



UNIVERSIDAD TECNICA DE AMBATO
FACULTAD DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND: TIPO III, UNA REVISIÓN DE LA
LITERATURA”**

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Martínez Carrera, Cristina Alejandra.

Tutora: Dra. Esp. Cruz Castillo, Yessenia Magaly

Ambato – Ecuador.

Septiembre 2023.

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del artículo científico sobre el tema:

“ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND, TIPO III, UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA” desarrollado por Martínez Carrera Cristina Alejandra estudiante de la carrera de medicina considero que reúne los requisitos técnicos científicos y que corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a evaluación de docentes calificadores designados por el honorable consejo directivo de la facultad de ciencias de la salud.

Ambato, septiembre del 2023

LA TUTORA

Dra. Esp. Cruz Castillo, Yessenia Magaly

AUTORIA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el artículo de revisión **“ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND, TIPO III, UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA”**, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en baso a recopilación bibliografía y antecedentes investigativos.

Ambato, septiembre del 2023

LA AUTORA

Martínez Carrera, Cristina Alejandra

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dra. Esp. Cruz Castillo, Yessenia Magaly con CC: 1718784711 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND, TIPO III, UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2023

Dra. Esp. Cruz Castillo, Yessenia Magaly

CC: 1718784711

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Martínez Carrera Cristina Alejandra con CC: 1850847284 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND, TIPO III, UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2023

Martínez Carrera Cristina Alejandra

CC: 1850847284

APROBACION DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del tribunal de grado aprueban el informe del proyecto de investigación sobre el tema: **“ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND, TIPO III, UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA”** de Martínez Carrera Cristina Alejandra, estudiante de la carrera de Medicina.

Ambato, septiembre 2023

Para su constancia firman

Presidente/a

1er vocal

2do vocal

CARTA DE ACEPTACIÓN



Ciencia Latina
Revista Multidisciplinar



Crossref
Content
Registration

latindex

02-08-2023

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar

ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea)

Asociación Latinoamérica para el Avance de las Ciencias, ALAC

Editorial

Ciudad de México, México

Código postal 06000

CERTIFICADO DE APROBACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Por la presente se certifica que el artículo titulado:

Enfermedad de Von Willebrand: Tipo III, Una revisión de la literatura

de los autores:

Cristina Alejandra Martínez Carrera

Yessenia Magaly Cruz Castillo

Ha sido

Arbitrado por pares Académicos mediante el sistema doble ciego y aprobado para su publicación.

El artículo será publicado en la edición julio-agosto, 2023, Volumen 7, Número 4.

Verificable en nuestra plataforma: <http://ciencialatina.org/>

Dr. Francisco Hernández García,
Editor en Jefe

Para consultas puede contactar directamente al editor de la revista editor@ciencialatina.org

o al correo: postulaciones@ciencialatina.org



International Journal Impact Factor



DEDICATORIA

Dedico a este proyecto a:

Dios, a la Virgen, mi Madre, Padre, hermano, y Abuelos por ser parte fundamental de mi vida, sin ustedes hubiera sido casi imposible este trayecto, su bendición me protege y guía en mis decisiones.

A mis amigos y futuros colegas, demostrando que podemos hacer todo lo que nos proponemos, y que nuestro obstáculo más grande somos nosotros mismos.

A mis docentes, de manera especial a mi tutora por tener la guía, consejos y apoyo brindado durante mi carrera universitaria y en la realización de este trabajo.

Martínez Carrera Cristina Alejandra

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios y a la Virgen por ser partícipes tácitos de todos los logros que he tenido y espero conseguir, a mi Madre, mi Padre, hermano, y mis abuelos quienes me han brindado su comprensión, sabiduría, paciencia y sobre todo el cariño para los pasos que he dado a lo largo de la carrera y los que me quedan por dar en el futuro, gracias por la fortaleza para poder seguir adelante y todos los momentos a su lado; a Jhon por ser un apoyo en mi desempeño académico y en mi vida. A Moy y Lolita por motivarme y no dejarme caer en mis momentos difíciles, a mis amigos, futuros colegas con quienes he compartido momentos de alegría y tristeza a lo largo de estos años. A mi docente tutora por sus conocimientos, su guía, su paciencia y empeño en mi formación profesional. A mi Alma Mater por brindarme la oportunidad de adquirir conocimientos y desarrollar mis habilidades y aptitudes. Quedo profundamente agradecida con ustedes, los llevo para siempre en mi corazón.

Martínez Carrera Cristina Alejandra

“ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND: TIPO III, UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA”

Autora: Martínez Carrera, Cristina Alejandra

Tutora: Dra. Esp. Cruz, Yessenia Magaly

CastilloFecha: Septiembre 2023

RESUMEN

La Enfermedad de Von Willebrand es característica por sus manifestaciones clínicas provocadas por la alteración de la cantidad o de la morfología estructural del factor de Von Willebrand, en el tipo 3 existe una ausencia cuantitativa casi total del FvW, el objetivo del presente trabajo es realizar una búsqueda bibliográfica acerca de la fisiopatología, genética, cuadro clínico, diagnóstico y manejo terapéutico en el segundo nivel de atención; realizado en base a información científica encontrada en artículos, guías actualizadas, documentos físicos y virtuales que tengan información sobre la enfermedad de Von Willebrand utilizando diferentes bases de datos tales como: UptoDate, Elsevier, Pubmed, ProQuest, Stat Pearls, National Library of medicine, Scielo, Stat Pearls, Google Académico, empleando para la búsqueda: "Von Willebrand Diseases", "Von Willebrand Diseases/classification", "Von Willebrand-Diseases/complications", "Von Willebrand Diseases/epidemiology" "Enfermedad de Von Willebrand" publicados hace 3-5 años en Inglés y español. La EvW tipo 3 es la manifestación más grave que se expresa fenotípicamente en hemorragias de mucosas, tejidos blandos, articulaciones y los músculos. para su diagnóstico además de la clínica se necesitan exámenes de sangre en donde se evidenciará trombocitopenia, anemia microcítica, tiempo de tromboplastina parcial prolongado, para el tratamiento, se realiza manejo sintomático con concentrados de FvW y factor VIII.

PALABRAS CLAVES: ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND; FACTOR DE VONWILLEBRAND; HEMORRAGIA.

Von Willebrand disease: Type III, A review of the literature

Author: Martínez Carrera, Cristina Alejandra

Tutor: Dra. Esp. Yessenia Magaly Cruz Castillo

Date: Septiembre 2023

ABSTRACT

Von Willebrand's disease is characteristic for its clinical manifestations caused by the alteration of the quantity or structural morphology of the von Willebrand factor, in type 3 there is an almost total quantitative absence of vWF, the objective of this work is to carry out a bibliographic search about pathophysiology, genetics, clinical picture, diagnosis and therapeutic management in the second level of care; based on scientific information found in articles, updated guidelines, physical and virtual documents that have information on von Willebrand disease using different databases such as: UptoDate, Elsevier, Pubmed, ProQuest, Stat Pearls, National Library of medicine, Scielo, Stat Pearls, Google Scholar, using for search: "Von Willebrand Diseases", "Von Willebrand Diseases/classification", "Von Willebrand-Diseases/complications", "Von Willebrand Diseases/epidemiology" "Von Willebrand disease" published 3-5 years ago in English and Spanish. VWD type 3 is the most severe manifestation that is phenotypically expressed in mucosal, soft tissue, joint, and muscle haemorrhages. For its diagnosis, in addition to the clinic, blood tests are needed where thrombocytopenia, microcytic anemia, prolonged partial thromboplastin time will be evidenced, for treatment, symptomatic management is performed with VWF concentrates and factor VIII.

KEYWORDS: VON WILLEBRAND DISEASE; VON WILLEBRAND FACTOR; HEMORRHAGE.

INTRODUCCIÓN

Se estima que la enfermedad de Von Willebrand afecta alrededor de 0.1-1.3% de la población mundial, a pesar de que es el trastorno hemorrágico asociado a las proteínas de coagulación que sucede de manera más frecuente, la clínica es muy variada, debido a que los pacientes suelen presentar de manera leve los síntomas, esta patología suele no ser diagnosticada o por el contrario realizarlo de manera incorrecta. La enfermedad de Von Willebrand es categorizada como un trastorno hemorrágico hereditario que se caracteriza por anomalías cuantitativas o cualitativas del factor de von Willebrand (FVW) el cual es una proteína crucial en la hemostasia. Esta patología es responsable de síntomas, en ocasiones aisladas, como sangrado excesivo posterior a un procedimiento quirúrgico o traumatismo, sangrados mucocutáneos, entre otros. (Fisiopatología de la enfermedad de von Willebrand)

La enfermedad de Von Willebrand tiene varias clasificaciones, puede ser por su etiología siendo hereditaria o adquirida; la EVW hereditaria puede ser causada por variantes patológicas del gen del FVW lo cual como consecuencia conducen a un deterioro en la síntesis, secreción, eliminación o función del FVW. Por otro lado, el síndrome de Von Willebrand adquirido (AVWS) puede ser causado por varias condiciones que afectan los niveles y la actividad del Factor, en este sentido actualmente esta patología se describen diferentes tipos con base en las manifestaciones fenotípicas según defectos cualitativos o defectos cuantitativos sea esto parcial o total. El tipo más frecuente alrededor del 70% de los casos es el tipo 1, mientras que, el tipo 3 que se estima en < 5% de los casos reportados y se destaca como la manifestación más grave.

Ya que existen varios subtipos de la enfermedad y con esto, diferente fisiopatología que resulta en una clínica distinta para cada uno, se requiere para apoyar al diagnóstico adecuado además de una buena y completa anamnesis complementando con el análisis por laboratorio. Por tanto el presente artículo científico busca analizar la enfermedad de Von Willebrand: tipo III considerando factores asociados y la evolución de cuadro clínico, describiendo el manejo ideal en segundo nivel de atención, profundizando todos los determinantes asociados a la patología, para valorar el riesgo relacionado a su aparición y

evolución; además, valorar la validez del diagnóstico clínico y su diagnóstico con exámenes de laboratorio; finalmente comparar el diagnóstico realizado en el segundo nivel de atención con las recomendaciones de diferentes fuentes bibliográficas siendo el pilar fundamental, identificar el manejo inicial y posibles tratamientos en el segundo nivel de atención.

METODOLOGÍA

El artículo científico se realizara teniendo como base una revisión bibliográfica, basada en información científica encontrada en artículos, guías actualizadas, páginas web de alto impacto, revistas, libros, tesis, documentos físicos y virtuales que tengan información sobre la enfermedad de Von Willebrand y que hayan sido escritas en idioma inglés y español, dentro de los últimos 5 años, utilizando diferentes bases de datos tales como: UptoDate, Elsevier, Pubmed, ProQuest, Stat Pearls, National Library of medicine, Scielo, Stat Pearls, Google Académico, entre otros, tomando en cuenta para la búsqueda las siguientes palabras claves: "Von Willebrand Diseases", "Von Willebrand Diseases/classification", "Von Willebrand-Diseases/complications", "Von Willebrand Diseases/epidemiology" "Enfermedad de Von Willebrand", "factor de von Willebrand".

RESULTADOS

Epidemiología

La patología de von Willebrand se encuentra en alrededor del 0.1-1.3% de la población general, los pacientes que manifiestan síntomas representan el 0.01% de la población, el subtipo más frecuente que ha sido reportado es el tipo 1 con el 70% de los casos, el tipo 2 de 20 a 24% y de tipo 3 el 5%, En la mayoría de casos reportados la prevalencia en mujeres es alrededor del doble que, en hombres, el 5 a 20% se diagnostica en mujeres por presentar menorragia (1).

Su prevalencia a nivel mundial se estima entre 0.6 a 1.3 % dentro de esto se considera todas las posibles clases que existen de la patología ya mencionada, sin embargo, el porcentaje disminuye cuando se estiman a los pacientes que presentan manifestaciones clínicas en sí, ya que tan solo representa el 0.01%.

Según datos de la Federación mundial de hemofilia publicado en el 2018, Ecuador consta con una población de 16,624,858 y entre estas, 99 personas reportadas con enfermedad de von Willebrand(2).

Fisiopatología y genética

Este se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12, contiene 52 exones. Un pseudogen en el cromosoma 22 incluye los exones 23-34 del gen FVW Que corresponden a las regiones del gen autentico que codifica los dominios A1, A2 y A3. El Factor de von Willebrand es una gran glicoproteína multimérica, se compone de una serie de dominios homólogos, estos incluyen el dominio D, dominio A, dominio C. además de contiene un nudo de cisteína carboxilo terminal (CTCK) en el carboxilo terminal de la proteína(3).

Cada dominio tiene diferentes propiedades funcionales:

D y la parte contigua de D3 comprende el sitio de unión dispuesto para el factor VIII; A1 comprende sitios de unión para ristocetina, colágeno, heparina y plaquetas GPIb; A2 comprende el sitio de división de ADAMTS13; A3 contienen el sitio de unión principal para el colágeno; C4 contiene un sitio de unión para la integrina plaquetaria alfa IIb-beta 3 (GPIIbIIIa); CTCK contiene la interfaz de dimerización(2).

El FvW se sintetiza en células endoteliales y megacariocitos, son adecuados para actuar como moléculas puente entre plaquetas y el subendotelio vascular por sus múltiples de sitio de unión ya que permite la interacción con los receptores plaquetarios y las estructuras subendoteliales en los sitios de lesión vascular.

Dimerización y multimerización post traduccionales:

Los monómeros se n-glicosilan, y por consiguiente se ordena a manera de dímeros, este proceso se da en el retículo endoplásmico de la célula y la multimerización se da mediante puentes de disulfuro y el proceso de ligamiento cruzado de la cisteína (residuos) en el aparato de Golgi(4). Se Dirigen multímeros más grandes a gránulos de almacenamiento (cuerpos de Weibel-Palade que se encuentran en las células endoteliales, gránulos alfa en las plaquetas)(3).

Lo que permite la compactación de FvW es la formación de túbulos, lo que ocurre durante la multimerización, y esta formación estimula a formación de cuerpos de Weibel-Palade, donde el factor se almacena en forma de grandes multímeros tubulares. Los pacientes adultos que contienen el tipo de sangre O presentan niveles de FvW aproximadamente de 25 y 30% más bajos que aquellos que presentan tipo A, B o AB, esto debido a que en el FvW una parte de los carbohidratos presentes en el mismo es similar a los grupos sanguíneos y esto provoca alteración en la eliminación del factor (5).

Funciones Factor Von Willebrand:

Dentro de la hemostasia que involucra al factor Von Willebrand encontramos; hemostasia primaria: realiza dos funciones, en aquellos sitios donde exista lesión, el FvW actúa como una molécula puente entre el subendotelio vascular y las plaquetas, a un alto esfuerzo de cizallamiento, el FvW promueve la agregación plaquetaria. Por otro lado, está involucrada en la formación de fibrina, el FvW actúa como portador del factor VIII en la corriente sanguínea, lo cual aumenta la vida media del factor VIII y mantiene los niveles del mismo, lo cual se traduce en un papel importante en la cascada de coagulación, en la formación de un coágulo de fibrina(4).

El Factor de von Willebrand se une al factor VIII y lo protege de la proteína C activada y su cofactor, la proteína S ya que esto provoca la inactivación proteolítica, además el FvW retarda la inactivación del factor VIII por la proteína C, por lo cual si existe una ausencia del FvW la vida media del factor VIII es de 2 Horas aproximadamente(3).

Por otro lado, la escisión de multímeros por ADAMTS13 es miembro de la familia de metaloproteinasas, se sintetiza en células endoteliales, plaquetas. Megacariocitos y células estrelladas hepáticas y es liberada por estas células en la corriente sanguínea donde puede unirse el ADAMTS13 donde puede unirse con multímeros de FvW, particularmente cuando el factor se une a plaquetas(6).

Correlaciones genotipo-fenotipo y patrones de herencia: la EvW heredada se clasifica en tres tipos:

El tipo 1 es el más frecuente, representa una deficiencia cuantitativa parcial de FvW. Es un rasgo genético complejo gracias a la aportación de varios genes, los mismos que ajustan el proceso de la síntesis o finalmente la eliminación del factor de vW y además de esto, genes que afectan el grupo sanguíneo ABO, es causada por heterocigosidad para variantes que reduce la síntesis de FvW, su transmisión es autosómico dominante(7). El tipo 2 se caracteriza por aberraciones en la parte cualitativa del factor, se han identificado cuatro subtipos 2A, 2B, 2M Y 2N. es generalmente causado por heterocigosidad, el cual cambia la funcionalidad del factor, la transmisión suele ser autosómico dominante(8).

El tipo 3 es bastante inusual y este se diferencia por una carencia total del factor de Von Willebrand lo cual se traduce en manifestaciones hemorrágicas que se consideran graves. Este tipo en el cual el Factor de von Willebrand es indetectable, se identifica por una evidente disminución o la ausencia total del factor, provocado por homocigosidad o heterocigosidad compuesta para las diferentes variantes que provocan una reducción o eliminan de manera importante la producción del factor en cuestión, estas variaciones además contiene en ocasiones mutaciones sin sentido, en el sitio de empalme y en ocasiones deleciones completas que suelen ser las más frecuentes, o deleciones parciales. Las variantes que por otro lado son no delecionales pueden resultar en la pérdida de la expresión del ARN mensajero del factor o a su vez en el cambio de la secreción y la retención intracelular(3).

Aquellos pacientes con variantes heterocigotas compuestas de manera frecuente tienen una proteína del factor de von Willebrand que no se secreta o se elimina de forma rápida, una variante común es el que abarca una mutación de alteración de marco en el exón 18. Los individuos de tipo 3 presentan una hemorragia clasificada como severa debido a que el factor de von Willebrand se encuentra disminuido o por la carencia, hemorragia mucocutánea, así también como la severa disminución de la función del factor VIII traducido en hemorragia de los tejidos blandos y las articulaciones. Los pacientes que expresan esta patología suelen ser erróneamente diagnosticados de hemofilia A(7).

La Enfermedad de von Willebrand tipo 3 es transmitido patrón autosómico recesivo, es importante aclarar que los hijos de una persona con EvW tipo 3 solo heredan una de las

variantes, pueden presentar la enfermedad tipo 1, ya que el tipo 3 se expresa de manera infrecuente(9).

Manifestaciones fenotípicas

Los pacientes con la patología pueden volverse sintomáticos a cualquier edad, una historia típica en un paciente con enfermedad leve a moderada incluye epistaxis que dura más de 10 minutos en la infancia, equimosis que aparecen y no tiene causa aparente a cualquier edad, sangrado menstrual abundante, sangrados persistentes posterior a cualquier procedimiento invasivo, otra presentación típica en niño pequeño puede incluir sangrado de la mucosa oral o sangrado al momento de realizar la circuncisión, además se ha reportado en pacientes pediátricos lactantes hemorragia de localización intracraneal(10).

Sangrado: Este síntoma puede ser multifactorial, esto como consecuencia de una función errónea o insuficiente del FVW, esto lleva a(11):

- Disminución de la asociación de plaquetas con sitios de lesión vascular.
- Disminución de la agregación de plaquetas en regiones de alta tensión de cizallamiento debido al flujo sanguíneo rápido
- Actividad reducida del factor VIII
- Debido a la disminución de la adherencia y agregación de plaquetas, los pacientes tienden a ser el sangrado mucocutáneo.
- Por reducción de la actividad del factor VIII se evidencia el sangrado asociado de las articulaciones y los tejidos blandos.

El sangrado viene a ser las manifestaciones más representativas de esta patología, puesto que los pacientes acuden por este síntoma que se presenta de diversa forma como un excesivo sangrado mucocutáneo, sangrado menstrual abundante, epistaxis a repetición, fácil formación de hematomas, sangrado prolongado en heridas de pequeño diámetro o de poca profundidad, así como sangrados de la cavidad oral y sangrado gastrointestinal, o manifestaciones después de procedimiento médicos como un trabajo dental, el parto o una

intervención quirúrgica, en los casos más graves se observa sangrado musculoesquelético, incluido las articulaciones(11).

Tipo 3 se caracteriza por ser grave, su hallazgo típico es que se presenta a manera de sangrado mucocutáneo, articular y muscular, de manera frecuente se presenta durante la infancia o niñez. La combinación de cantidades disminuidos de factor VIII con las cantidades bajas (<10%) o nulas del factor de von Willebrand puede llevar a hemorragias con traumatismos menores al momento que el niño empieza a gatear o querer caminar, también al momento de la erupción de los dientes deciduos o una hemorragia importante al comienzo de los periodos menstruales. (presentación clínica y diagnóstico), el factor VIII bajo ocurre porque el Factor de von Willebrand es una proteína portadora del factor VIII y esta prolonga la vida media del factor VIII en la circulación(8).

Equimosis y sangrado mucocutáneo: los hematomas y el sangrado mucocutáneo son comunes y estas se identifican en pacientes que presentan equimosis fáciles, sangrado mucocutáneo, sangrado prolongado de las superficies mucosas por ejemplo superficie uterina, orofaríngea, gastrointestinal, esto sucede debido que se reduce la unión normal inicial el cual es dependiente del factor von Willebrand de las plaquetas hacia los lugares que presentan lesión vascular, esto se asemeja a los trastornos plaquetarios primarios. El síndrome de Heyde es la combinación de angiodisplasia gastrointestinal y estenosis aortica, y con esto una mayor probabilidad de poder identificar síndrome de Von Willebrand adquirido, el cual en ocasiones está relacionado con una alteración de la válvula aórtica(12).

Diagnóstico

Se debe considerar la VWD en personas con uno o más de los siguientes parámetros(11):

- Mayor historial de sangrado, especialmente sangrado mucocutáneo, hematomas anormales, hemorragias nasales o sangrado uterino anormal
- Antecedentes familiares positivos de VWD o de un fenotipo hemorrágico sugestivo de VWD

- Trombocitopenia leve o tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) levemente prolongado sin explicación.
- Aparente hemofilia A (factor VIII bajo en ausencia de un inhibidor del factor VIII).
- El papel de la detección de VWD en personas asintomáticas es controvertido; sin embargo, las pruebas suelen ser apropiadas en alguien con antecedentes familiares claros
- Si el paciente no ha experimentado un desafío hemostático, la decisión de realizar la prueba puede depender de las actividades personales del paciente

Historial de sangrado personal y herramienta de evaluación de sangrado (BAT): un historial de sangrado preciso es esencial para la evaluación de cualquier trastorno hemorrágico sospechado, incluida la VWD. Debe abordar el sangrado espontáneo y debe preguntar específicamente sobre problemas de sangrado, como procedimientos dentales invasivos, amigdalectomía, circuncisión, otros procedimientos quirúrgicos (particularmente que involucran membranas mucosas) y sangrado menstrual y periparto. El valor de la historia depende de la habilidad del interrogador y de las preguntas de seguimiento que utiliza para evaluar la importancia de las respuestas proporcionadas(13).

Historial de sangrado personal y herramienta de evaluación de sangrado (BAT): un historial de sangrado preciso es esencial para la evaluación de cualquier trastorno hemorrágico sospechado, incluida la VWD. Los detalles del historial de sangrado se pueden documentar utilizando una herramienta de evaluación de sangrado (BAT), que ayuda a cuantificar la gravedad, la duración y los sitios de sangrado, y si se necesita tratamiento. Las pautas de 2021 recomiendan usar un BAT como la prueba de detección inicial para personas de bajo riesgo atendidas en atención primaria, como un medio para determinar qué personas necesitan pruebas de laboratorio específicas para la EVW. Sin embargo, para las personas con un alto riesgo de VWD, como un pariente de primer grado con VWD, se deben realizar pruebas de laboratorio independientemente de los antecedentes de sangrado. En estos pacientes, el BAT puede ser útil para evaluar la gravedad del sangrado y guiar la terapia(14).

Otros aspectos importantes del historial de sangrado personal incluyen(15):

- Uso de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado
- Antecedentes familiares de síntomas hemorrágicos
- Afecciones médicas que podrían aumentar el riesgo de hemorragia
- Afecciones medicas asociadas con el síndrome de von Willebrand adquirido

El examen físico debe incluir una búsqueda de equimosis y hematomas, documentando su tamaño y ubicación, y evidencia de sangrado mucoso actual o reciente. Un examen físico negativo es común en los pacientes. Antecedentes familiares y patrón de transmisión: los antecedentes familiares son importantes en la evaluación de VWD. Un historial familiar positivo es especialmente importante para las personas que no han experimentado un problema hemorrágico importante, ya que un sangrado significativo en un miembro de la familia sugiere la posibilidad de un trastorno hemorrágico grave. Por el contrario, un historial familiar negativo no se puede utilizar para eliminar la posibilidad de VWD debido a los problemas de diagnóstico tardío o perdido, así como a la penetrancia incompleta y la expresividad variable que afectan a las familias con VWD tipo 1(16).

Recomendaciones para derivar a un especialista: es apropiado derivar a los pacientes a un hematólogo con experiencia en VWD para cualquiera de los siguientes(11):

- Cuando el historial de sangrado personal es anormal o las pruebas están en el límite o son difíciles de obtener o interpretar para el diagnóstico.
- Cuando la historia familiar es positiva.
- Cuando la gestión requiere experiencia clínica, tratamientos y pruebas oportunas más allá de la capacidad del centro local o de los médicos.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas iniciales incluyen biometría hemática, recuento de plaquetas y estudios de coagulación, las pruebas de detección de la enfermedad de von Willebrand incluyen el

antígeno Factor von Willebrand (FvW: Ag), la actividad del FvW dependiente de plaquetas (FvW: RCo o FvW: GPIBM) y la actividad del factor VIII(4).

Evaluación inicial de hemostasia: a la mayoría de los pacientes se les realizará un hemograma completo (CSC) con recuento de plaquetas y estudios de coagulación durante la evaluación inicial para detectar sangrado excesivo o hematomas(17). Aquellos con sangrado significativo pueden tener anemia microcítica.

Las personas con VWD pueden tener un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) normal o prolongado, según el grado de reducción de la actividad del factor VIII. El tiempo de protrombina (TP) es normal(16).

Sin embargo, se pueden encontrar las siguientes anomalías(11):

- Trombocitopenia debido a una mayor unión entre el FvW y las plaquetas que aumenta la eliminación o el secuestro de plaquetas.
- Anemia microcítica: las personas con sangrado menstrual abundante o sangrado gastrointestinal pueden desarrollar deficiencia de hierro o anemia por deficiencia de hierro, con microcitosis. Se debe obtener el nivel de ferritina y/o un panel de estudios de hierro para evaluar la deficiencia de hierro si hay sangrado significativo o microcitosis(18).
- aPTT prolongado: el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) puede prolongarse si el nivel de factor VIII se reduce significativamente, Actividad del factor VIII: la actividad del factor VIII disminuida puede indicar una actividad reducida o disfuncional. El VWF, ya que actúa como portador del factor VIII que lo protege de la proteólisis, aumentando su vida media plasmática. Una reducción significativa del VWF puede conducir a una disminución del factor VIII suficiente para prolongar el TTPa.

El diagnóstico en caso de poder medir la cantidad de FvW es el siguiente:

- EVW >30 por ciento: las personas con actividad de VWF dependiente de plaquetas (FvW: RCo o VWF: Gpy o VWF: Ag <30 UI/dL (<30 %) son diagnosticadas con

EVW independientemente de los antecedentes de sangrado. Pruebas para determinar el tipo de EVW son apropiados ya que el tipo tiene implicaciones para el riesgo de sangrado y su manejo(2).

- FVW del 30 al 50 por ciento (o el límite inferior del rango normal en el laboratorio local) y antecedentes personales de sangrado positivos: las personas con antecedentes personales positivos de sangrado y actividad del FVW dependiente de plaquetas o FvW: Ag del 30 al 50 por ciento reciben el diagnóstico de EVW (siempre que los niveles de FVW no estén elevados de forma espuria debido al estrés, la inflamación u otros estímulos que aumenten el FVW). Por lo general, a estas personas se les han repetido las pruebas con planes para realizar pruebas de referencia cuidadosas y sin estrés (2).
- Niveles de FVW de 30 a 50 por ciento e historial de sangrado personal negativo: las personas con antecedentes de sangrado personal negativo (siempre que hayan tenido problemas de sangrado) y actividad de FVW dependiente de plaquetas o FVW: Ag de ≥ 30 a 50 por ciento no reciben un diagnóstico de VWD (2).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de VWD incluye trastornos hemorrágicos hereditarios y adquiridos, así como la posibilidad de que un individuo no tenga un trastorno hemorrágico. Hemofilia A leve: al igual que la hemofilia A (deficiencia de factor VIII), los tipos 2N y 3 de VWD generalmente tienen niveles significativamente bajos de factor VIII y pueden compartir síntomas similares(15).

Los puntos de diferenciación y las pruebas para distinguir estas condiciones incluyen:

Severidad del sangrado: en la hemofilia A, el sangrado puede ser severo y presentarse temprano en la vida, pero el sangrado puede ser leve y presentarse a una edad más avanzada. En la VWD tipo 2N, el sangrado es variable, pero puede ser grave. En la EVW tipo 3, el sangrado suele ser intenso(1).

Tipo de sangrado: en la hemofilia A, el sangrado ocurre en las articulaciones y los músculos. En la VWD tipo 2N, el sangrado puede ser mucocutáneo, pero también en las

articulaciones y los músculos. En la EVW tipo 3, el sangrado ocurre tanto en sitios mucocutáneos como en articulaciones y músculos(6).

Herencia y distribución por sexo: la hemofilia A es recesiva ligada al cromosoma X; los hombres generalmente se ven más gravemente afectados (las mujeres portadoras [heterocigotas] pueden verse afectadas) Los tipos 2N y 3 de VWD son autosómicos; los hombres y las mujeres se ven igualmente afectados(10).

(pseudo) VWD de tipo plaquetario: la VWD de tipo plaquetario tiene un fenotipo muy similar a la VWD de tipo 2B; se debe a una mutación de ganancia de función en la GPIb plaquetaria que aumenta la unión del VWF a las plaquetas, lo que conduce a un aumento de la depuración plaquetaria y a la trombocitopenia. Al igual que la VWD de tipo 2B, la VWD de tipo plaquetario se asocia con un aumento de la RIPA. A diferencia de la VWD, la VWD de tipo plaquetario tiene multímeros de VWF normales y genotipo de VWF normal. Estos y otros trastornos plaquetarios hereditarios se analizan por separado(7)

Síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS): AVWS se refiere a la deficiencia o disfunción adquirida de VWF, que generalmente se asocia con varias afecciones médicas que conducen a la destrucción inmunológica o proteolítica del VWF o a la disminución de la producción de VWF(19):

- Trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos
- Trastornos autoinmunes
- Enfermedad cardiovascular
- Circulación extracorpórea que aumenta el esfuerzo cortante
- Hipotiroidismo
- Ciertos medicamentos

Al igual que la VWD heredada, el AVWS presenta síntomas y resultados de laboratorio compatibles con la VWD. Sin embargo, por lo general se presenta más adelante en la vida sin antecedentes personales o familiares de hemorragia y, por lo general, se puede

diferenciar al encontrar una enfermedad asociada y, a menudo, al medir la proporción de propéptido de VWF a VWF: Ag(15).

Terapéutica

Actualmente es controversial las formas en que se puede tratar la enfermedad buscando la mejor forma de evitar los síntomas, y dar una mejor calidad de vida al paciente.

Como herramienta tenemos la terapia de reemplazo, dado que los concentrados tienen distintas cantidades del Factor von Willebrand y del FVIII, por lo cual con el objetivo de poder establecer niveles adecuados se debería realizar un control de ambos factores, o en caso de no poder realizar la determinación de la actividad del factor de von Willebrand (VWF: RCo) realizar de manera obligatoria la cuantificación del FVIII. Se debe tener en cuenta que aun después de administrar infusión de concentrados la actividad del Factor de Von Willebrand es probable que sea indetectable, la importancia de monitorear los niveles de FVIII durante un tratamiento que sea de tiempo prolongado yace en el posible riesgo de trombosis esto como consecuencia de concentraciones altas que supera los niveles fisiológicos de Factor VIII(20).

Para poder evaluar la respuesta fisiológica del DDAVP, antes de la administración de la medicación se va a determinar los niveles de FVIII, VWF: RCo y VWF: Ag y posteriormente al procedimiento se realizará de nuevo el control luego de 1, 2 y 24 horas(21).

Sangrado menor

Se define como un sangrado que provoca la disminución de <2 gr/dl en los valores de hemoglobina y/o la hemorragia se encamina a una transfusión de <2 unidades de sangre o glóbulos rojos, la vida no está puesta en peligro y se encuentra en órganos o en zonas no críticas(22).

En una buena parte de los pacientes que reciben un procedimiento quirúrgico o que anteriormente han recibido tratamiento por hemorragia, las cantidades de la actividad dependiente de las plaquetas del factor de von Willebrand se debe subir los niveles del factor <0.50 unidades internacionales/ml ya sea con DDAVP o con concentrados de factor

de von Willebrand, además de que se debe aumentar un agente antifibrinolítico, Los pacientes con EVW tipo 3, grave nunca o rara vez tiene una adecuada respuesta a DDAVP y en la mayoría de casos requieren concentrados de factor de von Willebrand, otro punto importante es la medición del nivel de factor VIII, el cual puede estar en este caso, puede estar indicado la administración de concentrados del factor VIII(22).

DDAVP (desmopresina)

Es apropiado para el tratamiento de hemorragias menores o para procedimientos quirúrgicos menores en personas mayores de 2 años con VWD (por lo general de tipo 1 leve a moderado y algunos de tipo 2) y que hayan demostrado previamente una respuesta adecuada en un ensayo de DDAVP(23).

Contraindicaciones: DDAVP no se usa en lo siguiente

- Niños <2 años, debido a los efectos secundarios graves en este grupo de edad
- Individuos con VWD tipo 3, debido a la falta de respuesta
- Individuos con falta de respuesta en un ensayo DDAVP
- Las personas con enfermedades cardiovasculares, debido a un mayor riesgo de trombosis.
- Concentrados de FVW derivados de plasma – Concentrados de FVW derivados de plasma contienen tanto VWF como factor VIII en la misma perfusión.

VWF recombinante: los concentrados de VWF recombinante no contienen factor VIII, y se requiere una infusión separada de factor VIII. Una dosis típica de factor VIII es de 50 unidades internacionales/kg por infusión intravenosa, que es similar a la que se administra para un episodio de sangrado en un paciente con hemofilia A (deficiencia primaria de factor VIII). Solo se necesita una dosis única de factor VIII, ya que el FVW estabilizará el factor VIII endógeno(24).

Agentes antifibrinolíticos (ácido épsilon aminocaproico [EACA; Amicar] y ácido tranexámico promueven la estabilidad del tapón hemostático al reducir la fibrinólisis.

Indicaciones y contraindicaciones: los agentes antifibrinolíticos se pueden usar como complemento de otras terapias o como tratamiento independiente, según el sitio y la gravedad del sangrado y el nivel de VWF subyacente del individuo. Son especialmente efectivos en áreas con actividad fibrinolítica naturalmente alta, como la nariz, la orofaringe o el tracto urogenital(22).

Sangrado mayor

El tratamiento para el sangrado o la cirugía en la VWD se logra aumentando el nivel del factor de von Willebrand (VWF) en la circulación y estabilizando el coágulo que se forma en el sitio de la lesión. Hay dos enfoques principales para aumentar el nivel de VWF, que se utilizan en diferentes situaciones: concentrados de VWF: la administración de VWF en forma de concentrado es apropiada para las personas que tienen un nivel de actividad de VWF <50 unidades internacionales UI/dL en el contexto de una cirugía mayor con sangrado mayor o potencialmente mortal. La mayoría de las hemorragias importantes en pacientes con EvW se tratan con concentrados de vwf(25). Se debe utilizar en cualquier sangrado que requiera tratamiento en una persona con VWD tipo 3 (ausencia de VWF) o VWD tipo 1 o 2 grave.

La decisión de utilizar un concentrado de VWF recombinante o derivado de plasma generalmente se basa en la disponibilidad y el costo. Los productos derivados de plasma y recombinantes no se compararon directamente en un ensayo directo, pero la eficacia y los efectos adversos son similares en estudios separados. Una preocupación con los productos derivados del plasma es la acumulación de factor VIII, que conlleva un mayor riesgo de trombosis. Ningún tipo de concentrado de VWF ha tenido problemas con la transmisión de patógenos transmitidos por la sangre(25).

Seguimiento y duración de la terapia (concentrados de FVW: derivados de plasma y recombinantes)

Monitoreo: aunque no existe un parámetro de laboratorio que prediga adecuadamente el efecto hemostático de los concentrados de VWF, seguimos el estado clínico y, en la mayoría de los casos, controlamos la actividad del FvW, la actividad del factor VIII y el HB al menos una vez al día durante el tratamiento. Una respuesta de VWF baja inesperada

puede indicar la formación de un inhibidor, lo que requerirá dosis más altas de concentrado y posiblemente la adición de otras medidas(25).

Actividad de VWF: se utiliza una medición de la actividad de VWF (VWF: RCo u otro ensayo de actividad de VWF) para monitorear el reemplazo adecuado. Por lo general, esto se mide una vez al día, excepto que se evalúa una medición inicial de 6 a 12 horas después de la primera infusión y en cualquier momento en que ocurra un sangrado inesperado. Las mediciones diarias subsiguientes se realizan con mayor frecuencia justo antes de la siguiente inyección (un nivel mínimo)(24).

Actividad del factor VIII: la actividad del factor VIII debe controlarse en personas tratadas con concentrados de VWF. El objetivo es mantener la actividad del factor VIII plasmático por encima del 50 por ciento (pero no más del 200 por ciento), el primero para promover la hemostasia y el segundo para reducir el riesgo de TEV(25).

Recuento de plaquetas: para las personas con EvW tipo 2B, es adecuado controlar el recuento de plaquetas al comienzo del tratamiento y, posteriormente, diariamente durante la administración del VWF; se puede suspender cuando el paciente y el recuento de plaquetas se estabilicen, generalmente después de tres o más días(26).

HB (biometría hemática) y signos de sangrado: los pacientes son monitoreados en busca de signos de sangrado, incluido un examen clínico y un HB diario para observar si el nivel de hemoglobina es estable(27).

Desarrollo de inhibidores: los inhibidores (anticuerpos contra el VWF o el factor VIII) son poco comunes en la VWD, pero se han informado, especialmente en personas con VWD tipo 3. Algunas personas con EVW tipo 3 debido a la eliminación de un gen parecen tener un mayor riesgo de desarrollar inhibidores(28).

Una vez que se desarrolla un inhibidor, las opciones de tratamiento se vuelven más limitadas. El sangrado se puede tratar con un agente de derivación como el factor VII recombinante activado (rFVIIa). Se puede intentar la ITI, de manera análoga a la ITI en la hemofilia, aunque la experiencia con la ITI es extremadamente limitada en la VWD(25).

Advertencia

La VWD tipo 3 se caracteriza por la ausencia de la proteína VWF, lo que conduce a la reducción de las actividades del VWF y del factor VIII; los pacientes suelen tener manifestaciones hemorrágicas graves. Estos individuos son tratados con concentrados de FVW y factor VIII (el factor VIII se administra como parte de un concentrado derivado de plasma o como factor VIII recombinante cuando se usa el factor von Willebrand recombinante [rVWF]; si se administra el FvWr, el factor VIII se administra solo con la primera dosis)(25)

Las personas con VWD tipo 3 pueden tener hemorragia articular crónica y hemorragia intramuscular similar a la hemofilia, especialmente aquellas con actividad del factor VIII <5 por ciento. Para estos pacientes, se deben administrar infusiones profilácticas de VWF(29). Las personas con VWD tipo 3 corren el riesgo de desarrollar un inhibidor en respuesta a la administración de VWF (riesgo de desarrollo de inhibidores, 5 a 10 por ciento). La evaluación de un inhibidor y las opciones de tratamiento se analizan anteriormente(14).

DISCUSION

La enfermedad de Von Willebrand es una enfermedad que se encuentra en una población muy reducida en el mundo y de aquellos pocos cursan con las manifestaciones fenotípicas, centrándonos en la enfermedad de Von Willebrand tipo 3, es el más raro de todos, con la característica de que los portadores de la patología si presentaran manifestaciones y estas de manera más grave, al ser una enfermedad provocada por la alteración de la codificación de genes que resulta en una alteración en las características cualitativas y cuantitativas del Factor de Von Willebrand con transmisión autosómico recesivo, lo que significa que el factor de riesgo latente es la genética de los progenitores, puesto que el tipo 3 se presentara cuando los dos padres tengan esta enfermedad, de otra manera si solo uno de los dos es portador de esta alteración, la descendencia presentara algún otro tipo de Enfermedad de Von Willebrand.

Para su diagnóstico comenzaremos con una Historia clínica completa, puesto que es necesario datos importantes tales como los antecedentes patológicos familiares, como fue el comienzo de los síntomas, características de la hemorragia, la cantidad, duración; entre

otros datos relevantes para un correcto diagnóstico, En el contexto de segundo nivel de atención los exámenes de laboratorio de sangre nos guiarán a definir el tipo más probable; como la enfermedad de von Willebrand es difícil de definir puesto que es frecuentemente confundido con la hemofilia, el tipo 3 es más probable que sea confundido con la Hemofilia A puesto que por la fisiopatología, la cantidad de Factor de Von Willebrand es bajo o nula, el factor VIII también desciende en número ya que necesita del FvW para evitar la proteólisis en la circulación, por lo que pueden compartir síntomas similares, para un mejor diagnóstico existen otros exámenes que determinan el número del Factor, la actividad del mismo, los niveles de Antígeno (FvW:Ag) que corresponderían a un nivel más alto de atención.

Acercas del tratamiento existe controversia acerca de los métodos utilizados, ya que en la actualidad bajo los recursos del segundo nivel de atención, se pueda encontrar la terapéutica muy limitada, por la complejidad del tipo 3 limita también las opciones de tratamiento, como el uso de desmopresina que nunca o rara vez tendrá una adecuada respuesta, otro ejemplo puede ser el uso de concentrados de factor de von Willebrand y junto con estos concentrados del factor VIII, pero debido a que si, en el paciente hay una cantidad nula del FvW, la administración de concentrados del FvW puede estar restringida ya que el organismo no responderá de manera adecuada, resultado de que lo percibirá como un producto extraño, pero la probabilidad es extremadamente baja, por lo cual en el tipo 3 se han descrito que se desarrollan inhibidores, anticuerpos con el FvW, si es así se puede utilizar un agente derivación como el factor VII recombinante activado (rFVIIa), si responde bien a los exámenes de control se puede controlar con infusiones profilácticas de FvW.

En el Ecuador el segundo nivel de atención se encuentra limitado en la administración de estos concentrados, y por lo que se ha descrito, el tipo 3 limita la terapéutica dependiendo de los resultados de los exámenes de sangre, se recomienda que, si bien se puede dar un diagnóstico clínico de la enfermedad, para que sea certero y el tratamiento sea individualizado dependiendo de las necesidades del paciente, este debe ser referido a un nivel de atención especializado.

CONCLUSIONES

En la actualidad la enfermedad de Von Willebrand sigue siendo un desafío para el personal de salud, tanto para diagnosticarlo de manera correcta y así poder prescribir un tratamiento adecuado. El segundo nivel de atención, centrándose en el EvW tipo 3 el diagnóstico puede ser guiado principalmente por los antecedentes patológicos familiares, que como es una enfermedad en que los progenitores son portadores, existirán historias de hemorragias en la familia, guiado también por la clínica en donde la hemorragia de este tipo van a ser más severas y serán en mucosas, tejidos blandos, articulaciones; además por pruebas de laboratorio obteniendo anemia microcítica, trombocitopenia, TTP alargado, en todo este contexto es posible diagnosticarlo de manera certera en el segundo nivel de atención, la complicación está en el tratamiento dado que, por el mecanismo de la enfermedad no se pueden usar métodos convencionales que son útiles en otros tipos de la enfermedad de Von Willebrand por ejemplo tenemos que la desmopresina la cual tiene excelentes beneficios para esta enfermedad y poder parar la hemorragia, no es así en el tipo 3, los concentrados de FvW está indicado para cualquier sangrado severo, y está aprobado para las personas con EvW tipo 3, sino se tiene la disponibilidad de los concentrados del FvW, como situación emergente se puede utilizar crioprecipitados, pero debido a estas situaciones es mejor prever posibles hemorragias en el futuro, como intervenciones menores o mayores, y referir al paciente a un nivel de atención más especializado en donde dispondrán de las herramientas para poder mantener la hemorragia severa de la EvW bajo control.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5(1):280–300.
2. Nguyen T, Srivaths L V. von Willebrand Disease. *Hematol Adolesc Female.* 2020;29–42.
3. Paula James. UpToDate. 2023 [cited 2023 Feb 7]. p. 1–38 Pathophysiology of von Willebrand disease. Available from:

[https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-von-willebrand-disease?search=hemofilia tratamiento&topicRef=1307&source=see_link](https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-von-willebrand-disease?search=hemofilia+tratamiento&topicRef=1307&source=see_link)

4. Castillo R. Enfermedad de Von Willebrand Novedades en diagnóstico de laboratorio. *Rev bioanálisis*. 2020;111(16):616–8.
5. Sabih A, Babiker H. Von willebrand disease. *Consult Obstet Anesthesiol*. 2018;663–5.
6. Palinkas L, Horwitz S, Green C. New developments in von Willebran Disease. *Physiol Behav*. 2021;176(1):139–48.
7. Baronciani L, Peyvandi F. How we make an accurate diagnosis of von Willebrand disease. *Thromb Res* [Internet]. 2020;196(June):579–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.010>
8. Ng CJ, Di Paola J. von Willebrand Disease: Diagnostic Strategies and Treatment Options. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2018;65(3):527–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.02.004>
9. O'Donnell JS, Baker RI. Low von Willebrand Disease: A Bleeding Disorder of Unknown Cause? *Hamostaseologie*. 2023;43(1):44–51.
10. Leebeek FWG, Susen S. Von Willebrand disease: Clinical conundrums. *Haemophilia*. 2018;24(April):37–43.
11. Rick ME, Leung L, Landaw S. Clinical presentation and diagnosis of von Willebrand disease.pdf. *Up To DateUp To Date* [Internet]. 2023; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-von-willebrand-disease?view=print>
12. Zolkova J, Sokol J, Simurda T, Vadelova L, Snahnicanova Z, Loderer D, et al. Genetic Background of von Willebrand Disease: History, Current State, and Future Perspectives. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(4):484–500.
13. O'Sullivan JM, Tootoonchian E, Ziemele B, Makris M, Federici AB, Khayat Djambas C, et al. Von Willebrand disease: Gaining a global perspective.

Haemophilia. 2023;(February):1104–12.

14. Itzhar-Baikian N, Boisseau P, Joly B, Veyradier A. Updated overview on von Willebrand disease: focus on the interest of genotyping. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2019;12(12):1023–36. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1670638>
15. Smock KJ. Von Willebrand factor testing ratios in the diagnosis and subtyping of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol*. 2023;45(S2):23–9.
16. Rao ES, Ng CJ. Current approaches to diagnostic testing in von Willebrand Disease. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2018;57(4):463–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.07.005>
17. Chapin J. Von willebrand disease in the elderly: Clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1531–41.
18. Tebo C, Gibson C, Mazer-Amirshahi M. Hemophilia and von Willebrand Disease: A Review of Emergency Department Management. *J Emerg Med* [Internet]. 2020;58(5):756–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.02.019>
19. James P. Acquired von Willebrand syndrome (AvWS). *Vnitr Lek*. 2022;68(4):E16–9.
20. Denis C V., Susen S, Lenting PJ. von Willebrand disease: what does the future hold? *Blood*. 2021;137(17):2299–306.
21. Miesbach W, Berntorp E. Translating the success of prophylaxis in haemophilia to von Willebrand disease. *Thromb Res* [Internet]. 2021;199(January):67–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.030>
22. James P. Von Willebrand disease (VWD): Treatment of minor bleeding and routine care. *UpToDate* [Internet]. 2022;1–38. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/von-willebrand-disease-vwd-treatment-of-minor-bleeding-and-routine-care?source=history>

23. Canadian Hemophilia Society. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease (VWD) [Internet]. 2018. Available from: https://www.hemophilia.ca/wp-content/uploads/2018/08/SCH_VWD_POCKET_GUIDE-final.pdf
24. Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Hematol (United States)*. 2019;2019(1):590–5.
25. Paula James. Uptodate. 2023 [cited 2023 Feb 7]. p. 1–23 von Willebrand disease (VWD): Treatment of major bleeding and major surgery. Available from: https://www.uptodate.com/contents/von-willebrand-disease-vwd-treatment-of-major-bleeding-and-major-surgery?search=von_willebrand&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
26. Miesbach W. Perioperative management for patients with von Willebrand disease: Defining the optimal approach. *Eur J Haematol*. 2020;105(4):365–77.
27. Kalot MA, Husainat N, Alayli A El, Abughanimeh O, Diab O, Tayiem S, et al. von Willebrand factor levels in the diagnosis of von Willebrand disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2022;6(1):62–71.
28. Valentino LA, Turecek PL, Gritsch H, Butenas S, Mann KG. Issues complicating precision dosing for factor VIII prophylaxis. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2018;57(4):472–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.07.007>
29. Ma A. UpToDate. 2022 [cited 2023 Feb 7]. p. 1–32 Approach to the adult with a suspected bleeding disorder. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-a-suspected-bleeding-disorder>