

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.5080

Enfermedad de Von Willebrand, revisión sobre una enfermedad hematológica frecuente y subdiagnosticada

Juan Sebastián Theran león

jtheran554@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Residente medicina familiar UDES-Bucaramanga, Colombia

Luis Andrés Dulcey Sarmiento

luismedintcol@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Especialista en medicina interna.
Universidad de los Andes, Bucaramanga

Danuil Lobo Quintero

dan.lobo@mail.udes.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-5289-4558>

Especialista en Pediatría de la Universidad de los Andes en Mérida, Venezuela, docente de posgrado de la universidad de Santander

Laura Yibeth Esteban Badillo

Lauraesteban009@gmail.com

Residente medicina familiar UDES, Bucaramanga, Colombia

<https://orcid.org/0000-0002-0949-6183>

Stephania Julieth Nariño Anaya

<https://orcid.org/0000-0002-1494-653x>

Stephanienarino95@gmail.com

Médico general de la universidad autónoma de bucaramanga

Paula Fernanda Díaz Calderón

<https://orcid.org/0000-0002-0658-2083>

jtheran1704@gmail.com

Médico general, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Correspondencia: jtheran554@unab.edu.co

Artículo recibido 24 enero 2023 Aceptado para publicación: 24 febrero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Theran león, J. S., Dulcey Sarmiento, L. A., Lobo Quintero, D., Esteban Badillo, L. Y., Nariño Anaya, S. J., & Díaz Calderón, P. F. (2023). Enfermedad de Von Willebrand, revisión sobre una enfermedad hematológica frecuente y subdiagnosticada. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 9592-9616.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.5080

RESUMEN

Este es el trastorno hemorrágico hereditario más común, descrito por primera vez en las Islas Aland por Erik von Willebrand. Ocurre como resultado de una disminución en los niveles plasmáticos o un defecto en el factor de von Willebrand, que es una gran glicoproteína multimérica. Los monómeros de esta glicoproteína se someten a N-glicosilación para formar dímeros que se organizan para dar multímeros. La unión con las proteínas plasmáticas (especialmente el factor VIII) es la función principal del factor de von Willebrand. La enfermedad es de dos formas: formas heredadas y adquiridas. Las formas heredadas son de tres tipos principales. Son tipo 1, tipo 2 y tipo 3; en el que el tipo 2 se subdivide en 2A, 2B, 2M, 2N. El tipo 1 es más frecuente que todos los demás tipos. El sangrado mucocutáneo es leve en el tipo 1, mientras que es de leve a moderado en los tipos 2A, 2B y 2M. El tipo 2N tiene síntomas similares a los de la hemofilia. La fisiopatología de cada tipo depende de los defectos cualitativos o cuantitativos del factor de von Willebrand. El diagnóstico se basa en el antígeno del factor de von Willebrand, el ensayo de actividad del factor de von Willebrand, la actividad del coagulante FVIII y algunas otras pruebas adicionales. Los resultados deben analizarse dentro del contexto del grupo sanguíneo. El análisis del multímero del factor von Willebrand es esencial para tipificar y subtipificar la enfermedad. El manejo de la enfermedad involucra terapia de reemplazo, terapia de no reemplazo y otras terapias que incluyen antifibrinolíticos y agentes tópicos. El análisis del multímero del factor von Willebrand es esencial para tipificar y subtipificar la enfermedad. El manejo de la enfermedad involucra terapia de reemplazo, terapia de no reemplazo y otras terapias que incluyen antifibrinolíticos y agentes tópicos.

Palabras clave: ADAMTS; clasificación; diagnóstico; fisiopatología; tratamiento; factor de von Willebrand; enfermedad de von Willebrand.

Von willebrand's disease, a review of a common and underdiagnosed hematologic disease

ABSTRACT

Most commonly inherited bleeding disorder, first described in Aland Islands by Erik von Willebrand. It occurs as a result of decrease in plasma levels or defect in von Willebrand factor which is a large multimeric glycoprotein. Monomers of this glycoprotein undergo N-glycosylation to form dimers which get arranged to give multimers. Binding with plasma proteins (especially factor VIII) is the main function of von Willebrand factor. The disease is of two forms: Inherited and acquired forms. Inherited forms are of three major types. They are type 1, type 2, and type 3; in which type 2 is sub-divided into 2A, 2B, 2M, 2N. Type 1 is more prevalent than all other types. Mucocutaneous bleeding is mild in type 1 whereas it is mild to moderate in types 2A, 2B, and 2M. Type 2N has similar symptoms of haemophilia. The pathophysiology of each type depends on the qualitative or quantitative defects in von Willebrand factor. The diagnosis is based on von Willebrand factor antigen, von Willebrand factor activity assay, FVIII coagulant activity and some other additional tests. Results should be analyzed within the context of blood group. von Willebrand factor multimer analysis is essential for typing and sub typing the disease. The management of the disease involves replacement therapy, non-replacement therapy and other therapies that include antifibrinolytics and topical agents.

Keywords: *ADAMTS, classification; diagnosis; pathophysiology; treatment; von Willebrand factor; von Willebrand disease*

INTRODUCCION

Cuando un vaso sanguíneo se lesiona y comienza a sangrar, las plaquetas junto con algunos factores de coagulación forman un tapón en la región lesionada. Como resultado, el vaso sanguíneo deja de sangrar. La proteína plasmática que permite o ayuda a que las plaquetas se peguen entre sí y formen un grupo es el factor de von Willebrand (FVW). También lleva implícito el factor VIII. Cuando hay una disminución en los niveles plasmáticos o un defecto en el factor de von Willebrand, la capacidad de coagulación de la sangre disminuye, lo que provoca un sangrado abundante y continuo después de una lesión que se denomina trastorno o enfermedad de von Willebrand (EVW). Esto puede causar daño a los órganos internos y, en raras ocasiones, puede causar la muerte (L. and B. I. and conditions index National Heart, 2010).

La EVW es el trastorno hemorrágico hereditario más común (J. E. Sadler et al., 2000). Aunque es una forma de hemofilia que también es un trastorno de la coagulación, la hemofilia se debe principalmente a la deficiencia de factores de coagulación. Por ejemplo, la hemofilia A se debe a la deficiencia del factor VIII y la hemofilia B se debe a la deficiencia del factor IX. La EVW es más leve y común en comparación con la hemofilia (Favaloro, Soltani, et al., 2004).

HISTORIA

Lleva el nombre del médico finlandés Erik von Willebrand (1870-1949). Es el primero en describir el trastorno hemorrágico hereditario en las familias de las Islas Aland. No pudo identificar la causa real del trastorno, pero pudo distinguirlo de la hemofilia y otros trastornos hemorrágicos (Willebrand, 1999).

FACTOR DE VON WILLEBRAND

El factor de von Willebrand (FVW) es una gran glicoproteína multimérica presente en el plasma. Se sintetiza en los cuerpos de Weibel-Palade en el endotelio, los gránulos α de las plaquetas (megacariocitos) y el tejido conjuntivo subendotelial (J. Evan Sadler, 1998).

ESTRUCTURA

Cada monómero de FVW contiene 2050 aminoácidos con dominios específicos que poseen funciones específicas. Estos monómeros experimentan N-glicosilación en el retículo endoplásmico que conduce a la formación de dímeros. Estos dímeros, a su vez, se organizan en multímeros mediante la reticulación de residuos de cisteína con la ayuda de enlaces disulfuro. La formación de multímeros tiene lugar en el aparato de Golgi. Cada

uno de estos multímeros consta de unas 80 subunidades de 250 kDa cada una. Durante la síntesis de FVW, también se producen grandes multímeros y algunos productos de escisión. De estos, solo los multímeros más grandes son funcionales, mientras que los productos de escisión no tienen capacidad funcional (J. Evan Sadler, 1998).

FUNCIONES

Como ya se mencionó, los dominios específicos presentes en él son responsables de sus funciones. La función principal es unirse a las proteínas plasmáticas, especialmente al factor VIII y coagular la sangre (J. Evan Sadler, 1998). El factor VIII en su estado inactivo se une al FVW en la circulación. Si no está ligado, se degrada rápidamente. Cuando el FVW se expone en el endotelio durante una lesión en un vaso sanguíneo, se une al colágeno. Cuando se estimula la coagulación, los receptores plaquetarios se activan. FVW se une a estos receptores activados. El FVW se une al receptor de la glicoproteína Ib (GPIb) de las plaquetas cuando forma un complejo con la glicoproteína IX (GPIX) y la glicoproteína V (GPV). Esto ocurre cuando hay un flujo rápido en los vasos sanguíneos estrechos. Los estudios muestran que el FVW desenrolla y desacelera las plaquetas en estas condiciones.

CATABOLISMO

Un dominio similar a la desintegrina y metaloproteasa con motivos de trombospondina tipo 1 (ADAMTS-13), una metaloproteasa plasmática, descompone el FVW entre la tirosina en la posición 842 y la metionina en la posición 843 en el dominio A2. Como consecuencia, los multímeros se rompen en subunidades más pequeñas que pueden ser degradadas por otras peptidasas (Levy et al., 2005).

CLASIFICACIÓN

Se clasifica en formas heredada y forma adquirida. Las formas hereditarias incluyen tres tipos principales y un tipo de plaquetas, las tres formas principales son tipo 1, tipo 2 y tipo 3. La sociedad internacional de trombosis y homeostasis ha clasificado la EVW según la definición de defectos cualitativos y cuantitativos (Sadler J. E., 1994). De acuerdo con esta clasificación, la EVW tipo 2 se clasifica nuevamente en cuatro tipos diferentes, como tipo 2A, tipo 2B, tipo 2M y tipo 2N.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la enfermedad es de sólo el 1%. Más a menudo, se puede detectar en mujeres en función de la tendencia al sangrado durante la menstruación. La enfermedad

puede ser grave en personas con el grupo sanguíneo 'O' (Baronciani, 2019). El tipo 1 incluye 60%-80% de los casos. El tipo 2 incluye 20-30% (Sadler J. E., 1994). El tipo 3 representa menos del 5% de todos los casos. La EVW adquirida se produce con mayor frecuencia en personas mayores de 40 años sin antecedentes de hemorragias (P. D. James & Goodeve, 2011).

ETIOLOGÍA

Es una enfermedad hereditaria en la que el padre portador del gen puede o no ser sintomático. El tipo 1 y el tipo 2 se heredan si el gen se transmite a la descendencia de cualquiera de los padres. El tipo 3 se hereda solo si el gen se transmite de ambos padres (L. and B. I. and conditions index National Heart, 2010). La EVW adquirida se observa en pacientes con autoanticuerpos (Sadler J. E., 1994).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con EVW pueden tener síntomas diferentes a los de los padres portadores del gen. Es el trastorno hemorrágico que se observa comúnmente en las mujeres. La menorragia se observa en más del 70 % de las mujeres con EVW y la mitad sufre de dismenorrea (Kadir & Chi, 2006). Los diferentes tipos de enfermedades de von Willebrand tienen diversos grados de tendencia al sangrado (sangrado de la nariz, sangrado de las encías, aparición fácil de hematomas). Las personas con EVW tipo 3 tienen una hemorragia interna y articular severa, pero esta es una condición muy rara (L. and B. I. and conditions index National Heart, 2010).

Por lo general, la EVW tipo 1 manifiesta una hemorragia mucocutánea leve. Los síntomas más comunes incluyen hematomas y epistaxis. Las mujeres experimentan un sangrado menstrual abundante en edad reproductiva y una gran pérdida de sangre durante el parto. Si los niveles de FVW son inferiores a 15 UI/dl, los síntomas de la enfermedad pueden ser más graves (Kadir & Chi, 2006), (P. James & Lillicrap, 2006). Los individuos con EVW tipo 2A generalmente manifiestan sangrado mucocutáneo de leve a moderado. Mientras que la EVW de tipo 2B suele tener hemorragia mucocutánea de leve a moderada. Puede observarse trombocitopenia que empeora durante el estrés (infección grave/cirugía/embarazo/si se utiliza desmopresina). Al igual que las personas de tipo 2B, la EVW de tipo 2M también suele presentar hemorragia mucocutánea de leve a moderada. Cuando hay un FVW:RCo bajo o ausente, los episodios de sangrado pueden ser severos. Los síntomas de la EvW tipo 2N son similares a los de la hemofilia A leve, que

incluye sangrado excesivo en el momento de la cirugía (P. D. James & Goodeve, 2011). Los individuos con EVW adquirida también presentan sangrado de leve a moderado (Augusto B. Federici, 2006a).

FISIOPATOLOGIA

El FVW está activo solo en condiciones de alto flujo sanguíneo y esfuerzo cortante. Por lo tanto, los órganos con vasos pequeños extensos, como la piel, el útero y el tracto gastrointestinal, muestran deficiencia del factor. La fisiopatología de las diferentes formas de EVW se puede dar a continuación.

FORMAS HEREDADAS

Tipo 1: Es un defecto cuantitativo parcial pero el deterioro de la coagulación puede no verse claramente. Los cambios genéticos en el FVW son comunes en los casos graves, mientras que en los casos más leves de EVW tipo 1, se puede observar un espectro complejo de patología molecular junto con polimorfismos del gen del FvW (P. D. James et al., 2007). Las personas con EVW tipo 1 llevan una vida normal aunque tienen niveles bajos de FVW. Estos niveles bajos se deben a mutaciones que afectan la expresión génica. Como resultado de las mutaciones, el transporte intracelular de las subunidades del FVW se ve afectado, lo que conduce a la EVW de tipo 1 grave, de herencia dominante (J. C. J. Eikenboom et al., 1996), (Bodó et al., 2001).

La EVW tipo 1 también puede ser causada por la eliminación rápida del FVW del plasma de las personas afectadas. Esto disminuye el tiempo de escisión del multímero de FVW circulante por ADAMTS-13. Como resultado, el aclaramiento cambia la distribución de multímeros en el plasma hacia aquellos que son secretados inicialmente por las células endoteliales (P. M. Mannucci et al., 1988), (Studt et al., 2001).

La tendencia al sangrado se debe principalmente a la disminución de los niveles de FVW. Hay una distribución normal de los multímeros de alto peso molecular. Los hallazgos de laboratorio revelan que la proporción de actividad de FVW y su antígeno disminuye proporcionalmente (Triplett, 1991).

Tipo 2: Es un defecto cualitativo en el que no hay cambios en los niveles de FVW en plasma, pero se caracteriza por defectos estructurales y funcionales en función de los cuales se subdivide en cuatro tipos.

Tipo 2A: Se caracteriza por una disminución de la adhesión de plaquetas mediada por FVW. Esto suele deberse a la deficiencia de multímeros de alto peso molecular en la

circulación. La deficiencia de multímeros grandes surge como resultado de un ensamblaje defectuoso de multímeros o una mayor escisión de los multímeros por ADAMTS-13 (Favaloro, 2001). Pueden ocurrir defectos en el ensamblaje de multímeros debido a mutaciones homocigóticas o heterocigóticas. Estas mutaciones dan como resultado la prevención de la multimerización en el aparato de Golgi (Gaucher et al., 1994), (Reinhard Schneppenheim et al., 1995), (Z. M. Ruggeri et al., 1982). La actividad del cofactor de ristocetina es baja en comparación con la del antígeno de von Willebrand (P. D. James & Goodeve, 2011).

Tipo 2B: Se caracteriza por una disminución del nivel de grandes multímeros en el plasma y una proteólisis notablemente aumentada (Zimmerman et al., 1986), (Zaverio M. Ruggeri et al., 1980). Al igual que en el tipo 2A, la proporción de actividad del cofactor de ristocetina es menor (P. D. James & Goodeve, 2011) incluso en el tipo 2B, pero la actividad proteolítica no afecta la multimerización en el aparato de Golgi. Las mutaciones que causan el tipo 2B no alteran el ensamblaje de los multímeros, pero los multímeros, después de su secreción, se unen a las plaquetas y ADAMTS-13 los escinde. Estos pequeños multímeros no median en la adhesión plaquetaria efectiva e inhiben directamente la interacción de las plaquetas con el tejido conectivo (Lankhof et al., 1997).

Tipo 2M: Incluye variantes cualitativas en las que la adhesión plaquetaria dependiente del FvW disminuye sin ninguna deficiencia de multímeros de FvW de alto peso molecular. La secreción y ensamblaje de los multímeros es casi normal. Las mutaciones provocan un defecto en las funciones y dan como resultado el deterioro de la unión del FvW a las plaquetas. En última instancia, esto conduce a una menor exposición del FvW a ADAMTS-13, lo que preserva la distribución de multímeros grandes similar a la secretada inicialmente por las células endoteliales (Ciavarella et al., 1985). FvW:RCo es desproporcionadamente bajo en comparación con FvW:Ag en la mayoría de los pacientes con EvW tipo M (P. D. James & Goodeve, 2011).

Tipo 2N: En esto, las variantes tienen una marcada disminución en la afinidad de unión por el factor VIII. Las mutaciones que alteran la afinidad de unión pueden ser homocigotas o heterocigotas compuestas. En ciertos casos, ambos alelos del FvW pueden tener mutaciones de unión al factor VIII. Pero en la mayoría de los casos del tipo 2N, solo uno de los dos alelos tiene la mutación mientras que el otro puede expresar poca o ninguna mutación (J. Evan Sadler et al., 2006). En el tipo 2N, el nivel de factor VIII es

más bajo en comparación con el FVW:Ag. Esto condujo a un diagnóstico erróneo como hemofilia A. Los pacientes deben sospecharse solo si tienen síntomas clínicos de hemofilia A con herencia autosómica en lugar de herencia ligada al cromosoma X (R Schneppenheim et al., 1996).

Tipo 3: Es causada por una mutación recesiva que conduce a un nivel de FVW indetectable. Por lo tanto, a menudo se denomina como una forma severa (J. Evan Sadler et al., 2006). Las mutaciones que suelen causar la EVW tipo 3 son las mutaciones sin sentido y sin sentido (J. C. Eikenboom et al., 1992). Se caracteriza por sangrado severo de las mucosas sin antígeno FVW detectable (Sadler J. E., 1994).

EVW adquirida

En este caso, la función del FVW no se hereda, pero su complejo de anticuerpos se elimina rápidamente de la circulación. Tiene una etiología muy diversa. El FvW normalmente se produce y se elimina de la circulación mediante la adhesión de células tumorales o la interrupción de multímeros grandes mediada por anticuerpos FVW o la digestión gradual de proteínas (Augusto B. Federici, 2006a), (Franchini & Lippi, 2007). Los pacientes con estenosis aórtica pueden desarrollar EVW y pueden tener sangrado gastrointestinal (Sadler J. E., 1994).

DIAGNÓSTICO

Las personas con diabetes tipo 1 y tipo 2 no tienen problemas de sangrado importantes. Por lo tanto, el diagnóstico precoz es difícil. Considerando que, el diagnóstico temprano es fácil en personas con diabetes tipo 3, ya que tienen problemas hemorrágicos graves desde la infancia (L. and B. I. and conditions index National Heart, 2010).

El diagnóstico se establece con base en los antecedentes personales y/o familiares de sangrado anormal y los resultados de las pruebas diagnósticas. Las pruebas de detección como el tiempo de sangrado y el analizador de función plaquetaria (PFA-100[®], Dade Behring, Deerfield, I11) son menos sensibles (Favaloro, 2001), (Quiroga et al., 2004). El diagnóstico se basa principalmente en el análisis de la actividad del FVW (FVW:RCo), la reducción del antígeno del FVW (FVW:Ag) y la actividad coagulante del FVIII (FVIII:C) (J. E. Sadler & Rodeghiero, 2005).

Las diversas pruebas que se incluyen en el diagnóstico de EVW son: historial de sangrado, hemograma total, prueba de perfil de EVW (FvW:Ag, FVW:RCo, FVIII:C), grupo sanguíneo ABO. Las pruebas opcionales si los resultados de las pruebas iniciales sugieren EVW

incluyen: análisis de multímeros de FVW, FVW:CBA, FVW:FVIII B, RIPA, pruebas genéticas (Pruthi, 2006).

HISTORIAL DE SANGRADO

Puede considerarse de apoyo para la EVW cuando el paciente tiene tres síntomas hemorrágicos diferentes o cuando la puntuación de sangrado es superior a 3 (hombres) o 5 (mujeres). Los sistemas de puntuación y la importancia de evaluar el historial de sangrado y la posibilidad de tener EVW (especialmente tipo 1) aún no se han estudiado fuera de la población definida (Rodeghiero et al., 2005), (Tosetto et al., 2007).

HEMOGRAMA TOTAL

Esto incluye evaluar la hemoglobina, el hematocrito, el recuento de plaquetas (PC) y la morfología, el tiempo de protrombina (PT), el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). El nivel de fibrinógeno o el tiempo de trombina (TT) se pueden medir opcionalmente (National Heart Lung and Blood Institute, 2008). Por lo general, las personas con EVW tienen un tiempo de trombina, un tiempo de protrombina, un recuento de plaquetas y un nivel de fibrinógeno normales. Algunas personas tienen un aPTT prolongado que es compatible con la EVW, mientras que puede ser normal en casos leves o moderados (Augusto B. Federici, 2006b), (Favaloro, Lillicrap, et al., 2004). Según el tipo y la gravedad de la enfermedad, los niveles de hemoglobina y hematocrito varían de normales a disminuidos (Smith, 2017).

RECUESTO DE PLAQUETAS Y TIEMPO DE PROTROMBINA

En la mayoría de las personas con EVW, el recuento de plaquetas es normal, mientras que en los pacientes con EVW tipo 2 está disminuido (Pruthi, 2006). Con el uso de PFA-100[®], los recuentos de plaquetas arrojan un tiempo de cierre (CT) bajo. El tiempo de cierre es el tiempo que tardan las plaquetas en ocluir un orificio impregnado de colágeno o epinefrina. Con esto, se puede evaluar la adhesión o agregación plaquetaria (Ledford-Kraemer, 2010). La mayoría de las personas con EVW que no sean de tipo 2N tienen resultados anormales de PFA-100[®]. Aún no se ha establecido su uso para la detección de EVW en poblaciones (Cattaneo et al., 1999), (Fressinaud et al., 1998). Los pacientes con EVW tipo 1 y tipo 3 grave muestran PFA-100[®] anormal resultados. Por otro lado, los pacientes con EVW tipo 1 de leve a moderada y algunos casos tipo 2 no muestran resultados anormales (Dean et al., 2000), (Posan et al., 2003), (Schlammadinger et al.,

2000). Los individuos con EVW tienen un tiempo de protrombina normal (P. D. James & Goodeve, 2011).

ACTIVADO TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL

El tiempo de tromboplastina parcial activado es normal a menudo. Puede prolongarse en caso de niveles reducidos de FVIII. La deficiencia de FVIII es secundaria a la deficiencia de FVW. En la EVW tipo 1, los niveles de FVIII en plasma son ligeramente más altos que los del FVW y pueden caer dentro del rango normal. En individuos con el tipo 2, distintos del tipo 2N, los niveles de FVIII son 2-3 veces más altos que los del FVW. Sin embargo, está disminuida en individuos tipo 2N. En individuos con tipo 3, los niveles plasmáticos de FVIII están por debajo de 10 UI/dl (Kunicki et al., 2006)(Michiels et al., 2002). Los niveles normales de FVIII en plasma son de 50-150 UI/dl aproximadamente (P. D. James & Goodeve, 2011).

PRUEBAS DE PERFIL DE EVW:

Esto incluye tres pruebas que ayudan a medir los niveles plasmáticos de FVW (FVW:Ag), la función de la proteína FVW que está presente como actividad del cofactor de ristocetina (FVW:RCo) y la capacidad del FVW para servir como proteína transportadora para mantener la normalidad. supervivencia del FVIII. Todos estos niveles están notablemente disminuidos o ausentes en la EVW tipo 3 (Pruthi, 2006).

FVW: AG (ANTÍGENO DE FVW)

En este, la concentración plasmática de FVW se mide utilizando métodos como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o el inmunoensayo de látex automatizado (LIA). Los resultados deben expresarse en unidades internacionales (UI), ya sea como UI/dl o UI/ml (National Heart Lung and Blood Institute, 2008). El rango normal de FVW:Ag es 50-200 UI/dl (P. D. James & Goodeve, 2011). En individuos tipo 1, 2A, 2B, los niveles están disminuidos mientras que pueden ser normales o disminuidos en el caso del tipo 2M. En la EVW tipo 2N, los niveles de FVW:Ag son normales (Pruthi, 2006).

FVW: RCO (ENSAYO DE ACTIVIDAD DEL COFACTOR DE RISTOCETINA)

Es un ensayo funcional en el que se mide la capacidad del FVW para aglutinarse con plaquetas normales. Esta interacción entre el FVW y las plaquetas normales es iniciada por un antibiótico, la ristocetina. Se suspendió el uso de este antibiótico en ensayos clínicos porque causa trombocitopenia. Sin embargo, en las pruebas de laboratorio, todavía se usa, ya que es la prueba funcional más aceptada para FVW (L. (NIH) National

Heart, 2008). El rango normal es de 50 a 200 UI/dl (P. D. James & Goodeve, 2011). Los niveles están disminuidos en el tipo 1, 2A, 2B EVW y se encuentran normales en el caso de los individuos tipo 2N. Pueden ser normales o disminuidos en individuos tipo 2M (Pruthi, 2006).

FVIII: C (ensayo de coagulante FVIII)

Es un ensayo funcional de FVIII que se utiliza para medir la capacidad del FVW para actuar como proteína transportadora del FVIII. Su rango normal es de 50-150 UI/dl (P. D. James & Goodeve, 2011). Su valor puede estar disminuido o normal en la EVW. Mientras que siempre está disminuida en la EVW tipo 2N y tipo 3 (Pruthi, 2006).

GRUPO SANGUINEO ABO

Se han realizado varios estudios para conocer la influencia del grupo sanguíneo ABO en los niveles plasmáticos de FVW (Gastineau & Moore, 2001), (McCallum et al., 1983), (Mohanty et al., 1984). Se encontró que el 66 % de la variación en los niveles plasmáticos de FVW se determinó genéticamente, en el que el 30 % del componente genético se explicaba por el grupo sanguíneo ABO (Orstavik et al., 1985). Las personas con el grupo O tienen los niveles más bajos de FVW, mientras que las personas del grupo AB tienen los niveles más altos. La influencia de estos grupos sanguíneos en los niveles plasmáticos de FVW dificulta el diagnóstico de la EVW tipo 1, ya que el rango normal de FVW:Ag en los individuos del grupo O está por debajo de 50 UI/dl, que generalmente se considera como el límite inferior normal (Gill et al., 1987). El nivel de FVW:RCo en individuos con grupo sanguíneo O es significativamente más bajo que aquellos en el grupo no O (Moeller et al., 2001).

ANÁLISIS DE MULTÍMEROS DE FVW

Es necesario analizar la distribución de multímeros para tipificar y subtipificar la EVW. El ensayo es laborioso e implica electroforesis de proteínas seguida de detección radioactiva o inmunofluorescente de los multímeros en el gel (Studt et al., 2001), (Budde et al., 2006). Esta prueba no se realiza sola con las pruebas de detección iniciales a menos que haya suficiente información inicial que sugiera EVW (Favaloro, 2001). Los ensayos de multímeros se designan como de baja resolución y alta resolución. Los sistemas de baja resolución diferencian los multímeros más grandes de los multímeros intermedios y más pequeños; mientras que los sistemas de alta resolución diferencian cada banda de multímeros de multímeros más pequeños en 3-8 bandas de satélite. Los sistemas de gel

de baja resolución se utilizan principalmente para diferenciar las variantes de EVW de tipo 2 de las de tipo 1 o 3. Todos los tamaños de multímeros se pueden observar en el plasma de EVW de tipo 1. Por otro lado, el plasma de EVW tipo 3 no muestra ninguna distribución de multímeros. El plasma de EVW tipo 2A comprende solo multímeros más pequeños, mientras que el tipo 2B comprende solo multímeros más grandes (National Heart Lung and Blood Institute, 2008).

FVW:CBA (ENSAYO DE UNIÓN A COLÁGENO DE FVW)

Esto ayuda a medir la unión del FVW al colágeno. El dominio A3 de FVW es el sitio principal de unión al colágeno. Este ensayo depende del tamaño de los multímeros de FVW. Los multímeros más grandes se unen con más avidéz que los más pequeños. El rendimiento del ensayo, la sensibilidad para detectar la enfermedad y la discriminación entre los subtipos depende de la fuente de colágeno (Favaloro, 2000). El FVW:CBA junto con los ensayos de FVW:RCo y FVW:Ag mejora la diferenciación del tipo 1 del tipo 2A, 2B o 2M EVW (Neugebauer et al., 2002), (Favaloro, Bonar, et al., 2004), (Favaloro E. J., 2000)

FVW: FVIII B (ensayo de unión de FVW:FVIII)

Este ensayo detecta el defecto de unión del factor VIII en el FVW (Nishino et al., 1989). En otras palabras, se usa para medir la capacidad del FVW para unirse al factor VIII agregado exógenamente. Este ensayo se utiliza para diagnosticar la EVW tipo 2N (Rodgers et al., 2002). La cantidad de factor VIII unido se calcula mediante el ensayo cromogénico de FVIII. Esto entonces está directamente relacionado con el FVW del individuo. En el tipo 2N (homocigótico o heterocigótico compuesto), el FVW en la circulación normalmente no se une al FVIII y, por lo tanto, la cantidad de FVIII disminuye (L. (NIH) National Heart, 2008).

RIPA (AGREGACIÓN PLAQUETARIA INDUCIDA POR RISTOCETINA)

Se utiliza principalmente para diagnosticar la EvW tipo 2B (P. D. James & Goodeve, 2011). Generalmente se realiza con ristocetina a baja concentración (normalmente <0,6 mg/ml). A esta baja concentración, la ristocetina no provoca la unión del FVW ni la agregación plaquetaria. Si causa, muestra que el individuo respectivo tiene tipo 2B o mutaciones en el receptor de FvW de plaquetas. Esta última se denomina EVW tipo placa o pseudo EVW y se puede diferenciar del tipo 2B mediante el ensayo FVW: PB (FvW: unión de plaquetas). En personas con EVW tipo 3, RIPA se reducirá a concentraciones más altas de ristocetina

(1.1-1.3). Esta prueba no es lo suficientemente sensible para diagnosticar otros tipos de EVW (L. (NIH) National Heart, 2008).

PRUEBAS GENÉTICAS

El análisis de mutaciones se usa para identificar mutaciones en el gen FVW asociado con los tipos 2A, 2B, 2M, 2N y algunas otras formas de EVW tipo 1 y 3. Es útil para diferenciar la hemofilia A leve de la tipo 2N. La hemofilia A leve no tiene mutaciones de FVW y sigue una herencia ligada al cromosoma X; mientras que el tipo 2N se debe a mutaciones del FVW y sigue una herencia autosómica recesiva. También se usa para diferenciar el tipo 2B del tipo 2M; tipo 2A de 2B (P. James & Lillicrap, 2008). El análisis de mutaciones también ayuda en el manejo de futuros embarazos al determinar la mutación causante en las familias con EVW tipo 3 (Pruthi, 2006). Este análisis es menos útil para diagnosticar la EVW tipo 1, que tiene una base genética compleja y variable (Keeney et al., 2008). La mayoría de las mutaciones en la EVW tipo 2B, 2M y 2N se agrupan en el ADNc, que dirige la síntesis de regiones específicas del FVW (R. Montgomery, 2001). Las mutaciones se agrupan en el dominio A2 en formas comunes de EVW tipo 2A, mientras que pueden estar dispersas por todo el gen en formas menos comunes de tipo 2A (L. (NIH) National Heart, 2008).

TRATAMIENTO

Existen ciertas recomendaciones estándar para guiar el tratamiento de la EvW (A. B. Federici et al., 2002). El pilar del tratamiento de la EVW es la sustitución de la proteína deficiente (FVW) (Pier Mannuccio Mannucci, 2004). Las diferentes terapias utilizadas en el tratamiento de la EvW son: terapia de no sustitución, terapia de sustitución y otras terapias (L. (NIH) National Heart, 2008).

TERAPIA DE NO REEMPLAZO, DDAVP (1-DESAMINO-8-D-ARGININA VASOPRESINA)

La desmopresina es un derivado sintético del antidiurético vasopresina. Se conoce químicamente como 1-desamino-8-D-arginina vasopresina. A través de su efecto agonista sobre los receptores de vasopresina V2, estimula la liberación de FVW de las células endoteliales (J. E. Kaufmann & Vischer, 2003), (P. M. Mannucci, 1997). La DDAVP aumenta la concentración plasmática de FVW a través de la liberación de FVW mediada por AMP cíclico de los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales (Jocelyne E. Kaufmann et al., 2000). Los niveles de FVIII también aumentan, pero sus mecanismos de almacenamiento y liberación aún no se han dilucidado por completo (P. M. Mannucci et

al., 1977), (R. R. Montgomery & Gill, 2000). Aunque la DDAVP induce la liberación del activador tisular del plasminógeno (tPA), es rápidamente inactivado por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y, por lo tanto, no parece que se promueva la fibrinólisis o el sangrado después del tratamiento con DDAVP (National Heart Lung and Blood Institute, 2008).

Se puede administrar por vía intravenosa o intranasal o también se puede administrar por vía subcutánea si está disponible (National Heart Lung and Blood Institute, 2008). Indicado para la mayoría de los pacientes tipo 1, algunos pacientes tipo 2A (L. and B. I. and conditions index National Heart, 2010). La dosis estándar de DDAVP es de 0,3 mg/kg por vía intravenosa en 30-50 ml de solución salina normal durante 30 minutos (P. M. Mannucci et al., 1977), (De la Fuente et al., 1985). Las dosis subcutáneas son idénticas a la dosis iv. La instilación nasal (Stimate[®]) contiene 150 μg por bocanada nasal dosificada (0,1 ml de una solución de 1,5 mg/ml). La dosis es una inhalación para aquellos cuyo peso corporal es <50 kg y dos inhalaciones (una en cada fosa nasal) para aquellos que pesan >50 kg (National Heart Lung and Blood Institute, 2008). No está indicado para la EVW tipo 2B ya que hubo una caída en el recuento de plaquetas después de su uso (Holmberg et al., 1983). No es de uso clínico en la EVW tipo 3 porque no hay un aumento clínicamente relevante en las actividades de FVIII o FVW:RCo (Augusto B. Federici et al., 2004). Los efectos secundarios menores incluyen hiper o hipotensión transitoria, dolor de cabeza o malestar gastrointestinal, enrojecimiento facial (Pier Mannuccio Mannucci, 2004), (P. M. Mannucci, 1997).

TERAPIA DE REEMPLAZO

Humate-P[®] y Alphanate SD/HT[®] son los concentrados derivados de plasma para reemplazar el FVW. Estos productos no deben intercambiarse entre sí, ya que no son idénticos y difieren en las proporciones de FVIII a FVW (Agrawal & Dzik, 2001), (Chang et al., 1998).

Humate-P[®] se administra por vía intravenosa y está indicado para pacientes que no toleran la desmopresina o pacientes que necesitan un tratamiento prolongado. También se puede utilizar en cualquier variante de la enfermedad de tipo 2 y casos graves de tipo 3 (L. and B. I. and conditions index National Heart, 2010). Cuando se reconstituye al volumen recomendado, cada mililitro del producto contiene 50-100 UI/ml de FVW:RCo y 20-40 UI/ml de actividad de FVIII (Dobrkovska et al., 1998). Alphanate SD/HT[®], una vez

reconstituido al volumen recomendado, cada mililitro del producto contiene 40-180 UI/ml de actividad de FVIII y no menos de 16 UI/ml de actividad de FVW:RCo (L. (NIH) National Heart, 2008). Las reacciones adversas incluyen urticaria, opresión en el pecho, erupción cutánea, prurito y edema (Lillicrap et al., 2002).

OTRAS TERAPIAS, ANTIFIBRINOLÍTICOS

El ácido aminocaproico y el ácido tranexámico son los antifibrinolíticos utilizados en el tratamiento de la EVW. Actúan inhibiendo la conversión de plasminógeno en plasmina y, por lo tanto, inhiben la fibrinólisis. Así, estabilizan los coágulos que se han formado (Miller et al., 1980). Estos medicamentos se pueden administrar por vía oral o intravenosa para tratar el sangrado mucocutáneo leve en personas con EVW. La dosis para adultos de ácido aminocaproico es de 4 a 5 g como dosis de carga administrada por vía oral o intravenosa 1 h antes de los procedimientos invasivos. Luego es seguido por 1 g/h administrado por vía oral o intravenosa o 4-6 g por cada 4-6 h por vía oral hasta que se controle el sangrado o durante 5-7 días después de la operación (Pier Mannuccio Mannucci, 2004). La dosis diaria total no debe exceder los 24 g/24 h para minimizar los posibles efectos secundarios. Los niños requieren una dosificación basada en el peso que también se puede usar en adultos (50-60 mg/kg) (Pier Mannuccio Mannucci, 1998). El ácido tranexámico se administra por vía intravenosa a una dosis de 10 mg/kg cada 8 horas. Ambos medicamentos causan náuseas, vómitos y, en raras ocasiones, complicaciones trombóticas (L. (NIH) National Heart, 2008).

AGENTES TÓPICOS

La trombina bovina tópica (Thrombin-JMI) se usa como agente tópico en el caso de sangrado menor de los capilares y vénulas pequeñas. El sellador de fibrina (Tisseel VH[®]) es otro agente tópico que se usa en ciertas situaciones quirúrgicas, pero es ineficaz en el tratamiento del sangrado arterial abundante. Da buenos resultados cuando se usa como complemento de la hemostasia en cirugía dental en personas con EvW (A. B. Federici et al., 2000), (Rakocz et al., 1993). Las esponjas tópicas de colágeno también se utilizan para controlar las heridas sangrantes (Zwischenberger et al., 1999).

CONCLUSIONES

Hay una evolución en la dirección de las pruebas genéticas para el manejo de familias con trastornos hemorrágicos hereditarios, incluida la EVW. Los centros de pruebas y los consejeros juegan un papel vital en el apoyo a los pacientes. A pesar del desarrollo

científico en la investigación clínica de los trastornos hemorrágicos, todavía se necesitan médicos y científicos de laboratorio capacitados con experiencia en hemostasia. Deben desarrollarse oportunidades de formación para los especialistas en hemostasia.

Referencias bibliográficas

- Agrawal, Y. P., & Dzik, W. (2001). The vWF content of factor VIII concentrates. *Transfusion*, *41*(1), 153. <https://doi.org/10.1046/J.1537-2995.2001.41010153.X>
- Baronciani, L. (2019). The molecular basis of von Willebrand disease. *Molecular Hematology*, 235–250. <https://doi.org/10.1002/9781119252863.CH18>
- Bodó, I., Katsumi, A., Tuley, E. A., Eikenboom, J. C. J., Dong, Z., & Evan Sadler, J. (2001). Type 1 von Willebrand disease mutation Cys1149Arg causes intracellular retention and degradation of heterodimers: a possible general mechanism for dominant mutations of oligomeric proteins. *Blood*, *98*(10), 2973–2979. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V98.10.2973>
- Budde, U., Pieconka, A., Will, K., & Schneppenheim, R. (2006). Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *32*(5), 514–521. <https://doi.org/10.1055/S-2006-947866>
- Cattaneo, M., Lecchi, A., Agati, B., Lombardi, R., & Zighetti, M. L. (1999). Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion. *Thrombosis Research*, *96*(3), 213–217. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(99\)00102-4](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(99)00102-4)
- Chang, A. C., Rick, M. E., Ross Pierce, L., & Weinstein, M. J. (1998). Summary of a workshop on potency and dosage of von Willebrand factor concentrates. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, *4 Suppl 3*, 1–6. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2516.1998.0040S3001.X>
- Ciavarella, G., Ciavarella, N., Antoncetti, S., De Mattia, D., Ranieri, P., Dent, J., Zimmerman, T. S., & Ruggeri, Z. M. (1985). High-resolution analysis of von Willebrand factor multimeric composition defines a new variant of type I von Willebrand disease with aberrant structure but presence of all size multimers (type IC). *Blood*, *66*(6), 1423–1429. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V66.6.1423.1423>

- De la Fuente, B., Kasper, C. K., Rickles, F. R., & Hoyer, L. W. (1985). Response of patients with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand's disease to treatment with desmopressin. *Annals of Internal Medicine*, *103*(1), 6–14. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-103-1-6>
- Dean, J. A., Blanchette, V. S., Carcao, M. D., Stain, A. M., Sparling, C. R., Siekmann, J., Turecek, P. L., Lillicrap, D., & Rand, M. L. (2000). von Willebrand disease in a pediatric-based population—comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100 and a von Willebrand factor/collagen-binding assay. *Thrombosis and Haemostasis*, *84*(3), 401–409. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11019962/>
- Dobrkovska, A., Krzenski, U., & Chediak, J. R. (1998). Pharmacokinetics, efficacy and safety of Humate-P in von Willebrand disease. *Haemophilia : The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, *4 Suppl 3*(SUPPL. 3), 33–39. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2516.1998.0040S3033.X>
- Eikenboom, J. C. J., Matsushita, T., Reitsma, P. H., Tuley, E. A., Castaman, G., Briët, E., & Sadler, J. E. (1996). Dominant Type 1 von Willebrand Disease Caused by Mutated Cysteine Residues in the D3 Domain of von Willebrand Factor. *Blood*, *88*(7), 2433–2441. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V88.7.2433.BLOODJOURNAL8872433>
- Eikenboom, J. C., Ploos van Amstel, H. K., Reitsma, P. H., & Briët, E. (1992). Mutations in severe, type III von Willebrand's disease in the Dutch population: candidate missense and nonsense mutations associated with reduced levels of von Willebrand factor messenger RNA. *Thrombosis and Haemostasis*, *68*(4), 448–454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1448779/>
- Favaloro E. J. (2000). Collagen binding assay for von Willebrand factor (VWF:CBA): detection of von Willebrand's Disease (VWD), and discrimination of VWD subtypes, depends on collagen source. *Thrombosis and Haemostasis*, *83*(1), 127–135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10669166/>
- Favaloro, E. J. (2000). Detection of von Willebrand disorder and identification of qualitative von Willebrand factor defects. Direct comparison of commercial ELISA-based von Willebrand factor activity options. *American Journal of Clinical Pathology*, *114*(4), 608–618. <https://doi.org/10.1309/2PMF-3HK9-V8TT-VFUN>

- Favaloro, E. J. (2001). Appropriate laboratory assessment as a critical facet in the proper diagnosis and classification of von Willebrand disorder. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*, 14(2), 299–319. <https://doi.org/10.1053/beha.2001.0135>
- Favaloro, E. J., Bonar, R., Kershaw, G., Sioufi, J., Hertzberg, M., Street, A., Lloyd, J., & Marsden, K. (2004). Laboratory diagnosis of von Willebrand's disorder: quality and diagnostic improvements driven by peer review in a multilaboratory test process. *Haemophilia*, 10(3), 232–242. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2516.2004.00897.X>
- Favaloro, E. J., Lillicrap, D., Lazzari, M. A., Cattaneo, M., Mazurier, C., Woods, A., Meschengieser, S., Blanco, A., Kempfer, A. C., Hubbard, A., & Chang, A. (2004). von Willebrand disease: laboratory aspects of diagnosis and treatment. *Haemophilia*, 10(4), 164–168. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2516.2004.00979.X>
- Favaloro, E. J., Soltani, S., & McDonald, J. (2004). Potential laboratory misdiagnosis of hemophilia and von Willebrand disorder owing to cold activation of blood samples for testing. *American Journal of Clinical Pathology*, 122(5), 686–692. <https://doi.org/10.1309/E494-7DG4-8TVY-19C2>
- Federici, A. B., Castaman, G., & Mannucci, P. M. (2002). Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 8(5), 607–621. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2516.2002.00672.X>
- Federici, A. B., Sacco, R., Stabile, F., Carpenedo, M., Zingaro, E., & Mannucci, P. M. (2000). Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 6(2), 71–77. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2516.2000.00370.X>
- Federici, Augusto B. (2006a). Acquired von Willebrand syndrome: an underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Seminars in Hematology*, 43(1 Suppl 1), S48–58. <https://doi.org/10.1053/J.SEMINHEMATOL.2005.11.003>

- Federici, Augusto B. (2006b). Diagnosis of inherited von Willebrand disease: a clinical perspective. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 32(6), 555–565. <https://doi.org/10.1055/S-2006-949661>
- Federici, Augusto B., Mazurier, C., Berntorp, E., Lee, C. A., Scharrer, I., Goudemand, J., Lethagen, S., Nitu, I., Ludwig, G., Hilbert, L., & Mannucci, P. M. (2004). Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood*, 103(6), 2032–2038. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2003-06-2072>
- Franchini, M., & Lippi, G. (2007). Acquired von Willebrand syndrome: an update. *American Journal of Hematology*, 82(5), 368–375. <https://doi.org/10.1002/AJH.20830>
- Fressinaud, E., Veyradier, A., Truchaud, F., Martin, I., Boyer-Neumann, C., Trossaert, M., & Meyer, D. (1998). Screening for von Willebrand Disease With a New Analyzer Using High Shear Stress: A Study of 60 Cases. *Blood*, 91(4), 1325–1331. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V91.4.1325>
- Gastineau, D. A., & Moore, S. B. (2001). How important are ABO-related variations in coagulation factor levels? *Transfusion*, 41(1), 4–5. <https://doi.org/10.1046/J.1537-2995.2001.41010004.X>
- Gaucher, C., Diéval, J., & Mazurier, C. (1994). Characterization of von Willebrand factor gene defects in two unrelated patients with type IIC von Willebrand disease. *Blood*, 84(4), 1024–1030. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8049421/>
- Gill, J. C., Endres-Brooks, J., Bauer, P. J., Marks, W. J., & Montgomery, R. R. (1987). The Effect of ABO Blood Group on the Diagnosis of von Willebrand Disease. *Blood*, 69(6), 1691–1695. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V69.6.1691.1691>
- Holmberg, L., Nilsson, I. M., Borge, L., Gunnarsson, M., & Sjörin, E. (1983). Platelet aggregation induced by 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in Type IIB von Willebrand's disease. *The New England Journal of Medicine*, 309(14), 816–821. <https://doi.org/10.1056/NEJM198310063091402>
- James, P. D., & Goodeve, A. C. (2011). von Willebrand disease. *Genetics in Medicine*, 13(5), 365–376. <https://doi.org/10.1097/GIM.0B013E3182035931>
- James, P. D., Notley, C., Hegadorn, C., Leggo, J., Tuttle, A., Tinlin, S., Brown, C., Andrews, C., Labelle, A., Chirinian, Y., O'Brien, L., Othman, M., Rivard, G., Rapson, D.,

- Hough, C., & Lillicrap, D. (2007). The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: Results from a Canadian cohort study. *Blood*, *109*(1), 145–154. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2006-05-021105>.
- James, P., & Lillicrap, D. (2006). Genetic testing for von Willebrand disease: the Canadian experience. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *32*(5), 546–552. <https://doi.org/10.1055/S-2006-947870>
- James, P., & Lillicrap, D. (2008). The role of molecular genetics in diagnosing von Willebrand disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *34*(6), 502–508. <https://doi.org/10.1055/S-0028-1103361>
- Kadir, R. A., & Chi, C. (2006). Women and von Willebrand disease: controversies in diagnosis and management. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *32*(6), 605–615. <https://doi.org/10.1055/S-2006-949665>
- Kaufmann, J. E., & Vischer, U. M. (2003). Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, *1*(4), 682–689. <https://doi.org/10.1046/J.1538-7836.2003.00190.X>
- Kaufmann, Jocelyne E., Oksche, A., Wollheim, C. B., Günther, G., Rosenthal, W., & Vischer, U. M. (2000). Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *The Journal of Clinical Investigation*, *106*(1), 107–116. <https://doi.org/10.1172/JCI9516>
- Keeney, S., Bowen, D., Cumming, A., Enayat, S., Goodeve, A., & Hill, M. (2008). The molecular analysis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Haemophilia Genetics Laboratory Network. *Haemophilia : The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, *14*(5), 1099–1111. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2516.2008.01813.X>
- Kunicki, T. J., Baronciani, L., Canciani, M. T., Gianniello, F., Head, S. R., Mondala, T. S., Salomon, D. R., & Federici, A. B. (2006). An association of candidate gene haplotypes and bleeding severity in von Willebrand disease type 2A, 2B, and 2M pedigrees. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *4*(1), 137–147. <https://doi.org/10.1111/J.1538-7836.2005.01675.X>
- Lankhof, H., Damas, C., Schiphorst, M. E., IJsseldijk, M. J. W., Bracke, M., Sixma, J. J., Vink, T., & De Groot, P. G. (1997). Functional Studies on Platelet Adhesion With

- Recombinant von Willebrand Factor Type 2B Mutants R543Q and R543W Under Conditions of Flow. *Blood*, 89(8), 2766–2772. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V89.8.2766>
- Ledford-Kraemer, M. R. (2010). Analysis of von Willebrand factor structure by multimer analysis. *American Journal of Hematology*, 85(7), 510–514. <https://doi.org/10.1002/AJH.21739>
- Levy, G. G., Motto, D. G., & Ginsburg, D. (2005). ADAMTS13 turns 3. *Blood*, 106(1), 11–17. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2004-10-4097>
- Lillicrap, D., Poon, M. C., Walker, I., Xie, F., & Schwartz, B. A. (2002). Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 87, 224–230. <https://read.qxmd.com/read/11858481/efficacy-and-safety-of-the-factor-viii-von-willebrand-factor-concentrate-haemate-p-humate-p-ristocetin-cofactor-unit-dosing-in-patients-with-von-willebrand-disease>
- Mannucci, P. M. (1997). Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*, 90(7), 2515–2521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9326215/>
- Mannucci, P. M., Lombardi, R., Castaman, G., Dent, J. A., Lattuada, A., Rodeghiero, F., & Zimmerman, T. S. (1988). von Willebrand Disease “Vicenza” With Larger-Than-Normal (Supranormal) von Willebrand Factor Multimers. *Blood*, 71(1), 65–70. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V71.1.65.65>
- Mannucci, P. M., Pareti, F. I., Ruggeri, Z. M., & Capitanio, A. (1977). 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's diseases. *Lancet*, 1(8017), 869–872. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)91197-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)91197-7)
- Mannucci, Pier Mannuccio. (1998). Hemostatic drugs. *The New England Journal of Medicine*, 339(4), 245–253. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390407>
- Mannucci, Pier Mannuccio. (2004). Treatment of von Willebrand's Disease. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040403>, 351(7), 683–694. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA040403>

- McCallum, C. J., Peake, I. R., Peake, I. R., & Bloom, A. L. (1983). Factor VIII levels and blood group antigens. *Thrombosis and Haemostasis*, 50(3), 757. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6417823/>
- Michiels, J. J., Van de Velde, A., Van Vliet, H. H. D. M., Van der Planken, M., Schroyens, W., & Berneman, Z. (2002). Response of von Willebrand factor parameters to desmopressin in patients with type 1 and type 2 congenital von Willebrand disease: diagnostic and therapeutic implications. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 28(2), 111–131. <https://doi.org/10.1055/S-2002-27814>
- Miller, R. A., May, M. W., Hendry, W. F., Whitfield, H. N., & Wickham, J. E. A. (1980). The prevention of secondary haemorrhage after prostatectomy: the value of antifibrinolytic therapy. *British Journal of Urology*, 52(1), 26–28. <https://doi.org/10.1111/J.1464-410X.1980.TB02914.X>
- Moeller, A., Weippert-Kretschmer, M., Prinz, H., & Kretschmer, V. (2001). Influence of ABO blood groups on primary hemostasis. *Transfusion*, 41(1), 56–60. <https://doi.org/10.1046/J.1537-2995.2001.41010056.X>
- Mohanty, D., Ghosh, K., Marwaha, N., Kaur, S., Chauhan, A. P., & Das, K. C. (1984). Major blood group antigens--a determinant of factor VIII levels in blood? *Thrombosis and Haemostasis*, 51(3), 414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6437009/>
- Montgomery, R. (2001). Structure and function of von Willebrand factor. In R. Colman, J. Hirsh, V. Marder, A. Clowes, & J. George (Eds.), *Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice* (4th ed., Issue 1, pp. 249–274). Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.89751>
- Montgomery, R. R., & Gill, J. C. (2000). Interactions between von Willebrand factor and Factor VIII: where did they first meet. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 22(3), 269–275. <https://doi.org/10.1097/00043426-200005000-00017>
- National Heart, L. (NIH). (2008, January). *The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease*. Department of Health and Human Services. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/diagnosis-evaluation-and-management-of-von-willebrand-disease>
- National Heart, L. and B. I. and conditions index. (2010). *Von Willebrand Disease*. <https://www.nhlbi.nih.gov/resources/von-willebrand-disease-glance>

- National Heart Lung and Blood Institute. (2008). *The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease*. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/diagnosis-evaluation-and-management-of-von-willebrand-disease>
- Neugebauer, B. M., Goy, C., Budek, I., & Seitz, R. (2002). Comparison of two von Willebrand factor collagen-binding assays with different binding affinities for low, medium, and high multimers of von Willebrand factor. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 28(2), 139–147. <https://doi.org/10.1055/S-2002-27816>
- Nishino, M., Girma, J., Rothschild, C., Fressinaud, E., & Meyer, D. (1989). New Variant of von Willebrand Disease With Defective Binding to Factor VIII. *Blood*, 74(5), 1591–1599. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V74.5.1591.1591>
- Orstavik, K. H., Magnus, P., Reisner, H., Berg, K., Graham, J. B., & Nance, W. (1985). Factor VIII and factor IX in a twin population. Evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level. *American Journal of Human Genetics*, 37(1), 89. [/pmc/articles/PMC1684532/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958618/)
- Posan, E., McBane, R. D., Grill, D. E., Motsko, C. L., & Nichols, W. L. (2003). Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. *Thrombosis and Haemostasis*, 90(3), 483–490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958618/>
- Pruthi, R. K. (2006). A practical approach to genetic testing for von Willebrand disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(5), 679–691. <https://doi.org/10.4065/81.5.679>
- Quiroga, T., Goycoolea, M., Muñoz, B., Morales, M., Aranda, E., Panes, O., Pereira, J., & Mezzano, D. (2004). Template bleeding time and PFA-100 have low sensitivity to screen patients with hereditary mucocutaneous hemorrhages: comparative study in 148 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 2(6), 892–898. <https://doi.org/10.1111/J.1538-7836.2004.00693.X>
- Rakocz, M., Mazar, A., Varon, D., Spierer, S., Blinder, D., & Martinowitz, U. (1993). Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 75(3), 280–282. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(93\)90135-Q](https://doi.org/10.1016/0030-4220(93)90135-Q)
- Rodeghiero, F., Castaman, G., Toso, A., Batlle, J., Baudo, F., Cappelletti, A., Casana, P., De Bosch, N., Eikenboom, J. C. J., Federici, A. B., Lethagen, S., Linari, S., &

Srivastava, A. (2005). The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 3(12), 2619–2626. <https://doi.org/10.1111/J.1538-7836.2005.01663.X>

Rodgers, S. E., Lerda, N. V., Favaloro, E. J., Duncan, E. M., Casey, G. J., Quinn, D. M., Hertzberg, M., & Lloyd, J. V. (2002). Identification of von Willebrand disease type 2N (Normandy) in Australia: a cross-laboratory investigation using different methods. *American Journal of Clinical Pathology*, 118(2), 269–276. <https://doi.org/10.1309/2D6F-RR03-8EFN-28F5>