

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**“PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN
MUJERES DE 16 AÑOS O MÁS QUE ACUDEN A CONSULTA
GINECOLÓGICA POR SANGRADO UTERINO ANORMAL”**

POR

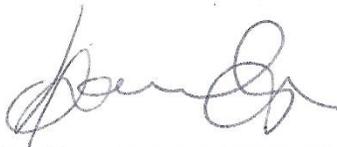
DR. SANTIAGO CALZADA DÁVILA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

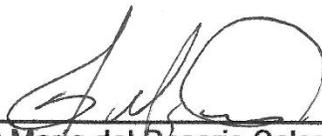
FEBRERO 2024

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN
MUJERES DE 16 AÑOS O MÁS QUE ACUDEN A CONSULTA
GINECOLÓGICA POR SANGRADO UTERINO ANORMAL**

Aprobación de la Tesis:



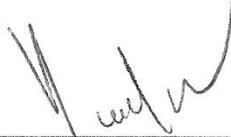
Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez
Directora de Tesis



QCB María del Rosario Salazar Riojas
Co-directora de Tesis



Dr. José Carlos Jaime Pérez
Coordinador de Enseñanza e Investigación del Servicio de Hematología



Dr. David Gómez Almaguer
Jefe del Servicio de Hematología



Dr. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A Betito.

A mi familia; completa: la de siempre y la nueva.

A Betito otra vez y siempre.

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores de hematología por sus enseñanzas invaluable, por su sabiduría y por sus consejos.

A todas las personas maravillosas que forman parte del Departamento de Hematología del Hospital Universitario por haberme hecho sentir en familia por tres años.

A mis compañeros residentes por su apoyo incondicional, por su amistad y por hacerme reír todos los días.

A los pacientes, a todos, a los que están y a los que ya no.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I. Resumen.....	1
Capítulo II. Marco teórico	3
Capítulo III. Hipótesis	12
Capítulo IV. Objetivos	13
Capítulo V. Material y métodos	14
Capítulo VI. Resultados	29
Capítulo VII. Discusión.....	33
Capítulo VIII. Conclusión	38
Capítulo IX. Referencias.....	39
Capítulo X. Resumen autobiográfico.....	45

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Listado de variables.	296
Tabla 2. Características demográficas de las pacientes.....	29
Tabla 3. Variables de laboratorio de las pacientes.	310
Tabla 4. Perfil de hierro y medición de factor de Von Willebrand.....	321
Tabla 5. Subtipos de enfermedad de Von Willebrand en las pacientes.	32
Figura 1. Evaluación de muestras.	21
Figura 2. Cálculo de N.	24

Capítulo I. Resumen

Introducción: La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es la coagulopatía hereditaria más común en el mundo; se presenta hasta en el 1% de la población general y afecta con la misma frecuencia a hombres y mujeres. Sin embargo, las mujeres tienen mayor sintomatología debido a que luego del inicio de la menstruación pueden presentar sangrado uterino anormal. El diagnóstico de EVW no es sencillo y requiere el uso de estudios de laboratorio confirmatorios, incluyendo la medición del factor VIII de la coagulación (FVIII:C), la evaluación de la función del factor de von Willebrand (FvW) y la evaluación del antígeno del FvW (FvW:Ag). El análisis de multímeros del FvW es considerado como el estándar de oro para la subtipificación de la EvW. A pesar de su prevalencia muchos casos de VWD permanecen sin diagnóstico, debido principalmente a la falta de recursos de laboratorio y poca sospecha clínica al tratar principalmente mujeres con sangrado uterino anormal. En México no existen registros epidemiológicos de la enfermedad y sólo se han efectuado algunos estudios aislados desde el punto de vista clínico y hematológico.

Objetivo: Determinar la prevalencia de EVW así como sus subtipos en mujeres de 16 años o más que acuden a consulta ginecológica por sangrado uterino anormal.

Material y métodos: Estudio prospectivo transversal que incluirá pacientes que acudan a consulta de ginecología por sangrado uterino anormal durante un periodo comprendido de Noviembre de 2023 a Febrero de 2024. Luego de la firma del documento de consentimiento informado y en caso que las pacientes sean menores de edad un asentimiento informado, se les asignará una cita para acudir al servicio

de Hematología del Hospital Universitario en donde se les tomará una sola muestra de sangre periférica. La muestra se analizará con la secuencia de pruebas de laboratorios establecidos en el algoritmo de diagnóstico y se analizarán por parte de un equipo de hematólogos del estudio quienes según los resultados y el criterio clínico decidirán realizar estudios adicionales como: agregometría plaquetaria, FvW:Ag, FvW:RCo, FVIII:Co y multímeros. Los resultados serán entregados a las participantes y/o tutores, y en caso de diagnóstico de EVW u otro trastorno de coagulación se referirá a la clínica correspondiente del Servicio de Hematología.

Resultados: Este fue un estudio piloto donde se incluyeron 8 pacientes, documentándose una prevalencia de EVW del 0% en mujeres con SUA en nuestro Hospital.

Conclusión: Esto puede deberse a la baja prevalencia general en nuestra población, y las diferentes etiologías de SUA existentes que pueden ser más frecuentes en esta población, por lo que se requiere aumentar el tamizaje de las pacientes para obtener una prevalencia más certera.

Capítulo II. Marco teórico

1. Marco teórico

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es la coagulopatía hereditaria más prevalente en el mundo; se considera que está presente hasta en el 1% de la población en general y que afecta con la misma frecuencia tanto a hombres como a mujeres. Sin embargo, son las mujeres quienes tienen mayor sintomatología debido a que luego de su menarca, es decir, del inicio de sus periodos menstruales, pueden llegar a presentar un sangrado uterino anormal (SUA). Se considera que ya está establecida una asociación del SUA y la enfermedad de Von Willebrand.

Existen estudios que han reportado que el sangrado menstrual abundante afecta a cerca del 89% de las pacientes mujeres con EVW diagnosticada, causando esto anemia ferropénica debido al sangrado crónico y afectando así de forma importante la calidad de vida de estas pacientes¹.

La anemia por deficiencia de hierro, o anemia ferropénica, es la causa más común de anemia en el mundo y es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial sobre todo en las mujeres². Esta anemia ferropénica puede originarse por múltiples causas, entre las cuales destacan las siguientes: sangrado crónico, la enfermedad renal crónica, la deficiencia nutricional, sobre todo en países en desarrollo, y la cirugía bariátrica².

La causa principal de pérdida crónica de sangre en las mujeres, sobre todo en edad reproductiva, es la menorragia. La menorragia es definida como un sangrado menstrual mayor a 80 mL por día². Se considera que esta definición es de poca utilidad debido a que es poco probable que una mujer mida de forma adecuada la cantidad de sangrado menstrual que presenta. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha propuesto una definición de SUA como un sangrado menstrual excesivo que afecta la calidad de vida de las mujeres de las siguientes tres maneras distintas: física, emocional y social³. Esta definición se ha considerado de mayor utilidad, tanto porque ha ayudado a comprender esta problemática tanto porque promueve el tener más empatía sobre cómo se ve afectada la vida de las mujeres con este problema.

El sangrado uterino anormal es una condición bastante frecuente, el cual tiene un impacto social y económico muy significativo. La Society of Obstetricians and gynaecologist of Canada (SOGC) (Abnormal uterine bleeding in pre menopausal women., 2013, Fergusson R, 2013), considera al sangrado uterino anormal como la segunda causa más frecuente de consulta ginecológica, después de las infecciones cervicovaginales. Por su origen, este sangrado menstrual anormal puede ser de tipo anatómico o funcional. Dentro de las causas funcionales, se encuentran las causas hematológicas, entre las cuales destaca en primer lugar la enfermedad de Von Willebrand (EVW).

La EVW es un padecimiento hereditario en el que la estructura, función y concentración del factor de von Willebrand (FVW) están alteradas. El FVW es una

proteína multimérica sintetizada por las células endoteliales y en los megacariocitos, y que es almacenada en los cuerpos de Weibel Palade (de la célula endotelial) y en los gránulos alfa (de los megacariocitos). El FVW es degradado por los macrófagos en el hígado y en el bazo.

El FVW tiene uno de los papeles más importantes en la hemostasia primaria al promover la adhesión plaquetaria al subendotelio expuesto tras una lesión tisular. Esto se consigue mediante el receptor Ib de glicoproteína. Así mismo interviene en la hemostasia secundaria ya que contribuye además a proteger al factor VIII de la coagulación de la degradación por medio de proteólisis, siendo esencial para la posterior agregación plaquetaria y hemostasia. Es debido a estas razones que los defectos cualitativos y cuantitativos del FVW son causantes de sangrados anormales al afectar directamente la adhesión plaquetaria sin necesidad de que los recuentos plaquetarios estén alterados ^{4,5}.

Unos de los principales signos y síntomas de la EVW es el sangrado mucocutáneo y el sangrado excesivo posterior a un trauma o a algún procedimiento invasivo. Sin embargo, también puede causar, aunque en menor medida, hemorragias gastrointestinales y hemartrosis cuando la forma enfermedad se presenta en sus formas más graves.⁶ Otra manifestación clínica de suma importancia es el sangrado al momento del parto, el cual puede ocurrir a pesar de que el embarazo es considerado como estado hipercoagulable en el que normalmente aumentan tanto el FVW como el factor VIII⁷.

La edad de inicio de los síntomas de los pacientes afectados por EVW es variable. Se considera que la mayoría de los pacientes no van a presentar ningún síntoma; y aquellos que sí los presentan, manifestarán pocos o de una forma leve que solo requerirá vigilancia sin intervenciones de importancia y sin afectar de forma muy importante la calidad de su vida. Sin embargo, los casos graves se presentarán iniciando desde la edad pediátrica y se manifestarán con hemorragias articulares al momento de gatear, pueden imitar así la presentación clínica de la hemofilia⁸.

La EVW se puede dividir en tres tipos principales. El tipo 1 se caracteriza por una deficiencia cuantitativa parcial de un FVW que es funcionalmente normal.

El EVW de tipo 3 se caracteriza por una ausencia cuantitativa completa del FVW.

La EVW de tipo 2 se caracteriza por un FVW cualitativamente defectuoso, que da como resultado disminución desigual de la actividad del FVW y del antígeno del FVW (FVW: Ag). La EVW de tipo 2 se subdivide en 2A, 2B, 2M y 2N según el defecto funcional específico⁹.

Todos los subtipos de la EVW tipo 2 se heredan de forma autosómica dominante, excepto el subtipo 2N que se hereda de forma autosómica recesiva. Se puede producir la enfermedad por mutaciones de novo, aunque esto es muy infrecuente; es decir, la mayoría de los casos se producen por mutaciones heredadas, en paciente con antecedentes familiares de la enfermedad¹⁰.

El FVW es una glicoproteína multimérica y se considera que entre más multímeros la conformen, y estos sean más pesados, tiene más efectividad. En la EVW tipo 2, estos multímeros son más pequeños, y por lo tanto, menos adhesivos¹¹.

El FVW tiene dos funciones esenciales para detener las hemorragias. La primera función es que promueve la adhesión plaquetaria al subendotelio y la cohesión plaqueta-plaqueta durante la formación y crecimiento del trombo. Y la segunda función es unirse al factor VIII como transportador en la circulación sanguínea. Por lo tanto, existen variaciones entre los subtipos de EVW tipo 2. Los subtipos 2A, 2B y 2M presentan una función plaquetaria anormal mientras que el subtipo 2N presenta una unión defectuosa al factor VIII.

Aunque no existe una incidencia certera, se considera que la EVW tipo 2 es del 20-30% de todos los casos de EVW, y que los 4 subtipos de EVW tipo 2 se presentan en la misma proporción.

La gravedad del sangrado en las variantes del tipo 2 es intermedia entre la gravedad de síntomas de los pacientes con el tipo 1 y el tipo 3¹².

Se considera que la EVW adquirida es un cuarto tipo de la enfermedad. Este tipo de EVW en adultos se produce posterior a una enfermedad autoinmune, enfermedad cardíaca o algunos tipos de cáncer¹³.

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), en un intento por estandarizar los criterios de diagnóstico para la EVW ha desarrollado un cuestionario y score de sangrado que considera ciertos factores como la presencia de síntomas hemorrágicos simultáneos que involucran sangrado mucocutáneo, sangrado uterino anormal, sangrado posparto, sangrado muscular u otro tipo de sangrado como hemartrosis, asociado a venopunciones o de otro tipo no secundarios a un evento traumático con manifestación recurrente para que la tendencia hemorrágica se considere significativa y sospechosa de la enfermedad^{14,15}.

El cuestionario ha probado su utilidad para establecer la sospecha diagnóstica a través de valores de corte que discriminan a los pacientes con y sin sospecha de la enfermedad con base en ciertos puntos de corte que determinan el índice de severidad de sangrado en cada uno de los ítems evaluados.

Sin embargo, y a pesar del desarrollo de la tecnología, el diagnóstico de EVW continúa siendo una tarea difícil en la práctica clínica, y se requiere del uso de estudios de laboratorio específicos y sofisticados.

El abordaje inicial de pacientes que presentan sangrado anormal consiste inicialmente con una historia clínica completa, sobre todo enfocándose en los antecedentes personales y familiares de sangrados mucocutáneos¹⁶. Los laboratorios iniciales deberían incluir una biometría hemática completa, tiempos de sangrado, tiempos de protrombina (TP), tiempos de tromboplastina parcial (TTP) y

perfil bioquímico completo. Otros laboratorios complementarios de gran utilidad serían la medición plasmática del Factor VIII y una agregometría plaquetaria, estos regularmente en una segunda fase de la evaluación.

El siguiente paso consiste en realizar pruebas confirmatorias, incluyendo la medición del factor VIII de la coagulación (FVIII:C), la evaluación de la función del FvW (comúnmente mediante la prueba de aglutinación de plaquetas por ristocetina, o FvW:RCo) y la evaluación del antígeno del FvW (FvW:Ag)¹⁷. El análisis de multímeros del FvW es considerado como el estándar de oro para la subtipificación de la EvW, ya que permite la definición de las variantes cuantitativas de la EvW a baja resolución y de las cualitativas 2A, 2B, 2M y 2N a alta resolución al separar en detalle los multímeros de bajo peso molecular¹⁸.

2. Justificación

A pesar de que, según la literatura internacional, la alta frecuencia de enfermedad de Von Willebrand es del 1% de prevalencia en la población general y a pesar de que se considera como la coagulopatía hereditaria más común del mundo, muchos casos de EVW permanecen sin diagnóstico, y esto es debido principalmente a la falta de acceso a la baja sospecha clínica al tratar mujeres con SUA, a la dificultad de tener disponibilidad de ser valorados por un médico especialista en hematología y al difícil acceso a procedimientos altamente especializados de laboratorio¹⁹.

En México, de las mujeres que cursan con hemorragia uterina, anualmente solo 6 millones de ellas buscan atención médica; el diagnóstico se sospecha mediante el interrogatorio y el examen físico, siendo especialmente relevante la exploración ginecológica. Y, posteriormente, la confirmación de la enfermedad se realiza mediante estudios de laboratorio y gabinete especializados (Guía de práctica clínica COMEGO, 2013)²⁰.

En México la prevalencia de SUA como causa de consulta no está establecida y no existen registros epidemiológicos de la EVW en este grupo de pacientes. Sólo se han efectuado algunos estudios aislados desde el punto de vista clínico y hematológico. La dificultad en el acceso a pruebas de diagnóstico altamente especializado podría ser un factor que justifique un subdiagnóstico, el cual no está apegado a la posible realidad de esta enfermedad en nuestro entorno. Un abordaje y un diagnóstico adecuado tendrá un impacto enorme en la terapéutica, conciencia

de la enfermedad y mejorará la calidad de vida de muchas mujeres que podrían presentar la enfermedad y disminuir la morbilidad de complicaciones como la anemia ferropénica y crónica que puede incluso llegar a ser incapacitante.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de EVW así como sus subtipos en mujeres de 16 años o más que acuden a consulta ginecológica por sangrado uterino anormal?

Capítulo III. Hipótesis

Hipotesis alterna

La prevalencia de EVW en mujeres de 16 años o más que acuden a consulta de ginecología por SUA es mayor a la reportada por la literatura internacional.

Hipótesis nula

La prevalencia de EVW en mujeres de 16 años o más que acuden a consulta de ginecología por SUA no es mayor a la reportada por la literatura internacional.

Capítulo IV. Objetivos

Objetivo primario

- Determinar la prevalencia de EVW así como sus subtipos en mujeres de 16 años o más que acuden a consulta ginecológica por sangrado uterino anormal.

Objetivos secundarios

- Determinar la prevalencia de coagulopatías diferentes a la EVW en la población de estudio.
- Determinar la presencia de anemia y/o deficiencia de hierro en la población de estudio.

Capítulo V. Material y métodos

Diseño metodológico

Estudio prospectivo transversal en el que trabajaron en conjunto el Servicio de Ginecología y el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González (HU) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL).

Se reclutaron pacientes que cumplan los criterios de inclusión que acudieron a consulta de ginecología por SUA durante un periodo comprendido de Noviembre de 2023 a Febrero del 2024 así como pacientes de la consulta de hematología previamente referidas por esta razón y que cumplieron con criterios de inclusión.

Se invitó a las candidatas a formar parte del protocolo, se firmó un consentimiento informado y en caso que las pacientes fueran menores de edad un asentimiento informado.

A las pacientes referidas de la consulta de ginecología se les otorgó una cita para que acudieron al servicio de Hematología del HU.

A las pacientes se les tomó una sola muestra de sangre de una punción de vena periférica en el área de laboratorio del servicio, y en la consulta se obtuvieron los datos demográficos y de sus antecedentes de manifestaciones hemorrágicas.

La muestra se analizó con laboratorios iniciales incluidos: biometría hemática completa con recuento de reticulocitos, TP, TTP, perfil bioquímico y perfil de hierro con ferritina. Se analizarán los laboratorios por parte de un equipo de hematólogos del servicio quienes en función del algoritmo de evaluación y análisis de enfermedades hemorrágicas determinarán continuar con los estudios adicionales para la búsqueda de EVW: agregometría plaquetaria, FvW:Ag, FvW:RCo, FVIII:Co y finalmente multímeros con la finalidad de reducir costos del estudio y limitación de los reactivos.

En los casos en donde existieron alteraciones en las pruebas de coagulación iniciales que no son de sospecha para EVW (cuenta plaquetaria y TP) se siguieron los protocolos de evaluación definidos en el laboratorio para ello.

Tipo de estudio

- Estudio prospectivo transversal.

Población de estudio

Criterios de inclusión

- Mujeres con antecedentes de SUA sin diagnóstico causal de sangrado.
- Edad ≥ 16 años.
- Mujeres que presentaron sangrado posparto.
- Mujeres que acuden a consulta ginecológica por SUA.

Criterios de exclusión

- Pacientes con etiología conocida de sangrado: pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad, disfunción ovulatoria, endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, etc.
- Mujeres que cursen con datos clínicos de infección sistémica aguda o crónica.
- Mujeres que padezcan enfermedad oncológica.
- Embarazadas.
- Mujeres que hayan terminado un embarazo dentro de los 6 meses previos al estudio.

Criterios de eliminación

- Muestras coaguladas, hemolizadas o con volumen insuficiente.
- Pacientes que no acudan a la toma de muestra de sangre al laboratorio del servicio de hematología.

Evaluación y procedimientos del estudio

Las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión acudieron a la Consulta de Hematología en el 1er piso del Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC) en donde fueron informadas del protocolo y en caso de aceptar participar en él se firmó el consentimiento informado o el asentimiento informado en caso de que las pacientes sean menores de edad. También durante la consulta se obtuvieron datos demográficos y antecedentes de manifestaciones hemorrágicas de las pacientes.

Las pacientes que firmaron el consentimiento o asentimiento informado fueron citadas al Laboratorio de Hematología, ubicado en el 2º piso del CUCC, de 08:00 am a 12:00 pm, y debieron cumplir con un ayuno de 8 horas para la toma de las muestras sanguíneas para el estudio.

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por una sola punción venosa realizada por un flebotomista y con las medidas de bioseguridad de cualquier muestra de laboratorio.

Los tubos y las muestras fueron identificados correctamente con nombre y folio único. Se recolectaron primero los tubos para pruebas de coagulación.

Se tomó las tres muestras siguientes:

1. En tubos de citrato de sodio 3.2% se obtendrán 12 ml de sangre para las pruebas de coagulación y multímeros.
 - a. Se llenaron los tubos hasta la marca indicada (relación sangre: anticoagulante de 9:1).
 - b. Primero se obtuvieron tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTP) mediante el equipo STAR Max3® Stago.
 - c. Estos resultados, junto con los antecedentes hemorrágicos de las pacientes, serán analizados por hematólogos quienes decidió si realizar los siguiente estudios: agregometría plaquetaria (se utilizó un agregómetro plaquetario de CHRONO-LOG®), FvW:Ag, FvW:RCo, FVIII:C (se utilizó el equipo STAR Max3® Stago) y multímeros de FvW (se procesaron en el equipo HYDRASIS 2 SCAN ®SEBIA).
 - d. Los 12 mL se centrifugarán a 1500 g (3500 rpm) por 15 minutos, se removió el plasma cuidadosamente evitando acercarse al paquete

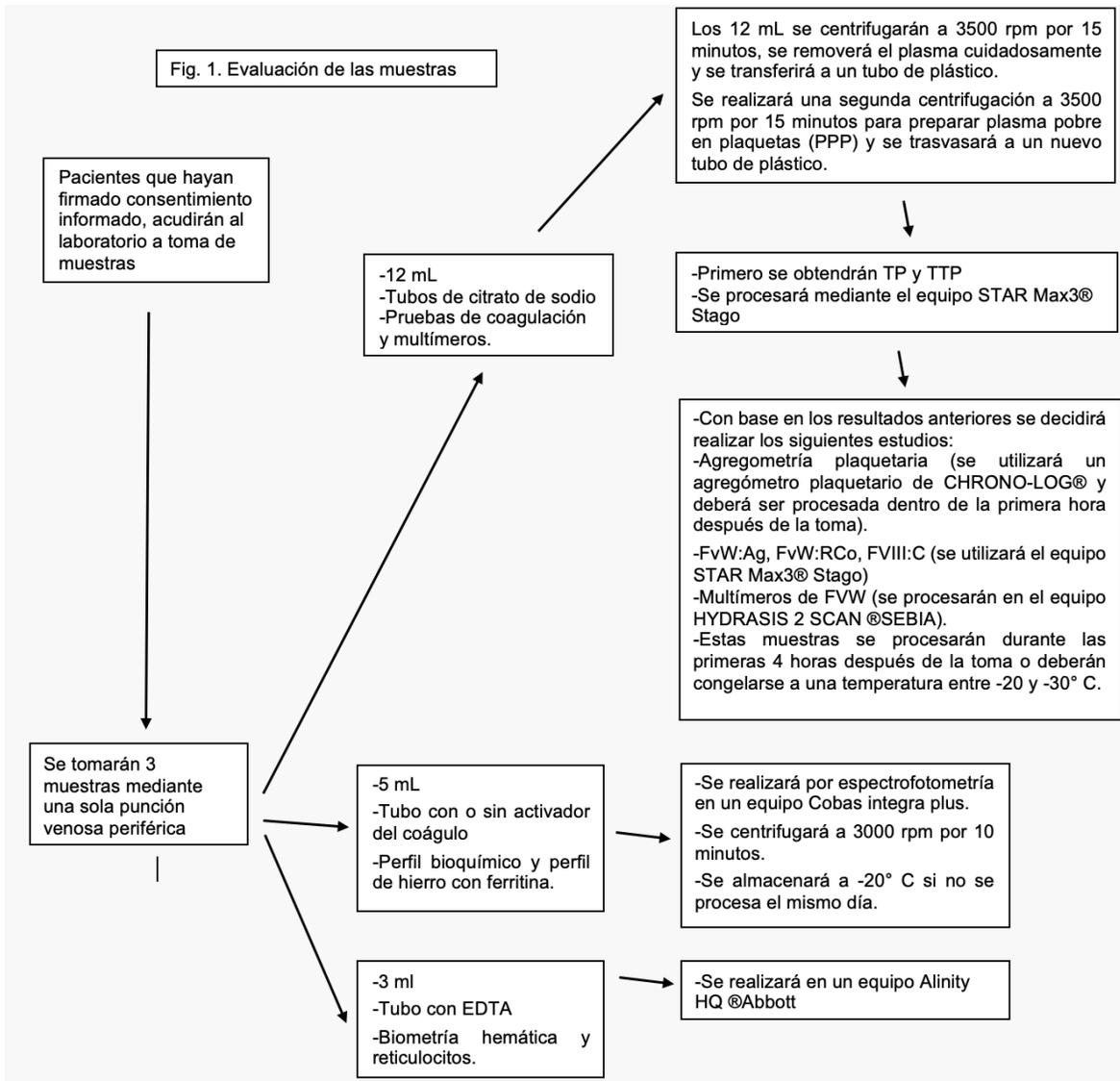
celular y este plasma se transfirió a un tubo de plástico. Se realizó una segunda centrifugación del plasma a 1500 g (3500 rpm) por 15 minutos para preparar plasma pobre en plaquetas (PPP) y se removió la parte superior del plasma para trasvasarla a un nuevo tubo de plástico. No se mezclaron los plasmas y el botón celular residual en el tubo centrifugado se desechó.

- e. El plasma citratado debió ser libre de hemólisis. Esto sería causa de rechazo para las pruebas de coagulación.
 - f. Se identificaron las alícuotas con folio único para trazabilidad de éstas.
 - g. La muestra tomada para estudio de agregometría plaquetaria debió ser procesada dentro de la primera hora después de la toma siguiendo el procedimiento establecido en el laboratorio de hematología.
 - h. El resto de las muestras se procesaron durante las primeras 4 horas después de la toma, de no ser posible hacerlo en este tiempo, se congelaron a una temperatura entre -20 y -30° C.
2. En tubo con o sin activador del coágulo se obtuvieron 5 ml de sangre para las pruebas de perfil bioquímico y perfil de hierro con ferritina.
- a. Se realizó por espectrofotometría en un equipo Cobas integra plus.
 - b. Se centrifugó a 3000 rpm por 10 minutos.
 - c. Se almacenó a -20° C si no se procesa el mismo día.

3. En tubo con EDTA se obtuvieron 3 ml de sangre para realizar prueba de biometría hemática y reticulocitos.
 - a. Se realizó en un equipo Alinity HQ ®Abbott.

La evaluación de las muestras se realizará conforme a los lineamientos del algoritmo de evaluación de la Fig 1.

Fig. 1. Evaluación de las muestras



Aspectos éticos

Por tratarse de un estudio clínico en seres humanos, se sometió a la autorización por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación institucional, tal como lo establecen los estándares éticos y científicos para llevar a cabo investigación biomédica en humanos que han sido desarrollados y establecidos de acuerdo a guías internacionales, incluyendo la Declaración de Helsinki, las Guías Éticas Internacionales para Investigación Biomédicas que Involucra a seres Humanos, del CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) y de la Organización Mundial de la Salud, así como de las Guías para Buena Práctica Clínica del ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

La confidencialidad de resultados se realizó conforme los lineamientos de autoridades locales y federales. Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Así mismo este estudio se ajusta a la ley orgánica de la función pública en información estadística en la cual se garantiza a las personas que proporcionan información, que ésta se hizo de forma agregada impidiendo que se reconozca la identidad de las personas, fundamentado en la ley de protección de datos personales en posesión de particulares.

Consentimiento informado

Se preseleccionaron a las pacientes de 16 años o más que acudieron a consulta ginecológica por SUA y se les invitó a participar en el protocolo de investigación.

Posterior a la explicación del protocolo, las pacientes otorgaron su consentimiento de forma verbal y éste fue registrado en el expediente clínico de las participantes.

El consentimiento informado fue verbal debido a que el protocolo es solamente de toma de muestras de laboratorio con fines diagnósticos, sin llevar a cabo ninguna intervención médica.

En caso de pacientes menores de edad (16 o 17 años), los padres o tutores también tuvieron que haber estado de acuerdo y tuvieron que haber otorgado su consentimiento verbal, el cual también fue registrado en el expediente clínico.

Se les explicó a las pacientes que su participación en el protocolo era completamente voluntaria y que no se afectaría en ninguna medida su atención y su vigilancia posterior.

Consideraciones estadísticas

Tamaño de la muestra

Se utilizó una fórmula de estimación de una proporción en una población infinita, con el objetivo primario de: Determinar la prevalencia de EVW así como sus subtipos en mujeres de 16 años o más que acuden a consulta ginecológica por sangrado uterino anormal. Esperando una proporción del 6.6% de los casos de SUA sean causadas por la enfermedad Von Willebrand, con una significancia bilateral del 5%, y un poder del 97.5%, se necesitan al menos 241 participantes.

Los parámetros fueron establecidos con base en esta referencia: Kujovich, J. L. (2005). von Willebrand's disease and menorrhagia: prevalence, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*, 79(3), 220–228¹³. <https://doi.org/10.1002/ajh.20372>

Fig. 2. Cálculo de N

ESTIMACIÓN DE UNA PROPORCIÓN EN UNA POBLACIÓN INFINITA					
$N = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2}$					
		al cuadrado			
valor Z	1.96	3.8416			
valor p	0.06			n=	240.740267
valor q	0.94				
valor δ	0.03	0.0009			

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico IBM SPSS v.25.00.

En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para las variables numéricas se reportarán medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartil).

En la estadística inferencial se evaluó la distribución de la muestra por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.

Tabla 1. Listado de variables

Variable	Etiqueta	Unidad	Tipo	Definición
Edad	EDAD	años	continua	Edad del paciente
Epistaxis	EPISTAXIS	0,1	nominal	0=no 1=si
Gingivorragia	GINGIVORRAGIA	0,1	nominal	0=no 1=si
Sangrado de tubo digestivo	STD	0,1	nominal	0=no 1=si
Petequias/equimosis	PETEQUIAS	0,1	nominal	0=no 1=si
Inicio de síntomas hemorragicos	Inicio SH	dd/mm/aa	fecha	Fecha de inicio de síntomas
Hemoglobina	Hb	g/dL	continua	Cant de Hb
VCM	VCM	fL	continua	Tamaño de glob. rojos
Reticulocitos	RETIS	%	continua	% de retis
Plaquetas	PLT	K/ul	continua	# de plaq
TP	TP	seg	continua	tiempo de prot
TTP	TTP	seg	continua	Tiempo de trobopl
Creatinina	Cr	mg/dL	continua	Cant de Cr
DHL	DHL	UI/dL	continua	Cant de DHL
Proteinas totales	PT	g/dL	continua	Cant de prto

Albumina	Alb	g/dL	continua	Cant de alb
TGO	TGO	UI/L	continua	Cant de TGO
TGP	TGP	UI/L	continua	Cant de TGP
Bilirrubina total	BT	mg/dL	continua	Cant de BT
Bilirrubina directa	Bdir	mg/dL	continua	Cant de Bdir
Hierro sérico	He	mcg/dL	continua	Cant de He
Ferritina	FERRITINA	mcg/L	continua	Cant de ferritina
FVIII	FVIII	%	continua	%act de FVIII
FVW antigenico	FVW-Ag	U/ml	continua	Valor de FVWa
FVW cofactor ristocetina	FVW-Co	%	continua	%actividad de FVWco
Agregometría plaquetaria	AgrPlt	%	continua	% de agregación
Multimeros VW 2A	M-VW2A		continua	
Multimeros VW 2B	M-VW2B		continua	
Multimeros VW 2M	M-VW2M		continua	
Multimeros VW 2N	M-VW2N		continua	

Sección administrativa

La evaluación y selección inicial de candidatos para el protocolo se realizó en la consulta del Departamento de Ginecología, de donde se refirió a las pacientes candidatas al protocolo con una cita para toma de muestra de sangre en el laboratorio del servicio de hematología. El costo de todos los exámenes de laboratorio estipulados para las pacientes en el estudio fueron pagados por el Servicio de Hematología.

El costo de la evaluación completa de cada paciente fue de 9,690 pesos y fue pagado con recursos del servicio de Hematología del Hospital Universitario.

Capítulo VI. Resultados

Se incluyeron un total de 8 pacientes en el estudio con una mediana de edad de 23 (18-25.7) años, de las cuales 6 (75%) tuvieron petequias, 1 (12.5%) gingivorragia, 0 (0%) epistaxis, y 0 (0%) sangrado de tubo digestivo. Las características demográficas de las pacientes se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Características demográficas de las pacientes.

Variable	
Edad (años)	23 (18-25.7)
Clínica	
Epistaxis	0 (0%)
Gingivorragia	1 (12.5%)
Sangrado de tubo digestivo	0 (0%)
Petequias	6 (75%)

En la tabla 3 se reportan las variables de laboratorio de las pacientes. Como relevante, se encontró una mediana de 10.6 g/dL de hemoglobina, con una mediana de VCM de 88.3 (80.4-90.1) fL, un porcentaje de reticulocitos de 1.8% (1.2%-2.2%) y un recuento de plaquetas de 228 (188-270). La mediana de tiempos de protrombina y tromboplastina parcial activada fueron 13.6 (12.8-14.6) y 29 (26.7-31.1) segundos.

Tabla 3. Variables de laboratorio de las pacientes.

Variable	
Hemoglobina (g/dL)	10.6 (7.3-13.1)
VCM (fL)	88.3 (80.4-90.1)
Reticulocitos (%)	1.8 (1.2-2.2)
Plaquetas (K/mcL)	228 (188-270)
Tiempo de protrombina (seg)	13.6 (12.8-14.6)
Tiempo de tromboplastina parcial activada (seg)	29 (26.7-31.1)
Creatinina (mg/dL)	0.53 (0.49-0.79)
DHL (UI/L)	139 (160-261)
Proteínas totales (g/dL)	6.4 (6.3-6.6)
Albúmina (g/dL)	4.2 (4.5-4.8)
TGO (UI/L)	16 (13-32)
TGP (UI/L)	14 (9-18)
Bilirrubina total (mg/dL)	0.29 (0.22-0.96)

La mediana de hierro en sangre fue de 68.5 (28.7-135.5) mcg/dL, con una mediana de 37.5 (7.3-133.5) ng/mL de ferritina sérica. El porcentaje de actividad de FVW fue de 123.5% (105.2%-157.2%), de FVW-Ag de 117.5 (94.5-151.5) y agregación plaquetaria de 79.5% (69%-85%) (Tabla 4).

Tabla 4. Perfil de hierro y medición de FVW.

Variable	
Hierro (mcg/dL)	68.5 (28.7-135.5)
Ferritina (ng/mL)	37.5 (7.3-133.5)
FVIII (%)	123.5 (105.2-157.2)
FVW-Ag	117.5 (94.5-151.5)
FVW-Co (%)	107 (90-140.5)
AgrPlt (%)	79.5 (69-85)

La prevalencia de enfermedad de von Willebrand en las pacientes fue del 0%. La frecuencia de cada subtipo se reportan en la tabla 5.

Tabla 5. Prevalencia de subtipos de EVW en las pacientes.

Variable	
Tipo	
M-VW2A	0 (0%)
M-VW2B	0 (0%)
M-VW2M	0 (0%)
M-VW2N	0 (0%)

Capítulo VII. Discusión

Como ya se ha mencionado previamente, la enfermedad de von Willebrand (EVW) es considerada como el trastorno hematológico hemorrágico hereditario más común conocido en humanos. Esta afirmación se basa en dos grandes estudios epidemiológicos que reportaron una prevalencia de aproximadamente uno de cada 100 (alrededor de 1%) (21,22). En el primer estudio, 1218 de 1281 escolares italianos elegibles (de 11 a 14 años de edad) fueron examinados para detectar la EVW y 10 de estos niños cumplieron los criterios para el diagnóstico (21). Sin embargo, un estudio de seguimiento informó que solo 1 de los 10 individuos presentó una hemorragia médicamente significativa después de que se le dieron 13 años de seguimiento (23). En el segundo estudio, 600 niños estadounidenses étnicamente diversos (de 2 a 18 años de edad) fueron evaluados durante exámenes físicos escolares de rutina y ocho de esos niños cumplieron con los criterios para el diagnóstico de EVW. Ambos estudios examinaron poblaciones grandes y obtuvieron resultados similares. Sin embargo, ninguno de los dos estudios se centró en personas con hemorragias sintomáticas o que fueran médicamente significativas.

Contrariamente con la estimación de prevalencia de EVW de una entre 100, las pacientes con EVW son derivadas a la atención terciaria con una frecuencia mucho menor. Estas derivaciones, que se cree que son para personas con síntomas hemorrágicos lo suficientemente importantes como para merecer atención especializada, oscilan entre 23 y 113 por millón, o aproximadamente una entre

10000 (24). La discrepancia en estas estadísticas de prevalencia merece una mayor investigación, especialmente en mujeres con datos de sangrado uterino anormal. La EVW ocurre en todos los grupos étnicos (25-27). Se ha visto que la prevalencia entre los caucásicos varía entre 30 por millón y aproximadamente el 1% de la población (25). Sin embargo, también se ha estimado que habría aproximadamente 100 personas clínicamente sintomáticas por cada millón de habitantes (21). Según esta estimación, habría aproximadamente 620,000 personas significativamente afectadas por la EVW en el mundo. De ellas, 496,000 estarían en países en desarrollo.

Los únicos datos poblacionales sobre la prevalencia de la EVW que están disponibles en los países en vías de desarrollo son los de Chile y Venezuela. Se realizó una evaluación de todos los niños y adultos con trastornos de la coagulación entre 1983 y 1985, en la región IX de Chile, y se demostró una prevalencia de 113 por millón (28). En el estado venezolano de Zulia, la prevalencia se estimó en sólo 43 por millón (29). Se ha observado que la EVW es menos común entre la población mapuche en Chile y los africanos étnicos en Sudáfrica en comparación con los blancos en esos países (28,30).

Los registros hospitalarios parecen subestimar la prevalencia de esta enfermedad. En un estudio reciente realizado en China, sólo 68 (6%) de 1180 pacientes con trastornos de sanguíneos hereditarios de la coagulación tenían EVW, mientras que el 90% tenía hemofilia (31). Se observó una prevalencia igualmente baja de EVW (13%) en 54 pacientes con trastornos de coagulación hereditarios en China. Arabia

Saudita, el 72% de los cuales tenía hemofilia (32). También se ha observado una prevalencia más baja en Irán, donde solo el 6.5% tenía EVW entre 367 pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios (33). No se sabe si esto refleja una verdadera diferencia en la prevalencia o está relacionado con el hecho de que el diagnóstico de EVW puede ser difícil y es posible que se haya pasado por alto, especialmente en los casos más leves.

En general, se estimó que nuestra prevalencia de EVW en un grupo de pacientes evaluadas por sangrado uterino anormal fue del 0%. Sin embargo y de forma contrastante, un estudio piloto llevado a cabo por Goodman-Gruen y Hollenbach comparó la tasa de prevalencia de la EVW en mujeres con sangrado uterino anormal con la tasa de prevalencia en la población general. Estas mujeres sangraron en promedio 11.5 días por mes y experimentaron sangrado abundante durante más de 16 años. Más del 60% de estas pacientes habían sido tratadas previamente hemorragias menstruales graves. A una mujer se le diagnosticó enfermedad de von Willebrand tipo 1 (tasa de prevalencia del 5%), por lo que de esta manera los autores concluyeron que se necesitan estudios más amplios para confirmar este aumento en la tasa de EVW en mujeres con sangrado uterino anormal (34).

En su caso, Woo et al. diseñaron un estudio de casos y controles que incluyó a 38 pacientes con sangrado uterino anormal objetivamente confirmada y 38 controles de la misma edad con pérdida hemorragia menstrual normal. La menorragia se definió como una hemorragia menstrual promedio de más de 80 ml durante tres menstruaciones consecutivas, medida mediante el método de hematina alcalina. Se

midieron el antígeno del factor von Willebrand, la actividad del factor von Willebrand (VWF:Ac) y el factor VIII:C en tres muestras consecutivas seriadas de sangre venosa periférica con 1 semana de diferencia. La EVW se encontró en 5 de 13% de las pacientes con menorragia y en 1 de 2.6% pacientes con hemorragia menstrual normal. El valor medio de VWF:Ac se redujo significativamente en pacientes con menorragia (84.5 ± 26.7 UI/dl vs. 103.9 ± 34.5 UI/dl) y este efecto se mantuvo persistente después de la exclusión de las pacientes diagnosticados con EVW (35).

Las diferentes prevalencias reportadas pueden reflejar las diferentes poblaciones de estudio (basadas en la población o por referencia), diferentes definiciones de sangrado uterino anormal y de EVW, diferentes tipos de pruebas de laboratorio y requisitos de repetición de las pruebas. La inexactitud de las evaluaciones subjetivas de la pérdida de sangre menstrual está bien documentada (36). Los estudios que requieren confirmación objetiva mediante mediciones espectrofotométricas o mediante cuadros pictóricos de evaluación de la pérdida sanguínea identificaron a la EVW en 13 a 20% de las mujeres con SUA (37-39). Dos estudios que incluyeron una población de controles actuales encontraron una mayor frecuencia de EVW en mujeres con SUA. La diferencia fue estadísticamente significativa solo en el estudio más amplio, que identificó la EVW en el 6.6% de las mujeres con SUA, en comparación con el 0.8% de las mujeres controles (40).

En análisis separados por raza, la EVW fue más común en mujeres blancas que en mujeres afroamericanas con menorragia (15,9 % frente a 1,4 %, respectivamente) (40,41). Las razones de las diferencias étnicas no están claramente

determinadas, ya que los estudios de población han demostrado la prevalencia de la EVW en diferentes grupos étnicos. El Hallazgo de que los afroamericanos tienen niveles más altos de FVW que los blancos puede explicar la menor incidencia de esta enfermedad. (41, 42).

La menorragia asociada con la EVW puede ser más grave en los primeros años después de la menarquia (43). La prevalencia de la EVW en adolescentes con menorragia no está bien definida, ya que la mayoría de los estudios de prevalencia no incluyeron mujeres jóvenes (37, 39). Varias revisiones retrospectivas pequeñas han identificado EvW en 2,8 a 5% de las mujeres jóvenes que requieren evaluación y tratamiento urgente hospitalario del sangrado uterino anormal (44,45). Sin embargo, en un estudio, las pruebas específicas de EVW se limitaron al 20% de las mujeres sometidas a pruebas de hemostasia anormal (44). Según los resultados de Abdoli, el 9,3% de las mujeres en edad reproductiva con mayor sangrado uterino en Irán tenían EvW, que es un número menor en comparación con otras regiones asiáticas, por lo que existen diferencias regionales (46).

Capítulo VIII. Conclusión

Este fue un estudio piloto en donde se estudiaron 8 pacientes que acudieron a consulta por sangrado uterino anormal. Después de la evaluación se documentó una prevalencia de EVW del 0% en las mujeres con SUA en nuestro Hospital.

Esto puede deberse a la baja prevalencia general de EVW en nuestra población o a que las diferentes etiologías de SUA existentes podrían ser más frecuentes en esta población.

Sin embargo, es claro que se requiere aumentar el tamizaje y el número de las pacientes para acercarnos a una prevalencia más certera en este tipo de pacientes.

Capítulo IX. Referencias

1. Lavin M, Aguila S, Dalton N, Nolan M, Byrne M, Ryan K, White B, O'Connell NM, O'Sullivan JM, Di Paola J, James PD, O'Donnell JS. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. *Blood Adv.* 2018 Jul 24;2(14):1784-1791. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017418. PMID: 30042144; PMCID: PMC6058240.
2. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020 Feb;287(2):153-170. doi: 10.1111/joim.13004. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31665543.
3. NICE. (2018, March 14). Overview | Heavy menstrual bleeding: assessment and management | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>
4. Mansour, D., Hofmann, A., & Gemzell-Danielsson, K. (2021). A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Advances in Therapy*, 38(1), 201–225. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01564-y>
5. Weyand, A. C., & Flood, V. H. (2021). Von Willebrand disease: Current status of diagnosis and management. *Hematology/Oncology Clinics*, 35(6), 1085-1101.
6. Calmette, L., & Clauser, S. (2018). Von Willebrand disease. *La Revue de medecine interne*, 39(12), 918-924.
7. Castaman, G., & James, P. D. (2019). Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. *European journal of haematology*, 103(2), 73-79.

8. Swami, A., & Kaur, V. (2017). von Willebrand disease: a concise review and update for the practicing physician. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 23(8), 900-910.
9. Montgomery RR, Gill JC, DiPaola J. Haemophilia and von Willebrand Disease. In: Nathan DG, Oski FA, editors. *Hematology of Infancy and Childhood*. 7. Philadelphia, PA:
10. Chen, M., Shen, M. C., Chang, S. P., Ma, G. C., Huang, Y. C., & Lin, C. Y. (2022). Origin and timing of de novo variants implicated in type 2 von Willebrand disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(21), 5403-5413.
11. Stocksclaeder, M., Schneppenheim, R., & Budde, U. (2014). Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 25(3), 206.
12. Meyer, D., Fressinaud, E., Hilbert, L., Ribba, A. S., Lavergne, J. M., & Mazurier, C. (2001). Type 2 von Willebrand disease causing defective von Willebrand factor-dependent platelet function. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 14(2), 349-364.

13. Branchford BR, Di Paola J. Making a diagnosis of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:161-7. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.161. PMID: 23233576; PMCID: PMC5873588.
14. Bowyer AE, Goodfellow KJ, Seidel H, Westhofen P, Stufano F, Goodeve A, Kitchen S, Makris M. Evaluation of a semi-automated von Willebrand factor multimer assay, the Hydragel 5 von Willebrand multimer, by two European Centers. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018 Aug 12;2(4):790-799. doi: 10.1002/rth2.12141. PMID: 30349898; PMCID: PMC6178608.
15. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, Neunert C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010 Sep;8(9):2063-5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x. PMID: 20626619.
16. Padilla-Romo, M., & Jaloma-Cruz, A. R. (2015). Algoritmo diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand (EvW) en población mexicana. *Gaceta Medica De Mexico*, 151(3), 399–402. https://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n3/GMM_151_2015_3_399-402.pdf
17. Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Quintana-González S, Reyes-Maldonado E. Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico [Von Willebrand disease. Molecular biology and diagnosis]. *Cir Cir*. 2015 May-Jun;83(3):255-64. Spanish. doi: 10.1016/j.circir.2015.05.010. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26055290.

18. Govorov, I., Ekelund, L., Chaireti, R., Elfvinge, P., Holmström, M., Bremme, K., & Mints, M. (2016). Heavy menstrual bleeding and health-associated quality of life in women with von Willebrand's disease. *Experimental and therapeutic medicine*, 11(5), 1923–1929. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3144>
19. Kujovich, J. L. (2005). von Willebrand's disease and menorrhagia: prevalence, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*, 79(3), 220–228. <https://doi.org/10.1002/ajh.20372>
20. Chavarría, V., Plascencia, J., por el Consejo Mexicano, P. C., Ochoa, F. I., por el Consejo Mexicano, P. C., López, H. H. B., & Lara, E. G. (2013). Diagnostico y tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional.
21. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69: 454–9.
22. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr* 1993; 123: 893–8.
23. Castaman G, Eikenboom JC, Bertina RM, Rodeghiero F. Inconsistency of association between type 1 von Willebrand disease phenotype and genotype in families identified in an epidemiological investigation. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1065–70.
24. Bloom AL. Von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 743–51.
25. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:160–174

26. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorder in the first 20 years. *Blood* 1997;90:2515– 2521
27. Rodeghiero F, Castman G, Dini E. Epidemiological investigations of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454–459
28. Cabrera ME, Artigas CG, Paez E, et al. Von Willebrand's disease in the IX region of Chile. *Rev Med Chil* 1989;117: 423–430
29. Diez-Ewald M, Vizcaino G, Arteaga-Vizcaino M, Fernandez N, Weir-Medina J, Gomez O. Epidemiology of von Willebrand's disease in the state of Zulia, Venezuela. *Invest Clin* 1991;32:187–199
30. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy GD, Karabus C. Management of hemophilia in the developing world. *Haemophilia* 1998;4:474–480
31. Zhang L, Li H, Zhao H, Zhang X, Ji L, Yang R. Retrospective analysis of 1312 patients with haemophilia and related disorders in a single Chinese institute. *Haemophilia* 2003;9:696–702
32. Islam SI, Quadri MI. Spectrum of hereditary coagulation factor deficiencies in eastern province, Saudi Arabia. *East Mediterr Health J* 1999;5:1188–1195
33. Karimi M, Yarmohammadi H, Ardeshiri R, Yarmohammadi H. Inherited coagulation disorders in southern Iran. *Haemophilia* 2002;8:740–744
34. Goodman-Gruen D, Hollenbach K. The Prevalence of von Willebrand disease in women with abnormal uterine bleeding. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001;10(7):677-680.

35. Woo YL, White B, Corbally R, et al. von Willebrand's disease: an important cause of dysfunctional uterine bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13(2):89-93
36. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45(3): 320–351
37. Edlund M, Blomback M, von Schoultz B, Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am J Hematol* 1996;53(4):234–238.
38. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351(9101):485–489.
39. Woo YL, White B, Corbally R, et al. von Willebrand's disease: an important cause of dysfunctional uterine bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13(2):89–93.
40. Dilley A, Drews C, Miller C, et al. von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2001;97(4):630–636.
41. Miller CH, Dilley A, Richardson L, Hooper WC, Evatt BL. Population differences in von Willebrand factor levels affect the diagnosis of von Willebrand disease in African-American women. *Am J Hematol* 2001;67(2):125–129.

42. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Pollard D, Lee CA. Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1999;5(1):40–48.
43. Silwer J. von Willebrand's disease in Sweden. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1973;238:1–159.
44. Bevan JA, Maloney KW, Hillery CA, Gill JC, Montgomery RR, Scott JP. Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents. *J Pediatr* 2001;138(6):856–861.
45. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139(3):277–280.
46. Abdoli T, Samimi M, Atoof F, Shayestehpour M, Ehsani M. Prevalence of Von Willebrand Disease in Women of Reproductive Age With Heavy Menstrual Bleeding in Kashan, Iran, During 2019. *Int J Epidemiol Res.* 2020;7(4):163-166.

Capítulo X. Resumen autobiográfico

Nombre: Santiago Calzada Dávila

Lugar de nacimiento: McAllen, Texas, Estados Unidos de América

Fecha de nacimiento: 6 de febrero de 1992

Formación académica:

Médico Cirujano y Partero

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León

2009-2015

Especialista en Medicina Interna

Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey

2017-2021

Residente de Hematología Clínica

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de

Nuevo León

2021-2024

