

Enfermedad de Von Willebrand tipo I e hipermenorrea de aparición espontánea en mujer adulta sin antecedentes clínicos previos

Von Willebrand type I disease and hypermenorrhoea of spontaneous onset in adult women without a previous clinical history

Doença de Von Willebrand tipo I e hipermenorreia de ocorrência espontânea em mulher adulta sem histórico clínico prévio

Recibido: 04/06/2024 | Revisado: 21/08/2024 | Aceptado: 24/09/2024 | Publicado: 27/09/2024

Diego Fernando Lopez Muñoz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6156-1619>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia
E-mail: dflopez@uceva.edu.co

Esteban Molano García

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3777-7419>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia
E-mail: esteban.molano01@uceva.edu.co

Jenniferth Daniela Domínguez Rodríguez

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2767-3086>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia
E-mail: jenniferth.dominguez01@uceva.edu.co

Karen Melissa Muñoz Giraldo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3483-3884>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia
E-mail: Karen.munoz01@uceva.edu.co

Cristian Gerardo Rendón Sánchez

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4663-9272>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia
E-mail: Cristian.rendon01@uceva.edu.co

María del Mar Saiz Duque

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6667-2010>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia
E-mail: mariadelmar.saiz01@uceva.edu.co

Juanita Vásquez Gómez

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0963-6287>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia
E-mail: juanita.vasquez01@uceva.edu.co

Resumen

Este reporte de caso describe a una mujer adulta joven que presentó hipermenorrea de aparición espontánea, sin antecedentes clínicos previos. Los exámenes de laboratorio confirmaron el diagnóstico de enfermedad de von Willebrand tipo 1, una forma hereditaria de trastorno hemorrágico caracterizada por una deficiencia cuantitativa del factor de von Willebrand. El diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand tipo 1 se basa en la evaluación de los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand y pruebas de función plaquetaria, que revelan niveles reducidos del factor de von Willebrand y actividad disminuida del mismo en pacientes con esta variante. El manejo de la hipermenorrea y otras manifestaciones hemorrágicas es crucial. Las opciones terapéuticas incluyen el uso de anticonceptivos orales combinados y ácido tranexámico para regular el ciclo menstrual y reducir el sangrado excesivo durante los períodos menstruales.

Palabras clave: Enfermedad de Von Willebrand; Menorragia; Hemostasis; Factor de Von Willebrand; Factor VIII; Coagulación; Antígeno Factor VIII.

Abstract

This case report describes a young adult woman who presented with spontaneous onset hypermenorrhoea, with no previous clinical history. Laboratory tests confirmed the diagnosis of von Willebrand disease type 1, an inherited form of bleeding disorder characterized by a quantitative deficiency of von Willebrand factor. The diagnosis of von Willebrand disease type 1 is based on the evaluation of plasma levels of von Willebrand factor and platelet function tests, which reveal reduced levels of von Willebrand factor and decreased activity of von Willebrand factor in patients with this variant. Management of hypermenorrhoea and other hemorrhagic manifestations is crucial. Treatment options

include the use of combined oral contraceptives and tranexamic acid to regulate the menstrual cycle and reduce excessive bleeding during menstrual periods.

Keywords: Von Willebrand disease; Menorrhagia; Hemostasis; Von Willebrand factor; Factor VIII; Coagulation; Factor VIII antigen.

Resumo

Este relato de caso descreve uma mulher adulta jovem que apresentou hipermenorreia de início espontâneo, sem história clínica prévia. Os exames laboratoriais confirmaram o diagnóstico da doença de von Willebrand tipo 1, uma forma hereditária de distúrbio hemorrágico caracterizada por uma deficiência quantitativa do fator de von Willebrand. O diagnóstico da doença de von Willebrand tipo 1 é baseado na avaliação dos níveis plasmáticos do fator de von Willebrand e nos testes de função plaquetária, que revelam níveis reduzidos do fator de von Willebrand e diminuição da atividade do fator de von Willebrand em pacientes com essa variante. O manejo da hipermenorreia e outras manifestações hemorrágicas é crucial. As opções de tratamento incluem o uso de contraceptivos orais combinados e ácido tranexâmico para regular o ciclo menstrual e reduzir o sangramento excessivo durante os períodos menstruais.

Palavras-chave: Doença de von Willebrand; Menorragia; Hemostasia; Fator de von Willebrand; Fator VIII; Coagulação; Antígeno do Fator VIII.

1. Introducción

El factor de Von Willebrand (FvW) es una glicoproteína multimérica sintetizada en las células endoteliales y en los megacariocitos (trombocitos inmaduros), sus funciones transversalizan la hemostasia primaria y secundaria (Abdulrehman, 2021). Cuando se expone al colágeno ante una lesión endotelial, este tiene como función generar la activación y la adhesión plaquetaria. A su vez actúa como proteína específica para el factor VIII de la coagulación sanguínea, lo protege de la degradación proteolítica y mantiene su concentración plasmática. El Factor VIII es un cofactor esencial para la activación del factor X por el factor IXa. Esto acelera la generación de trombina a partir de protrombina, permitiendo la formación de fibrina y la estabilización del coágulo de fibrina (Becerra Guevara, 2023).

Los datos estadísticos a nivel mundial sobre la EvW indican que la prevalencia de esta en la población general se estima entre el 0.6% y el 1.3%, incluyendo todas las formas de la enfermedad. Sin embargo, la prevalencia de la EvW sintomática que requiere un tratamiento específico es de aproximadamente 1 de cada 10,000 personas (Ávila Vásquez, 2023). La forma más rara de EvW, conocida como tipo 3, es mucho menos común, con una prevalencia de alrededor de 1 por cada millón de personas. Esta enfermedad se manifiesta con sangrado anómalo de gravedad variable, que puede ocurrir de forma espontánea o asociada a procedimientos invasivos (Boston Hemofilia Center, 2023).

La EvW puede transmitirse de manera autosómica dominante en la mayoría de los casos, pero para la EvW tipo 3 y algunos subtipos del tipo 2, el modo de herencia es autosómico recesivo (James, 2021). Es fundamental ofrecer consejo genético a los pacientes para informarles sobre la herencia y manejo de la enfermedad.

En Colombia, en el año 2018 se registraron 4271 individuos con diagnóstico de coagulopatía, de los cuales el 35,2% presentaba EvW. En los casos de EvW, la incidencia es mayor en mujeres (74,7%), con una proporción de casi 2:1, posiblemente debido a episodios de sangrado menstrual excesivo, lo que facilita su detección.

La presentación clínica de la EvW es variable, desde pacientes asintomáticos hasta aquellos con hemorragias graves que requieren tratamiento regular. La clasificación en tipos permite predecir la severidad de los síntomas y guiar el manejo terapéutico (Castaman G, 2020).

El tipo 1, que representa el 65-80% de los casos, se caracteriza por una reducción leve o moderada del factor de Von Willebrand (FvW) funcionalmente normal. Estos pacientes suelen tener una presentación clínica más leve, con tendencia a hemorragias mucocutáneas como epistaxis, hematomas y menorragias.

Los tipos 2A, 2B, 2M y 2N, que abarcan el 20-25% de los casos, se caracterizan por defectos cualitativos del FvW. En el tipo 2A hay una disminución de la adhesión plaquetaria dependiente del FvW con deficiencia selectiva de los multímeros de

alto peso molecular (MAPM). El tipo 2B presenta una afinidad aumentada por el receptor plaquetario GPIb. El tipo 2M muestra una disminución de la adhesión plaquetaria dependiente del FvW sin deficiencia selectiva de MAPM. Finalmente, el tipo 2N se caracteriza por una marcada disminución de la capacidad de unión al factor VIII (Rico Barrera, 2021).

El tipo 3, representa solo el 1-6% de los casos, se manifiesta por un déficit prácticamente completo del FvW. Estos pacientes presentan hemorragias más graves y frecuentes, incluyendo hemorragias articulares y musculares, similares a las observadas en la hemofilia (Rico Barrera, 2021).

El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, el historial familiar y las pruebas de laboratorio que miden los niveles y la actividad del FvW. El tratamiento busca controlar los episodios de sangrado, ya sea mediante terapias de reemplazo con concentrados de FvW y factor VIII, o con fármacos que aumentan la liberación endógena de FvW, como la desmopresina. Los estudios de detección generalmente muestran un recuento plaquetario normal y un tiempo de tromboplastina parcial (TTP) ligeramente prolongado. El diagnóstico se basa en la detección de bajas concentraciones de antígeno del factor de Von Willebrand y de su actividad (actividad del cofactor de Ristocetina) (Hernández-Zamora, 2015).

Se presenta el caso de una mujer adulta con enfermedad de Von Willebrand tipo I que debutó con hipermenorrea espontánea, sin antecedentes clínicos previos. El propósito de este reporte es dar a conocer las características de presentación, las dificultades diagnósticas, las alternativas terapéuticas empleadas y la evolución a corto y mediano plazo, con el fin de comprender mejor el impacto de esta patología en la calidad de vida del paciente y las implicaciones para su manejo clínico.

2. Metodología

Por tratarse de un estudio observacional y transversal se referenciaron sus datos en la historia clínica del paciente, previo consentimiento libre, informado y avalado por el comité de ética. El estudio del caso detalla el reporte de una paciente con diagnóstico de EvW tipo 1. Se efectuó un rastreo bibliográfico en tres bases de datos con la siguiente ecuación de búsqueda: ("von Willebrand disease"[MeSH Terms] OR "von Willebrand disease"[All Fields]) AND type[All Fields] AND spontaneously[All Fields] AND occurring[All Fields] AND ("hypermenorrhea"[All Fields] OR "menorrhagia"[MeSH Terms] OR "menorrhagia"[All Fields] OR "hypermenorrhea"[All Fields]) AND adult[All Fields] AND female[All Fields] AND no[All Fields] AND ("history"[Subheading] OR "history"[All Fields] OR "history"[MeSH Terms]). Esto con el propósito de mantener una práctica basada en la evidencia clínica.

3. Reporte de Caso

Paciente femenina de 34 años, formula obstétrica G2P2A0, consulta por presentar cuadro clínico consistente en menorragias de duración de 12 días, muy abundantes, acompañado de cólicos premenstruales. Es una paciente que ha sido remitida en múltiples ocasiones del servicio general hacia ginecología, donde como primera medida se le instauran los anticonceptivos orales (ACO), esperando mejoría. Sin embargo, la paciente refiere que no hubo cambios en sus ciclos menstruales y persiste la menorragia.

Actualmente sigue refiriendo malestar general, gastritis y pérdida de peso por lo que se decide no seguir con los ACO. Por conducta médica y en común acuerdo se decide realizar pomey ya que decidió no tener más hijos, por el riesgo de sangrado postparto. Refiere sangrado moderado durante 2 meses post parto de cada gestación.

Se derivó a la paciente al servicio de hematología para establecer la etiología del sangrado que continúa presentando. Para confirmar la diátesis hemorrágica, el hematólogo realizará un examen detallado de la paciente, incluyendo preguntas sobre antecedentes médicos y revisión de signos de sangrado reciente.

La interconsulta con hematología estableció que la paciente ha experimentado sangrados menstruales abundantes desde la menarquía, lo que ha afectado significativamente su calidad de vida y bienestar. A pesar de tratamientos previos, las metrorragias persisten, lo que ha motivado una evaluación más exhaustiva. Durante la evaluación clínica, se observó que la paciente presentaba hemorragias mucocutáneas de intensidad variable, siendo más pronunciadas durante el periodo menstrual. La anamnesis reveló un historial de sangrados prolongados y abundantes, lo que sugiere la posibilidad de un trastorno de la coagulación subyacente. Basándonos en los síntomas clínicos y la sospecha de un trastorno hemorrágico, se procedió a realizar pruebas de laboratorio para detectar y confirmar una posible alteración en la hemostasia primaria (Tabla 1) o secundaria (Tabla 2) acompañado de la Agregometría plaquetaria (Tabla 3).

Tabla 1 - Resultado de exámenes hemostasia primaria.

Hemostasia primaria	Valores de referencia	Resultado
PT	9.9 – 11.5 seg.	12.7 seg.
PTT	25.5 – 32.0 seg.	40.9 seg.

* Se presenta disminución en la cuantificación del factor de Von Willebrand perteneciente a la hemostasia primaria con prolongación del tiempo de tromboplastina activado y leve prolongación del tiempo de protrombina. Fuente: Autoría propia.

Tabla 2 - Resultado de exámenes hemostasia secundaria.

Hemostasia secundaria	Valores de referencia	Resultado
Factor II (Protrombina)	70 - 120%	109,4%
Factor V (proacelerina)	70 - 120%	59%
Factor VII (proconvertina)	70 - 120%	123%
*Factor VIII	*70 - 150%	*17,2%
Factor IX (christmas)	70 - 120%	64,3%
Factor X (Stuart Prower)	70 - 120%	135%
Factor XI (pta)	70 - 120%	76,2%
Factor XII (factor de Hageman)	70 - 150%	89,8%
Factor XIII	70 - 140%	106,4%

* Se presenta disminución del Factor V o proacelerina, leve aumento del factor VII o proconvertina, marcada disminución del factor VIII, leve disminución del factor IX o de Christmas, aumento del factor X o de Stuart Prower. Fuente: Autoría propia.

Agregometría plaquetaria

Tabla 3 - Resultado de la Agregometría plaquetaria de la paciente con EvW y los diagnósticos diferenciales de importancia.

Enfermedad	ADP primera onda	ADP segunda onda	Colágeno	Epinefrina	Acido araquidónico	Ristocetina
Enfermedad de von Willebrand	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Anormal Excepto en tipo 2N
Síndrome de Bernard Soulier	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Sin respuesta
Trombastenia de Glanzmann	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal	Respuesta normal

* Al realizar la prueba con ristocetina y obtener resultado anormal de agregación, se descarta el tipo 2N de EvW. Fuente: Autoría propia.

Interpretación: Agregación con Ristocetina: La agregación plaquetaria con Ristocetina es una prueba que evalúa la capacidad de las plaquetas para responder a esta sustancia. En pacientes con EvW, la agregación plaquetaria con ristocetina es normal en el tipo 2N, mientras que en los demás tipos de EvW, la agregación es anormal o no se produce. Agregación con Agonistas Fisiológicos: como epinefrina, ADP, ácido araquidónico y colágeno es normal en pacientes con EvW.

Estos parámetros clínicos son fundamentales para el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand tipo 1. La combinación de resultados de estas pruebas, junto con la evaluación de los síntomas clínicos y la historia médica del paciente, permitió establecer al especialista en hematología confirmar el diagnóstico y determinar el enfoque terapéutico más adecuado para cada paciente afectado por esta condición hemorrágica hereditaria. Se procede a dar manejo con ácido tranexámico tableta 500 mcg, tomar 2 tabletas cada 8 horas, iniciando 48 horas antes de iniciar sangrado cuando la paciente sienta los primeros avisos del ciclo, lo toma durante la menstruación hasta 3 días después de suspendido el sangrado.

4. Discusión del Caso

La enfermedad de von Willebrand (EVW) es el trastorno hemostático más comúnmente heredado, con un patrón de herencia autosómica que afecta al 1% de la población total. En su mayoría, cursa asintomático y existen variantes graves que pueden comprometer la vida. En Colombia, se documentaron 1504 pacientes con esta patología para el año 2018, con una prevalencia de 3 casos por cada 100,000 habitantes, clasificándose como una enfermedad huérfana según los lineamientos nacionales.

La clasificación diagnóstica de la EVW tipo 1 se caracteriza por una deficiencia cuantitativa del factor de von Willebrand (FVW), una proteína esencial para la adhesión y agregación plaquetaria, así como para la estabilización del factor VIII de la coagulación. Sin embargo, las frecuentes discrepancias entre los resultados de laboratorio, la función in vivo y el cuadro clínico del paciente plantean un desafío diagnóstico para el médico, quien debe sospechar esta condición en pacientes con antecedentes de hemorragias frecuentes (Martínez Murillo, 2018).

El caso presentado, plantea el reto diagnóstico de hipermenorrea de aparición espontánea, sin antecedentes clínicos previos. La hipermenorrea, definida como un sangrado menstrual excesivo, es una manifestación común en mujeres con enfermedad de von Willebrand tipo 1 (Castaman G, 2020). La deficiencia del factor de von Willebrand puede causar un sangrado menstrual prolongado y abundante, lo que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de las pacientes.

El diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand tipo 1 se basa en la evaluación de los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand, así como en la realización de pruebas de función plaquetaria (Sanders, 2015). En el caso reportado,

los exámenes de laboratorio confirmaron los hallazgos característicos de esta variante, incluyendo niveles reducidos del factor de von Willebrand y actividad disminuida del mismo.

En mujeres con enfermedad de von Willebrand tipo 1, el manejo de la hipermenorrea y otras manifestaciones hemorrágicas es crucial. Las opciones terapéuticas incluyen el uso de anticonceptivos orales combinados, que pueden ayudar a regular el ciclo menstrual y reducir el sangrado excesivo (Weyand, 2021). Además, el uso de ácido tranexámico, un antifibrinolítico que ayuda a estabilizar los coágulos, que puede ser beneficioso durante los períodos menstruales.

Mientras avanzan las investigaciones, es necesario promover la implementación de estrategias de salud pública que mejoren el acceso a la atención integral de los pacientes con EVW. Esto implica el trabajo coordinado de un equipo multidisciplinario con los conocimientos y las bases necesarias para brindar la mejor atención posible, evitando los sobrecostos al sistema operativo en salud.

La clasificación simplificada de la enfermedad de von Willebrand (EVW) propuesta por Sadler (Tabla 4) sigue siendo ampliamente utilizada en la práctica clínica debido a su simplicidad y efectividad para guiar el diagnóstico y manejo de esta condición.

Tabla 4 - Adaptación simplificada de Sadler.

Tipo	Genética	Comportamiento	Subtipos	Nivel de Factor	Déficit Cuantitativo
Tipo 1	Autosómica dominante, penetrancia incompleta	Leve	Tipo 1 severo Tipo 1C	Actividad y/o antígeno <50% (Tipo 1 severo 3-10%)	IA: multímeros plasmáticos distribuidos en cantidad. IB: disminución de los multímeros plasmáticos grandes, con actividad del cofactor discordante IC: Se hallan presentes todos los multímeros individuales.
Tipo 2	Autosómica dominante (excepto 2N), penetrancia completa	Leve a moderado	2A, 2B, 2M, 2N	Actividad y/o antígeno <50%	IIA: Ausencia de multímeros grandes en plasma y plaquetas IIA-1: cantidades normales del FvW antigénico IIA-2: Disminuye FvW antigénico IIA-3: Disminución de FvW solo en plasma IIB: Ausencia de multímeros grandes en plasma, pero en plaquetas. IIC, D, E: anomalía estructural única de multímeros individuales.
Tipo 3	Autosómica recesiva, 50% codominante	Moderado a severo	-	<3%	Tipo III: forma grave, con niveles de FvW de 1% y VII de 2 a 10%- Todos los multímeros ausentes.

Fuente: Autoría propia.

Se recomienda su uso por varias razones ya que permite distinguir claramente los principales tipos de EVW, permite una identificación precisa de la variante de EVW, facilita la comunicación entre profesionales de la salud: al utilizar una clasificación estandarizada y ampliamente aceptada, se mejora la comunicación entre médicos, hematólogos, investigadores y otros actores involucrados en el cuidado de pacientes con EVW. Orienta el tratamiento y seguimiento ya que permite seleccionar las opciones terapéuticas más apropiadas, como el uso de desmopresina o concentrados de factor de von Willebrand, y establecer un seguimiento adecuado de los pacientes.

5. Conclusión

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por una tendencia a la hemorragia debido a una alteración cuantitativa o cualitativa del factor Von Willebrand. Los avances en biología molecular han permitido la caracterización del gen del VWF, adquiriendo un papel importante en el diagnóstico de esta enfermedad, así como en la investigación de alteraciones en otros genes involucrados en la regulación de la síntesis, procesamiento y secreción del VWF. Sin embargo, en Colombia existen pocos trabajos relacionados con esta patología, por lo que es fundamental realizar estudios integrales que incluyan aspectos clínicos, pruebas de laboratorio básicas y especiales, con el fin de establecer un diagnóstico preciso, desarrollar nuevos enfoques terapéuticos y ofrecer una atención médica y asesoramiento genético adecuados.

Si bien el análisis de los multímeros del VWF es una metodología útil para el diagnóstico, su estandarización representa un desafío. Por lo tanto, la integración de las estrategias de biología molecular entre las pruebas de diagnóstico disponibles es crucial para garantizar un manejo apropiado de la enfermedad de von Willebrand. Este trastorno requiere un enfoque interdisciplinario, donde los equipos de salud deben trabajar de manera coordinada para establecer un diagnóstico certero y brindar una atención integral a los pacientes. Asimismo, es necesario continuar investigando y mejorando las estrategias de diagnóstico y tratamiento, a fin de optimizar el manejo de esta enfermedad hereditaria.

Referencias

- Abdulrehman, J., Ziembra, Y. C., Hsu, P., Van Cott, E. M., Plumhoff, E. A., Meijer, P., Hollestelle, M. J., & Selby, R. (2021). Diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand: una evaluación de la calidad de las pruebas en los laboratorios norteamericanos. *Hemofilia: Diario Oficial de la Federación Mundial de Hemofilia*, 27(6). <https://doi.org/10.1111/hae.14397>
- Ávila Vázquez, D. L., Gómez-Villalobos, G., & Figueroa-González, G. (2023). Características clínicas y diagnóstico genético de la Enfermedad de von Willebrand. Una revisión narrativa. *Researchgate.net*. https://www.researchgate.net/profile/Gabriela-Figueroa-Gonzalez/publication/377316944_Caracteristicas_clinica_y_diagnostico_genetico_de_la_Enfermedad_de_von_Willebrand_Una_revisio_narrativa/links/65b9237d34bbff5ba7da439e/Caracteristicas-clinica-y-diagnostico-genetico-de-la-Enfermedad-de-von-Willebrand-Una-revisio_narrativa.pdf
- Becerra Guevara, J. J., & Balladares-Saltos, A. M. (2023). Caracterización clínica y de laboratorio en la enfermedad de Von Willebrand. *Edu.ec*. <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/10592/1/Becerra%20Guevara%2c%20J2023%29Caracterizaci%c3%b3n%20cl%c3%adnica%20y%20de%20laboratorio%20en%20la%20enfermedad%20de%20Von%20Willebrand.%2028Tesis%20de%20Pregrado%29%20Universidad%20Nacional%20de%20Chimborazo%2c%20Riobamba%2c%20Ecuador..pdf>
- Beltrán, B., & Carolina, D. (2021). Determinación de la enfermedad congénita de von Willebrand en adolescentes con hipermenorrea en los Centros Médicos Especializados de la Cruz Roja Ecuatoriana en la ciudad de Quito, 2020. *Edu.ec*. <https://repositorio.puce.edu.ec/handle/123456789/28727>
- Boston Hemofilia Center. (2013). Enfermedad de von Willebrand (VWD). *Childrenshospital.org*. <https://www.childrenshospital.org/sites/default/files/2023-11/hemophilia-center-von-willebrand-disease-spanish.pdf>
- Bustamante, G. (2011). Enfermedad de von willebrand Revista de Actualización Clínica Volumen 4. *Umsa.bo*. http://revistasbolivianas.umsa.bo/pdf/raci/v4/v4_a04.pdf
- Castaman G. (2020). How I treat von Willebrand disease. *Thrombosis research*, 196, 618–625. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.051>
- Espitia De La Hoz, F. J. (2010). Manejo de la enfermedad de von willebrand en ginecología y obstetricia. Revisión cualitativa de la literatura. *Org.co*. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v61n2/v61n2a08.pdf>
- GARD. (2024). Von Willebrand disease - about the disease - genetic and rare diseases information center. *Nih.gov*. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7867/von-willebrand-disease>
- Guevara Arismendy, N. M., Escobar Gallo, G. E., & Campuzano Maya, G. (2012). Utilidad clínica de la agregometría plaquetaria. *Medigraphic.com*. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2012/myl1127-8b.pdf>
- Hernández-Zamora, E., Zavala-Hernández, C., Quintana-González, S., & Reyes-Maldonado, E. (2015). Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico [Von Willebrand disease. Molecular biology and diagnosis]. *Cirugía y cirujanos*, 83(3), 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.010>
- James, P. D., Connell, N. T., Ameer, B., Di Paola, J., Eikenboom, J., Giraud, N., Haberichter, S., Jacobs-Pratt, V., Konkle, B., Mc Lintock, C., Mc Rae, 12 Simon, Montgomery, 13 Robert R., O'Donnell, 14 James S., Scappe, 15 Nikole, Sidonio, R., Jr, Flood, 17 Veronica H., Husainat, N., Kalot, 19 Mohamad A., & Mustafa, 19 y. Reem. (2021). *Guías 2021 de ASH, ISTH, NHF, FMH para el diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand*. *Wfh.org*. Recuperado el 30 de mayo de 2024, de <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2049.pdf>
- Leebeek, F. W. G., & Eikenboom, J. C. J. (2016). Enfermedad de Von Willebrand. *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra*, 375(21), 2067–2080. <https://doi.org/10.1056/nejmra1601561>

- Martínez Murillo, C. (2018). Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento. Org.mx. <https://revistadehematologia.org.mx/wp-content/uploads/2018/05/hematoABR-JUN2018-completo.pdf#page=11>
- Medicarte [@MedicarteContigo]. (2022). Enfermedad de von Willebrand, ¿Cuál es su diagnóstico y tratamiento? Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=MzaAezIe2F4>
- Rico Barrera, S. M. (2021). Conozca más de la Enfermedad de von Willebrand (EvW). CONSULTORSALUD. <https://consultorsalud.com/enfermedad-de-von-willebrand-evw-colombia/>
- Sanders, Y. V., Groeneveld, D., Meijer, K., Fijnvandraat, K., Cnossen, M. H., van der Bom, J. G., Coppens, M., de Meris, J., Laros-van Gorkom, B. A. P., Mauser-Bunschoten, E. P., Leebeek, F. W. G., Eikenboom, J., y el grupo de estudio WiN. (2015). propéptido del factor von Willebrand y la clasificación fenotípica de la enfermedad de von Willebrand. *Sangre*, 125(19), 3006–3013. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-603241>
- Tovar Sánchez, C. V., Salazar Reviakina, A., Rumbo Romero, J. A., Sierra Bretón, M. M., Madariaga Perpiñán, I., & Zarante Montoya, I. M. (2020). ¿Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand?: una revisión de la literatura. *Universitas Médica*, 61(2). <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed61-2.vonw>
- Weyand, A. C., & Flood, V. H. (2021). Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. *Hematology/oncology clinics of North America*, 35(6), 1085–1101. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.004>
- Woods, A. I., Blanco, A. N., Kempfer, A. C., Paiva, J., Bermejo, E. I., Sánchez Luceros, A., & Lazzari, M. A. (2016). Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 50(2), 273–289. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53549261012>