

CARRERA DE MEDICINA

**Nombre del Ensayo**

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

**Autor**

ZAMORA MERO CRISTINA

**Curso & Paralelo**

4º B

**Asignatura**

FISIOPATOLOGÍA

**Fecha**

01-12-2018

Manta- Manabí - Ecuador



**RESUMEN:**

La enfermedad de VON WILLEBRAND es el trastorno hemodinámico de la coagulación más común en la población en general, que inclusive afecta a otras especies, es de carácter autosómico y se asocia a la alteración del cromosoma 12, en la región apical p13.2 que codifica el VWF . Se clasifica en tres tipos 1, 2 y 3, y el tipo 2 se subclasifica en 2A, 2B, 2N y 2M. Sus síntomas son anemia, fatiga y sus signo más característico es la hemorragia ya sea leve, moderada o crónica, condición que muchas veces facilita un mal diagnóstico, porque se suele confundir con otros trastornos, por ello para el diagnóstico se debe realizar una exhaustiva anamnesis y complementarla con los respectivos exámenes.

Palabras clave: enfermedad de von willebrand, factor von willebrand cromosoma 12, trastorno de las proteínas de la coagulación, anamnesis, diagnóstico diferencial.

## SUMMARY:

VON WILLEBRAND disease is the hemodynamic disorder of coagulation most common in the general population, which even affects other species, is of an autosomal nature and is associated with the alteration of chromosome 12, in the p13.2 apical region that codes the VWF. It is classified into three types 1, 2 and 3, and type 2 is subclassified into 2A, 2B, 2N and 2M. Its symptoms are anemia, fatigue and its most characteristic sign is bleeding, whether mild, moderate or chronic, a condition that often facilitates a poor diagnosis, because it is often confused with other disorders, so for the diagnosis a thorough anamnesis should be performed. and complement it with the respective exams.

Key words: von willebrand disease, von willebrand factor chromosome 12, coagulation protein disorder, anamnesis, differential diagnosis.

## 1. INTRODUCCIÓN.

En el estudio de los trastornos hemodinámicos<sup>1</sup> un grupo importante a mencionar son las anomalías en la coagulación que engloban alteraciones hemostáticas conllevando a un difícil diagnóstico y tratamiento, bajo este perfil cabe resaltar la ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND, defecto hemorrágico congénito caracterizado por los cambios en la función, concentración y estructura del factor von willebrand (VWF), se presenta con un alto índice de prevalencia afectando al 1% de la población mundial, dato que estadísticamente no es correcto, debido a que existe un sesgo por los pacientes que presentan síntomas leves y permanecen sin diagnosticar o se diagnostican de manera equivocada como hemofilia<sup>2</sup> leve, moderada u otros trastornos similares. El factor Von Willebrand es una proteína grande que se sintetiza en el endotelio vascular y en la médula ósea específicamente en los megacariocitos<sup>3</sup>, desempeña múltiples funciones en la hemostasia primaria con las plaquetas y en la hemostasia secundaria con relación al FVIII. De esta manera el VWF circula en el plasma sanguíneo adherido al factor de coagulación VIII proporcionándole estabilidad al formar el complejo (FVIII-VWF) desempeñando una función protectora al impedir la proteólisis de las mismas; así mismo cuenta con la capacidad de inducir la unión de las plaquetas al subendotelio y la agregación por medio la unión a los *“receptores plaquetarios como la glicoproteínas Ib (GPIb) y IIb/IIIa (GPIIb-IIIa), a componentes de la matriz subendotelial como el colágeno”* (Woods, y otros 2016).

Por lo tanto su déficit de naturaleza cualitativa o cuantitativa producen que la sangre no coagule bien al alterar la función de las plaquetas o al minimizar la concentración del factor VIII. Respecto a sus manifestaciones

---

<sup>1</sup> *“son el resultado de la alteración de la circulación sanguínea constante, y también son el resultado de alteraciones de la hemostasia hídrica normal, la cual comprende el mantenimiento”* (Wendie y Javier 2014)

<sup>2</sup> *“La hemofilia es una enfermedad de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X, en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX”* (García-Chávez y Majluf-Cruz 2013)

<sup>3</sup> *“Los megacariocitos son células de gran tamaño, poliploides, presentes en muy baja proporción en la médula ósea”* (PG 7-9)

clínicas, se comienza a sospechar de esta enfermedad tras procedimientos quirúrgicos, dentales o en caso particular de las mujeres en el periodo menstrual al existir un sangrado anormal, aunque la intensidad del mismo es muy variante y en muchas personas se puede manifestar de manera leve y en otras de manera más pronunciada.

Por otra parte es de menester para el entendimiento este escrito presentar las abreviaturas correspondientes a las proteínas y a sus funciones en relación a la enfermedad de Von Willebrand, las mismas que han sido impuestas y aceptadas internacionalmente (TABLA 1).

<b>Factor VIII</b>	<b>Antígeno</b>	<b>FVIII:Ag</b>
	Función	FVIII:C
<b>Factor von Willebrand</b>	Proteína madura	VWF
	Antígeno	VWF: Ag
	Cofactor ristocetina	VWF:Rco
	Unión al colágeno	VWF:CB
	Unión al Factor VIII	VWF:FVIII B
	Propéptido	VWFpp

TABLA 1: Abreviaturas de la terminología referente a la EVW utilizadas en este ensayo (Woods, y otros 2016)

## 2. DESARROLLO.

### 2.1 Generalidades.

La ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND es un trastorno de transmisión autosómica mayoritariamente dominante en sus múltiples variantes, codificado en el cromosoma 12 de carácter hemorrágico, se produce a causa de la alteración del VWF ya sea por la disminución cuantitativa o por la alteración cualitativa del mismo en la circulación afectando al desempeño correcto de sus funciones (TABLA 2). Bajo ciertas circunstancias este trastorno puede llegar a ser adquirido pero es muy atípico. Las manifestaciones clínicas son: “*sangrados cutáneos mucosos (epistaxis<sup>4</sup>, sangrado de las encías, sangrado de otras mucosas, equimosis<sup>5</sup>, sangrado en procedimientos dentales, etc.)*” (Hernández-Zamora, Zavala-Hernández y Reyes-Maldonado 2014)

El Fwv se une a plaquetas y al subendotelio	A fin de fomentar la adhesión plaquetaria.
El Fwv se une a Plaquetas activadas	A fin de fomentar la agregación plaquetaria
El Fwv se une a FVIII	Para evitar la degradación prematura de este cofactor de coagulación.

TABLA 2 resumen de las funciones biológicas del VWF (James 2009)

<sup>4</sup> “Se denomina epistaxis a todo fenómeno hemorrágico originado en las fosas nasales” (Begoña, y otros 2016)

<sup>5</sup> “Se producen por de la ruptura de vasos sanguíneos (principalmente capilares), que conduce a extravasación de la sangre y acumulo en el tejido intradérmico, subcutáneo o en ambos” (Jiménez, Chinchilla y Saborío 2016)

## 2.2 Etiología

El origen de esta enfermedad radica en la mutación del cromosoma 12, específicamente en la región apical p13.2 encargada en codificar el VWF, por ende es de transmisión autosómica que se encuentra tanto en los hombres como en las mujeres, sin embargo cabe destacar que en los varones que porta el gen puede o no ser sintomático. Respecto a los subtipos de esta enfermedad los tipos 1 y 2 son dominantes por tanto la enfermedad se expresa si el gen se hereda aunque sea de un solo antecesor, sin embargo en el tipo 3 el gen debe estar presente en ambos progenitores para que la enfermedad se exprese (TABLA 3). La enfermedad de Von Willebrand adquirida suele observarse en personas con autoanticuerpos.

EVW Tipo 1	Autosómico dominante -70% penetración
EVW Tipo 2 2A, 2B y 2M	2A, 2B y 2M – Autosómico dominante 2N – Autosómico recesivo
EVW Tipo 3	Autosómico recesivo

TABLA 3 Patrones de herencia de la enfermedad de von Willebrand (James 2009)

## 2.3 Clasificación

Se ha procedido a clasificar a la enfermedad de Von Willebrand en base a la estratificación proporcionada por “la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)” (Melo-Nava y Peñaloza 2017) en donde se identifican dos categorías según su naturaleza, por una parte el déficit cuantitativo de VWF (tipos 1 y 3) y por otra parte el déficit cualitativo (tipo 2). Resumidas en la siguiente tabla (TABLA 4)

TIPO	TRANSTORNO MOLECULAR	HERENCIA	SUBVARIANTES
1	Deficiencia parcial cuantitativa del FVW. Presencia de todos los multímeros	Autosómica dominante.	I plaquetas normales Plaquetas bajas, IA Y I-1 I-2 y I-3
2A	Disminución de la función de plaquetas con ausencia de multímeros de elevado peso molecular. -2A. Alteraciones en el transporte y secreción de multímeros -2B. Plaquetas discordantes -2C. Defecto en la multimerización -2D. Defecto en la dimerización	Autosómica dominante.	IIA, IB I plaquetas discordantes, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, II1, IIA-1, IIA-2, IIA-3
2B	Afinidad incrementada del VWF con Gplb. asociado a trombocitopenia, especialmente después de administrar desmopresina -2B. New York, Malmo	Autosómica dominante.	IIB, I New York , Malmo
2M	Función del VWF dependiente de plaquetas disminuida con la presencia de grandes multímeros. No hay ausencia de multímeros de elevado peso molecular -B Vicenza	Autosómica dominante.	B, I Vicenza, IC y ID
2N	Disminución de la afinidad del VWF por el FVIII -Normandía	Autosómica recesiva	Defecto de unión a FVIII Tipo Normandía
3	Deficiencia completa del VWF	Recesiva homocigota o doblemente heterocigota	III

TABLA 4: Resumen de la clasificación de las variantes de la EVW (Melo-Nava y Peñaloza 2017)

## 2.4 Epidemiología

Basado en los resultados obtenidos en los estudios epidemiológicos realizados a la enfermedad de VON WILLEBRAND se evidencia que es el trastorno hereditario de la coagulación más frecuente en los seres humanos con una distribución global que inclusive afecta a otras especies animales tales como el cerdo y los perros. Se ha observado que afecta en mayor proporción al género femenino que al masculino, siendo esta razón de ser de 2:1 es decir cada un varón afecta a dos mujeres este hecho se le atribuye *“al potencial único de menorragia entre las mujeres”* (James 2009). Su prevalencia difiere dependiendo del enfoque que se refiera para emitir el diagnóstico, pero de manera general con base en varios estudios prospectivos se ha determinado que la prevalencia es de 30 por millón de habitantes hasta de 1% y con síntomas hemorrágicos es un aproximado de 1 por 1,00021 además las prevalencia de la variante de la enfermedad más grave (tipo 3) es de 0,1 a 3,1 por millón. Los autores Srivastava y Rodeghiero, afirman que la EvW se manifiesta en todos los grupos étnicos 1,3%. Los resultados en estudios más específicos en algunas ciudades revelan igual su alta prevalencia (TABLA 5) sin embargo cabe destacar que los estudios llevados a cabo en la ciudad de México revelan que no existe registro que aseveren la expresión de la enfermedad, sin embargo se han hallado reportes de estudios desde la perspectiva clínica y hematología.

Italia	0,9% aproximadamente 8,2% casos por 1000 habitantes
Chile	113 por millón
Venezuela	43 por millón
China e Iran	6% entre individuos afectados con enfermedades hemorrágias hereditarias
Países de desarrollo	496.000
Total de casos aprox mundialmente	620.000

TABLA 5 Resultados específicos y cifras generales de La población total (Carlos, y otros 2010)

## 2.5 Clínica

La expresión de la enfermedad de VON WILLEBRAND varía en función al defecto en el VWF o a los niveles del factor VIII, manifestándose de manera leve (VWD tipo 1), moderada o severa (2A, 2B y 2M), puede detectarse en la infancia, la adolescencia o en la edad adulta, acompañado de manera general en la población de “*sangrado muco-cutáneo (epistaxis, petequías, gingivorragias, hematomas fáciles, equimosis, sangrado post exodoncia, sangrado prolongado ante trauma mínimo, sangrado excesivo postoperatorio)*” (Woods, y otros 2016) y específicamente en las mujeres por los sangrados post parto (primario o secundario), post cesárea y en las meno-metrorragias además como por la formación de folículos hemorrágicos durante la ovulación. Los procedimientos quirúrgicos más relevantes que evidencian las hemorragias para engloban “*la amigdalectomía, adenoidectomía, cirugía de nariz, cirugía de mama, de cuello uterino y las cesáreas*” (Meschengieser 2015).

En algunas ocasiones el sangrado suele asemejarse a los trastornos fibrinolíticos presentándose de manera retardada aunque en general el sangrado es inmediato, el sangrado post parto es infrecuente en los casos leves y se puede presentar de forma primaria (inmediato) o de forma secundaria (varios días después). De vez en cuando se presenta sangrado gastrointestinal.

Por otra parte cabe destacar que la hemartrosis es poco frecuente a excepción de la variante VWD tipo 3 que caracteriza el papel de la hemofilia. Las variantes manifestaciones clínicas de la EvW se recopilan en la siguiente tabla (TABLA 6)

Así mismo con objeto de la mayor comprensión de los síntomas que esta enfermedad, se disponen en la subsiguiente tabla (TABLA 7)

VWD tipo 1	Manifiesta un sangrado mucocutáneo leve
VWD tipo 2A	Manifiestan sangrado mucocutáneo leve a moderado
VWD tipo 2B	Típicamente tiene sangrado mucocutáneo de leve a moderado
VWD tipo 2M	Suele presentar sangrado mucocutáneo de leve a moderado
VWD tipo 2N	Incluye sangrado excesivo en el momento de la cirugía
VWD tipo 3	Tienen una hemorragia interna y articular severa, pero esta es una condición muy rara
VWF bajo o ausente: RCo	Los episodios de sangrado pueden ser graves
VWD adquirida	Presentan sangrado leve a moderado
Si los niveles de FvW son inferiores a 15 UI / dl	Los síntomas de la enfermedad pueden ser más graves

TABLA 6 Resumen de las variantes de EvW con relación al tipo de sangrado (Prashanth 2011)

Síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anemia</li> <li>-Cansancio</li> <li>-Fatiga</li> <li>-Dificultad para respirar</li> </ul>
Signos	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Epistaxis recurrentes</li> <li>- Petequías</li> <li>- Hemorragia gingival</li> <li>- Propensión a los moretones</li> <li>- Menorragia</li> <li>- Sangrado nasal que no se detiene en menos de 10 minuto</li> <li>- Sangrado excesivo por una lesión o una cirugía</li> <li>- Sangrado menstrual abundante o prolongado</li> <li>- Sangre en la orina o en las heces</li> <li>- Tendencia a la formación de hematomas</li> </ul>

TABLA 7 Signos y síntomas (clinic 2017)

## 2.6 DIAGNÓSTICO

La obtención de un historial clínico objetivo es la clave para realizar una certera evaluación, debido a que muchos de los síntomas manifiestos en la enfermedad de Von Willebrand se presentan con frecuencia en la población con otros trastornos hemodinámicos, en resolución de esta problemática se utiliza la herramienta de “*bleeding scores (BS)* o scores de sangrado” (Meschengieser 2015), no ignorando el hecho de que la “*anamnesis es el pilar fundamental en la orientación diagnóstica de las enfermedades congénitas de la coagulación*” (Franklin J. Espitia-De La Hoz 2010). Esto se combina con los respectivos exámenes de laboratorio (TABLA 8) para determinar el fenotipo y en ciertos casos se puede obtener un diagnóstico diferencial y más puntual en base a la respuesta del individuo a la administración de desmopresina (DDAVP).

### Primer nivel

- Factor VIII (FVIII:C)
- VWF:RCo (Cofactor de ristocetina) o pruebas que exploran interacción VWF-GPIb
- VWF:Ag (Antígeno de VW)
- Aglutinación inducida por ristocetina (RIPA)

### Segundo nivel

- Prueba de respuesta a la desmopresina
- Estudio de multímeros en geles de alta y baja resolución
- VWFpp (propéptido)
- VWF:FVIII B (unión al factor VIII)
- VWF:CB (unión al colágeno)
- Biología molecular

TABLA 8 Pruebas de laboratorio para diagnóstico de VWD (Meschengieser 2015)

## 2.6.1 Enfoque Fenotípico

Se lleva a cabo una vez que los resultados obtenidos en la clínica se muestran compatible con EvW, con el objetivo de aseverar el defecto congénito y determinar el tipo de fenotipo. Este enfoque se rige bajo cinco estrategias presentadas en la siguiente figura (FIGURA 1) cuyos objetivos se muestran inferiormente (TABLA 9). Se recomienda repetir el examen con el fin de comparar los resultados obtenidos para discernir la posible implicación de las variables externas “(ejercicio físico, cigarrillo, estrés, diabetes, hipotiroidismo, etc.)” (Woods, y otros 2016)

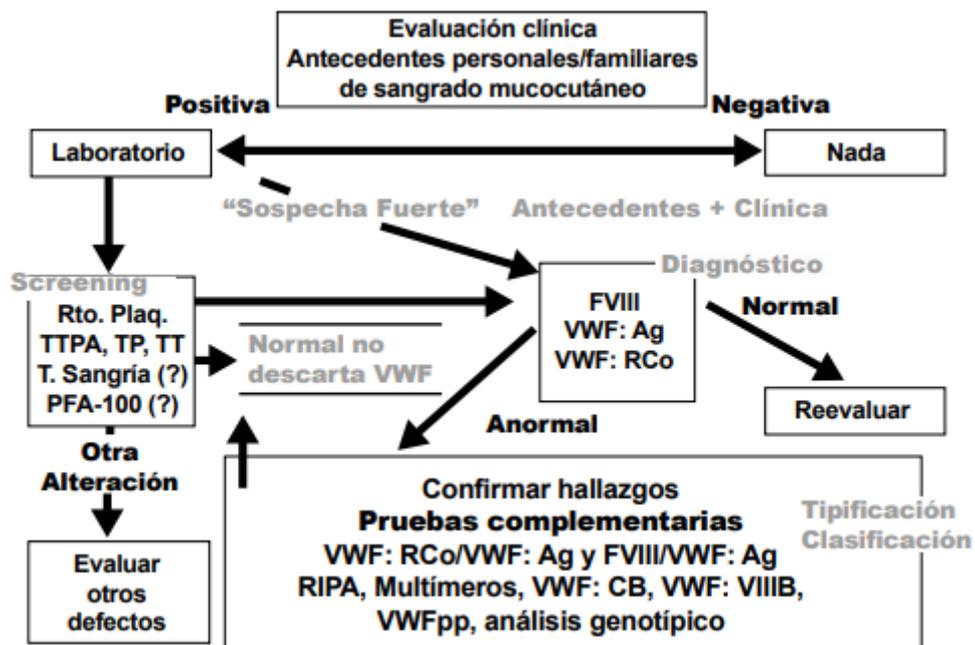


Fig 1: Criterios del enfoque Fenotípico (Woods, y otros 2016)

- Especificar la historia personal y familiar del sangrado
- Determinar la historia personal y familiar de sangrado.
- Realizar pruebas “generales” de “screening”, que no confirman ni excluyen VWD
- Evaluar el VWF (funcional e inmunológico) y el FVIII para diagnosticar VWD
- Realizar pruebas complementarias para tipificar y clasificar el VWD, de importancia en el manejo clínico-terapéutico del paciente.

TABLA 9 Objetivos de las estrategias del enfoque Fenotípico. (Woods, y otros 2016)

## 2.6.2 Pruebas de laboratorio

En el laboratorio de hemostasia, lo más esencial a examinar para el diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand son las mediciones cuantitativas y cualitativas del VWF y del factor VIII (TABLA 10). De igual manera se anexan los resultados de un examen que muestran los valores e índices de los diversos tipos de enfermedad de Von Willebrand (TABLA 11)

Prueba	Propósito
Actividad coagulante del factor VIII (FVIII:C)	Mide la actividad funcional del factor VIII
Antígeno del factor von Willebrand (FVW:Ag)	Mide la cantidad de FVW
Cofactor de ristocetina y/o actividad fijadora del colágeno (FVW:RCo y/o FVW:CB)	Mide la actividad funcional del FVW
Multímeros del factor von Willebrand	Ofrece una visualización de qué tan bien se multimeriza (se une en cadenas) el monómero del FVW
Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA, por sus siglas en inglés)	Mide qué tan sensible a la ristocetina es el FVW (útil para diagnosticar la EVW tipo 2B)

TABLA 10 Resumen de pruebas de laboratorio (James 2009)

	Tipo 1	Tipo 3	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N
FVW: Ag	↓ o ↓↓	ausente (<0,05 U/mL)	↓	↓	↓	normal o ↓
FVW: RCo	↓ o ↓↓	ausente (<0,05 U/mL)	↓↓ o ↓↓↓	↓↓	↓↓	normal o ↓
FVIII:C	normal o ↓	0.01-0.10 U/mL	normal o ↓	normal o ↓	normal o ↓	↓↓ or ↓
Relación FVW: RCo/FVW:Ag	>0.6	no es útil	<0.6	<0.6	<0.6	<0.6
Multímeros	normal	ausente	pérdida de multímeros de alto peso molecular (y posiblemente también de peso intermedio)	pérdida de multímeros de alto peso molecular	normal	normal

TABLA 11 Resultados de laboratorio comunes relacionados con los diversos tipos de EVW (James 2009)

### 2.6.3 Diagnostico por la respuesta a la Desmopresina

La desmopresina desempeña la función de estabilizar durante al menos dos horas desde su aplicación los valores del factor VIII y el del VWF:RCo, por lo tanto es útil en el diagnóstico de la enfermedad Von Willebrand, sobre todo para obtener un diagnóstico diferencial ya que cada variante de EvW responde de manera diferente. VWD1 se suelen corregir los valores sin embargo puede aparecer una respuesta transitoria en pacientes con una depuración acelerada, en VWD2A el factor VWF:RCo no presenta cambios y en VWD2B se torna crónica la trombocitopenia. En VWD2N la respuesta difiere en cada caso y por último en VWD3 no se presenta cambio alguno. Cabe señalar que no es conveniente utilizar este método en niños menos que el caso lo amerite como una cirugía

## 2.7 Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand se aplica en relación a la variante de esta enfermedad, sin embargo de manera general las medidas para prevenir o controlar el sangrado son *“aumentar la concentración plasmática de VWF por liberación endógena a través de la estimulación de células endoteliales con desmopresina”* (Hernández-Zamora, Zavala-Hernández y Reyes-Maldonado 2014). De igual manera son útiles las terapias transfusionales de productos sanguíneos así como administrar agentes que favorezcan la hemostasia y cicatrización de las heridas que no produzcan mayor alteraciones en las concentraciones plasmáticas de VWF. En la siguiente tabla se muestra un resumen de las medidas utilizadas para tratar EvW que básicamente como ya se expresó anteriormente es el tratamiento farmacológico desmopresina y se añaden otros agentes terapéuticos y el tratamiento sustitutivo (TABLA 12)

La desmopresina	La dosis habitual es de 0,3µg/Kg EV en infusión continua por 30 minutos. Puede ser también administrado por vía subcutánea a la misma dosis o por inhalación nasal a dosis de 150µg (menores de 50Kg)-300µg (mayores de 50Kg). Está indicado en los pacientes con tipo 1 y 2 N. Está contraindicado en los pacientes con tipo 2B.
Tratamiento sustitutivo.	El tratamiento sustitutivo se realiza en aquellos casos que no responden o que no son candidatos a uso del DDAVP, los productos más utilizados son: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crioprecipitado uso limitado por el peligro potencial de transmisión viral.</li> <li>- Concentrado de FVIII-FVW. Tipo 2A, 2B, 2M y Tipo 3.</li> </ul>
Otros agentes terapéuticos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Antifibrinolíticos.</li> <li>- Acido Epsilon Amino Caproico: 0,1g/Kg/6-8 horas.</li> <li>- Acido Tranexámico: 25 mg/Kg/8-12 horas VO o 10mg/Kg/8-12 horas EV .</li> <li>- Anticonceptivos orales.</li> </ul>

TABLA 12 medidas utilizadas para tratar EvW (Vázquez, González y Llanes 2016)

## 2.8 Conclusión

En base a todo lo expuesto en este escrito acerca de la enfermedad de VON WILLEBRAND se asevera que esta enfermedad es de carácter heterogéneo a causa de los diversos mecanismo moleculares que dan lugar a la infinidad de subtipos existen y por ende se expresan los distintos tipos fenotípicos clínicos y de laboratorio. Este trastorno de la coagulación a pesar de ser el más frecuente dentro de este rango, es de difícil diagnóstico debido precisamente a los múltiples subtipos que existen y por ende a la variedad del grado de la intensidad de la hemorragia, ya que en muchas ocasiones al ser esta leve pasa desapercibida o es confundida con otros trastornos, por ello es de vital

importancia realizar un correcta y exhaustiva anamnesis, para posteriormente proseguir con los exámenes de laboratorio pertinentes.

### 3. BIBLIOGRAFIA.

- Batlle, Javier. «Estrategias de tratamiento en pacientes con enfermedad de von Willebrand.» *Inibic*, 2012: 1-21.
- Begoña, Aurelio Lazarich, Javier Becerra, Encarnación Fernández, Buforn Galiana, y Valentina Morell. «EPISTAXIS.» *Málaga*, 2016: 1-8.
- Carlos, Martinez, Berges Adolfinia, García María, Hernández María, Murrillo José, y Quintana Sandrs. «Diagnostico y Tratamient de Enfermedad de Von Willebrand.» *GPC*, 2010: 3-39.
- clinic, Mayo. *Mayo Clinic*. 15 de Octubre de 2017. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/von-willebrand-disease/symptoms-causes/syc-20354978> (último acceso: 2018 de Diciembre de 02).
- Franklin J. Espitia-De La Hoz, MD. «MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA. REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA.» *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 61 No. 2*, 2010: 151-159.
- García-Chávez, Jaime, y Abraham Majluf-Cruz. «Hemofilia.» *Gaceta Médica de México*, 2013: 308.
- Guillermo, Lara. «The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.» *National Heart Lung and Blood Institute*, 2007: 1-51.
- Hernández-Zamora, Edgar, Cesar Zavala-Hernández, y Sandra Quintana-González y Elba Reyes-Maldonado. «Enfermedad de von Willebrand, biología molecular.» *EL SEVIER*, 2014: 255-262.
- James, David Lillicrap y Paula. *TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA*. Canada: la Federación Mundial de Hemofilia, 2009.
- Jiménez, José, Silvia Chinchilla, y Lachiner Saborío. «EVALUACIÓN MÉDICO LEGAL DE LAS EQUIMOSIS CUTANEAS.» *Medicina Legal de Costa Rica*, 2016: 1.
- Jiwon Kim, Pharm M.D. «Management and prevention of upper GI bleeding.» *PSAP*, 2015: 7-26.
- Martín-Rico, María Jesús, y Antonio Luis Partida-Márquez. «Enfermedad de von Willebrand tipo 2A y parto. A propósito de un caso.» *Matronas Prof*, 2018: 48-52.
- Melo-Nava, Brenda, y Rosenda Peñaloza. «Biología molecular de la enfermedad de von Willebrand.» *Revista de Investigación Clínica*, 2017: 401-408.
- Meschengieser, Susana S. «Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y hemofilia adquirida en nuestro país.» *HEMATOLOGÍA, Vol 19*, 2015: 25-31.

- Morales, Alejandro, Elba Reyes, Martínez Murrillo, y Sandra Quintana. «Enfermedad de von Willebrand tipo 2N "Normandy".» *Med Inst Mex Seguro Soc*, 2008: 55-62.
- Padilla-Romo, María Guadalupe Zavelia, y Ana Rebeca Jaloma-Cruz. «Algoritmo diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand (EvW) en población mexicana.» *GACETA MÉDICA DE MÉXICO*, 2015: 399- 402.
- PG, Heller. «Megacariocitopoyesis y trombopoyesis.» *HEMATOLOGÍA*, 7-9: 2017.
- Prashanth, K. Pavani Bharati y U. Ram. «Enfermedad de Von Willebrand: una visión general.» *Indian J Pharm Sciences*, 2011: 7-16.
- Vázquez, DraC. Delfina Almagro, Dra. Dunia Castillo González, y Dra. Olga Agramonte Llanes. «PROTOCOLO DE TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND.» *Instituto de Hematología e Inmunología*, 2016: 1-2.
- Wendie, Villalba Herrera Ericka, y Vildoza Arroyo Oscar Javier. «TRASTORNOS HEMODINÁMICOS II: HIPEREMIA, CONGESTIÓN, HEMORRAGIA Y HEMOSTASIA.» *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 2014: 1-5.
- Woods, Adriana Inés, y otros. «Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos .» *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 2016: 273-286.