



Vol. 73 • Núms. 5-6
Septiembre-Diciembre • 2019
pp 282-287

Recibido: 10/02/2019
Aceptado: 10/06/2019



Artículo de investigación

<https://dx.doi.org/10.35366/93327> doi: 10.35366/93327

Enfermedad de Von Willebrand: cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento

Von Willebrand disease: clinical signs, diagnosis and treatment

Joaquín Palmero-Picazo*, María Fernanda Rodríguez-Gallegos†

* Médico Interno de pregrado de la Carrera de Médico Cirujano.

† Estudiante de la Carrera de Médico Cirujano Dentista.

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac.

RESUMEN

La enfermedad de Von Willebrand es el desorden hemorrágico hereditario más común. Se caracteriza por una tendencia a la hemorragia debido a una alteración cuantitativa o cualitativa del factor Von Willebrand. **Objetivos:** Presentar el cuadro clínico de la enfermedad de Von Willebrand, su etiología, fisiopatología, así como la integración diagnóstica, y tratamiento actualizado. **Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo realizado mediante la búsqueda sistemática de EBSCO y PUBMED, se utilizaron palabras clave como: enfermedad de Von Willebrand, factor Von Willebrand, coagulopatía, fenotipo, genotipo; seleccionando de manera arbitraria los artículos más relevantes en inglés, posteriores al año 2015. Se obtuvieron 40 artículos. **Resultados:** Existen tres tipos: 1, 2A, 2B, 2N, 2M, y 3. Dentro de su etiopatogenia se muestra una asociación con mutaciones y alteraciones genéticas, principalmente en el cromosoma 12, en la región p13.2, cuya función es poseer el código que servirá para la transcripción y traducción del factor de Von Willebrand. Su diagnóstico es mediante interrogatorio dirigido, estudios de coagulación y la determinación de los multímeros de Von Willebrand. El tratamiento está basado en desmopresina, concentrados de FvW, antifibrinolíticos, estrógenos y transfusiones plaquetarias. **Conclusiones:** El diagnóstico y tratamiento adecuado es imprescindible para evitar complicaciones y hemorragias mortales, principalmente durante cirugía o procedimientos odontológicos.

Palabras clave: Enfermedad de Von Willebrand, factor Von Willebrand, coagulopatía, fenotipo, genotipo.

ABSTRACT

Von Willebrand disease is the most common hereditary hemorrhagic disorder, characterized by a tendency to hemorrhage due to a quantitative or qualitative alteration of the Von Willebrand factor. Objectives: To present the clinical picture of Von Willebrand's disease, its etiology, physiopathology, as well as the diagnostic integration and updated treatment. **Material and methods:** Descriptive observational study carried out through the systematic search of EBSCO and PUBMED, using key words such as: Von Willebrand disease, Von Willebrand factor, coagulopathy, phenotype, genotype; selecting arbitrarily the most relevant articles in English, after the year 2015. 40 articles were obtained. **Results:** There are three types: 1, 2A, 2B, 2N, 2M, and 3. Within its etiopathogenesis, an association with mutations and genetic alterations is shown, mainly on chromosome 12, in the p13.2 region, whose function is possess the code that will serve for the transcription and translation of the Von Willebrand factor. Its diagnosis is through directed interrogation, coagulation studies and the determination of Von Willebrand's multimers. The treatment is based on desmopressin, vWF concentrates, antifibrinolytics, estrogens and platelet transfusions. **Conclusions:** The diagnosis and adequate treatment is essential to avoid complications and fatal hemorrhages, mainly during surgery or odontological procedures.

Keywords: Von Willebrand disease, Von Willebrand factor, coagulopathy, phenotype, genotype.



Introducción

La enfermedad de Von Willebrand es un trastorno hereditario caracterizado por una afección a la hemostasia primaria en la interacción plaquetaria, factor de Von Willebrand y endotelio, se transmite en forma autosómica dominante a través del cromosoma 12 y es el desorden hemorrágico hereditario más común en el mundo, se presenta con igual incidencia tanto en hombres como en mujeres.^{1,2}

La condición lleva el nombre del médico finlandés Erik Von Willebrand, quien la describió por primera vez en la década de 1920.³

Lo característico de esta patología es una tendencia a la hemorragia debido a una alteración cuantitativa o cualitativa del factor Von Willebrand (FvW). Las manifestaciones de la enfermedad son sangrados, principalmente cutáneos y mucosos.¹ En su diagnóstico desempeñan un papel primordial los estudios de coagulación y la determinación de los multímeros del Von Willebrand. El tratamiento en la mayoría de las veces consiste en desmopresina, y en casos severos se reemplaza el factor.²

El objetivo de este artículo de revisión es presentar el cuadro clínico de la enfermedad de Von Willebrand, su etiología, fisiopatología, así como la integración diagnóstica, y tratamiento actualizado.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo. Se realizó una investigación de artículos y literatura disponible, exclusivamente en inglés, incluyendo artículos de investigación, revisiones y manuales de la especialidad de hematología, se excluyeron todos los textos previos al año de 2015 por medio de las bases de datos de EBSCO y PUBMED, se usaron palabras clave como: enfermedad de Von Willebrand, factor Von Willebrand, coagulopatía, fenotipo, genotipo; con los operadores *booleanos and (y)/ or (o)*. Se obtuvo un total de 544 artículos. Los criterios de selección fueron: artículos originales, artículos de no más de cinco años de antigüedad, artículos actualizados en el tratamiento, epidemiología y estadificación que tuvieran un aporte relevante para esta investigación. Tras someter dichos textos a los criterios de selección se obtuvieron 40 artículos con los cuales se elaboró este artículo.

Resultados

Epidemiología

Es el trastorno de la coagulación más común en los seres humanos (1%). Afecta tanto a hombres como a

mujeres. El trastorno casi no afecta la calidad de vida de la mayoría de las personas con esta patología, excepto cuando ocurre una lesión grave o se requiere cirugía o procedimientos odontológicos.⁴⁻⁷

Factor de Von Willebrand

Es una proteína multimérica que se sintetiza en células del endotelio vascular (85%) y en el megacariocito/plaqueta (15%), con una vida media de 12 horas y localizado en 12p13.2, cuenta con 160 variantes normales en la estructura del gen. Su transcripción está regulada por factores de transcripción específicos del tipo de célula (proteínas GATA y ETS). Sus dominios más importantes son: D/D3 (unión al factor VIII), A1 (Unión al receptor de plaquetas, heparina, colágena), A3 (unión al colágeno).^{8,9} Hay dos vías involucradas en su secreción: La vía constitutiva, la cual se relaciona con la síntesis plasmática (origen endotelial, almacenado en los cuerpos Weibel-Palade) y la vía regulada (liberación del FvW almacenado en los gránulos alfa de las plaquetas).⁹ Las tres funciones fisiológicas de la proteína son:

- a) Mediar la adhesión de las plaquetas a los sitios de daño vascular al unirse al receptor plaquetario Gplb/IX, y al colágeno en el subendotelio vascular.
- b) Facilitar la agregación plaquetaria por medio de su unión al receptor plaquetario GplIb/IIIa.
- c) Unirse al FVIII y protegerlo de la degradación proteolítica provocada por la proteína C activada en el torrente sanguíneo.¹⁰

Por lo que las alteraciones en el FvW producen tendencia al sangrado, que es más evidente en tejidos con una circulación sanguínea rápida en vasos estrechos.^{11,12}

Fisiopatología

La enfermedad de Von Willebrand se divide en congénita y adquirida, cada una con una fisiopatología diferente.¹³

- 1) Adquirida: esta alteración parte de una etiología multifactorial de tres mecanismos que predisponen una disminución de los niveles circulantes del FvW. Se observa en pacientes con gammopatías monoclonales, enfermedades linfoproliferativas, enfermedades cardiovasculares, neoplasias, autoinmunidades, uso de fármacos (ciprofloxacino), etcétera.¹⁴

- a) Presencia de anticuerpos circulantes contra el FvW: actúan uniéndose a dominios funcionales o no funcionales de la molécula del FvW, produciendo inmunocomplejos que son rápidamente eliminados de la circulación por el sistema retículo endotelial, o alterando el funcionamiento de la molécula.¹⁵
- b) Adsorción del FvW por las células tumorales: se debe a una expresión aberrante de la GPIb o el complejo GPIIb/IIIa en la membrana de las células tumorales. La adsorción del FvW por células tumorales se traduce en una reducción de los niveles del FvW plasmático, comprometiendo la hemostasia primaria.¹⁶
- c) Proteólisis del Fv: debido a la acción enzimática de la calpaína (derivado plaqueta), la elastasa (células mieloproliferativas) y plasmina (leucemia promielocítica).¹⁷
- 2) Congénita: existe un trastorno cuantitativo o cualitativo del FvW, proteína multimérica sintetizada en megacariocitos y células endoteliales, debido a mutaciones y alteraciones genéticas en el gen del FvW, las cuales tienen la característica de ser altamente penetrantes, además de los polimorfismos del gen de FvW, por lo que se aprecia que la fisiopatología se basa en alteraciones a nivel molecular. Estudios muestran, incluso, que el sistema ABO influye en la presentación patológica de esta enfermedad, individuos con grupo sanguíneo O tienen un nivel menor que el de personas con otros grupos sanguíneos.¹⁸ La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia subdivide la enfermedad de Von Willebrand en deficiencias cuantitativas (tipos 1 y 3) o cualitativa (tipo 2).¹⁹ Para cada uno de los tipos el trastorno puede ser leve, moderado o severo; el tratamiento es diferente para cada tipo, de ahí radica la importancia de identificarlos.^{15,16}
- a) La EvW tipo 1: la forma más común (80%), los pacientes tienen niveles de FvW menores que los normales, el cuadro clínico suele ser muy leve, pero pueden presentar hemorragias graves, es autosómica dominante con penetración incompleta; hay una reducción de leve a moderada (0.45-0.05 U/mL) en los niveles plasmáticos de FvW. El FvW es normal desde el punto de vista funcional, y la concentración plasmática de la actividad coagulante del factor VIII (FVIII:C) se reduce en proporción a la concentración de FvW. Estos pacientes manifiestan un espectro de síntomas hemorrágicos mucocutáneos cuya gravedad por lo general se correlaciona con el nivel de deficiencia del FvW. Las mutaciones en el gen del FvW y del grupo sanguíneo ABO, de la mano de otros genes, influyen en la disminución leve del FvW. La mutación que origina la sustitución de tirosina por cisteína en el codón 1584 se encuentra entre 10 y 20% de los pacientes.¹⁴⁻¹⁶
- b) La EvW tipo 2: defecto estructural del FvW que provoca una actividad del FvW menor que la normal. Los síntomas generalmente son moderados.
- 1) 2A: pérdida de la función del FvW dependiente de las plaquetas con múltiples anormales debido a la ausencia de formas con alto peso molecular de la proteína. Herencia dominante, rara vez recesiva.²⁰
 - 2) 2B: aumento en la afinidad para la fijación plaquetaria por un rasgo genético de ganancia de función debido a mutaciones sustitutivas dominantes en la región de unión de la Gplb en el dominio A1 del FvW. Estas mutaciones incrementan la capacidad de adherencia del FvW a este receptor plaquetario y producen interacciones espontáneas entre FvW y las plaquetas en el torrente sanguíneo, un fenómeno que no ocurre con el FvW normal, por lo mismo se puede apreciar acumulación de las plaquetas en muestras de sangre. Es autosómica dominante.²¹
 - 3) 2M: muestra una pérdida de función equivalente al tipo 2B de la enfermedad, pero aquí hay una ausencia de acumulación de plaquetas (y por ende de trombocitopenia) y la presencia de un patrón normal de multímeros en el plasma, es autosómica dominante.²⁰
 - 4) 2N: es autosómico recesivo, caracterizado por una disminución de fijación al FVIII. Se han descrito cerca de 20 mutaciones que afectan el dominio de unión al FVIII y son responsables de la disminución de la capacidad de unión entre FvW y FVIII. La mutación R854Q es la más frecuentemente reportada.²²

- c) La EvW tipo 3: la más grave, los pacientes poseen muy poco o no tienen FvW, síntomas graves. Las personas con EvW tipo 3 pueden presentar hemorragias en músculos y articulaciones, algunas veces sin ser provocadas por una lesión.²³

Cuadro clínico

Ya sea congénita o adquirida, hay una disminución del FvW, por lo que no hay una adecuada adhesión y la agregación plaquetaria en el sitio de la lesión vascular.^{24,25} Por lo que el cuadro clínico está dado por hemorragias mucocutáneas (equimosis, epistaxis, gingivorragia, menorragia, hemorragia gastrointestinal, especialmente en presencia de angiodisplasia y sangrados postquirúrgicos).²⁶ Muchos pacientes pueden permanecer asintomáticos dependiendo del tipo de enfermedad que padecen, muchas veces se diagnostican hasta el momento de hemorragia abundante después de un accidente grave o de una intervención dental o quirúrgica.²⁷ Es muy característico en las mujeres periodos de hipermenorrea o sangrado abundante después del parto.^{28,29}

Diagnóstico

Se hace a base de tres componentes.

- 1) Historial personal de hemorragias mucocutáneas excesivas.
- 2) Historial familiar de hemorragias excesivas.³⁰ Mediante una historia clínica completa se abarcan estos dos puntos, haciendo énfasis en los antecedentes de sangrados (propensión a los moretones, laceraciones con hemorragias prolongadas, epistaxis, menorragia, hemorragia posterior a intervenciones dentales o quirúrgicas, etcétera).³¹
- 3) Pruebas de laboratorio de hemostasia consistentes con la enfermedad de Von Willebrand.³²

Pruebas básicas: recuento plaquetario y tiempo de sangrado (valora la hemostasia primaria).³³

Tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de trombina (evalúa la hemostasia secundaria).³⁴

Pruebas específicas: Actividad coagulante del factor VIII (mide la actividad funcional del factor VIII), antígeno del factor Von Willebrand (mide la canti-

dad de FvW), cofactor de ristocetina y/o actividad fijadora del colágeno (mide la actividad funcional del FvW), multímeros del factor Von Willebrand (ofrece una visualización de qué tan bien se multimeriza el monómero del FvW), agregación plaquetaria inducida por ristocetina (mide qué tan sensible a la ristocetina es el FvW).³⁵

Tratamiento

Depende del tipo y la gravedad de la enfermedad y del sangrado, las personas con formas leves de la EvW a menudo no requieren tratamiento para el trastorno (excepto en caso de cirugías o trabajos dentales).^{36,37}

- El tratamiento fundamental en la EVW tipo 1 y el tipo 2 leve es la desmopresina. La desmopresina (0.3 µg/kg) libera tanto el FVIII como el FvW de su lugar de almacenamiento en el endotelio. Es intravenosa, intranasal y subcutánea. El efecto ocurre una hora después de su administración, aumentando de tres a cinco las concentraciones basales.³⁸
- En el tipo 2, moderados-graves, o el tipo 3, concentrados de FvW (80 UI por vía intravenosa) se usan cuando no funciona la desmopresina o hay un riesgo elevado de hemorragia.³⁹
- El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido tranexámico 10 mg/kg por vía intravenosa) puede ser eficaz como tratamiento aislado o adyuvante en todos los pacientes con sangrado en mucosas con gran actividad fibrinolítica.³⁶
- La transfusión de plaquetas cuando la hemorragia no cede con altas dosis de concentrado de FVIII/FvW. La dosis es > 6x 10¹¹ por vía intravenosa.³⁸
- Los estrógenos ayudan a incrementar los niveles de FvW y FVIII y controlar la hemorragia menstrual. Un ejemplo es el estradiol de 25-75 mg vía oral.⁴⁰
- Para la enfermedad adquirida la administración de IgG por vía intravenosa en altas dosis (80 UI) es el tratamiento de elección. Se pueden usar igualmente corticoesteroides, aunque el tratamiento depende del mecanismo patogénico.³⁹

Discusión

La enfermedad de Von Willebrand es un trastorno de coagulación común en los seres humanos, hablando específicamente de los trastornos dentro de los factores proteicos de la cascada de coagulación.^{1,5} Los estudios más recientes reportan que esta patología se

caracteriza por una afección a la hemostasia primaria en la interacción plaquetaria, factor de Von Willebrand y endotelio.³ Se han descrito dos tipos, la congénita y la adquirida, cada una con una fisiopatología diferente, pero que coinciden en no presentar una adecuada adhesión y agregación plaquetaria en algún sitio de lesión, por lo que el cuadro clínico característico es dado por hemorragias mucocutáneas.¹⁴

La última bibliografía reporta la existencia de tres tipos, los cuales son: 1, 2A, 2B, 2N, 2M y 3.²⁰ Dentro de su etiopatogenia, diversos estudios demuestran una asociación con mutaciones y alteraciones genéticas, principalmente en el cromosoma 12 en la región p13.2, ya que ésta tiene como función poseer el código que servirá para la transcripción y traducción del factor de Von Willebrand (FvW), el cual se sintetiza en las células endoteliales y megacariocitos en especial.¹⁷

Diversos textos mencionan la relevancia de la biología molecular, ya que gracias a esta ciencia se ha podido identificar el FvW y de las variantes alélicas y mutaciones que están íntimamente relacionadas como un papel vital al momento del abordaje diagnóstico de esta patología hematológica, y de esta forma abrir nuevas líneas de investigación para tratar de buscar la existencia de más genes que influyen de manera contundente en la regulación de la síntesis, procesamiento y secreción del FvW.³² Si bien es necesario un interrogatorio donde se aborde el historial personal y familiar de hemorragias sumado a pruebas básicas de la coagulación para orientar a un diagnóstico adecuado, queda totalmente comprobado por diversos autores que el abordaje de análisis de los multímeros del FvW es una medida que abarca las principales características fisiopatológicas de la enfermedad, por lo que permite un abordaje diagnóstico más adecuado; sin embargo, se reporta en diversos estudios que su estandarizado es complicado.^{33,34} En México, son varios los centros médicos de segundo y tercer nivel donde no se cuenta con un abordaje tanto diagnóstico como terapéutico contundente, definitivo y claro, por tanto se recalca la necesidad de realizar este método diagnóstico para un mejor estudio clínico del paciente.³⁵

Los expertos mencionan que el tratamiento adecuado para estos pacientes, dependiendo de su variante genética, cuadro clínico, gravedad, etcétera, está dado por desmopresina, concentrados de FvW, antifibrinolíticos, estrógenos y transfusiones plaquetarias.^{37,38}

Esta patología es referida por diversos autores como heterogénea, esto es resultado de la suma de las

alteraciones fisiológicas a nivel molecular, las cuales confluyen en causar diversos fenotipos clínicos de esta enfermedad, así como diversos tipos de manifestaciones a nivel de parámetros bioquímicos.^{16,31} En nuestro país, aun siendo la coagulopatía más común del mundo, la cantidad de trabajos escritos sobre ésta es reducida, por lo que es imprescindible la realización de estudios integrales donde se oriente sobre el abordaje y manejo adecuado de esta patología a nivel general (primer contacto) y a nivel especialidad, y de este modo orientar a todo el personal de salud sobre el correcto abordaje que se debe dar a los pacientes, para así ofrecer una atención médica de calidad, asesoramientos genéticos adecuados y disminuir la morbimortalidad del paciente.³⁰

REFERENCIAS

1. Castaman G. New development in von Willebrand disease. *Curr Opin Hematol.* 2014; 20 (5): 424-429.
2. Goodeve A. The genetic basis of von Willebrand disease *Blood Reviews.* 2015; 24 (3): 123-134.
3. Casari C, Lenting P, Wohner N, Christophe O, Denis C. Clearance of von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2014; 11 (1): 202-211.
4. Simone J, Cornet J, Abildgaard C. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood.* 2018; 31 (9): 806-812.
5. De Wee E, Sanders Y, Mauser-Bunschoten E, Van der Bom J. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2014; 108 (4): 683-692.
6. Davies J, Hathaway L, Collins P, Bowen D. von Willebrand factor: demographics of plasma protein level in a large blood donor cohort from South Wales in the United Kingdom. *Haemophilia.* 2015; 18 (3): 79-81.
7. Woods A, Blanco A, Chuit R, Meschengieser S. Major haemorrhage related to surgery in patients with type1 and possible type1 von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2014; 100 (5): 797-802.
8. Ruggeri T. Von Willebrand factor and von Willebrand disease. *Blood.* 2013; 70 (32): 895-904.
9. Lazzari M, Sanchez A. Von Willebrand factor (VWF) as a risk factor for bleeding and thrombosis. *Hematology.* 2016; 17 (1): 137-150.
10. Zhou Y, Eng E, Zhu J, Lu C, Walz T. Sequence and structure relationships within von Willebrand factor. *Blood.* 2015; 120 (2): 449-458.
11. Wang Q, Song J, Gibbs R. Characterizing polymorphisms and allelic diversity of von Willebrand factor gene in the 1000 Genomes. *J Thromb Haemost.* 2014; 11 (2): 261-269.
12. Woods A, Bermejo E, Sánchez A. Analysis of clinical phenotype and genotype in patients with VWD2B, in a single institution of Argentina. *J Thromb Haemost.* 2016; 11 (2): 936-944.
13. Vischer P. Von Willebrand factor: From cell biology to the clinical management of von Willebrand's disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 30 (19): 93-109.
14. Sadler JE. Von Willebrand factor. *J Biol Chem.* 1991; 266 (24): 22777-22780.

15. Terraube V, O'Donnell J, Jenkins P. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia*. 2015; 16 (15): 3-13.
16. Sadler J. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2014; 71 (12): 520-525.
17. Castaman G, Rodeghiero F. Advances in the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol*. 2016; 4 (17): 95-106.
18. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood*. 2014; 122 (23): 3735-3740.
19. Interlandi G, Ling M, Tu A, Chung D, Thomas W. Structural basis of type 2A von Willebrand disease investigated by molecular dynamics simulations and experiments. *PLoS One*. 2015; 7 (10): 45-49.
20. Woods A, Sanchez A, Kempfer A, Powazniak Y. C1272F: a novel type 2A von Willebrand's disease mutation in A1 domain; its clinical significance. *Haemophilia*. 2014; 18 (1): 112-116.
21. Keeling D, Beavis J, Marr R, Sukhu K, Bignell P. A family with type 2M VWD with normal VWF:RCO but reduced VWF:CB and a M1761K mutation in the A3 domain. *Haemophilia*. 2014; 18 (1): 33-39.
22. Casonato A, Gallinaro L, Cattini M, Pontara E, Padrini R. Reduced survival of type 2B von Willebrand factor, irrespective of large multimer representation or thrombocytopenia. *Haematologica*. 2014; 95 (8): 1366-1372.
23. Flood V, Schlauderaff A, Haberichter S. Crucial role for the VWF A1 domain in binding to type IV collagen. *Blood*. 2015; 125 (14): 2297-2304.
24. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A et al. Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014; 167 (4): 453-465.
25. Bloom A. Von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015; 66 (7): 743-751.
26. Sonneveld M, Cheng J, Oemrawsingh R. Von Willebrand factor in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome. Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Thromb Haemost*. 2015; 113 (3): 577-584.
27. Woods A, Sánchez A, Meschengieser S, Kempfer A, Blanco A. Diagnosis and management of von Willebrand disease in a single institution of Argentina. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 37 (5): 568-575.
28. Tiede A, Rand J, Budde U, Ganser A. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2016; 117 (25): 6777-6785.
29. Roldán V, Valdés M. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 57 (25): 2496-2504.
30. Federici A. Therapeutic approaches to acquired von Willebrand syndrome. *Exp Opin Investig Drug*. 2015; 9 (27):347-354.
31. Laffan M, Lester W, O'Donnell J. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014; 167 (4): 453-455.
32. Favalaro EJ. Rethinking the diagnosis of von Willebrand disease. *Thromb Res*. 2016; 127 (2): 17-21.
33. Castaman G, Montgomery R, Meschengieser S. von Willebrand's disease diagnosis and laboratory issues. *Haemophilia*. 2016; 16 (5): 67-73.
34. Lippi G, Plebani M, Favalaro E. Technological advances in the hemostasis laboratory. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40 (2): 178-185.
35. James P, Notley C, Hegadorn C, Leggo J. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: results from a Canadian cohort study. *Blood*. 2016; 109 (1): 245-225.
36. Nitu I, Lee C. Von Willebrand syndrome report of 10 cases and review of the literature. *Haemophilia*. 2014; 5 (8): 318-326.
37. Mannucci P. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood*. 2016; 97 (34): 1915-1919.
38. Mannucci P. Desmopressin: a nontransfusional hemostatic agent. *Annu Rev Med*. 2014; 41 (12): 55-64.
39. Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Res*. 2015; 130 (2): 2-6.
40. James P, Lillicrap D, Mannucci P. Alloantibodies in von Willebrand disease. *Blood*. 2014; 122 (5): 636-640.

Dirección para correspondencia:**María Fernanda Rodríguez-Gallegos**

Primera Cerrada Salvador Novo,

Núm. 12, Int. 25, Col. Amado Nervo, 05269,

Alcaldía Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México.

E-mail: ma.fernanda1412@gmail.com