímulos fisiológicos y farmacológicos como: bradicinina, interleucina 1, vasopresina y su análogo sintético, la desamino D-arginina-vasopresina (DDAVP), desmopresina, fuerza de cizallamiento (shear stress), calcio, fibrina, activador tisular del plasminógeno (t-PA), plasmina y adrenalina; causa la liberación del FvW incrementando su concentración plasmática interviniendo en la hemostasia primaria y secundaria, a través de sus funciones fisiológicas dentro de las cuales se describen:

- A) Unión a plaquetas y al colágeno por sus receptores GpIb/IX, en una lesión vascular. (17)(20) (21)
- B) Facilitar la agregación plaquetaria por medio de su unión al receptor plaquetario GpIIb/IIIa. (17)(20) (21)
- C) Unirse al FVIII y protegerlo de la degradación proteolítica aumentando su vida media de 12 a 20

horas. Cuando hay una disminución del gen FvW se conoce como enfermedad de von Willebrand; Por lo tanto, el nivel de FVIII depende del nivel de FvW en circulación y no favorece la obturación de lesiones endoteliales. (17)(20) (21)

Existen factores que implican en el origen de las variaciones patológicas del FvW, debido a cambios en un solo nucleótido, principalmente en el dominio D3. Hasta la fecha se conoce alrededor de 150 como la variante c.1451A>G que provoca un cambio de una histidina por una arginina en la posición 484 del exón 13, la variante «Vicenza» (c.3614G>A) en el exón 27, que provoca un cambio de una arginina por una histidina en la posición 1205 del FvW disminuyendo su vida media; esta mutación esta relaciona con la enfermedad de von Willebrand tipo 1. (17)(20) (21)



Figura 7: Funciones del FvW. Tomado de <http://www.scielo.org.co/pdf/unmed/v61n2/0041-9095-unmed-61-02-00034.pdf>

4.6. Clasificación de la enfermedad de von Willebrand.

Se atribuye a variaciones en la herencia, manifestaciones clínicas y resultados de las pruebas de hemostasia. La clasificación mencionada por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), se fundamenta a partir de estudios de fenotipo de la proteína del FvW. Dependiendo del dominio afectado del FvW se atribuye los distintos tipos y subtipos de la EvW; por lo cual el tipo 1 y 3 conlleva una alteración cuantitativa y así mismo el tipo 2 una alteración cualitativa, a continuación, se describe la clasificación de la EvW:

- ✚ **Tipo 1:** Su transmisión es autosómico dominante con una disminución cuantitativa parcial de los niveles plasmáticos de FvW:Ag y FvW:RCo es de 30-40 UI/dL y representa 50 a 75% de las formas de la EvW. La función y los multímeros del FvW es normal pero los niveles plasmáticos de FVIII:C están disminuidos. (17) (20)(21)(22) (24)
- ✚ **Tipo 1C:** Es una forma extremadamente rara de la enfermedad, en la cual hay una

producción adecuada del factor; pero se metaboliza muy rápido por lo que disminuye su concentración. (17) (20)(21)(22) (24)

✚ **Tipo 2:** Es la deficiencia cualitativa por una anomalía del receptor plaquetario GPIb para unirse FvW, asociado a una disminución o no del FVIII; representa 20 a 45% de las formas de la EvW y se encuentra cuatro subtipos distinguiéndose por su mecanismo fisiopatológico las cuales son:

✚ Subtipo 2A: Alteración en la función del FvW por la ausencia de multímeros del FvW de alto peso molecular y afección de la capacidad de aglutinación plaquetaria inducida por RIPA. Las mutaciones están ubicadas en los dominios D2, D3, A1, A2 y C terminal del gen del VWF. (17) (20)(21)(22) (24)

✚ Subtipo 2C: Su patrón de herencia es autosómica recesiva y es mutación homocigota en el propéptido alteran el ensamblaje de multímeros en el complejo de Golgi y dan lugar a un patrón "limpio" característico de pequeños multímeros que

carecen de las bandas satélites que normalmente se asocian con la proteólisis afectando la cantidad de multímeros. (17) (20)(21)(22) (24)

- ✚ Subtipo 2D: Su patrón de herencia es autosómica recesiva y se caracteriza por la mutación heterocigótica con un defecto de dimerización del pro FvW en el retículo endoplasmático. (17) (20)(21)(22) (24)
- ✚ Subtipo 2E: Su patrón de herencia es autosómica dominante un defecto en la formación de un puente disulfuro. (17) (20)(21)(22) (24)
- ✚ Subtipo 2B: Se transmite como autosómico dominante, se caracteriza por mutaciones en la región de unión de la GpIb en el dominio A1 del FvW, causando una adherencia espontánea del FvW al receptor plaquetario, lo que provoca disminución de multímeros de gran tamaño; y representa el 5% de la EvW. (17) (20)(21)(22) (24)
- ✚ Subtipo 2M: Se transmite como autosómico dominante y hay alteración en la función del


FvW. Sus mutaciones se localizan en los dominios A1 del FvW, ya que hay una pérdida de atracción del VWF por el receptor plaquetario GPIb y no es causada por la usencia de multímeros de gran tamaño. (17) (20)(21)(22) (24)

✚ Subtipo 2N conocido también como Willebrand Normandia: Se transmite como autosómico recesivo, se caracteriza porque la cantidad de multímeros es normal del FvW; sin embargo, las mutaciones en los exones 17 y del 21 al 27 que están fuera del sitio de unión al FVIII, son responsables de la disminución de la capacidad de unión entre FvW y FVIII entre 0.10 y 0.40 U/ml. (17) (20)(21)(22) (24)

✚ **Tipo 3:** Se transmite como autosómico recesivo, por lo que hay deficiencia de los multímeros del FvW y representa el menos de 5% de la enfermedad de von Willebrand. (17) (20)(21)(22) (24)

✚ **Seudo-Von Willebrand:** Se transmite como autosómica dominante en la que hay una mutación en el codón 239, por lo que genera

un cambio en la estructura del receptor GPIb causando afinidad de adhesión al dominio A1 del VWF simulando así la EvW. (17) (20)(21)(22) (24)

 **Síndrome de von Willebrand adquirido:** Se transmite a consecuencia de trastornos médicos como lupus eritematoso, algún cáncer o lesiones cardiovasculares como la comunicación interventricular y estenosis aórtica, o con hipertensión pulmonar primaria, esto aumenta la proteólisis del VWF por ADAMTS13 lo suficiente como para agotar los multímeros grandes del FvW, causando aumento de la unión del FvW a las plaquetas y un defecto en su estructura y función de los multímeros. También puede estar generado por fármacos como ácido valproico, ciprofloxacino, griseofulvina e hidroxietil almidón.

4.7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Independientemente del tipo de EvW los pacientes presentan diferentes manifestaciones (**Tabla 4**), que regularmente es acompañada de hemorragia por lo que van de acuerdo al nivel de deficiencia o características específicas del FvW (**Tabla 5**). También hay que tomar en cuenta antecedentes patológicos y no patológicos del paciente. (17) (20)(21)(22) (24)

Características clínicas del paciente con EvW
Gingivorragia y sangrados gingivales espontáneos a pesar de que el paciente cuente una buena higiene bucal.
Hemorragia mucocutánea excesiva con duración de 10min o más durante o posterior a intervenciones médicas, como amigdalectomía o procedimientos dentales tales como: extracciones o procedimientos invasivos.
En cavidad oral pueden presentar hemorragia espontanea en encías, frenillo labial, lengua, mucosa bucal y paladar.
Los síntomas son más intensos en niños y adolescentes, presenta frecuentemente equimosis espontánea y sangrado significativo en cambio de dentición.
Epistaxis en un 60%.
Hematomas musculares espontáneos.
Mujeres presentan menorragia en un 75%, metrorragia y hemorragia prolongada después del parto.
Hemorragia gastrointestinal en un 10%.
Hematuria.
Melena.
Periodos hemorrágicos asintomáticos.
Hematemesis.
Petequias.

**Tabla 4. Manifestaciones clínicas generales de la EvW.
Elaboración propia.**

Tipo 1.	Tipo 2.	Tipo 3.
<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones clínicas generales son leves. • En las mujeres durante el embarazo las concentraciones del FVIII/ FvW son normales, muy pocas son anormales. Menorragia puede ser el único signo, por lo que se debe corroborar. 	<ul style="list-style-type: none"> • En el tipo 2 cursan con displasias digestivas, hemorragia postparto. • Dentro del tipo 2, se encuentra el : <ul style="list-style-type: none"> • Subtipo2B cursan trombocitopenia. • Subtipo 2N hematomas musculares y en tejidos blandos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hematomas 28%, hemartrosis con artropia y hemorragias musculares que semejan la hemofilia desde una edad temprana. • Displasias digestivas. • Menorragia • Hemorragia postparto a las 24 o 48hrs. • Hemorragia intracraneal en un 8% • Angiodisplasia digestiva

Tabla 5. Clasificación de EvW de acuerdo a las manifestaciones clínicas más comunes asociadas a la hemorragia que se presenta en la EvW. Elaboración propia.

4.8. Diagnóstico clínico.

La EvW al ser heterogénea en cuanto a fenotípico y genético, el odontólogo debe realizar una historia clínica completa que comprenda ciertos puntos, el cual se describe en la siguiente tabla:

Exploración clínica	
Incluye la evidencia clínica de la enfermedad como: el sitio, tamaño, distribución de la equimosis, petequias, hematomas y datos de anemia.	Debe descartarse causas de riesgo a las manifestaciones propias de la EvW como: enfermedad hepática (ictericia, hepatoesplenomegalia, datos de insuficiencia hepática), artropatía, laxitud de la piel y articulaciones (Síndrome de Ehlers-Dandlos), telangiectasia hemorrágica hereditaria o lesiones ginecológicas.

Interrogatorio	
<p>¿Usted o algún familiar han requerido de atención médica por hemorragia, o le han informado de problemas relacionados como enfermedad de von Willebrand o hemofilia?</p> <p>Sí la respuesta es afirmativa, obtener la siguiente información: Atención médica después de cirugía y si requirió transfusión sanguínea, tratamiento dental o trauma Información de equimosis, petequias, enfermedad hepática, renal o hematológica, cuenta de plaquetas elevada o disminuida, uso de fármacos como AAS, AINES, clopidogrel (Plavix), Warfarina o heparina.</p>	<p>Hemorragia prolongada y grave, o recurrente: Hemorragia de una herida superficial con duración de más de 15 minutos o que recurre espontáneamente 7 días después de la herida. Procedimientos quirúrgicos como la tonsilectomía, hemorragia sin trauma o trauma mínimo. Epistaxis espontánea con una duración mayor a 10 minutos o que requiere atención médica, Hemorragia post-extracción dental prolongada o recurrente. Hemorragia en heces, sin explicación (como úlcera, gastritis, pólipos en colon) que requiere de atención médica. Anemia que requiere tratamiento o que requiere de transfusión. En mujeres, menorragia, caracterizada por la presencia de coágulos mayores a una pulgada o cambios frecuentes (cada hora) de toallas sanitarias o tampon, o que produce anemia o disminución en el nivel de hierro.</p>

Tabla 6. Diagnóstico clínico EvW. Modificado de
<http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/408GER.pdf>

Dentro de los antecedentes familiares en un paciente con la EvW, una historia familiar negativa no excluye la posibilidad de una anomalía hemorrágica congénita, por tal motivo hay ocasiones en que los resultados no son suficientemente claros para sospechar de la EvW, ya que se requiere de tener manifestaciones clínicas propias de la enfermedad, antes mencionadas. Se debe tomar en cuenta ciertos factores que aumenta o disminuyen la

concentración del FvW como se muestra en la siguiente tabla:

Factores que aumentan FvW.	Factores de disminuyen el FvW.
Raza espacialmente africanos o afroamericanos con aproximadamente 15 UI/dl del FvW son más propensos que los caucásicos o los blancos	Hipertiroidismo
Estrés agudo	Falla renal
Embarazo aumenta gradualmente desde la 11ª semana de gestación hasta 3 veces la tasa básica al final de 3º trimestre	Enfermedad hepática
Terapia con estrógenos y algunas píldoras anticonceptivas.	Aterosclerosis
Cirugía	Estados inflamatorios
Ejercicio físico	Cáncer
Trauma	Diabetes
Edad que al nacer aumenta y disminuye gradualmente hasta los 6 meses o al año, y en los adultos aproximadamente aumenta 10 UI/dL del FvW por cada 10 años	Grupo sanguíneo O aproximadamente 25 UI/dL del FvW debido al aclaramiento acelerado y al aumento de la sensibilidad a la proteólisis por ADAMTS13
Grupo sanguíneo AB	Hipertiroidismo

Otra forma de ayudar a corroborar los datos es mediante el Bleeding Score (BS) es un instrumento ideado para intentar predecir el riesgo de hemorragias mayores, en base a los síntomas se incrementa la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico aplicado a niños y adultos. El BS gradúa los síntomas de -1 a grado 4: -1 ausencia de síntomas en procedimientos invasivos o extracciones dentales Cero (0)-ausencia de síntomas Grado 1 presencia de hemorragia leve Grado 2 los síntomas requieren evaluación médica sin intervención Grado 3 los síntomas de hemorragia requieren alguna intervención médica, como por ejemplo la cauterización, antifibrinolíticos Grado 4 cuando la hemorragia requiere transfusión o administración de desmopresina (DDAVP). Dependerá del puntaje alcanzado para considerar si padece o no de alteración de la coagulación (**Tabla 8**). (17)

Síntomas	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Epistaxis	No o trivial	>5 episodios al año o >10 min de duración	Sólo consulta	Taponamiento, cauterización o antifibrinolítico	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Hemorragia Cutánea	No o trivial	5 o mas (>1 cm) en áreas expuestas	Sólo consulta	Extensa	Hematomas espontáneos que requieran transfusión
Hemorragia en heridas menores	No o trivial	>5 episodios al año o >10 min de duración	Sólo consulta	Hemostasia quirúrgica	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Cavidad oral	No o trivial	Presente	Sólo consulta	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Hemorragia GI	No o trivial	Presente (no asociada a úlcera, hipertensión portal, hemorroides o angiodisplasia)	Sólo consulta	Hemostasia quirúrgica antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea, tratamiento de reemplazo, DDAVP o antifibrinolíticos
Hematuria	No o trivial	Presente (macroscópica)	Sólo consulta	Hemostasia quirúrgica Terapia con hierro	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Extracción dental	No o trivial	Referidas en <25% de todas las extracciones	Referida es >25% de todos los procedimientos sin intervención	Sutura o empaquetamiento	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Cirugía	No o trivial	Referidas en <25% de todas las cirugías	Referida es >25% de todas las cirugías	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Menorragia	No o trivial	Sólo consulta o cambio de toallas sanitarias cada 2h	Ausentismo escolar o laboral >2 veces al año o requiere terapia de hormonal o con antifibrinolíticos o con hierro	Requiere terapia hormonal combinada con antifibrinolíticos	Hemorragia aguda que requiere hospitalización y tratamiento urgente, o transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP o requiere dilatación y curetaje o histerectomía
Hemorragia pos-parto	No o trivial o sin partos	Sólo consulta o uso de oxitocina o duración de loquios por más de 6 semanas	Tratamiento con hierro o antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP, o requiere examen bajo anestesia y/o el uso de balón uterino, empaquetamiento	Cualquier procedimiento que requiera cuidados críticos o quirúrgicos ej. histerectomía, ligadura de la arterias ilíaca interna, embolización de la arteria uterina
Hematomas	Nunca	Posttraumáticos sin tratamiento	Espontáneos, sin tratamiento	Espontánea o traumática que requiera DDAVP o tratamiento de reemplazo	Espontáneo o traumático que requiera intervención quirúrgica o transfusión sanguínea
Hemartrosis	Nunca	Posttraumáticas sin tratamiento	Espontánea, sin tratamiento	Espontánea o traumática que requiera DDAVP o tratamiento de reemplazo	Intervención quirúrgica o transfusión sanguínea
Hemorragia SNC	Nunca	-	-	Subdural, cualquier intervención	Intracerebral, cualquier intervención

O'Brien SH, 2012

Tabla 8: Escala clínica para evaluar de la hemorragia (Bleeding Score). <http://www.imss.aob.mx/sites/all/statics/quiasclinicas/408GER.pdf>

4.8.1. Pruebas de laboratorio.

El laboratorio químico hematológico proporciona información para brindar mayor posibilidad de un diagnóstico certero y un tratamiento adecuado, en base a esto se clasifican en:

✚ Pruebas básicas (**Tabla 9**): brindan un panorama general sobre el paciente que incluyen 1. biometría hemática que incluye, las cuales se encuentran normales pero su alargamiento puede ser debido a deficiencia de un factor o a la existencia de un anticuerpo, inhibidor de proteínas de la coagulación, 2. Química sanguínea (**Tabla 10**) en el cual se encuentra el recuento de plaquetas (explora la hemostasia primaria), tiempo de hemorragia o sangrado (explora la hemostasia primaria), tiempo de protrombina (explora hemostasia secundaria), tiempo de tromboplastina parcial activada (explora hemostasia secundaria), tiempo de trombina (explora hemostasia secundaria) y eritrocitos. (16) (17)(18)(21).

Serie blanca	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Eosinófilos	Basófilos
Paciente adulto sin EvW	4.5 $\times 10^3/\text{mm}^3$ a 11.0 $\times 10^3/\text{mm}^3$	1.8 $\times 10^3/\text{mm}^3$ a 7.7 $\times 10^3/\text{mm}^3$	1.0 $\times 10^3/\text{mm}^3$ a 4.8 $\times 10^3/\text{mm}^3$	4 $\times 10^3/\text{mm}^3$	3 $\times 10^3/\text{mm}^3$	0 a 200 mm^3
Paciente adulto con EvW.	Los resultados son normales, pero si hay alargamiento puede ser debido a deficiencia de un factor o a la existencia de un anticuerpo inhibidor de proteínas de la coagulación y por la presencia de anemia por los episodios hemorrágicos obteniendo resultados de la hemoglobina y glóbulos rojos bajos.					

Serie roja		Hb (g/dL)	Hto (%)	VCM (fL)	CHCM (%)	Reticulocitos	Leucocitos P (10 ³ /mm ³)	Plaquetas (10 ³ /mm ³)	Eritrocitos
Pacientes adultos sin EvW.	Hombr	13-15.5	47	90	34	0.8-2.5	7.4.	150-350	4.5 - 6.5 mill/mm ³
	Mujer	12-14.0	41			0.8-4.1			3.8 - 5.8 mill/mm ³
Pacientes adultos con EvW.	Los resultados son normales, pero si hay alargamiento puede ser debido a deficiencia de un factor o a la existencia de un anticuerpo inhibidor de proteínas de la coagulación y por la presencia de anemia por los episodios hemorrágicos obteniendo resultados de la hemoglobina y glóbulos rojos bajos.								

Tabla 9: Valores en biometría hemática en un paciente normal contra los valores de un paciente con EvW. Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio; CHCM: concentración media de hemoglobina corpuscular. Modificado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2016/apm164h.pdf>

Prueba	Valores en pacientes normales	Valores en pacientes con EvW.
Recuento de plaquetas	150 000- 450v000/mL	Normal, excepto tipo 2 de la EvW esta disminuido.
Tiempo de sangrado	3-7 minutos	Prolongado, normal en tipo1
Tiempo de protrombina	10-14segundos >60%	normal
Tiempo de tromboplastina parcial activado	25 -45 segundos	Prolongado, de acuerdo a la concentración FVIII
Tiempo de trombina	9-35 segundos	Normal
Tiempo de coagulación	5-10min	Prolongado en pacientes con la EvW tipo 2 y3, excepto tipo 1 normal.
INR	0.8-1.2	Normal
Fibrinógeno	200-400mg/dL	Normal

Tabla 10: Valores de las pruebas de coagulación. Modificación de <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n4/2395-8235-apm-37-04-00241.pdf>

- ✚ Pruebas específicas (**Tabla 11 y 12**):
Determina el subtipo de la EvW, cuantifica factores individuales y se utilizan cuando las pruebas básicas aparecen alteradas y si existe sospecha clínica de una coagulopatía sistémica. Son de 2 tipos: ensayo funcional que es un método coagulométrico que utiliza el plasma observando la deficiencia del factor y los ensayos inmunológicos que valoran la concentración del antígeno de la proteína mediante anticuerpos, (pero no su función) o anomalías moleculares.

Pruebas específicas	Características	
Actividad del FvW como cofactor de la ristocetina (FvW:RCo).	Ensayo funcional que por medio del antibiótico ristocetina mide la capacidad de interacción del FvW con las plaquetas.	Existen varios métodos que usan fragmentos de membrana de plaquetas que contienen GPIb en lugar de plaquetas enteras para evaluar la aglutinación y agregación plaquetaria como la prueba ELISA.
FvW antigénico (FvW:Ag).	Es un inmunoensayo que mide la cantidad de FvW.	comúnmente utiliza métodos que se basan en el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o el inmunoensayo automatizado de látex (LIA).
FVIII coagulante (FVIII:C).	Es un ensayo funcional del FVIII en el cual se puede distinguir mutaciones en el receptor del FvW y la EvW tipo 2B, ya que la mayoría de los subtipos tienen	Por medio de la aglutinación de plasma rico en plaquetas con ristocetina (RIPA) que mide la sensibilidad del FvW en la ristocetina utilizando concentraciones bajas de esta misma generalmente <0,6 mg

FvW:VIII.	Es un ensayo funcional mide la capacidad del FvW para unirse y mantener el nivel del FVIII en la circulación.	El ensayo se realiza capturando el FvW del paciente en una placa ELISA, eliminando el FVIII endógeno unido y luego volviendo a agregar una concentración definida de FVIII recombinante exógeno. La cantidad de FVIII unido se determina mediante un ensayo cromogénico o inmunológico de FVIII, por lo que el nivel de este último está consolidado con la cantidad de FvW de la persona, sirve para diagnosticar tipo 2N de la EvW.
Análisis de función plaquetaria (PFA-100®).	Es un ensayo funcional que determina defectos de la hemostasia primaria.	Se aplica por medio de una muestra de sangre total citratada, en pacientes con sospecha de desórdenes trombocitopáticos, trombocitopenia, enfermedad de von Willebrand y en pacientes con tratamiento antiagregante.
Análisis de los multímeros del factor de von Willebrand.	Es un estudio cualitativo que describe las concentraciones variables de los multímeros del FvW respecto al tamaño.	Se realiza mediante electroforesis de dodecilsulfato de sodio (SDS) -agarosa seguida de inmunotinción.. Los multímeros son vistos mediante autorradiografía después de la incubación con anticuerpo contra el FvW marcados con inmunoperoxidasa o fosfatasa alcalina, permitiendo el diagnóstico con certeza de los diferentes tipos de la enfermedad de von Willebrand según su patrón de multímeros. (16-18) (21).

Tabla 11. Pruebas de laboratorio específicas para determinar el tipo y subtipo de la EvW. Elaboración propia.

Los resultados de estas pruebas deberían expresarse ya sea en unidades internacionales por decilitro (UI/dl) o en unidades internacionales por mililitro (UI/ml), según la norma de la Organización

Mundial de la Salud (OMS). La discrepancia entre los niveles obtenidos por métodos funcionales e inmunológicos revela la existencia de anomalías moleculares. (17)

Prueba	Tipo I	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N	Tipo 3
FVIII	Disminuido	Disminuido	Disminuido o normal	Disminuido o normal	Ligeramente disminuido	Marcadamente disminuido
FVIII:C (U/dl)	Disminuido o normal >0.6	Disminuido o normal >0.6	Disminuido o normal >0.6	Disminuido o normal >0.6	0.1-0.4	0.05-0.1
FvW:AG	Disminuido >0.6	Disminuido >0.6	Disminuido >0.6	Disminuido >0.6	Disminuido o normal	Marcadamente disminuido ≤ 10 U/dl
FvW: Rco	Disminuido	Ligeramente disminuido	Ligeramente disminuido	Ligeramente disminuido	Disminuido o normal	Ligeramente disminuido ≤ 10 U/dl
FvW:Rco/FvW:Ag	<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	>0.6	No es útil
RIPA, (mg/ml)	Disminuida o normal 1	Disminuida 1	Incrementada 0.6	Disminuido o normal 1	Normal 1	Ausente
Multimeros	normales	APM ausentes, y los PMI disminuidos	APM ausente o disminuidos	Presentes	Presentes	Ausente
características	Deficiencia parcial cuantitativa del FvW	Deficiencia cualitativa	Cualitativa con aumento de afinidad a las plaquetas por el complejo GpIb/IX	Cualitativa con disminución de la función plaquetaria	Cualitativa con disminución de la unión del FVIII	Variante cuantitativa con disminución del FVIII
Frecuencia	70-78%	10-15%	<5%	Raro	Raro	1-5/10 ⁶
Herencia autosómica	Dominante o codominante	Codominante, rara vez recesiva	Codominante	codominante	Recesiva	Recesiva

Tabla 12: Pruebas de laboratorio específico tipos y subtipos más comunes de la EvW. AMP: Multimeros de alto peso molecular; FVIII: factor VIII de la coagulación; FVIII:C: factor VIII coagulantes; UN: no es útil; PMI: multimeros de peso molecular intermedio; RIPA: agregación plaquetaria inducida por ristocetina; FvW: factor de von Willebrand; FvW:Ag: FvW antigénico; FvW:RCo: FvW como cofactor de la ristocetina. Las concentraciones plasmáticas normales del FvW es de un rango de 50 a 200UI/dL⁻¹, del FvW:AG es de 10 mg/MI, del FvW: Rco es de 50-150 UI/dL y del FVIII es de 50 a 150UI/dL. Tomado de file:///C:/Users/dorle/Documents/Nueva%20carpeta/ENFERMEDAD%20DE%20VW%20biologia%20molecular.pdf

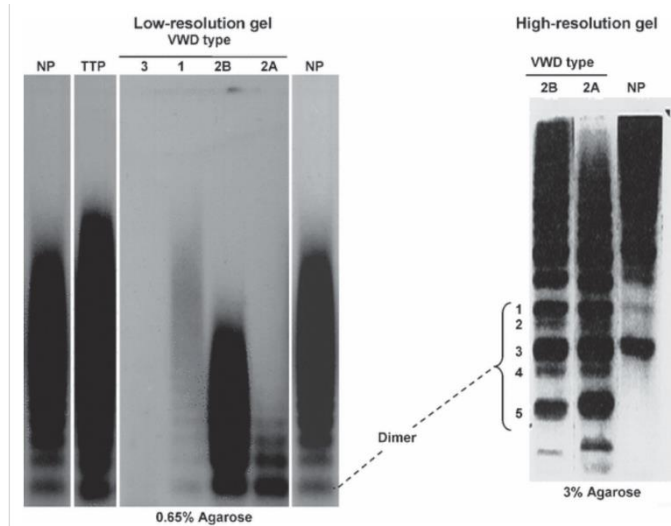


Figura 8: Análisis de multímeros del FvW. Los geles de baja resolución (agarosa al 0,65%, lado izquierdo) pueden demostrar el cambio en la distribución de multímeros de los multímeros más grandes (parte superior del gel), mientras que los geles de alta resolución (agarosa al 2–3%, lado derecho) pueden separar cada multímero en varias bandas que pueden ser distintivas. Por ejemplo, la banda más baja en el gel al 0,65% se puede resolver en cinco bandas en el gel de agarosa al 3%, pero el gel al 3% no demuestra la pérdida de multímeros de alto peso molecular que se ven en la parte superior del gel al 0,65%. La línea de puntos indica la resolución de la banda más pequeña en varias bandas en el gel de agarosa al 3%. En cada gel, se procesa plasma normal (NP) como control. El plasma de la enfermedad de von Willebrand (EVW) tipo 1 tiene multímeros de todos los tamaños, pero su concentración es reducida. El plasma de la EVW de tipo 2A carece de los multímeros más grandes e intermedios, mientras que el plasma de la EVW de tipo 2B generalmente carece de los multímeros más grandes del VWF. No se identifican multímeros en el plasma de EvW tipo 3. Los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) pueden tener multímeros más grandes de lo normal cuando se estudian con geles de baja resolución. Tomado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x>

4.9. Tratamiento.

El tratamiento depende del tipo y subtipo de la EvW que va correlacionado por la gravedad del sangrado, tiene por objetivo mejorar la adhesión y agregación plaquetaria aumentando la concentración plasmática del FvW y mejorar la formación de fibrina aumentando el FVIII en la circulación. No existe ningún tratamiento curativo disponible y lo único que se puede hacer es corregir la tendencia hemorrágica con el incremento de las concentraciones de FvW:RiCo a 50 UI/dL, para así aumentar la esperanza de vida de los pacientes, lo que a continuación se describe medicamentos **(Tabla 13)** y opciones terapéutica. (16-21) (25)

Medicamento	Mecanismo de acción	Vía de administración	Indicación	Contraindicación	Efectos adversos
Desmopresina	Es un derivado sintético de la hormona antidiurética vasopresina, estimula la liberación del FvW de las células endoteliales a través de su efecto agonista sobre los receptores de vasopresina V2, mejorando así los niveles de FVIII en el plasma y evitar su degradación. La desmopresina induce la liberación de activador del plasminógeno tisular (tPA), sin embargo, el tPA secretado se inactiva rápidamente por el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y no parece promover la fibrinólisis o el sangrado después del tratamiento con desmopresina.	Es por VI o subcutánea con una dosis de 0.3 mg/kg se diluye en 50 a 100ml de suero fisiológico al 0.9% durante 20 a 30 minutos; siendo la dosis recomendada de 150 a 300 µg repitiendo la dosis cada 12 a 24 horas. Otra forma es por vía nasal (Stimate) contiene 150 µg de desmopresina 0,1 ml de una dosis de 1,5 mg ml ⁻¹ solución.	Pacientes tipo 1 con sangrado menstrual excesivo, epistaxis y antes de procedimientos con riesgo de sangrado leve a moderado.	En el tipo 2B de la EvW produce trombocitopenia, no se recomienda en niños menores de 3 años con antecedentes de convulsiones, en pacientes con patología cardiovascular, polidipsia,.	Provoca enrojecimiento facial, taquifilaxia por su uso prolongado, cefalea, hipotensión, taquicardia, hiponatremia por su efecto antidiurético de desmopresina no se recomienda la ingesta de agua (<750 ml) 24 horas después de su terapéutica a fin de determinar su nivel de respuesta individual. (16)(17)(18)(19)(20)(21)(24)(25)
Ácido tranexámico	Es un inhibidor competitivo de la fibrinólisis que se utiliza para controlar la hemostasia cuando la fibrinólisis contribuye al sangrado.	Su administración regularmente es vía oral en tabletas 10 a 15mg./Kg cada 8 hrs. En enjuague bucal se recomienda 10ml al 5% antes de realizar una cirugía, después se continua cada 6 horas durante 7 días. Se puede encontrar para vía intravenosa de 0,5-1 g 2-3 veces/día lentamente en tiempo no < a 1 ml/min.	Antes de realizar cirugía oral, hemorragias menores, metrorragia, epistaxis. Se puede combinar con la terapia de reemplazo para las formas más graves de la EWW, especialmente para intervenciones quirúrgicas en la boca, gastrointestinal o genitourinario. Se puede complementar con la desmopresina.	Historia de trombosis arterial o venosa; condiciones fibrinolíticas que siguen a una coagulopatía de consumo; deterioro renal severo; historia de convulsiones; hipersensibilidad; inyec. intraventricular o intratecal y aplicación intracerebral (riesgo de edema cerebral y convulsiones).	Dentro sus efectos esta la trombocitopenia uso concomitante con anticonceptivos orales y hematurias masivas de vías urinarias superiores por riesgo de obstrucción uretral (17)(24)(25)(40)



Figura 9: Tomado de <https://www.betterspark.com/stimate>

Medicamento	Mecanismo de acción	Vía de administración	Indicación	Contraindicación	Efectos adversos
Ácido epsilon aminocapróico (Amicar)	Derivado sintético del aminoácido lisina, posee una acción inhibitoria que actúa a dos niveles: impide, por un mecanismo competitivo, la acción de los activadores del plasminógeno e inhibe la actividad de la plasmina. Como consecuencia, este ácido impide la destrucción del coágulo por parte de la plasmina, evitando así la aparición de hemorragia.	Indica VI a dosis de 50 a 60mg/Kg./6hrs). se usa a una dosis inicial de 100 a 150 mg/kg, seguido de una infusión de 10 a 15 mg/kg/h. administrado de 16 a 20 ml (4 a 5 g) de ácido aminocaproico en 250 ml de diluyente por infusión durante la primera hora de tratamiento, seguido por una infusión continua a velocidad de 4 ml (1 g) por hora en 50 ml de diluyente. Este método de tratamiento normalmente se continua durante aproximadamente 8 horas.	Están indicados como terapia coadyuvante en situaciones de hemorragia leve-moderada, procedimientos dentales, sangrado menstrual excesivo y epistaxis. (17) (21) (25)	Cuando exista evidencia de un proceso de coagulación intravascular activo, en pacientes con hiperfibrinólisis, en la hematuria de origen del tracto urinario superior,	La administración rápida intravenosa del fármaco ya que esto puede inducir hipotensión, bradicardia y/o arritmia, Disnea, congestión nasal, embolia pulmonar, Confusión, convulsiones, delirio, mareo, alucinaciones, hipertensión intracraneal, accidente cerebrovascular, síncope.

Tabla 13: Principales antifibrinolíticos administrados en pacientes con la EvW. Elaboración propia.

Terapia profiláctica.

Regularmente se administra vía intravenosa de 20 a 50 UI/Kg de 2 a 3 veces por semana, es una alternativa de la desmopresina, para pacientes con EvW tipo 3, pacientes que presentan frecuentemente epistaxis, hemorragia articular, menorragia, sangrado gastrointestinal. Antes de iniciar la profilaxis, los pacientes recibir instrucciones para el tratamiento en el hogar y la autoinfusión del concentrado de factor de coagulación dos veces por semana 50 VWF: RCo iu / kg por vía intravenosa, y previamente vacunados contra hepatitis A y B junto con las demás vacunas que le correspondan de acuerdo a edad, algunos concentrados son los siguientes: (16)(17)(18)(19)(20)(21) (24) (25)

✚ Concentrados factor de coagulación FVIII: a través del plasma de la sangre se fabrica concentrados de factor coagulante, para después congelarse en seco y formar un polvo el cual se conoce como “concentrado de factor”. La dosis se calcula multiplicando el peso en kilogramos del paciente por el


aumento deseado del nivel de factor en UI/dl, multiplicado por 0,5. Por ejemplo: 50 kg × 40 (aumento deseado del nivel en UI/dl) × 0,5 = 1.000 unidades de FVIII.

✚ Concentrados del FvW: Se dispone actualmente de dos tipos de productos plasmáticos: el FvW y el FvW enriquecido en factor VIII. Ambos se preparan a partir del crioprecipitado y se purifican por cromatografía de intercambio de iones y de afinidad. El FvW está indicado en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand cuando la desmopresina está contraindicada o es ineficaz, sólo está destinado al tratamiento preventivo o curativo de las hemorragias cuando el déficit de factor VIII es moderado (concentración superior al 20 % de la normal). El FvW enriquecido en factor VIII se reserva para los casos en que la concentración de factor VIII es desconocida o inferior al 20 % y para las situaciones de urgencia donde es necesario aumentar inmediatamente la concentración de factor VIII. La administración


de una UI de FvW por unidad de peso corporal aumenta la concentración plasmática en el 2 %. El número de unidades necesarias puede calcularse de la manera siguiente: peso (kg) x aumento deseado de la concentración de FvW (% de la normal) x 0.5.

	Indicación, posología y frecuencia de las inyecciones	
	Factor VIII > 20 %	Factor VIII < 20 %
Prevención de las hemorragias en caso de intervención quirúrgica o de traumatismo grave	VWF: una dosis de 50 UI/kg 30 min antes de la intervención. Si la intervención es programada, el tratamiento debe comenzar 12 a 24 hs antes y repetirse 1 h antes.	VWF + FVIII: 50 a 80 UI/kg cada 12 hs, luego cada 24 hs. Después de 24 a 48 hs, reemplazar por VWF
Tratamiento curativo de las hemorragias	VWF: una dosis de 50 UI/kg	

Figura 10. Indicaciones, dosis y frecuencias de las inyecciones del FvW según el cuadro clínico. Tomado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1280470302718215>

 Humate - P: es un concentrado liofilizado de FvW y FVIII purificados, contiene otras proteínas plasmáticas como fibrinógeno y albúmina. Cuando se reconstituye al volumen recomendado, cada mililitro del producto contiene 50–100 UI mL⁻¹ VWF: RCo y 20–40 UI mL⁻¹ FVIII actividad. Se administra vía intravenosa 40-80 UI de VWF: RCo por kg de peso corporal cada 8-12 horas después de 3 horas que se realizó la mezcla, está Indicado

en niños y adultos o que la desmopresina está contraindicada, para el tratamiento profiláctico de la cirugía y los procedimientos invasivos en pacientes con EvW. Está contraindicado en pacientes con trombosis, vejez, terapia con estrógenos y uso de terapia antifibrinolítica. Reacciones adversas incluyen síntomas alérgicos y anafilácticos, urticaria, opresión en el pecho, erupción cutánea, prurito y edema. En situaciones de emergencia, administrar una dosis de carga de 50 a 60 Unidades Internacionales (UI) de FvW: RCo / kg de peso corporal y, posteriormente, controlar de cerca los niveles mínimos del factor de coagulación del paciente.

 Alphanate SD / HT: es un concentrado en polvo liofilizado estéril de FvW y FVIII y otras proteínas plasmáticas, que se prepara a partir de plasma humano combinado mediante crioprecipitación de FVIII, contiene una jeringa precargada de disolvente en este caso agua estéril adecuada en función de la potencia de factor antihemolítico. La dosis única contienen

250, 500, 1000 o 1500 U.I. de Factor VIII. Alphanate contiene también actividad FvW: RCo no inferior a 400 U.I. por cada 1000 U.I. de actividad de factor VIII. Su administra via intravenosa 40-80 UI de FvW:RCo/kg y 20 - 40 UI de FVIII:C/kg. Si es necesario, dosis adicional de 80 UI de FvW (sobre todo enf. tipo 3), y para la prevención en cirugía o lesiones graves iniciar 1-2 h antes de comenzar la cirugía. El Factor VIII es un cofactor esencial en la activación del Factor X, que conduce a la formación de trombina y fibrina. El FvW promueve la agregación plaquetaria y la adhesión de plaquetas al endotelio vascular dañado; sirve también como proteína transportadora estabilizante para la proteína procoagulante Factor VIII. Tras el volumen recomendado, cada mililitro de producto contiene 40-180 UI ml⁻¹ de actividad de FVIII y no menos de 16 UI ml⁻¹ de actividad VWF: RCo. El producto está indicado para la profilaxis de hemorragias en pacientes con la EvW tipo 3, o pacientes que se someten a

procedimientos quirúrgicos o invasivos y en los que la desmopresina (DDAVP) contraindicada o es ineficaz. Está contraindicado en pacientes con trombosis, vejez, terapia con estrógenos. Los efectos adversos especialmente en la EvW tipo 3 como trombosis o pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra el factor de von Willebrand por el uso continuo. Sus reacciones adversas como hipersensibilidad (angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, somnolencia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad para respirar) y, en ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave (incluyendo shock).

Terapia de transfusión de plaquetas.

Indicado para pacientes con EvW con hemorragia intratable, como articulares, musculares, articulares y del sistema nervioso central, que a pesar de la infusión de concentrado


de FvW / FVIII no hubo ningún resultado favorable, algunas de estas son: (19)

✚ Crioprecipitado: es la proteína precipitada en frío derivado del plasma fresco congelado (PFC) dentro de las primeras ocho horas de su recolección a una temperatura de 4° C durante 10 a 24 horas. a vigencia de un año conservándolo a -18o C o menos. Tiene apariencia de un precipitado insoluble y se separa por centrifugación. contiene cantidades importantes de FVIII (entre 3 y 5 UI/ml), FvW, fibrinógeno, además factores VII, IX, X y XI. n situaciones en las que los concentrados de factor de coagulación no estén disponibles. Su dosis es 1 ud./10 kg, una bolsa contiene contener entre 70 y 80 unidades de FVIII en un volumen de 30 a 40 ml. una unidad por cada 10 kg de peso corporal. (31) (33)

✚ Plasma fresco congelado: es el plasma que se separa del paquete eritrocitario y plaquetas de la unidad sanguínea donada; que es congelado a -18o C o menos. tiene una vigencia de 12 meses después de la donación.

Contiene todos los factores de coagulación,
Una bolsa contiene aproximadamente de 200
a 250 mL. La dosis inicial recomendada es 15
mL/kg. (33)(42)

Terapia hormonal.

 Bobina Mirena: Diu Indicado en mujeres con
menorragia excesiva, presenta un efecto
progestativo local en la actividad uterina y la
alta concentración de levonorgestrel en el
endometrio disminuye los receptores
endometriales de estrógenos y progesterona,
haciendo el endometrio insensible al estradiol
circulante y observándose un fuerte efecto
antiproliferativo, para su colocación requieren
niveles adecuados de FvW/FVIII ya que su
infusión requiere de estas características. Se
inserta el dispositivo en la cavidad uterina en
un plazo de 7 días a partir del inicio de la
menstruación. El sistema debe retirarse
transcurridos: 3 años (13,5 mg levonorgestrel/
sistema de liberación intrauterino) y 5 años (52
mg levonorgestrel/ sistema de liberación
intrauterino y 19,5 mg levonorgestrel/ sistema

de liberación intrauterino). Está contraindicado en hipersensibilidad a levonorgestrel, embarazo o sospecha del mismo, enf. inflamatoria pélvica aguda o recurrente, endometritis postparto, aborto séptico en los últimos 3 meses, cervicitis, vaginitis aguda, displasia cervical, tumor maligno cervical o uterino, tumores dependientes de progestágenos, hemorragias uterinas anormales no diagnosticadas, anomalías uterinas congénitas o adquiridas, situaciones en las que exista una mayor sensibilidad a contraer infecciones, enfermedad hepática aguda o tumor hepático. Neoplasias malignas agudas que afecten a la sangre o leucemias, excepto si están en remisión. Efectos secundarios Riesgo de endocarditis infecciosa. Puede producir infección pélvica, embarazo ectópico, atresia folicular retardada, Riesgo de perforación o penetración del cuerpo o cuello uterinos por el anticonceptivo intrauterino.(41)

✚ Anticonceptivos orales ya que contiene progesterona y estrógenos que elevan las

concentraciones de FVW/FVIII, aportando beneficios clínicos considerables. (21) (25)

5. DIAGNOSTICO PRESUNTIVO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND POSTERIOR A TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.

Todos los pacientes que acuden a la consulta odontológica es importante considerar que pueden llegar a presentar un evento hemorrágico, pero para el caso de los pacientes con ciertas discrasias sanguíneas como la EvW considerada un tipo de hemofilia, éstos pueden cursar asintomáticos durante la mayor parte de su vida, no es sino hasta el momento en que se realizan procedimientos odontológicos invasivos, donde se presenta sangrado transoperatorio o postoperatorio que podría considerarse o presumir de EvW, donde el paciente refiere un sangrado anormal y abundante, con una durabilidad de 10 minutos o más el cual lo lleva a recurrir en diversas ocasiones a servicio de

urgencias, donde se recomiendan estudios de laboratorio que denotan valores anormales en los parámetros que determinan la presencia de discrasias sanguíneas y alteraciones en la coagulación. Por lo cual es importante identificar y conocer las manifestaciones propias de la enfermedad y a través de la historia clínica, exploración y el conocimiento de las pruebas de laboratorio específicas que nos permitan presumir que se trata de un paciente con EvW. En caso de presentar los parámetros diagnósticos establecidos, así como, las características propias de la enfermedad solicitar una interconsulta o remitir al hematólogo para un diagnóstico definitivo y un adecuado tratamiento del paciente. (27)

5.1. Consideraciones para prevenir episodios hemorrágicos en una consulta programada.

- ✚ Tomar los signos vitales antes, durante y después de un procedimiento quirúrgico.
- ✚ Realizar procedimientos durante el día, el cual no debe durar más de 45min.

- ✚ Se debe utilizar anestesia con vasoconstrictor para así provocar isquemia y cohibir hemorragia. Previo a esto se administra desmopresina con o sin ácido tranexámico evitando así hematomas.
- ✚ La administración de concentración adecuada FVII/ FvW es de 10 mg/dl, por un mínimo de 5 días y FvW: RCo debe ser ≥ 140 iu/dl, durante el primer día postoperatorio y debe mantenerse ≥ 50 UI/dL en un lapso de 7 a 14 días o hasta la cicatrización completa. Para los pacientes con EvW tipo 2 y 3 se administra dos horas antes del procedimiento quirúrgico mayor. En la cirugía menor basta administrar terapia de antifibrinolíticos y que los niveles de FvW:RCo ≥ 50 UI/dL el día del procedimiento y el primer día postoperatorio, y > 30 UI/dL 2 a 5 días postoperatorio y el FVIII > 045 iu/ml durante 7 a 10 días. (21) (25) (27)
- ✚ Después de un evento quirúrgico se debe irrigar la zona que se trató con ácido tranexámico (Transamim) diluido en suero

fisiológico en la proporción de 1:10 de aplicación postquirúrgica.

✚ Al final del evento quirúrgico se recomienda suturar con sutura reabsorbible y colocar una membrana o esponja hemostática para facilitar la coagulación, previo a una compresión local con gasa, por lo menos 1 a 2 horas monitoreándolo hasta que haya realizado hemostasia, se sugiere una guarda quirúrgica después de la cirugía durante al menos 48hrs para hacer presión y en caso de sangrado debe ser reemplazado y revisado cada 24hrs. (27)

✚ Al paciente se le da la indicación de utilizar enjuagues suaves posextracción de ácido tranexámico o ácido amino caproico con una ampolla de 500 mg cada 4 horas. También se le recomienda compresión con hielo en las primeras 24 horas, evitar el calor, Ingerir en los primeros días alimentos semilíquidos y pastosos, no realizar ejercicios físicos para mantener el coágulo hasta que se desarrolle la cicatrización normal.

- ✚ Se debe evitar administrar al paciente antiinflamatorios no esteroideos (AINES) porque afectan la función plaquetaria. (27)
- ✚ El odontólogo debe de estar al tanto de los valores del INR debe de estar entre 2 a 4 en un lapso de 72 a 48hrs, sabiendo esto se puede iniciar el procedimiento; pero si el INR es superior a 4 no se recomienda realizar cirugías.

5.1.1 Consideraciones para prevenir eventos hemorrágicos en las diferentes áreas odontológicas.

Odontología preventiva.

- ✚ El paciente con EvW es diagnosticado desde la infancia, se le debe implementar un programa de educación en prevención de salud oral y odontológica que se lleva a cabo dentro de la fase 1; con un control periódico de limpieza bucal acompañado de selladores de foseas y fisuras como también aplicación de barniz de flúor. Así el paciente pediátrico llegara a la adultez sin caries ni problemas

periodontales. En el paciente adulto también es un requisito implementar fase 1, si es necesario fase 2, se recomienda una interconsulta con el hematólogo para informarle el procedimiento que se llevará a cabo con riesgo a hemorragia y la técnica de anestesia que se va a implementar, ya que él nos dará la pauta para poder realizarlo y si es un paciente está en tratamiento con antiplaquetarios poder suspenderlos.

Operatoria dental.

- ✚ Si no es necesario el anestésico evitar emplearlo. para el bloque del nervio alveolar inferior se requiere aumentar concentraciones plasmáticas ya que existe el riesgo de hemorragia en músculos y comprometer vías respiratorias por un hematoma en el espacio retromolar pterigoideo y evitar bloqueo con infiltración lingual.
- ✚ Evitar grapas ya que pueden lacerar la mucosa.

- + Manejar con cuidado el eyector ya que puede provocar hematomas. en piso de boca y carrillos. (27)

Prótesis.

- + Dentro de la preparación de muñones es recomendable que sea a nivel supragingival cuando las condiciones lo permitan. (27)
- + Evitar zonas de presión y flancos largos en la prótesis total y removible. (27)
- + para evitar problemas de gingivitis instruir al paciente con el control de placa. (27)
- + Al momento de tomar impresiones la cucharilla debe adaptarse y ser cubierta por toda la periferia de cera para no lesionar tejidos. (27)

Endodoncia.

- + Se debe manejar la terapia de concentración plasmática FVIII/FvW.
- + Se recomienda utilizar el localizador apical para no rebasar el ápice.

- ✚ Ante una hemorragia se puede colocar puntas de papel impregnadas con cloruro de aluminio o epinefrina al 1:1000. (27)

Periodoncia.

- ✚ Se debe manejar la terapia de concentración plasmática FVIII/FvW para un raspado y alisado radicular la cual se incrementa a un 50%. (27)

4.8. Recomendaciones a seguir durante la presencia de un evento hemorrágicos severo transoperatorio y postoperatorio en la consulta odontológica.

- ✚ Colocar al paciente en una posición cómoda fowler o semifowler, informarle sobre lo sucedido y no dejar que se altere al igual que el profesional deben controlar la calma, ya que puede aumentar la presión arterial del paciente por la preocupación y el dolor, en caso dado administrar analgésico acompañados con benzodiazepina.

- ✚ El odontólogo debe llamar al hospital más cercano que cuente con los servicios médicos que cubran la emergencia ya que en cuestión de segundos el paciente puede desarrollar un choque hipovolémico; caracterizado por palidez, taquicardia, pulso débil, hipotensión, piel fría y sudorosa: por lo que el odontólogo debe prepararse para solucionar este evento.
- ✚ Mientras llega la ayuda el odontólogo debe ocluir con presión mecánica el sitio de la hemorragia y pedir al paciente que muerda una gasa empapada con ácido tranexámico al 10% durante al menos 10min. El odontólogo debe tener a la mano medicamentos antifibrinolíticos y materiales hemostáticos que le ayudaran a cohibir la hemorragia inmediata en el paciente, por lo que a continuación se describe alguno de ellos y los siguientes pasos a seguir durante el evento hemorrágico:
- ✚ Sutura: Es una maniobra mecánica que por medio de la sutura acercando los tejidos blandos ayuda a contener la hemorragia, se

debe considerar el trauma por el manejo de los tejidos.

- ✚ Cauterización: laser por medio de un semiconductor de energía eléctrica o electrocauterio energía térmica provoca quemadura en el tejido para así cicatrizar, logrando una hemostasia satisfactoria.

De no lograr la hemostasia con los procedimientos anteriores, se recomienda aumentar los niveles del FVIII/FvW y utilizar agentes fisicoquímicos hemostáticos locales agrupados en la (**Tabla 10**) y los cuales describo a detalle.

- ✚ Se recomienda administrar antifibrinolíticos para aumentar el porcentaje FVIII/FvW al 50% a través de la desmopresina por vía intravenosa con una dosis de 0.3 mg/kg se diluye en 50 a 100ml de suero fisiológico al 0.9% durante 20 a 30 minutos; Ácido tranexámico por vía intravenosa de 0,5-1 g 2-3 veces/día lentamente en tiempo no < a 1 ml/min y ácido epsilon aminocapróico (Amicar)

vía intravenosa a dosis de 50 a 60mg/Kg./6hrs.
(16-21) (24) (25)

- ✚ **Pegamento de fibrina.** Contiene solución proteica (fibrinogeno, factor XIII, plasminógeno y plasminofibronectina) y aprotinina bobina; por otra parte, solución de trombina (trombina liofilizada y solución de cloruro cálcico), la trombina activa la cascada de coagulación catalizando fibrinógeno en fibrina. Para su administración se requiere de una jeringa doble para mezclar los componentes dentro del alveolo y ayudar a comprimirlo, logrando su solidificación en un tiempo de 20 a 40seg, alcanzando a los 10min el 70% su consistencia, que será máxima a las 2hrs.
- ✚ **Esponja de celulosa oxidada.** Proporciona una matriz sólida, artificial que facilita la formación del coágulo. estas pueden ir solas o embebidas en ácido poliláctico. (29)
- ✚ **Colágeno microfibrilar hemostático (Avitene®);** Presentación en polvo, atrae plaquetas que se adhieren a las fibras tisulares, estimula la agregación plaquetaria

local. No interfiere con la regeneración ósea y es de alto costo. (29)

- ✚ **Celulosa oxidada (Surgicel®):** Apósito en forma de gasa de fácil manejo, forma un coagulo artificial de ácido celulósico que atrae la hemoglobina, es absorbida cuando se introduce en los tejidos permite la regeneración ósea, es de costo moderado. (29)
- ✚ **Esponja de gelatina (Gelfoam®):** Apósito en forma de esponja de fácil manejo, se usa en forma seca o con solución salina en promueve la disrupción plaquetaria y actúa como malla para los filamentos de fibrina, permite la regeneración ósea, costo moderado. (29)
- ✚ **Cera para hueso (cera de abeja y palmitato de isopropilo)** Bloques pequeños preesterilizados para su manipulación manual, forma un tapón mecánico sin efectos directos sobre los procesos de coagulación. Inhibe la regeneración ósea pudiendo llegar a generar reacción de cuerpo extraño y formación de granulomas, es de costo bajo. (29)


- Esponjas de colágeno (Novacol®, Hemarcol®)
- Colágeno microcristalino (Avitene®, Instat®)
- Gelatina insoluble en agua. Esponja de gelatina reabsorbible humedecida con una solución de trombina (Gelfoam®)
- Celulosa oxidada (Oxycel®)
- Celulosa oxidada regenerada (Surgicel®)
- Adhesivo de fibrina (Tissuco®, Beriplas®)
- Esponjas de fibrina (Zimospuma®)
- Gasas hemostáticas absorbentes (Sorbacel®)
- Laminillas de gelatina esponjosa hemostática (Espogostan film®)
- Fibras de alginato de sodio y calcio (Kaltostat®)

Figura 11. Materiales hemostáticos. Tomado de: https://www.researchgate.net/profile/Miguel-Penarrocha/publication/305032768_Cirugia_bucal_en_pacientes_de_alto_riesgo_Preencion_diagnostico_y_tratamiento_de_los_problemas_hemorragicos/links/577f72c208ae5f367d36c616/Cirugia-bucal-en-pacientes-de-alto-riesgo-Preencion-diagnostico-y-tratamiento-de-los-problemas-hemorragicos.pdf

Otros agentes hemostáticos recomendados y de manejo accesible son:

- ✚ **Subsalicilato de bismuto con epinefrina (Pepto-Bismol®, Procter & Gamble)** es una sustancia fácil de conseguir y económica, mientras que el subgalato de bismuto sólo es posible conseguirlo en México mediante pedido expreso a empresas importadoras a un costo un poco más elevado, se puede colocar en el lecho quirúrgico se evita dañar el tejido, ya que no se traumatiza por medio de agujas de sutura o de altas temperaturas, en el caso de la electrofulguración.(29)

20 mL de subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol®, Procter & Gamble) en suspensión, adicionado con 1 mL de epinefrina en una concentración de 1:200,000; esta mezcla se impregna en las gasas, se colocaron durante cinco minutos en cada uno de los lechos quirúrgicos. 5 g de subgalato de bismuto en polvo (Bismuth Subgallate, Spectrum Chemical MFG) adicionado con 1 mL de epinefrina en concentración de 1:200,000 y 2 mL de solución fisiológica, se impregna en las gasas para colocarlo durante cinco minutos en cada uno de los lechos quirúrgicos. Actúan directamente en el factor XII de la coagulación iniciando la cascada intrínseca de la misma, acelerando la formación de un coágulo en menor tiempo. (28)

 **Sulfato férrico.** Su modo de acción es el resultado de una reacción química de la sangre con los iones de hierro y sulfato para formar una aglutinación de proteínas de la sangre. El coágulo que se forma, se conecta a las aberturas capilares para crear la hemostasia resultante. Está demostrado que es citotóxico,

y si no se elimina por completo de la superficie al final del procedimiento, lo cual dará lugar a una inflamación severa y el posterior retraso en la cicatrización. comercialmente se encuentra: Astringedent®, ViscoStat®, Stasis®, Quick-Stat™ FS y Cut-trol®. (30)

✚ **Cloruro de aluminio Hemodettes®** es un gel de cloruro de aluminio al 20% , el cual es soluble en agua con propiedades de aglutinación similares al sulfato férrico, se utiliza con dos torundas de algodón o un microbrush impregnado en un recipiente estéril.

Su color azul hace que sea fácilmente identificable, y se puede lavar fácilmente de la zona con hemorragia. (30)

✚ Torundas de algodón con clorhidrato de epinefrina racémica se comercializan como Epidri™, Racellet™ y Radri™. La cantidad de clorhidrato de epinefrina racémica en cada presentación varía. (30)

- ✚ *Sulfato de Calcio* (yeso París) se ha utilizado principalmente en odontología para rellenar grandes defectos óseos quirúrgicos, como material de barrera en procedimientos de regeneración tisular guiada, y también como agente hemostático. Cuando se mezcla el polvo y el líquido se obtiene una masilla para realizar un mecanismo para obstruir los capilares. se reabsorbe completamente de 2 a 4 semanas, y no causa una respuesta inflamatoria a largo plazo. También tiene la ventaja de ser relativamente barato. (30)
- ✚ Bola de algodón (estéril) parcialmente incinerada, se lleva inmediatamente al sitio de la hemorragia para cohibirla. El material con el tiempo es eliminado por el organismo y no es necesario removerlo. (30)

4.9. Fármacos analgésicos y antibióticos recomendados en paciente con EvW

Se debe evitar AINES ya que inhibe la actividad de la ciclooxygenasa 1 (cox-1) y cox-2. Estos medicamentos alterarán el mecanismo de coagulación a través de cambios en el equilibrio entre el tromboxano A2 (TXA2) sintetizado en las plaquetas y la prostaciclina (PGI2) generada en la pared del vaso. Algunos medicamentos recomendados para el paciente con EvW son los que se muestran en la siguiente tabla: (13) (34)

Acetaminofén 500mg a 1g, cada cuatro a seis horas durante cuatro o cinco días.
Acetaminofén + Codeína o Tramadol, ampolletas de 50 a 100mg. Tabletas de 50mg, o gotas de 2.5.mg, cada cuatro a seis horas, sin sobrepasar los 400mg/día, por cuatro a cinco días.
Clonixinato de lisina se administra vía I.M o I.V. de 1 a 2 ampolletas, por V.O. tabletas 125 a 250mg cada 6 a 8 horas.
Propoxifeno:100 mg por vía oral cada 4 horas. La dosis máxima no debe superar los 600 mg/día.
Paracetamol se administra V.O. tabletas de 500 mg cada 8 horas por 3 días Oral niños > 12 años: 500-650 mg/4-6 h; máx. 4 g/día.

Tabla 14. Fármacos con efecto analgésico. Elaboración propia.

**Antibióticos que se pueden utilizar en
pacientes con EvW.**

penicilina
metronidazol
eritromicina
clindamicina

**Tabla 15. Antibióticos que se pueden administrar en
pacientes con EvW. Elaboración propia.**

CONCLUSIÓN.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto anteriormente es importante que el odontólogo conozca los parámetros que indican discrasias sanguíneas ya que la EvW se caracteriza por ser de esta índole. La manera más adecuada es realizar una historia clínica completa y mandar estudios de laboratorio básicos como son: la biometría hemática y la química sanguínea, que puedan corroborar el diagnóstico. En este tipo de enfermedad todos los pacientes son de riesgo; porque cursan asintomáticos toda su vida, y se pueden percatar hasta tener una complicación de alto riesgo durante o después de un tratamiento quirúrgico odontológico, porque cursan un evento hemorrágico, que genera una emergencia dentro del consultorio dental. Por eso es indispensable que el odontólogo tenga el conocimiento necesario para poder manejar una emergencia en estos pacientes. Cabe recalcar que para su prevención debe de ser un trabajo en equipo multidisciplinario para brindar una mejor atención minimizando las complicaciones propias de la

enfermedad. El paciente debe asistir periódicamente para su revisión, consiguiendo así disminuir futuras cirugías mayores y menores dentro del tratamiento odontológico.

Existen guías nacionales e internacionales sobre el tratamiento adecuado que deben de recibir las personas con hemofilia dentro del cual entran los paciente con Enfermedad de von Willebrand para que tengan una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA.

1. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber Federico Leopoldo, Díaz-Greene Enrique Juan. Fisiología plaquetaria, Agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. Med. interna Méx. [revista en la Internet].2018 Abril;34(2):244-263. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000200007&lng=es. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1908>.
2. López Farré Antonio, Macaya Carlos. Plaqueta: Fisiología de la activación y la inhibición, Rev Esp Cardiol Supl, Madrid. España, (Revista en internet) 2013, (consultado 27 enero 2021);13(B):1-7. Disponible en:
<https://www.revespcardiol.org/es-plaqueta-fisiologia-activacion-inhibicion-articulo-S1131358713700736?redirect=true> DOI: 10.1016/S1131-3587(13)70073-6
3. Gartner, L. & Hiatt, J. Texto Atlas de Histología. Capítulo 10; Sangre y hematopoyesis. 3ª ed. McGraw-Hill; 2008. P.p 237-238
4. Leonida Martínez M. Función de las plaquetas en tratamientos médicos-odontológicos revista ciencia odontológica, Venezuela (Revista en internet) 30-junio 2010;7(2): Pp 151-159. Disponible en:

<https://www.redalyc.org/pdf/2052/205219754006.pdf>

5. Lic. Milagros García Mesa y Lic. Cristina Coma Alfonso. Características estructurales y funcionales de las plaquetas, Rev Cubana Angiol y Cir Vasc, Ciudad de La Habana, Cuba. (Revista en internet), 5 de junio del 2000 ;, 1(2):132-141. Disponible en <http://www.geocities.ws/fisiocarrilc/archivos/plaquetas.pdf>
6. Gerard J. Tortora, Bryan Derrickson, Principios de anatomía y fisiología, Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana, 2018. Capitulo 19 aparato cardiovascular: la sangre. Pp 681-686
7. Kriz, N. Rinder, C. Rinder, H. Physiology of Hemostasis: With Relevance to Current and Future Laboratory Testing, Elsevier Inc, (Revista en internet), junio 2009. 29(2):159-174. Elsevier Masson SAS, Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272271209000432> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2009.06.004>
8. Flores, O. Ramírez, K. Martín, & Nava, J. Fisiología de la coagulación. Revista mexicana de anestesiología,(Revista en internet), 11 de noviembre 2014. 37(2);383-386. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas142c.pdf>

9. Cortés F, Hemostasia Definición (internet). Dicciomed: diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. 2008. Disponible en: <https://dicciomed.usal.es/palabra/hemostasia>
10. Hall, J. & Guyton, A. Tratado de fisiología médica. Hemostasia y coagulación. Barcelona, España, Edit. Elsevier, Pp. 1183-1194: Disponible en: <https://www.bidi.unam.mx/ISBN9788491130239>
11. Harrison W.R, Resnick T.R , Wintrobe M.M. et al. 19ª edición, editorial Mc Graw Hill, capítulo 141 trastornos de la coagulación pp732-737 Disponible en: <https://www.bidi.unam.mx/>
12. M. Teresa Toll. Trastornos hemorrágicos de la coagulación. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Disponible en: <https://www.elsevier.es/404>.
13. Cano Franco MA, Ortiz Orrego GE, González SE. Cuidado odontológico de pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación. Dental care for coagulation hereditary disorder patients. Rev CES Odonto. 2017; 30(1);30–40. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v30n1/v30n1a04.pdf>
14. Medina Amador LF, Gabriel Ruiz Vargas AG, Hemofilia, Rev Med Inst Mex Seguro Soc.

2013;51(6):638-643 Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im136i.pdf>

15. Wahed A, Quesada A, Dasgupta A, Hematology and coagulation: a comprehensive review for board preparation, certification and clinical practice Chapter 16 essentials of coagulation, ISBN 9780128149645 (libro electrónico)
16. Martínez-murillo C. Enfermedad de von Willebrand . El reto en el diagnóstico y el tratamiento * Von Willebrand disease . The challenge in the diagnosis and. 2018;19(2):61–72. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re182b.pdf>
17. IMSS, Diagnóstico y Tratamiento enfermedad de von willebrand hereditaria. Personas de todas las edades. Segundo y Tercer Nivel de Atención, Guía de practica clínica. 2017. (Internet) Pp 9-64, Disponible en:
<http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasc linicas/408GER.pdf> ISBN: 978-607-8290-12-3
18. Federación mundial de Hemofilia. Agentes hemostáticos. Guías para el Tratamiento de la hemofilia. 2012; Pp37–45 Disponible en:
<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1513.pdf>

19. Roldán V, Pérez-Andreu V, López-Poveda MJ, Vicente V. Congenital coagulopathy. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2008;10(22):1483–7. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-coagulopatias-congenitas-articulo-13129139>
DOI: 10.1016/S0211-3449(08)75414-6
20. Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Quintana-González S, Reyes-Maldonado E. Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico. *Cir y Cir (English Ed)* [Internet]. 2015;83(3):255–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.010>
<https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-enfermedad-von-willebrand-biologia-molecular-S0009741115000687>
21. Tovar Sánchez CV, Salazar Reviakina A, Rumbo Romero JA, Sierra Bretón MM, Madariaga Perpiñán I, Zarante Montoya IM. ¿Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand?: una revisión de la literatura. *Univ Médica*. 2020;61(2), Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/unmed/v61n2/0041-9095-unmed-61-02-00034.pdf> que avances hay evw
22. Miranda Chaves NHD de, Monteiro Aarestrup F, Olate S, Albergaria-Barbosa JR de, Mazzonetto R, Miranda Chaves MGA.

Atención odontológica a pacientes con enfermedad de Von Willebrand TT - Odontologic attention for patients with von Willebrand Disease de Miranda. Av odontoestomatol [Internet]. 2010;26(3):131–7. Disponible en:<http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v26n3/original1.pdf>

23. National Heart, Lung, and Blood Institute, (consultado en 2 marzo del 2021) Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/hemofilia>
24. Calmette L, Clauser S. Von Willebrand disease. Rev Med Interne [Internet]. 2018;9(12):918–24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866318306738?via%3Dihubelsevier> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.08.005>
- 25 Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014; 167(4): 453–65. DOI: 10.1111 /bjh.13064 <https://europepmc.org/article/pmc/4283483> tratamiento breña

- 26 Asociación Española de Pediatría, Factor VIII Factor Von Willebrand plasmático, PEDIAMÉCUM, AEP. Pp 1-5 Disponible: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/factor-viii-factor-von-willebrand-plasmatico>
- 27 Castellanos Suárez JL, Díaz Guzmán LM, Lee Gómez EA. Medicina en odontología: Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. Capítulo 13: Trastornos de la hemostasia; pp247-261. ISBN: 9786074484359 (libro electrónico)
- 28 Paz H, Horacio S, Reyes O, Guzmán G, María C, Horacio S, et al. Estudio comparativo de dos agentes hemostáticos adicionados con epinefrina en la adenoamigdalectomía. Rev Espec Médico-Quirúrgicas. 2012;17(1):3-7. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/473/47323260002.pdf>
- 29 Castellanos Suárez JL, Díaz Guzmán LM, Lee Gómez EA. Medicina en odontología: manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas, capítulo 24: exodoncia y cirugía oral; pp485-490, disponible en ISBN: 978607448435
- 30 Coaguila Llerena H, Mendiola Aquino C. Agentes hemostáticos en cirugía periapical. Revisión de literatura. Rev Estomatológica Hered.

2016;25(4):318.http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552015000400010

- 31 Coaguila Llerena H, Mendiola Aquino C. Agentes hemostáticos en cirugía periapical. Revisión de literatura. Rev Estomatológica Hered. 2016;Volumen25(número4):318. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1517.pdf>
- 32 Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007. (Internet) Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Fitomenadiona.htm
- 33 Barba Evia JR. Transfusión de sangre y sus componentes. Revista Mexicana de Patología Clínica.51(2);97-118.Disponible en: <http://salud.gob.echttps://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2004/pt042f.pdf>
- 34 Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007. (Internet) Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Clonixinato%20de%20lisina.htm
- 35 Gayton y Hall. Tratado de fisiología médica, 13ª edición, editorial Elsevier, capítulo 37:

Hemostasia y coagulación sanguínea, Pp 1182-1200

- 36 Table 11: materiales de relleno alveolar. La diferencia radica en la reabsorción y la cicatrización normal del alveolo. Sanchis Bielsa JM, Peñarrocha Diago M, Guarinos Carbó J. Cirugía bucal en pacientes de alto riesgo. Prevención, diagnóstico y tratamiento de los problemas hemorrágicos, Anales de Odontología, 1994, Pp151-161 https://www.researchgate.net/profile/MiguelPeñarrocha/publication/305032768_Cirugia_bucal_en_pacientes_de_alto_riesgo_Prevencion_diagnostico_y_tratamiento_de_los_problemas_hemorragicos/links/577f72c208ae5f367d36c616/Cirugia-bucal-en-pacientes-de-alto-riesgo-Prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-los-problemas-hemorragicos.pdf
- 37 López Santiago N, La biometría hemática, Acta Pediatr Mex. 2016 jul;37(4):241-246-249, Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2016/apm164h.pdf>
- 38 López Santiago N . Pruebas de coagulación, Acta Pediatr Mex. 2016 jul;37(4):241-245. . Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n4/2395-8235-apm-37-04-00241.pdf>
- 39 W. L. Nichols, M. B. Hultin, A. H. James, on Willebrand disease (VWD): evidence-based

diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA) 28 February 2008, Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x>
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x>

- 40 Acido Tranexamico (Internet), VADEMECUM, Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-tranexamico+acido-b02aa02>
- 41 Bobina Mirena (Internet), VADEMECUM, Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-mirena_23437
- 42 P Poullin, P levere. Medicamentos derivados del plasma, Volumen 28(numero3): Pp1-11 Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1280470302718215>

ANEXO 1: ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Factores de coagulación.....	15
Tabla 2. Características diferenciales de la hemofilia A y B.....	20
Tabla 3. Características hemofilia C y Enfermedad de von willebrand.....	21
Tabla 4. Manifestaciones clínicas generales de la EvW.....	34
Tabla 5. Clasificación de EvW de acuerdo a las manifestaciones clínicas más comunes asociadas a la hemorragia que se presenta en la EvW.....	35
Tabla 6. Diagnóstico clínico EvW.....	36
Tabla 7. Factores que intervienen en la concentración plasmática del FvW.....	37
Tabla 8. Escala clínica para evaluar de la hemorragia (Bleeding Score).....	39
Tabla 9. Valores en biometría hemática en un paciente norma vs paciente con EvW.....	41

Tabla 10. Valores de las pruebas de coagulación.....	41
Tabla 11. Pruebas de laboratorio específicas para determinar el tipo y subtipo de la EvW.....	42 y 43
Tabla 12. Pruebas de laboratorio específico tipos y subtipos más comunes de la EvW.....	45
Tabla 13. Principales antifibrinolíticos administrados en pacientes con la EvW.....	48 y 49
Tabla 14. Fármacos con efecto analgésico.....	75
Tabla 15. Antibióticos que se pueden administrar en pacientes con EvW.....	76

ANEXO 2: ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Estructura y función de plaqueta.	5
Figura 2. Esquema de los procesos de hemostasia primaria.....	10
Figura 3. Principales receptores y ligandos de plaqueta.....	8
Figura 4. Cascada de coagulación.....	14
Figura 5. Herencia en hemofilia.....	18
Figura 6. Estructura del factor von Willebrand.....	25
Figura 7. Funciones del FvW.....	28
Figura 8. Análisis de multímeros del FvW.....	46
Figura 10. Indicaciones, dosis y frecuencias de las inyecciones del FvW según el cuadro clínico.....	52
Figura 11. Materiales hemostáticos.....	71