



***ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y GENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD VON WILLEBRAND
Y SU RELACIÓN CON LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL***

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
TRABAJO DE GRADO
BOGOTA, 2025**



***ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y GENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD VON WILLEBRAND
Y SU RELACIÓN CON LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL***

ESTUDIANTE:

DANNA VALENTINA GARCIA LOZANO

ASESOR(A):

DANIELA ESTUPIÑAN GUERRERO

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ, 2025



***ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y GENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD VON WILLEBRAND
Y SU RELACIÓN CON LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL***

APROBADA: _____

JURADOS: _____

ASESOR: _____

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ, 2025

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres Beatriz Lozano Cuellar y Eduardo Garcia Chacon quienes con su amor, apoyo incondicional y ejemplo de esfuerzo me han guiado en cada paso de mi vida académica y personal. Gracias por ser mi mayor inspiración, por enseñarme el valor de la perseverancia y por acompañarme con paciencia y fortaleza en cada etapa de este camino y a todas las personas que, de alguna u otra manera, contribuyeron con su apoyo, orientación y confianza, permitiéndome alcanzar esta meta tan significativa en mi formación profesional.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis padres Beatriz Lozano Cuellar y Eduardo Garcia Chacon quienes han sido mi mayor fuente de apoyo y fortaleza. Gracias por acompañarme en todo mi recorrido académico, por darme aliento en los momentos de dificultad y por impulsarme a continuar cuando sentía que no podía más. Aunque la distancia nos separaba, jamás me dejaron sola, y cada palabra de aliento fue un motor invaluable en este camino.

A Julian Camilo Villamizar, quien con paciencia y cariño estuvo a mi lado en las largas noches de lectura y escritura, motivándome a mantenerme despierta y constante en mi labor. Gracias por escuchar con interés cada dato curioso que iba descubriendo en el transcurso de este proyecto y por recordarme siempre la importancia de valorar mis avances. Tu compañía y comprensión fueron un soporte fundamental para culminar esta meta.

A mi asesora de trabajo de grado Daniela Estupiñan Guerrero, por su guía, compromiso y dedicación durante todo el proceso de elaboración de este trabajo. Sus observaciones, consejos y exigencia académica me permitieron crecer como estudiante e investigadora, fortaleciendo mis conocimientos y llevándome a superar cada reto con mayor confianza y seguridad.

Finalmente, a todas las personas que, de una u otra manera, aportaron a este proceso, les agradezco sinceramente por haber hecho posible la culminación de este proyecto académico.

TABLA DE CONTENIDO

1. GLOSARIO	8
2. RESUMEN	13
3. OBJETIVOS	15
3.1. OBJETIVO GENERAL	15
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	15
4. INTRODUCCIÓN	16
5. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	17
5.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
6. JUSTIFICACIÓN	18
7. MARCO TEÓRICO	19
7.1. ANTECEDENTES	19
7.2. GENERALIDADES DEL VON WILLEBRAND	22
7.2.1. ESTRUCTURA DEL VON WILLEBRAND	22
7.2.3. RELACIÓN DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND CON EL FACTOR VIII	26
7.2.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD VON WILLEBRAND	27
7.2.5. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	28
7.2.5.1. TIPO 1	28
7.2.5.2. TIPO 2	28
7.2.5.3. TIPO 3	29
7.2.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD	29
7.2.7. ASPECTOS GENÉTICOS Y PATRONES DE HERENCIA DE LA ENFERMEDAD	31
7.2.8. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LA ENFERMEDAD VON WILLEBRAND	34
7.2.8.1. PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EVALUAR EL VWF	34
7.2.8.2. PRUEBAS GENÉTICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA EVW	37
7.3. ENFERMEDAD VON WILLEBRAND EN LA SALUD REPRODUCTIVA	39

7.4. ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS Y LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	43
7.5. NIVELES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA A LO LARGO DEL CICLO MENSTRUAL Y SU RELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN VWF	45
7.6. MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS DEL GEN VWF Y SEVERIDAD HEMORRÁGICA	47
7.6.1. MICROARNS REGULADORES DE FVW EN TEJIDOS UTERINOS	48
7.7. ESTRÓGENOS, ENDOTELIO UTERINO Y LA RELACIÓN CON EL FVW	49
7.7.1. EVW Y LA RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES DE FERTILIDAD, COMPLICACIONES EN EL EMBARAZO Y PARTO	50
7.8. POLIMORFISMO DEL GEN FACTOR DE VON WILLEBRAND Y RIESGOS DE MENORRAGIA	51
8. DISEÑO METODOLÓGICO.	53
8.3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:	54
8.4. PRESUPUESTO	54
9. RESULTADOS	54
10. DISCUSIÓN	56
11. CONCLUSIONES	59
12. BIBLIOGRAFÍA	61

Lista de figuras

Figura 1. Estructura del dominio del factor de von Willebrand (FVW)	24
Figura 2. Disposición genética de la enfermedad von Willebrand	32
Figura 3.:Algoritmo general para el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand (EVW)	38
Figura 3. Principio de ELISA	35
Figura 4. Procedimiento de electroforesis en gel	36
Figura 5. Algoritmo general para el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand (EVW)	38

1. GLOSARIO:

Enfermedad de Von Willebrand (EVW): se trata de un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por la deficiencia o disfunción del factor de Von Willebrand, lo que afecta la coagulación normal de la sangre.

Factor de Von Willebrand (VWF): se trata de una proteína de gran tamaño que desempeña un papel importante en los mecanismos de reparación de los vasos sanguíneos especialmente cuando sufren daño, el Factor de Von Willebrand ayuda a la formación de un “coágulo” que detenga la pérdida de sangre y manteniendo la integridad de nuestro cuerpo; fundamental para la adhesión plaquetaria y la estabilidad del factor VIII en la coagulación.

Hemostasia: La hemostasia consiste en un mecanismo de defensa del propio organismo que actúa después de un traumatismo o lesión. Su objetivo es prevenir la pérdida de sangre al interior de los vasos sanguíneos. Por esta razón, el sistema hemostático es parte fundamental de la defensa del organismo.

Plaquetas: Consiste en fragmentos celulares de morfología irregular los cuales carecen de núcleo y forman parte de la sangre. Están implicadas en la hemostasia, es decir en el conjunto de procesos y mecanismos encargados de controlar las hemorragias, promoviendo la rápida coagulación.

Hemorragia: Consiste en la pérdida de sangre de los vasos sanguíneos; puede ser hacia el interior del cuerpo o al exterior, causada por trauma o trastornos de la coagulación sanguínea.

Trastorno hemorrágico: Es una condición médica en la que el proceso normal de coagulación sanguínea está alterado, generando tendencia a sangrados excesivos o espontáneos.

Mutación genética: Se entiende por mutaciones las variaciones hereditarias en el código genético. Generando es un cambio estructural en uno o más nucleótidos que codifican la información genética del ADN. Pueden ser cambios estructurales en un cromosoma.

Variante genética: La variante genética consiste en un cambio permanente en la secuencia del ADN que forma un gen. Este tipo de cambio genético es conocido como mutación genética, pero debido a que los cambios en el ADN no siempre causan enfermedad, se dice que variante genética es un término mucho más exacto. Es posible que las variantes pueden afectar uno o más componentes básicos del ADN (nucleótidos) en un gen.

Gen VWF: Es un gen localizado en el cromosoma 12p13.3, el cual es responsable de codificar el factor de Von Willebrand; sus mutaciones se asocian a esta enfermedad.

Herencia autosómica dominante: Consiste en el patrón de transmisión genética donde en una sola copia alterada de un gen en un cromosoma no sexual basta para manifestar la enfermedad.

Herencia autosómica recesiva: Consiste en el modo de herencia donde se hacen necesarias dos copias alteradas de un gen (una de cada progenitor) para que se manifieste la enfermedad.

Menorragia: Es un sangrado menstrual excesivo en cantidad o duración, que se presenta con frecuencia en mujeres con trastornos hemorrágicos como la enfermedad de Von Willebrand.

Hemartrosis: Es una acumulación de sangre dentro de una articulación, la cual es generalmente causada por traumatismos o trastornos de coagulación como la EVW severa.

Epistaxis: Es una hemorragia nasal, espontánea o causada por trauma, la cual puede ser un síntoma atribuible frecuente a pacientes con enfermedad de Von Willebrand.

Anemia ferropénica: Consiste en un tipo de anemia causada por deficiencia de hierro, la cual es frecuentemente secundaria a pérdidas de sangre crónicas como en menorragias.

Anticonceptivos orales combinados (ACO): Son medicamentos que contienen estrógeno y progestágeno, los cuales son usados para evitar embarazos y para controlar sangrados menstruales excesivos, presente en mujeres con enfermedad de Von Willebrand.

Anticonceptivos de solo progestágeno: Consiste en métodos anticonceptivos que contienen únicamente progestágeno, los cuales son adecuados para mujeres con riesgo de trombosis o intolerancia a estrógenos.

Dismenorrea: Consiste en un dolor intenso durante la menstruación el cual puede acompañar a ciclos menstruales normales o a otros trastornos como la menorragia.

Trombocitopenia: Es la disminución anormal del número de plaquetas en la sangre, lo que puede agravar la tendencia hemorrágica especialmente en pacientes con enfermedad Von Willebrand.

Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa): Esta prueba evalúa la vía intrínseca de la coagulación, la cual es prolongada en pacientes con deficiencia de factor VIII o factor de Von Willebrand.

THBS1: (Thrombospondin 1): Gen localizado en el cromosoma 15q15 que codifica la trombospondina-1, una glicoproteína de la matriz extracelular involucrada en la adhesión

plaquetaria, la regulación de la coagulación y la inhibición del angiogénesis. Interactúa con el factor de von Willebrand (VWF), contribuyendo a la estabilidad de la adhesión plaquetaria, por lo que puede influir en los mecanismos hemostáticos alterados en la enfermedad de von Willebrand (EVW).

Ensayo de Ristocetina: Consiste en una prueba funcional que mide la capacidad del factor de Von Willebrand para inducir en la aglutinación de plaquetas en presencia de ristocetina.

ADAMTS13: Es la proteasa encargada de regular el tamaño del factor de Von Willebrand, la cual puede escindir sus multímeros, previniendo la formación excesiva de trombos.

Crioprecipitado: Consiste en el concentrado sanguíneo rico en factor de Von Willebrand y factor VIII, el cual es utilizado como tratamiento en trastornos hemorrágicos.

Desmopresina (DDAVP): Es el análogo sintético de la vasopresina, la cual estimula la liberación de factor de Von Willebrand y factor VIII, el que es utilizado en el tratamiento de EVW.

Polimorfismo genético: Consiste en la variación normal en la secuencia del ADN la cual puede afectar la expresión de genes sin que necesariamente pueda causar enfermedad.

Fenotipo: Es la manifestación observable de una característica genética, como los síntomas clínicos en la enfermedad de Von Willebrand.

Genotipo: Consiste en la composición genética de un individuo con respecto a un gen específico, incluyendo mutaciones o variantes que puedan afectar el factor de Von Willebrand.

Análisis de secuenciación genética: Consistente en la técnica que permite identificar las mutaciones específicas en el ADN, empleada especialmente en el diagnóstico molecular de la enfermedad de Von Willebrand.

Diagnóstico molecular: Se refiere al método basado en el análisis del ADN con el fin de detectar mutaciones o posibles alteraciones genéticas que causan enfermedades como la enfermedad de Von Willebrand.



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

**ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y GENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD VON
WILLEBRAND Y SU RELACIÓN CON LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL**

2. RESUMEN

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) consiste en un trastorno hemorrágico hereditario que, se caracteriza por alteraciones en el factor de Von Willebrand (VWF), una glicoproteína esencial en la hemostasia. Este estudio se ha enfocado en analizar la relación entre los aspectos bioquímicos y genéticos de la EVW, cuyo objetivo es comprender su impacto en las mujeres que cursan edad fértil a través de una revisión bibliográfica extensa. Se explora la influencia de las variantes genéticas y la posible aplicabilidad clínica de estos hallazgos en complicaciones que cursan las mujeres en edad fértil. Se espera que este trabajo aporte información significativa en este campo innovador, ya que analiza implicaciones importantes para el área de la salud.

Palabras clave: Se pueden resaltar las siguientes, Enfermedad de Von Willebrand (EVW), factor de Von Willebrand, trastorno hemorrágico, hemostasia, variantes genéticas, mecanismos moleculares, mujer en edad fértil.

ABSTRACT

The Von Willebrand disease (VWD) is a hereditary bleeding disorder characterized by alterations in Von Willebrand factor (VWF), a glycoprotein essential for hemostasis. This study focuses on analyzing the relationship between the biochemical and genetic aspects of VWD with the goal of understanding its impact on women of childbearing age through an extensive literature review. The influence of genetic variants and the clinical applicability of these findings in complications that occur in women of childbearing age are explored. This work is expected to contribute significant information in this innovative field as it has important implications for the healthcare sector.

Keywords: Von Willebrand disease (VWD), Von Willebrand factor, bleeding disorder, hemostasis, genetic variants, molecular mechanisms, Woman of reproductive age.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar la relación entre los aspectos bioquímicos y genéticos en la progresión de la enfermedad de Von Willebrand y su impacto en mujeres en edad fértil.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudiar la base bioquímica de la enfermedad de Von Willebrand, incluyendo la estructura y función de la proteína Von Willebrand y su papel en la coagulación sanguínea.
- Investigar las variantes genéticas asociadas con la enfermedad de Von Willebrand y analizar cómo estas influyen en la expresión fenotípica y en la salud reproductiva de las mujeres en edad fértil.
- Comprender de manera integral los factores bioquímicos, genéticos y clínicos que intervienen en la enfermedad de Von Willebrand teniendo en cuenta las herramientas diagnósticas disponibles.

4. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es un trastorno hemorrágico hereditario, el cual es el más frecuente en la población. Esta enfermedad se debe a cambios ya sea en la cantidad o por otro lado en la calidad del factor de Von Willebrand (VWF), una glicoproteína clave para la hemostasia. Esta condición provoca problemas en la adhesión de las plaquetas y en la estabilización del factor VIII, lo que causa sangrados de diferente gravedad. Comprender los mecanismos bioquímicos y genéticos de la EVW ha permitido relacionar las mutaciones en el gen VWF con la severidad de los síntomas clínicos.

En mujeres en edad fértil, esta enfermedad es especialmente importante por su impacto en la salud reproductiva. Los cambios hormonales durante el ciclo menstrual, el embarazo y el posparto, así como el uso de anticonceptivos orales, afectan los niveles del factor de Von Willebrand y el riesgo de hemorragias. Por esto, es necesario un enfoque multidisciplinario que tenga en cuenta tanto los factores genéticos como los bioquímicos para mejorar el diagnóstico, tratamiento y manejo clínico de esta población.

Esta monografía tiene como objetivo analizar la interacción de los aspectos genéticos y bioquímicos de la enfermedad de Von Willebrand y cómo esto afecta a las mujeres en edad fértil, por medio de una revisión bibliográfica. Así, se espera ofrecer una visión completa que permita entender mejor la enfermedad desde el punto de vista molecular, clínico y reproductivo, y que contribuya a desarrollar diagnósticos oportunos y tratamientos efectivos.

5. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

5.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Von Willebrand (EvW) presenta una prevalencia estimada entre el 0,6 % y el 1,3 % en la población general, lo que la convierte en el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente. Sin embargo, se ha documentado un importante subdiagnóstico, especialmente en países de ingresos medios y bajos, donde la prevalencia registrada puede descender hasta 1,1 por millón de habitantes, frente a 60,3 por millón en naciones con mayores recursos. En el caso de las mujeres, aunque la predisposición genética es similar entre ambos sexos, las manifestaciones clínicas se presentan con mayor frecuencia debido a factores gineco-obstétricos como la menstruación y el parto. Estudios en mujeres con hemorragia menstrual abundante reportan prevalencias de EvW entre 5 % y 24 %, con una media aproximada del 13 %, lo que evidencia su impacto particular en la población femenina en edad fértil. Además, análisis genómicos recientes sugieren que la frecuencia de variantes patogénicas del gen *VWF* podría alcanzar hasta 7,4 % de la población, lo que indica que un número considerable de casos permanece sin diagnóstico clínico, subrayando la necesidad de fortalecer las estrategias de detección y diagnóstico en este grupo. (1)

6. JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad de Von Willebrand (EvW) constituye un desafío clínico significativo por su naturaleza genética y bioquímica; involucra defectos cuantitativos o cualitativos del Factor Von Willebrand (VWF), lo cual altera tanto la adhesión plaquetaria como la protección del factor VIII, comprometiendo la hemostasia primaria y secundaria. En la población general, se estima que afecta entre 0,6 % y 1,3 % de las personas en el mundo. (1) En mujeres en edad fértil, este trastorno adquiere particular relevancia: entre aquellas que presentan sangrado menstrual abundante (“menorragia”), la prevalencia de EvW oscila entre el 5% y 24%, con estimaciones centrales alrededor del 13%. (2) Asimismo, se ha documentado que entre un 74% y 92% de mujeres diagnosticadas con EvW presentan sangrado menstrual excesivo. (3) Durante el embarazo y el parto, los cambios hormonales y hemostáticos modulan los niveles de VWF, pero en mujeres con EvW estos incrementos no alcanzan el mismo grado que en mujeres sin el trastorno, lo cual conlleva un riesgo aumentado de hemorragia posparto. (4) En este contexto, las variantes genéticas que alteran la estructura o función del VWF pueden condicionar la severidad clínica y la manifestación de sangrados, razón por la que resulta esencial investigar su papel en mujeres en edad reproductiva. Finalmente, el uso de anticonceptivos hormonales muy relevante en esta población femenina puede tener efectos moduladores del sangrado, lo que refuerza la necesidad de un enfoque centrado en este grupo para optimizar la calidad de vida y prevenir complicaciones gineco-obstétricas.

7. MARCO TEÓRICO

7.1. ANTECEDENTES

En 1924, Erik Von Willebrand se encontró por primera vez con una niña de 5 años que tenía antecedentes familiares de hemorragias en la mucosa graves y recurrentes. La pequeña fue llevada a la clínica de Helsinki, donde tres de sus hermanas mayores ya habían fallecido a causa de sangrados similares. Los padres reportaron que varias mujeres y algunos familiares varones también sufrían de episodios hemorrágicos. A pesar de la gravedad de la situación familiar, la paciente presentaba un buen estado de salud y una nutrición adecuada. Durante la exploración, se observaron únicamente pequeños hematomas dispersos, además de una leve anemia. Sin embargo, lo más destacado fue el tiempo prolongado de sangrado, que duró aproximadamente 2 horas, y la prueba del torniquete arrojó un resultado altamente positivo (5).

En 2015 se publicó el algoritmo diagnóstico para la enfermedad de Von Willebrand (EVW) basado en una población mexicana. En esta publicación, las recomendaciones para el diagnóstico de la enfermedad se propusieron para aplicarse a nivel internacional y no solo para la población mexicana. La revisión destaca la disminución de los niveles de FVIII:C y establece las pautas para distinguir entre los subtipos 2M y 2N (6).

En 2019 se realizó un estudio titulado *“Variantes genéticas frecuentes del factor von Willebrand: su influencia en el laboratorio clínico”*. En este estudio se destacó que la variabilidad en los niveles plasmáticos de VWF es considerable y está influenciada principalmente por el grupo sanguíneo ABO. Los individuos con grupo sanguíneo O tienen un 25% menos de factor Von

Willebrand que los individuos con otros grupos sanguíneos. Además, otros factores que influyen incluyen variantes genéticas en los genes factor de Von Willebrand, ADAMTS13 y THBS1 (7).

En 2022 se realizó un estudio titulado *“increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia”*. En este estudio nos explican que el factor von Willebrand y la enzima ADAMTS 13 tienen una relación crucial en la hemostasia, el factor de Von Willebrand se une a las plaquetas y al colágeno vascular para formar un tapón plaquetario. ADAMTS13 regula el tamaño de los multímeros del factor de Von Willebrand al escindir específicamente el enlace Y1605-M1606 en su dominio A2, previniendo la formación de trombos excesivos. En condiciones como la trombocitemia esencial, un alto recuento de plaquetas incrementa la escisión del factor de Von Willebrand por ADAMTS13, disminuyendo los multímeros de alto peso molecular del factor de Von Willebrand y contribuyendo al síndrome de Von Willebrand adquirido, lo cual puede causar hemorragias (8).

7.2. GENERALIDADES DEL VON WILLEBRAND

7.2.1. ESTRUCTURA DEL VON WILLEBRAND

El factor de Von Willebrand es una glicoproteína de alto peso molecular y altamente específica necesaria en la hemostasia humana. Este complejo proteico, producido principalmente por las células endoteliales y los megacariocitos, es un complejo multimérico de unidades múltiples y de alto peso molecular. Los detalles estructurales y funcionales y el ensamblaje de estas subunidades son básicos para las funciones biológicas del factor de Von Willebrand (VWF) (3).

Cada subunidad del factor de Von Willebrand comprende una de una cadena polipeptídica de 2813 aminoácidos donde los dominios funcionales están definidos y organizados

secuencialmente. Las principales son A1, A2, A3, D y C. Estas regiones median interacciones importantes con otros componentes del sistema hemostático, incluyendo plaquetas, colágeno y el factor VIII. Además, el alto contenido de residuos de cisteína proporciona suficientes sitios donde se puedan realizar la formación de enlaces disulfuro, necesarios para la estabilidad estructural y la formación de multímeros funcionales (3).

Los dominios D están localizados en los extremos N-terminal y C-terminal de la subunidad. Su principal función radica en la oligomerización del factor de Von Willebrand para formar multímeros. Estos dominios contienen sitios específicos que participan en la formación de enlaces disulfuro inter subunidad, lo que facilita la polimerización eficiente. Además, las interacciones de este dominio con el factor VIII estabilizan a este último en la circulación y aumentan su vida media plasmática (9).

El dominio A1 es clave en la interacción del factor de Von Willebrand con las plaquetas. Contiene el sitio de unión para el receptor plaquetario GPIIb/IIIa, lo que permite la adhesión inicial de las plaquetas al endotelio dañado. Esta interacción es sensible a cambios en la conformación del factor de Von Willebrand, los cuales son inducidos por fuerzas de cizalladura en el flujo sanguíneo. Este mecanismo garantiza que el factor de Von Willebrand sea activado específicamente en sitios de daño vascular (10).

El dominio A2 contiene el sitio de clivaje para la proteasa ADAMTS13. Este proceso de escisión es esencial para regular el tamaño de los multímeros de factor Von Willebrand y prevenir la formación de trombos excesivos. En condiciones normales, el A2 permanece protegido, pero bajo fuerzas de cizalladura elevadas, el dominio se desenrolla, exponiendo el sitio de clivaje (41).

El dominio A3 es responsable de la unión del factor Von Willebrand al colágeno presente en la matriz extracelular. Esta interacción asegura la adhesión del factor von Willebrand al sitio de la lesión vascular, promoviendo el reclutamiento plaquetario subsecuente. Se ha identificado que A3 muestra una afinidad preferencial por los tipos de colágeno I y III (12).

Los dominios C del factor de Von Willebrand tienen un papel importante en la interacción con las membranas celulares y en la oligomerización del factor Von Willebrand. También contribuyen a la estabilidad estructural de los multímeros al mediar interacciones intracatenarias. Adicionalmente, los dominios C participan en la regulación de la función del factor Von Willebrand bajo distintas condiciones hemodinámicas (13).

7.2.2. SÍNTESIS, PROCESAMIENTO Y MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DEL VWF

Durante este procesamiento, el propéptido VWFpp guía el ensamblaje y posterior transporte de la proteína hacia los cuerpos de Weibel-Palade en células endoteliales y los gránulos alfa plaquetarios en megacariocitos. En el lumen del Golgi, el proVWF sufre una escisión proteolítica mediada por furina, que separa el VWF maduro del propéptido, aunque ambos permanecen asociados hasta la secreción (15).

Además, el VWF experimenta diversas modificaciones postraduccionales (PTMs), incluyendo glicosilación N- y O-ligosacárida, sulfatación de tirosinas, y formación de puentes disulfuro, las cuales son esenciales para su estabilidad, multimerización y unión al factor VIII. Alteraciones en cualquiera de estas etapas, desde el plegamiento inicial hasta la secreción, pueden generar fenotipos clínicos de la enfermedad de von Willebrand tipo 1 o 2, dependiendo de si el defecto afecta la cantidad o la función de la proteína (16).

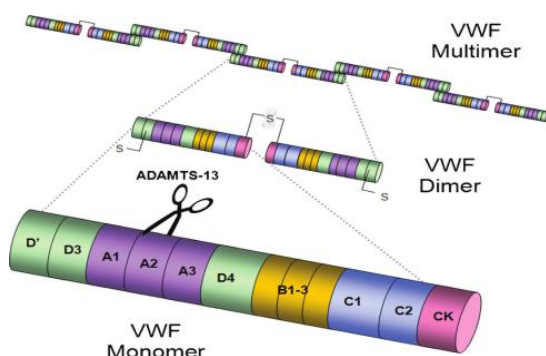


Figura 1. Kent Chapman. Estructura del dominio del factor de von Willebrand (FVW)[Internet]. [Imagen Estructural]. Semin Thromb Hemost: Kent Chapman; 2012 tomado de: https://www.researchgate.net/publication/221814813_Thrombotic_Microangiopathies_Thrombotic_Thrombocytopenic_Purpura_and_ADAMTS-13

En la figura 1 se muestra la estructura del factor von Willebrand en tres niveles, monómero, dímero y multímero, en la parte inferior está compuesto por varios dominios funcionales (D', D3, A1, A2, A3, D4, B1-3, C1, C2 y CK), Los monómeros se unen utilizando puentes disulfuro y forman los dímeros, representado en la parte media de la imagen. Posteriormente, varios dímeros se van agrupando y así van formando los multímeros de alto peso molecular.

7.2.2.1. MECANISMOS BIOFÍSICOS DE ACTIVACIÓN DEL FVW

El factor de von Willebrand circula en el plasma en una conformación globular compacta, en la cual sus dominios A1 y A2 permanecen parcialmente ocultos, evitando la adhesión plaquetaria espontánea. Sin embargo, bajo condiciones de alta fuerza de cizalladura como las que se producen en vasos pequeños o en sitios de lesión endotelial, el VWF se desenrolla mecánicamente, exponiendo el dominio A1 y permitiendo su interacción con la glicoproteína Ib α

(GPIIb α) en las plaquetas (17). Este cambio conformacional es reversible y regulado, asegurando que la adhesión plaquetaria solo ocurra donde es necesaria.

El dominio A2, al desenrollarse, también expone el sitio de corte para la metaloproteasa ADAMTS13, lo que limita el tamaño de los multímeros y evita una agregación excesiva. Mutaciones que alteran la estabilidad mecánica del dominio A2 pueden aumentar o reducir su susceptibilidad al clivaje, generando los fenotipos hemorrágicos o trombóticos observados en los distintos subtipos de la enfermedad (17).

7.2.3. RELACIÓN DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND CON EL FACTOR VIII

El factor de von Willebrand (FvW) desempeña una función central en la hemostasia, actuando no sólo como mediador de la adhesión plaquetaria sino también como proteína transportadora y estabilizadora del factor VIII (FVIII). En circulación, aproximadamente el 95 % del FVIII se encuentra unido al FvW, formando un complejo no covalente que protege al FVIII de la degradación proteolítica y prolonga su vida media de pocos minutos a varias horas (18).

Esta interacción ocurre principalmente a través del dominio D3 del FvW, que se une al dominio C1 (y secundariamente al C2) del FVIII. Específicamente, el estudio “Mapping the interaction between factor VIII and von Willebrand factor” muestra que el dominio C1 del FVIII es el sitio mayoritario de unión al D3 del FvW y el C2 juega un papel accesorio (19). Durante la activación de la coagulación, el FVIII es liberado de este complejo para convertirse en FVIIIa, actuando como cofactor del factor IXa en el complejo tenasa y contribuyendo a la generación de trombina y la formación del coágulo (20).

La deficiencia cuantitativa o cualitativa del FvW no solo compromete la adhesión plaquetaria, sino que reduce la concentración plasmática y la actividad del FVIII, lo que explica por qué los

pacientes con Enfermedad de von Willebrand (EvW), especialmente en los tipos 2N y 3, presentan niveles bajos de FVIII:C y manifestaciones hemorrágicas parecidas a la Hemofilia A leve o moderada (20).

Por tanto, la relación entre ambos factores es de interdependencia funcional, el FvW asegura la estabilidad del FVIII, mientras que la correcta interacción entre ambos es indispensable para mantener una hemostasia eficaz.

7.2.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD VON WILLEBRAND

La enfermedad de Von Willebrand es un trastorno hemorrágico, hereditario el cual es el más frecuente en humanos, ocupando su distribución a nivel global. En la publicación realizada por la cuenta de Alto Costo (CAC). Su prevalencia varía según los criterios diagnósticos utilizados, y en estudios prospectivos se ha reportado que hasta el 1% de la población mundial presenta signos clínicos y de laboratorio compatibles con la enfermedad. Se estima que la enfermedad de Von Willebrand con manifestaciones hemorrágicas ocurre en aproximadamente 1 por cada 1,000 personas (21). En el Fondo Colombiano de Enfermedades de alto costo, se recopiló la información de la población prevalente con hemofilias y otras coagulopatías, con un periodo comprendido desde el 1° de febrero de 2023 hasta el 31 de enero de 2024 donde se informaron 6.948 casos prevalentes de coagulopatías, lo cual representa un incremento del 17.90% con respecto a al 2023. El 39.91% de las personas contaban con Enfermedad de von Willebrand. el 51,03% de los casos eran tipo 1, el 31,05% de los casos de enfermedad von Willebrand contaban con antecedentes familiares, por otro lado la prevalencia cruda de esta enfermedad fue de 5,31 casos por cada 100.000 habitantes (22).

La enfermedad de Von Willebrand se clasifica en 3 subtipos, el tipo 1 es la forma más común de la enfermedad, representando alrededor del 70-80% de los casos diagnosticados (21). Por otro lado, el tipo 2 representa el 15-20% de los casos con una incidencia variable pero en conjunto representa menos del 1% de la población general, su mortalidad es baja pero el subtipo 2B puede asociarse con mayor riesgo a trombosis (23, 24). y por último el tipo 3 siendo esta última la forma más severa, representa menos del 5% de los casos (5,10). Se estima que tiene una incidencia de 1 en 1.000.000 personas, aunque rara, la mortalidad puede ser significativa si no se trata adecuadamente especialmente en casos de hemorragias intracraneales o gastrointestinales (25).

7.2.5. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad de Von Willebrand se clasifica en tres tipos principales, de acuerdo con la cantidad y funcionalidad del factor de Von Willebrand. Estas categorías permiten identificar la gravedad de la enfermedad, diferenciando sus presentaciones clínicas y facilitando la elección del tratamiento más adecuado según el caso.

7.2.5.1. TIPO 1

La enfermedad de Von Willebrand es el tipo más común, caracterizado por una reducción parcial en la cantidad de factor de Von Willebrand en la sangre, aunque la proteína sigue manteniendo su estructura y función normal. También puede observarse una ligera disminución en los niveles del factor VIII, aunque esto no siempre afecta de manera significativa la coagulación, presenta un patrón de herencia autosómico dominante, esta variante presenta mutaciones que resultan en

alteraciones en la homeostasis del factor Von Willebrand que no están relacionadas con la degradación de los multímeros. (5).

7.2.5.2. TIPO 2

Esta variante de la enfermedad se debe a alteraciones en la funcionalidad del factor de Von Willebrand, lo que impide que cumpla adecuadamente su papel en la coagulación. Este tipo se subdivide en cuatro variantes según el defecto específico en la proteína. En el subtipo 2A, hay una disminución de los multímeros de alto peso molecular del factor de Von Willebrand, lo que reduce su capacidad de adhesión a las plaquetas y al endotelio. En el subtipo 2B, el factor de Von Willebrand presenta una afinidad anormalmente alta por el receptor plaquetario GPIb, provocando una disminución en el número de plaquetas circulantes (trombocitopenia). Por otro lado, el subtipo 2M presenta una alteración en la función del factor de Von Willebrand que afecta su capacidad para unirse a las plaquetas o al colágeno, sin una reducción significativa en los multímeros grandes. Finalmente, el subtipo 2N se caracteriza por una deficiencia en la unión del factor de Von Willebrand con el factor VIII, provocando niveles anormalmente bajos de este factor y dando lugar a un cuadro clínico similar al de la hemofilia A (10).

7.2.5.3. TIPO 3

Es la forma más grave de la enfermedad, los niveles de factor de Von Willebrand en sangre son prácticamente indetectables debido a la nula producción del factor Von Willebrand, lo que genera una deficiencia grave del factor VIII y un riesgo muy elevado de hemorragias espontáneas tanto externas como internas (10).

7.2.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

Los síntomas de la enfermedad de Von Willebrand varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del tipo específico que presente cada paciente. En términos generales, las manifestaciones clínicas incluyen hemorragias en piel y mucosas, menstruaciones abundantes y sangrado prolongado posterior a procedimientos médicos. Sin embargo, las características específicas de los síntomas dependen de la clasificación de la enfermedad (26).

Las personas con enfermedad de Von Willebrand tipo 1 los síntomas suelen ser leves, incluyendo episodios recurrentes de epistaxis (sangrado nasal frecuente), facilidad para desarrollar hematomas y sangrado menstrual abundante en mujeres. También pueden presentar sangrado prolongado después de realizarse tratamientos dentales o cirugías menores, aunque en algunos casos los síntomas pueden pasar desapercibidos hasta que enfrentan una situación que pone a prueba su sistema de coagulación (26).

Las manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 2 dependen del subtipo específico de la enfermedad. En casos de enfermedad de Von Willebrand tipo 2A, se producen sangrados frecuentes de las mucosas y sangrado prolongado después de procedimientos quirúrgicos debido a la ausencia de multímeros de alto peso molecular del factor Von Willebrand. Los episodios de sangrado espontáneo y un mayor riesgo de trombocitopenia contribuyen a una tendencia al sangrado agravada en pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 2B. Los pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 2M experimentan síntomas similares a los del tipo 1, pero con un mayor riesgo de sangrado debido a la disfunción

del factor de Von Willebrand en la adhesión plaquetaria. En el caso de la enfermedad de Von Willebrand tipo 2N, las manifestaciones pueden confundirse con las de la hemofilia A, debido a la reducción en los niveles de factor VIII, lo que lleva a la formación de hematomas profundos y hemorragias articulares (hemartrosis) (27).

La enfermedad de Von Willebrand tipo 3 se asocia con síntomas severos que comienzan en la infancia. Estos pacientes pueden presentar sangrados espontáneos significativos, incluyendo hemorragia articular similar al de la hemofilia, episodios de sangrado gastrointestinal y sangrado prolongado después de traumas menores. La deficiencia extrema de factor VIII en estos casos puede aumentar significativamente el riesgo de hemorragias internas, complicando el tratamiento y requerir un manejo especializado y frecuente en los pacientes (26).

7.2.7. ASPECTOS GENÉTICOS Y PATRONES DE HERENCIA DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad de Von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario con origen genético con mutaciones en el gen del factor de Von Willebrand, ubicado en el cromosoma 12p13.3. Este gen produce el factor de Von Willebrand, glicoproteína clave en la coagulación sanguínea. Las alteraciones en este gen pueden afectar todos los aspectos de la cantidad, estructura y función asociada con el factor de Von Willebrand, lo que impacta en la gravedad y el tipo específico (28).

Las mutaciones en el gen factor de Von Willebrand conducen a una producción reducida de la proteína, procesamiento dañado o pérdida de la capacidad de adhesión, lo que da lugar a los distintos fenotipos de la enfermedad de Von Willebrand. La enfermedad presenta una

heterogeneidad genética significativa, con más de 300 variantes genéticas identificadas que pueden afectar la función de la proteína (28).

Desde el punto de vista genético, esta enfermedad también presenta una variedad de patrones de herencia, lo que resulta en diferentes categorías de la misma. Generalmente, las formas leves y moderadas de la enfermedad, como el tipo 1 y la mayoría de los subtipos del tipo 2, siguen un modo de herencia autosómico dominante. Eso significa que una persona afectada tiene un 50% de probabilidad de pasar el gen mutado a su descendencia. En tales situaciones, una sola copia alterada del gen factor de Von Willebrand es suficiente para que la enfermedad presente manifestaciones, aunque la expresividad y frecuencia varían un poco, lo que significa que varios portadores pueden mostrar síntomas leves o ser asintomáticos (28).

Por otro lado, la enfermedad de Von Willebrand tipo 3 y ciertos subtipos del tipo 2, por ejemplo, el 2N, ocurren como un patrón de herencia autosómica recesiva. Esto debido a que, el individuo debe heredar dos copias mutadas del gen factor de Von Willebrand, una de cada progenitor, para desarrollar la enfermedad. Los portadores heterocigotos pueden mostrar síntomas leves o ser asintomáticos, mientras que los individuos homocigotos o heterocigotos compuestos tienen síntomas severos. Este tipo de herencia es menos frecuente, pero está implicado en los tipos más complicados de la enfermedad, observándose con una ausencia casi completa de factor de Von Willebrand y una gran reducción del factor VIII en la sangre. (28).

Los estudios genéticos de la enfermedad de Von Willebrand han facilitado la visión del vínculo genotipo-fenotipo, lo que aclara la comprensión de variantes específicas asociadas a cada subtipo de la enfermedad. Las pruebas de secuenciación del gen VWF han demostrado ser herramientas

útiles en el diagnóstico diferencial, especialmente en los casos en los que la evaluación bioquímica no proporciona resultados concluyentes (28).

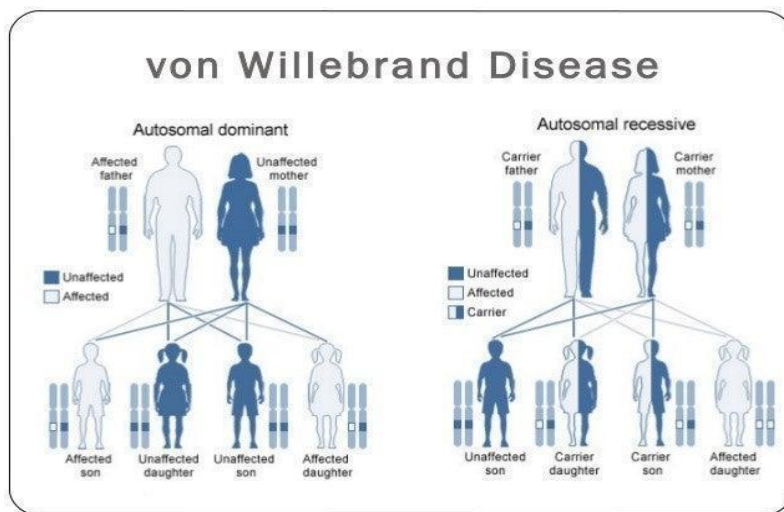


Figura 2. Disposición genética enfermedad von Willebrand [Internet]. [Mapa genético]. Universidad de Carolina del Este. Tomado de Tomado de: <https://ecuphysicians.ecu.edu/hemophilia-treatment-center/von-willebrand-disease/>

En la figura dos observamos los patrones de herencia correspondientes a la enfermedad de Von Willebrand, siendo autosómico dominante y autosómico recesivo. Ambos patrones pueden transmitirse independientemente del sexo.

Se ha evidenciado en numerosos estudios que se ha identificado que el exón 28 del gen VWF actúa como un verdadero “punto caliente” para mutaciones de tipo cualitativo en la Enfermedad de Von Willebrand (EvW). Por ejemplo, se han detectado variantes como p. R1306W, p. R1341Q y p. V1316M en este exón que afectan el dominio A1 del VWF y provocan el subtipo 2B, caracterizado por una afinidad aumentada del VWF por el receptor plaquetario GPIIb/IIIa y

riesgo de trombocitopenia (debido a la eliminación de plaquetas unidas al VWF mutado) y sangrado aumentado bajo estrés hemodinámico. Otra línea de evidencia señala que la mutación de tipo *nonsense* como p. R1659X en el exón 28 conduce a un alelo nulo por degradación del ARNm con ausencia de producción de VWF madura y se asocia a la forma más grave, la EvW tipo 3, con niveles prácticamente indetectables de VWF y de factor VIII. (29).

7.2.8. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LA ENFERMEDAD VON WILLEBRAND

El diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand (VWD) se realiza utilizando un algoritmo que sintetiza la evaluación clínica con estudios de laboratorio y pruebas genéticas para determinar la etiología precisa. La evaluación del sangrado se inicia mediante un método estandarizado (Herramienta de Evaluación de Sangrado) que determina la necesidad de pruebas adicionales (incluyendo un hemograma completo, tiempos de coagulación, la medición del antígeno y actividad del factor von Willebrand, y la evaluación del factor VIII. La clasificación del paciente basado en los niveles de VWF se determina por los resultados y aclarar si un individuo carece, se sospecha o tiene la enfermedad. Luego se examina la relación entre la actividad y la cantidad de VWF para diferenciar entre defectos cuantitativos (tipos 1 y 3) y defectos cualitativos (tipos 2A, 2B, 2M o 2N). También se utilizan pruebas específicas como la respuesta a la desmopresina (DDAVP) o el análisis de multímeros y pruebas genéticas. Al adoptar esta visión secuencial, se permite obtener características diagnósticas muy precisas que ayudarán a determinar el tipo individual de VWD y luego recomendar el tratamiento adecuado.

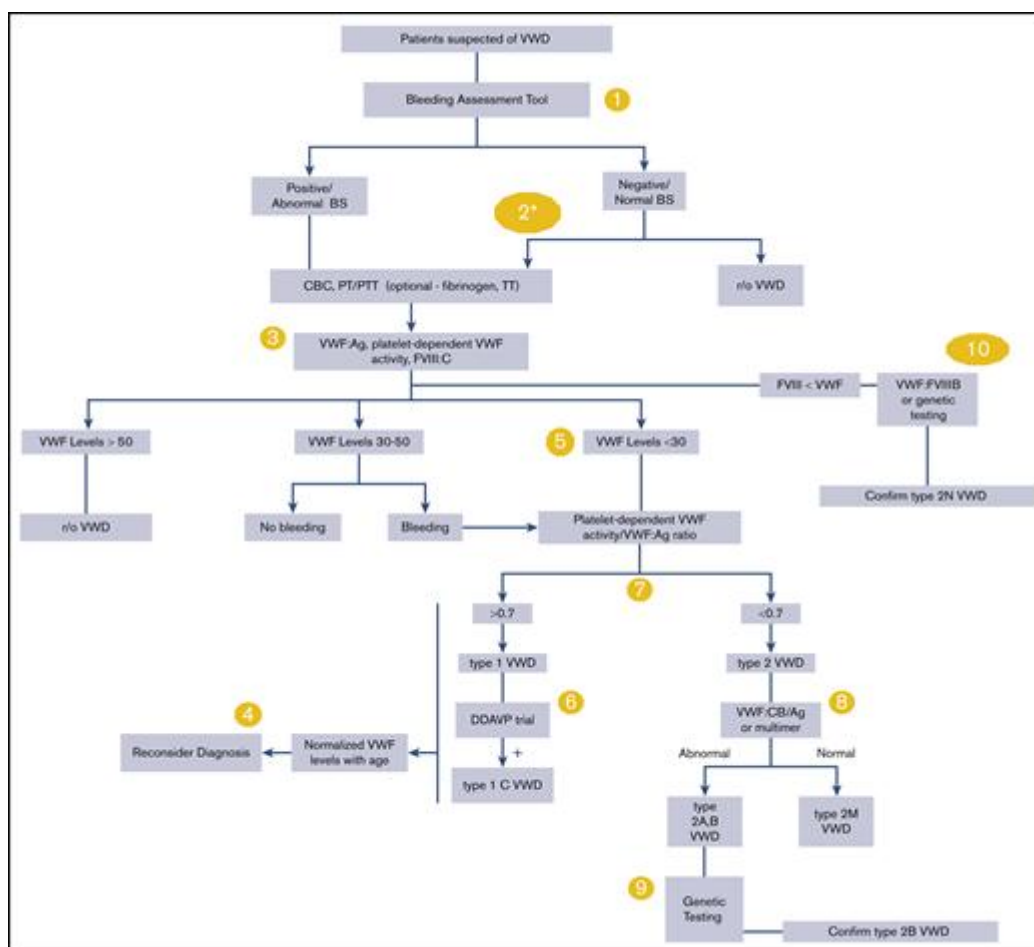


Figura 3. Algoritmo general para el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand (EVW) [Internet].

[Algoritmo].

Blood

Advances:

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/1/280/474888/ASH-ISTH-NHF-WFH-2021-guidelines-on-the-diagnosis>

7.2.8.1. PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EVALUAR EL VWF

Entre estas pruebas está la medición de los Niveles de VWF en el plasma sanguíneo, se aplica un ensayo inmunológico utilizando un ensayo de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

Esta prueba mide la concentración de la proteína y es esencial en cualquier diagnóstico inicial de la enfermedad. Se observan niveles bajos de factor Von Willebran en pacientes con EVW tipo 1 presentan niveles reducidos, mientras que en la EVW tipo 3 se observa una ausencia casi total de VWF en la sangre (30).

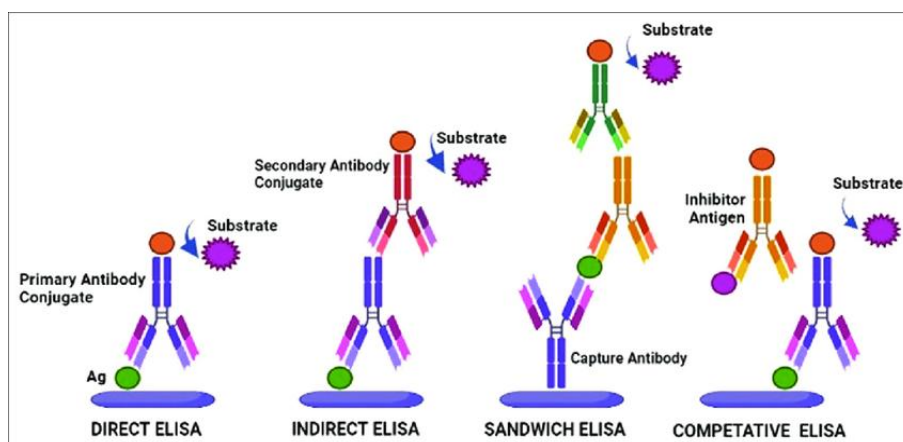


Figura 3. *Global Journal of Medical pharmaceutical, and Biomedical Update. ELISA types and its principle, Elisa: enzyme linked immunosorbent assay [Internet]. [Imagen]. Pakistan: 2023.*

Tomado de: https://www.researchgate.net/publication/368357857_Enzyme-Linked_Immunosorbent_Assay_versus_Chemiluminescent_Immunoassay_A_General_Overview

Otra de las pruebas utilizadas es la evaluación de la Actividad del VWF (Ensayo con Ristocetina). Este ensayo mide la capacidad del VWF para interactuar con la glicoproteína Ib (GPIb) presente en la superficie de las plaquetas. Es clave para diferenciar entre los distintos tipos de EVW, ya que en los subtipos 2A y 2B la actividad funcional del VWF está disminuida en relación con su cantidad total (30).

También se utiliza la electroforesis de Multímeros del VWF, mediante esta técnica se analizan las diferentes estructuras del VWF en la sangre. La presencia de multímeros de distinto tamaño permite identificar el subtipo específico de la enfermedad. En la EVW tipo 2A hay una disminución de los multímeros de alto peso molecular, mientras que en la EVW tipo 2B se observa una reducción selectiva de estos (30).

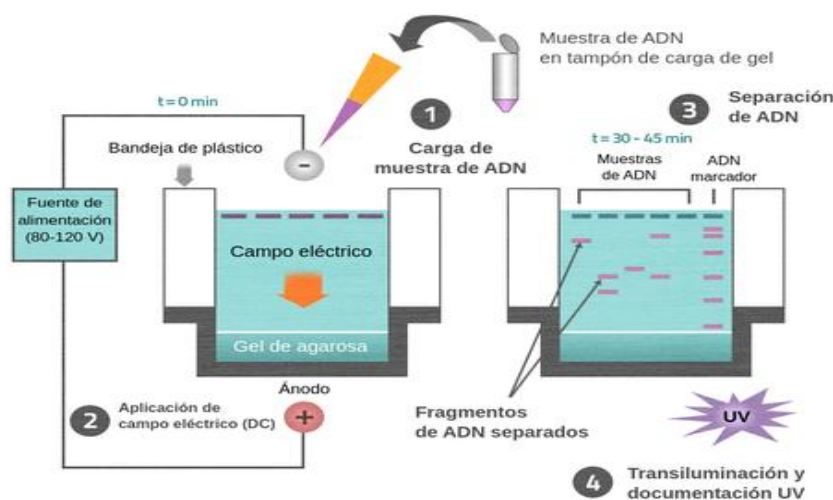


Figura 4 Labster.Procedimiento de electroforesis en gel [Imagen] Tomado de: <https://theory.labster.com/es/gel-electrophoresis-experiment>

Una de las más utilizadas es la de tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa) Esta prueba evalúa la funcionalidad del factor VIII en la coagulación. Dado que el VWF protege al factor VIII de su degradación, su deficiencia puede provocar niveles reducidos de este último. En la EVW tipo 2N y en el tipo 3, el TTPa suele encontrarse prolongado debido a la insuficiente cantidad de factor VIII en la circulación (30).

7.2.8.2. PRUEBAS GENÉTICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA EVW

El análisis molecular tiene un papel crucial en la confirmación del diagnóstico, especialmente en casos donde las pruebas convencionales no ofrecen resultados concluyentes. Entre las técnicas más empleadas destacan la secuenciación del Gen factor de Von Willebrand. Esta prueba analiza el gen del factor de Von Willebrand en su totalidad, permitiendo la identificación de mutaciones responsables de la enfermedad. Es esencialmente útil para determinar el subtipo específico de la enfermedad de Von Willebrand e identificar entre variantes patogénicas y polimorfismos benignos. También se utiliza la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y Análisis de Polimorfismos. La PCR permite amplificar regiones específicas del ADN para detectar alteraciones en el gen del factor de Von Willebrand. Su uso es clave en estudios familiares y en la identificación de variantes genéticas hereditarias. Finalmente, como pruebas moleculares se encuentran los Estudios de Ligamiento y Análisis de Haplotipos. En casos de enfermedad de Von Willebrand severa, como el tipo 3, estos estudios son esenciales para evaluar la transmisión de la enfermedad dentro de una familia y predecir el riesgo de herencia en futuros descendientes (31).

En años recientes, los avances en biología molecular han revolucionado el diagnóstico genético de la enfermedad de Von Willebrand (EVW), superando las restricciones de métodos tradicionales como la PCR convencional. Una de las herramientas más destacadas es la secuenciación de nueva generación (NGS, *Next Generation Sequencing*), que permite analizar simultáneamente todos los exones del gen *VWF*, junto con otros genes implicados en la coagulación como *F8* y *ADAMTS13*. Esta tecnología permite la identificación de mutaciones

puntuales, pequeñas inserciones, deleciones y variantes complejas con una alta sensibilidad, lo que resulta especialmente útil en los subtipos 2 y 3 de la enfermedad, donde los diagnósticos moleculares tienden a ser más complicados (21).

De forma adicional, el diagnóstico molecular se utiliza en herramientas bioinformáticas para dar a entender el significado clínico de las variantes detectadas. Programas como PolyPhen-2, SIFT y MutationTaster permiten predecir si una mutación afecta la estructura o función del VWF, contribuyendo a clasificar variantes de significado incierto. Estas herramientas permiten establecer una conexión entre los descubrimientos genéticos y los síntomas clínicos, mejorando la exactitud del diagnóstico y guiando las decisiones de tratamiento (21).

7.3. ENFERMEDAD VON WILLEBRAND EN LA SALUD REPRODUCTIVA:

Alrededor del 5 al 10% de las mujeres con la enfermedad de Von Willebrand presentan menorragias más intensas por los desafíos hemostáticos que representan en eventos fisiológicos, incluyendo el embarazo y el parto. Un síntoma frecuente en mujeres con enfermedad de Von Willebrand es la menorragia, que se traduce en un sangrado menstrual abundante, capaz de generar anemia por déficit de hierro, cansancio persistente y un notable impacto en la calidad de vida.

Esta condición también puede interferir con el rendimiento académico, laboral y las relaciones personales, lo que evidencia la estrecha conexión entre los trastornos hemorrágicos y la salud reproductiva femenina (32).

Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas en esta población, los anticonceptivos hormonales desempeñan un rol esencial en la atención integral de la salud reproductiva de

mujeres con enfermedad de Von Willebrand. Más allá de su función anticonceptiva, ofrecen una estrategia eficaz para controlar los síntomas hemorrágicos, prevenir complicaciones ginecológicas y mejorar la calidad de vida. No obstante, su elección y administración deben personalizarse, considerando tanto el perfil de sangrado como el riesgo trombótico de cada paciente (32).

En este contexto, los anticonceptivos hormonales adquieren un papel terapéutico relevante. Su uso en mujeres con enfermedad de Von Willebrand no solo tiene el propósito de prevenir embarazos no deseados, sino que también se enfoca en el manejo del sangrado menstrual anormal. Los anticonceptivos orales combinados (compuestos por estrógeno y progestágeno) ayudan a reducir el volumen del flujo menstrual al disminuir el grosor del endometrio y, en algunos casos, aumentan las concentraciones plasmáticas del factor Von Willebrand y del factor VIII, mejorando así la coagulación. Asimismo, la administración continua de estos anticonceptivos permite controlar mejor el ritmo del ciclo menstrual y disminuir los síntomas asociados, como la dismenorrea (28).

Otra opción eficaz es el sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (SIU-LNG), conocido comercialmente como Mirena. Este dispositivo ha demostrado ser altamente efectivo en la reducción del sangrado menstrual y es, además, un método anticonceptivo reversible de larga duración. Sin embargo, su uso en mujeres con trastornos hemorrágicos requiere precaución durante la inserción debido al riesgo de sangrado, por lo que puede ser necesario aplicar medidas hemostáticas profilácticas (28).

Por otro lado, los anticonceptivos orales combinados están asociados con un aumento en el riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, especialmente en mujeres con

factores de riesgo trombótico. Por esta razón, en pacientes con antecedentes o factores de riesgo trombótico, se recomienda evitar el uso de estos (31).

Para estas pacientes, la Sociedad Americana de Ginecología recomienda el uso de métodos anticonceptivos que contienen sólo progestágeno, en mujeres con antecedentes de trombosis o riesgo elevado estas alternativas incluyen anticonceptivos, como las inyecciones de acetato de medroxiprogesterona, los implantes subdérmicos, por ejemplo, el Implanon o Nexplanon. La Organización Mundial de la Salud (OMS) también respalda el uso de estos métodos en pacientes con contraindicaciones a los estrógenos (31).

Por otro lado, durante el embarazo, se producen cambios fisiológicos en el sistema de coagulación que generan un estado protrombótico, con un aumento progresivo de los niveles del factor de Von Willebrand y del factor VIII a partir del segundo trimestre, alcanzando su pico al final de la gestación. Este incremento natural ayuda a muchas pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 1 o 2 a no presentar manifestaciones hemorrágicas durante el embarazo. Sin embargo, tras el parto, ocurre un descenso hormonal brusco, especialmente de estrógenos, lo que conlleva una caída rápida en los niveles de factor de Von Willebrand y factor VIII, aumentando el riesgo de hemorragias posparto, tanto precoces como tardías (30).

Dado el riesgo hemorrágico, el manejo de embarazadas con enfermedad de Von Willebrand requiere de un enfoque multidisciplinario que involucre a obstetras, hematólogos y anestelistas ya que es fundamental realizar una evaluación detallada durante el embarazo que incluya la tipificación del tipo de enfermedad de Von Willebrand y la medición seriada de los niveles de factor de Von Willebrand y factor VIII, especialmente en el último trimestre y antes del parto. Además, se debe efectuar una prueba de desmopresina para determinar la respuesta del

organismo al medicamento. La desmopresina (DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina que promueve la liberación endógena de factor de Von Willebrand y factor VIII, siendo efectiva en la mayoría de los casos, con excepción de la enfermedad tipo 2B, donde su uso puede inducir trombocitopenia (30).

Durante el parto, se debe planificar el manejo hemostático en base a los niveles de factor de Von Willebrand y factor VIII. Para un parto vaginal, se requieren niveles superiores a 50 UI/dL, mientras que, para una cesárea, se recomienda que los niveles de factor VIII estén por encima de 80 UI/dL y los de factor de Von Willebrand por sobre 50 UI/dL. Si los niveles no son adecuados o la paciente no responde a la desmopresina, se deben administrar concentrados específicos del factor de Von Willebrand y factor VIII o, en su defecto, crioprecipitados. Además, es recomendable el uso de antifibrinolíticos como el ácido tranexámico para reducir el riesgo de sangrado excesivo (30).

En cuanto al manejo anestésico, la anestesia regional no está contraindicada, siempre y cuando los niveles de los factores de coagulación sean adecuados y no exista trombocitopenia. Durante el trabajo de parto y el alumbramiento, se deben evitar procedimientos invasivos que puedan generar trauma al feto, como el monitoreo con electrodos en cuero cabelludo o el uso de fórceps y vacuum, especialmente si no se ha determinado si el feto es portador de una coagulopatía. En el caso del recién nacido, se debe evitar la administración intramuscular de medicamentos hasta descartar la presencia de la enfermedad. La vitamina K, por ejemplo, debe administrarse por vía oral en estos casos (30).

Durante el puerperio, el riesgo de sangrado persiste debido a la disminución de los niveles de los factores de coagulación. Por ello, se recomienda mantener el tratamiento con antifibrinolíticos

durante al menos 10 días después del parto y extender el seguimiento clínico de la paciente por un periodo de 3 a 4 semanas para detectar y manejar oportunamente posibles hemorragias tardías (30).

Por esta razón, el manejo del embarazo en mujeres con enfermedad de Von Willebrand debe ser multidisciplinario, incluyendo al obstetra y al hematólogo, para garantizar una atención individualizada que contemple la administración de tratamientos profilácticos como la desmopresina o los concentrados de factor en el momento del parto (28).

Se recalca la importancia de utilizar algoritmos de atención basados en principios como las “3 C”: Control del sangrado, Comunicación efectiva y Conocimiento de la etiología hemorrágica. Esto permite mejorar la respuesta clínica y reducir la morbilidad asociada. La implementación de listas de verificación, la documentación detallada de todas las intervenciones y la preparación para transfusiones o intervenciones quirúrgicas también forman parte del plan de atención integral (31).

7.4. ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS Y LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Los anticonceptivos orales combinados (ACO) formulados con estrógenos (comúnmente etinilestradiol) y progestágenos tienen una influencia directa sobre el sistema hemostático. Diversos estudios han demostrado que su uso induce una serie de cambios en los parámetros de coagulación, incrementan la producción de ciertos factores procoagulantes como el I, II, VII, VIII, IX y X, reducen los niveles de inhibidores naturales como la antitrombina III, la proteína C

y la proteína S, y aumentan la actividad fibrinolítica en menor medida. Estos efectos llevan a un estado de hipercoagulabilidad, especialmente durante los primeros meses de uso (30).

En mujeres que padecen enfermedad de Von Willebrand, este efecto protrombótico de los ACO puede resultar beneficiosos, ya que el componente estrogénico puede estimular la síntesis hepática del factor de Von Willebrand y del factor VIII, mejorando así el perfil hemostático y reduciendo episodios de sangrado excesivo, como las menorragias. De hecho, los anticonceptivos orales son frecuentemente considerados una opción terapéutica en estos casos, particularmente cuando los síntomas son leves o moderados (30).

No obstante, este beneficio debe evaluarse cuidadosamente frente a los riesgos especialmente cuando se utilizan de forma prolongada en pacientes con factores predisponentes. Uno de los principales riesgos es el aumento de la incidencia de trombosis venosa profunda y eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular, sobre todo en mujeres con predisposición genética, obesidad, tabaquismo o hipertensión arterial (32).

Además, los efectos secundarios hormonales, como cefaleas, náuseas, aumento de peso, cambios en el estado de ánimo y sensibilidad mamaria, pueden comprometer la adherencia al tratamiento y afectar negativamente la calidad de vida de las pacientes. Aunque estos efectos suelen ser leves o transitorios, requieren seguimiento médico para su adecuada evaluación y control (31).

En cuanto a los dispositivos intrauterinos como el DIU-LNG, aunque se considera una opción segura, su inserción puede implicar riesgos en mujeres con trastornos hemorrágicos. Es posible que se requiera medidas profilácticas para evitar sangrados durante el procedimiento. En adolescentes o mujeres que no han tenido relaciones sexuales, la inserción del DIU puede

representar un reto adicional y, en algunos casos, se opta por anestesia general para garantizar un procedimiento seguro y sin complicaciones (32).

El uso de anticonceptivos hormonales, especialmente los combinados, si bien es una estrategia eficaz en el manejo del sangrado menstrual en pacientes con enfermedad de Von Willebrand, también debe ser evaluado con cautela cuando se prescribe a largo plazo. Existen preocupaciones legítimas sobre los efectos adversos que pueden surgir tras años de uso continuo. Entre ellos se ha documentado el riesgo de alteraciones hepáticas, hipertensión inducida por estrógenos y, en casos excepcionales, complicaciones cardiovasculares graves. Por ello, es imprescindible realizar evaluaciones médicas periódicas, incluyendo monitoreo de la presión arterial, estudios de coagulación y pruebas hepáticas, en mujeres que utilizan anticonceptivos por tiempos prolongados (32).

7.5. NIVELES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA A LO LARGO DEL CICLO MENSTRUAL Y SU RELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN VWF

Los esteroides sexuales femeninos, el estrógeno y la progesterona, afectan la biología endotelial y, por lo tanto, la producción y liberación del factor de von Willebrand. Este eje hormonal explica los incrementos continuos del factor de Von Willebrand y del factor VIII (FVIII) en el embarazo, así como las variaciones más sutiles que ocurren durante el ciclo menstrual. Estas variaciones determinan el riesgo de sangrado, como hemorragia posparto y menorragia, en mujeres que padecen la enfermedad de von Willebrand y requieren que se mida el factor de Von Willebrand y FVIII en momentos clave del ciclo reproductivo (32,33).

El estrógeno aumenta la producción del factor de Von Willebrand directamente en cultivos de endotelio humano, un efecto que se ha documentado desde investigaciones clásicas y que

respalda el aumento funcional que se ve en algunas mujeres bajo tratamiento con estrógenos. Más recientemente, se evidenció que el 17β -estradiol estimula la exocitosis endotelial (gránulos de Weibel–Palade), un proceso esencial para liberar rápidamente factor de Von Willebrand frente a estímulos, lo cual proporciona una base mecánica para aumentos agudos y dependientes de receptores (33)

En mujeres posmenopáusicas, un tratamiento de un mes con estrógenos equinos conjugados administrados por vía oral aumentó significativamente el antígeno de factor de Von Willebrand en plasma; no obstante, el 17β -estradiol transdérmico no tuvo el mismo impacto. Esto indica que la vía de administración y la primera pasada hepática afectan el fenotipo hemostático vinculado al factor de Von Willebrand (34).

En mujeres sanas, tanto el FVIII como el factor de Von Willebrand se elevan gradualmente durante la gestación, alcanzando su punto más alto en el tercer trimestre (200–250% por encima de los niveles basales), lo que muestra una adaptación pro hemostática normal del embarazo. Este aumento optimiza el transporte de FVIII y el sellado plaquetario, lo que disminuye el peligro de sangrado durante el parto en mujeres sin problemas de hemostasia (35).

En la enfermedad de Von Willebrand, los niveles de factor de Von Willebrand /FVIII también tienden a crecer durante el embarazo; sin embargo, el aumento es más moderado y muchas pacientes no llegan a valores que protejan. Después del parto, ambos bajan rápidamente, lo que incrementa la probabilidad de hemorragia postparto temprana y tardía. Investigaciones recientes indican las 'correctoras' (llegan al 100% o más en el tercer trimestre) y las 'no correctoras', lo que tiene implicaciones para la profilaxis (desmopresina o concentrados VWF/FVIII) a lo largo del parto y el puerperio (36).

En este sentido, se han caracterizado dos tipos diferentes de respuestas durante el embarazo en mujeres con la enfermedad de von Willebrand: las llamadas "correctoras" y "no correctoras". Las primeras muestran un aumento progresivo en los niveles del factor von Willebrand (VWF) y del factor VIII (FVIII), alcanzando valores iguales o superiores al 100% en el tercer trimestre, lo que reduce significativamente el riesgo de sangrado durante el parto. De esta manera, las "no correctoras" tienen un aumento insuficiente de estos factores, permaneciendo bajos al final del embarazo, lo que las predispone a sangrados abundantes, particularmente en el período inmediato posparto. Esta clasificación es esencial para individualizar el cuidado profiláctico, como el uso de desmopresina o concentrados de VWF/FVIII, para prevenir complicaciones hemorrágicas durante el parto y el puerperio.

Para planificar la anestesia, la profilaxis hemostática y el camino de parto, las guías sugieren que se mida factor de Von Willebrand/FVIII, por lo menos una vez en el tercer trimestre. Algunas pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 1 pueden llegar a niveles protectores, pero en los tipos 2 y 3 el ajuste es menos predecible y normalmente se precisan concentrados de factor de Von Willebrand /FVIII o desmopresina dependiendo de la reacción individual (36).

En el endotelio del endometrio, la inmunotinción de factor de Von Willebrand presenta un patrón cíclico a nivel tisular: durante la fase menstrual es menos fuerte, crece en la fase proliferativa y llega a su punto máximo alrededor de la mitad del ciclo antes de descender hacia el final. La expresión endometrial de factor de Von Willebrand es más baja en mujeres con enfermedad de Von Willebrand y menorragia que en los controles, lo cual indica un componente local en la patogenia del sangrado uterino excesivo (37).

A pesar de que no existe evidencia sólida que demuestre que la progesterona mejore la producción del factor de Von Willebrand, sí tiene un efecto sobre el microambiente vascular:

varios progestágenos disminuyen la expresión endotelial de moléculas adhesivas (ICAM-1, VCAM-1) y poseen propiedades antiinflamatorias. Estos mecanismos son coherentes con la eficacia clínica de estrategias progestagénicas como en sistemas intrauterinos con levonorgestrel en la menorragia (37). Ya que el factor de Von Willebrand es susceptible a las hormonas, al estrés y a los procesos intercurrentes, lo ideal es hacer las determinaciones en situaciones estables y, si se puede, alejado de episodios de sangrado agudo. La medición del tercer trimestre es esencial para la planificación durante el embarazo; al analizar los resultados en pacientes que usan estrógenos, se debe anotar la vía y la dosis debido a su potencial efecto sobre el factor de Von Willebrand.

7.6. MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS DEL GEN VWF Y SEVERIDAD HEMORRÁGICA

La regulación epigenética constituye un nivel clave de control de la expresión genética en el endotelio, y el gen factor de Von Willebrand no es una excepción. Cambios como la metilación del ADN y alteración de histonas, influyen si el promotor del factor de Von Willebrand se encuentra en un estado transcripcionalmente activo o inactivo; esto es especialmente importante porque pequeñas variaciones en la cantidad de factor de Von Willebrand sintetizada o secretada pueden generar cambios significativos en la hemostasia primaria, este impacta en mujeres con enfermedad de Von Willebrand, cuyo niveles basales de factor de Von Willebrand ya son reducidos o fundamentalmente defectuosos (33,35,36).

Aunque la evidencia sobre la enfermedad de Von Willebrand aún es limitada, se ha planteado que las variaciones epigenéticas en el gen factor de Von Willebrand podrían indicar la variedad clínica observada entre pacientes con el mismo subtipo genético. Por ejemplo, en las mujeres con enfermedad de Von Willebrand tipo 1 que reporta sangrados menstruales abundantes más severo

puede tener más grado de metilación en región promotoras del factor de Von Willebrand, lo que hace que se produzca una menor expresión el factor y acentuará el fenotipo hemorrágico. Además forma las variaciones hormonales de los estrógenos y la progesterona a lo largo del ciclo menstrual podría interactuar con estos mecanismos epigenéticos, modulando la disponibilidad de factor de Von Willebrand de forma ciclica (33,34).

Aunque actualmente la información específica sobre las modificaciones epigenéticas del gen factor de Von Willebrand en mujeres con enfermedad de Von Willebrand es limitada, los estudios disponibles ofrecen perspectivas prometedoras para futuras investigaciones, planteando nuevas líneas de investigación como los biomarcadores pronósticos y así poder identificar pacientes con enfermedad de Von Willebrand con mayor riesgo de hemorragias graves, tales como menorragia, hemorragia obstétrica durante procedimientos quirúrgicos.

7.6.1. MICROARNS REGULADORES DE FVW EN TEJIDOS UTERINOS

Los microARNs (miARN) son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que modulan la expresión de los genes en el nivel postranscripcional, estas se adhieren a las zonas 3'UTR de los ARNm objetivo, con el propósito de bloquear su traducción o fomentar su degradación. Está comprobado que ciertos microARNs endoteliales pueden modificar la síntesis y secreción del factor de von Willebrand. Este descubrimiento ofrece una nueva visión que permite entender la regulación de la hemostasia en tejidos con alta sensibilidad vascular, como es el caso del endometrio, donde es esencial mantener un balance entre la angiogénesis y el control del sangrado. MiR-24, entre los miARNs conocidos, es un regulador importante del factor de Von Willebrand. Este está acoplado directamente a la región 3'UTR del ARNm del factor de Von Willebrand, provocando una reducción en su traducción y secreción. (45,46).

En el endometrio humano presenta una diversidad compleja de miRNAs, como el let-7, miR-23, miR-30, miR-200 y el miR-183. Estos resultan responsables de la regulación inflamatoria, de la receptividad endometrial, de la apoptosis y la proliferación celular. La implantación del embrión y la homeostasis endometrial resultan estar muy conectadas con estos miARNs. La relación entre estos perfiles endometriales y la vía factor de Von Willebrand/miR-24 todavía no ha sido estudiada a fondo, aunque sí muestra un vínculo entre la regulación hemostática local y la biología reproductiva (45).

La combinación del perfil de miR-24 y otros miRNAs endometriales, sumada a la expresión local del factor de Von Willebrand, podría utilizarse como un biomarcador que permita detectar a mujeres con alto riesgo de hemorragia y hemorragia obstétrica. Si esta información se incorpora a la práctica clínica, claramente la evaluación del riesgo hemorrágico sería más exacta, lo cual mejoraría el diagnóstico molecular y bioquímico de la EVW (45).

7.7. ESTRÓGENOS, ENDOTELIO UTERINO Y LA RELACIÓN CON EL FVW

Resulta importante indicar que durante el embarazo, el endotelio adquiere propiedades que lo vuelven más trombogénico, activando mecanismos clave de la coagulación. De esta manera el factor de Von Willebrand, entra a jugar un papel crucial al estabilizar el factor VIII y tomar el papel de cofactor fundamental en la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular, haciendo más fácil la formación del tapón plaquetario, con el incremento de la actividad del factor de Von Willebrand en el embarazo, refleja un delicado equilibrio fisiológico. adicionalmente, el nivel de estrógeno incrementa en una relación de 1 a 100 en comparación con fases tempranas de la gestación, impulsando adaptaciones cardiovasculares críticas para el desarrollo fetal, incluyendo la vasodilatación y remodelación vascular uterina, ya que el estrógeno propicia el crecimiento del

sistema vascular uterino, a través de la activación de receptores estrogénicos en células endoteliales, permitiendo la circulación de mayor flujo sanguíneo hacia la placenta (48).

7.7.1. EVW Y LA RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES DE FERTILIDAD, COMPLICACIONES EN EL EMBARAZO Y PARTO

Si se tiene en cuenta los estudios revisados, la enfermedad de Von Willebrand no reduce la fertilidad de manera directa, ya que el factor de Von Willebrand participa en la hemostasia y no en la función reproductiva. Sin embargo, en las mujeres con enfermedad de Von Willebrand, especialmente en los subtipos más graves, se puede presentar menorragia crónica y anemia ferropénica, lo que sí puede afectar la ovulación y la regularidad de los ciclos menstruales, condicionando la concepción. En el tipo 1, el más común y leve, estos efectos pueden ser transitorios y corregibles; mientras que en los tipos 2 y 3, la disfunción del factor de Von Willebrand o su ausencia casi total aumentan la frecuencia de anemia persistente y, con ello, se incrementa el riesgo de infertilidad secundaria (48).

Resulta importante indicar que, durante el embarazo, los niveles de factor de Von Willebrand y factor VIII pueden aumentar fisiológicamente hasta tres o cuatro veces respecto a los valores basales. En las mujeres con enfermedad Von Willebrand tipo 1, este fenómeno suele ayudar a normalizar los niveles de coagulación, disminuyendo el riesgo de hemorragia durante la gestación. Sin embargo, para las mujeres con enfermedad de Von Willebrand tipo 2, aunque los niveles de factor de Von Willebrand aumentan, la proteína sigue siendo disfuncional, lo que genera un riesgo considerable de complicaciones hemorrágicas. En el Von Willibrand tipo 3, los niveles permanecen bajos o indetectables incluso durante el embarazo, lo que se asocia con un

alto riesgo de hemorragia materna y complicaciones como desprendimiento prematuro de placenta (48).

La hemorragia postparto (HPP) resulta significativamente más frecuente en pacientes con los subtipos 2 y 3, esto debido a la persistencia del déficit cualitativo o cuantitativo de factor de Von Willebrand. En pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 1, el riesgo de HPP varía, debido a que en algunas mujeres los niveles de factor de Von Willebrand descienden rápidamente después del parto, generando un estado hemorrágico tardío. Los estudios multicéntricos han logrado demostrar que hasta un 59% de las mujeres con EVW presentan HPP clínicamente significativa, lo cual implica una mayor necesidad de transfusión y de terapias hemostáticas como desmopresina, concentrados de factor de Von Willebrand/factor VIII y antifibrinolíticos (48).

7.8. POLIMORFISMO DEL GEN FACTOR DE VON WILLEBRAND Y RIESGOS DE MENORRAGIA

Algunas variaciones genéticas comunes que pueden afectar la función y cantidad de la proteína circulante son los SNP (polimorfismos de un solo nucleótido) en el gen del factor de Von Willebrand. Estas variantes presentan un rol reconocido en la modulación del riesgo trombótico o hemorrágico y podrían aclarar parcialmente la diversidad clínica en los pacientes con enfermedad de Von Willebrand. Se ha propuesto que algunos polimorfismos del gen factor de Von Willebrand puedan ser factor de riesgo que incide en la menorragia en mujeres de edad fértil. (49)

Se han hallado diversos SNPs en el gen factor de Von Willebrand a través de investigaciones genómicas que se relacionan con variaciones en los niveles plasmáticos de factor VIII y factor de

Von Willebrand. Entre ellos, rs1063856 y rs1063857 han mostrado una relación importante con las diferencias interindividuales. Se ha indicado que estas variaciones podrían llevar a un sangrado excesivo o, que en circunstancias contrarias, a condiciones protrombóticas. La secuenciación del exoma ha posibilitado el descubrimiento de otras variaciones en factor de Von Willebrand que pueden explicar casos de enfermedad de Von Willebrand leve no detectados anteriormente en mujeres jóvenes con menorragia. (50)

Se indica que un grupo clínico importante lo constituyen las adolescentes que padecen menorragia, ya que un porcentaje considerable de ellas tiene alteraciones en la hemostasia, como enfermedad de Von Willebrand. Algunas investigaciones recientes han evidenciado que en este grupo se encuentran polimorfismos funcionales en el factor de Von Willebrand, lo cual resulta en niveles de plasma más bajos y en deficiencias de multímeros con un alto peso molecular. Esto se podría explicar debido a que algunas pacientes sin antecedentes familiares aparentes experimentan menstruaciones abundantes desde la menarquia. (51).

Con la detección de SNPs importantes en el gen factor de Von Willebrand, se puede contribuir al desarrollo de paneles genéticos de cribado para mujeres que presentan menorragia sin explicación. La combinación de estos paneles con estudios funcionales de factor de Von Willebrand puede hacer posible verificar un diagnóstico temprano de la enfermedad de Von Willebrand y ayudar a distinguir entre mujeres que tienen sangrado fisiológico abundante y las que padecen un trastorno hemorrágico subyacente. (52).

Los polimorfismos del factor de Von Willebrand no funcionan de forma independiente, sino que interactúan con otros genes comprometidos en la hemostasia y con elementos ambientales como las hormonas sexuales, la inflamación o el embarazo. Por lo tanto, el análisis de haplotipos

completos y estudios de asociación más extensos (GWAS) son imprescindibles para entender el impacto real que tienen los SNPs en la predisposición a la menorragia (50).

8. DISEÑO METODOLÓGICO.

El presente trabajo corresponde a una revisión bibliográfica de tipo monográfico, destinada a recopilar, analizar y sintetizar datos científicos existentes en relación con la enfermedad de von Willebrand y las mujeres en edad fértil. El trabajo de grado se elaboró con un empleo moderado de herramientas de inteligencia artificial; estas sirvieron únicamente como tecnología de apoyo para aclarar errores de redacción, estructurar pensamientos y mejorar la cohesión narrativa. No obstante, la búsqueda, selección, análisis e interpretación de la información se realizaron de manera independiente, incluyendo solo artículos y revisiones de páginas académicas certificadas, como PubMed, SciELO, ScienceDirect y otras plataformas de acceso académico. De esta manera, se garantiza la validez, fiabilidad y rigor científico de la información presentada en esta monografía.

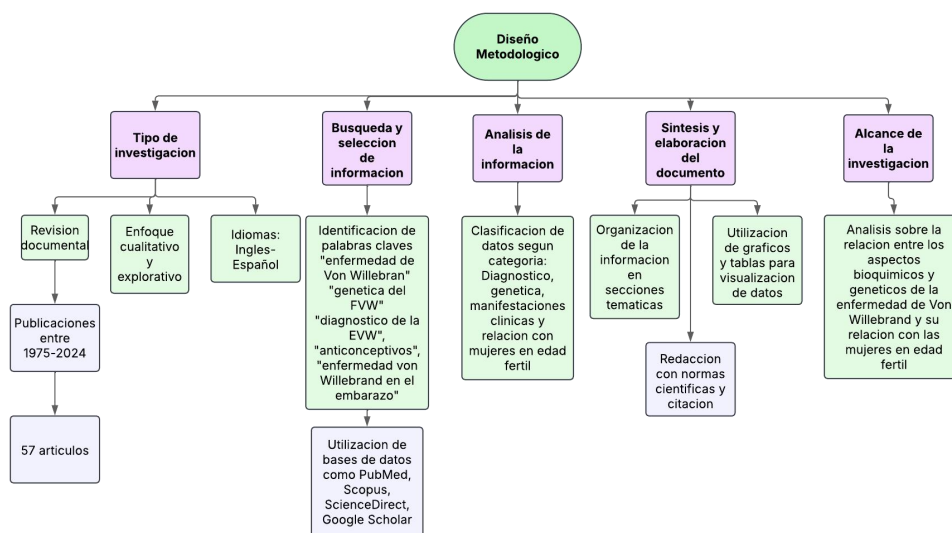


Figura 6. Diseño metodológico. Elaboración propia.

8.1. TIPO DE ESTUDIO DE ALCANCE

Descriptivo no experimental

8.2. UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo del presente trabajo se ha conformado por artículos científicos, revisiones bibliográficas, reportes de casos y estudios clínicos, en los cuales se aborda la enfermedad de von Willebrand, su base genética y bioquímica, así como su relación con las mujeres en edad fértil.

los documentos analizados, comprenden investigaciones que fueron publicadas en bases de datos científicos reconocidas como (PubMed, Scielo, ScienceDirect y Google Scholar) que analizan la prevalencia, manifestaciones clínicas, implicaciones reproductivas y los factores genéticos asociados a la enfermedad de Von Willebran en mujeres.

Adicionalmente, la población de estudio son mujeres en edad fértil con diagnóstico de enfermedad de von Willebrand, ya que esta población exhibe de manera más notable las manifestaciones clínicas e implicaciones fisiológicas derivadas de las fluctuaciones hormonales del factor de von Willebrand y el factor VIII. Tal método permite una comprensión cercana de la interacción entre las características genéticas, bioquímicas y clínicas de la enfermedad, así como los efectos durante el ciclo menstrual, el embarazo y el posparto.

La muestra corresponde al conjunto de artículos y documentos finalmente elegidos para el análisis, de la cual se seleccionaron aquellos estudios que presentan información relevante y

actualizada sobre los aspectos bioquímicos, genéticos y clínicos del factor de von Willebrand, sobre su papel en la fisiología femenina y su impacto durante la edad reproductiva.

8.3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Descriptivo/No experimental.

8.4. PRESUPUESTO

Descriptivo/No experimental.

9. RESULTADOS

Como resultado del desarrollo de esta monografía, se efectuó un análisis integral que involucra aspectos bioquímicos y genéticos implicados en la enfermedad de Von Willebrand (EvW) y su impacto en mujeres en edad fértil. Este estudio permitió analizar y comprender de una manera detallada la estructura, función y el papel de la proteína del factor Von Willebrand en el proceso de coagulación, destacando su importancia en la hemostasia primaria y su interacción con el factor VIII.

Asimismo, se lograron identificar las principales variantes genéticas del factor Von Willebrand, las cuales se relacionan con la expresión fenotípica variable de la enfermedad. Estas variaciones determinan las diferencias en los diversos subtipos de la enfermedad de Von Willebrand, logrando determinar que tanto puede ser la severidad de los síntomas generados en esta patología.

En las mujeres en edad fértil, se logró evidenciar que la expresión del gen y los niveles plasmáticos del factor de Von Willebrand pueden verse afectados por los factores hormonales, especialmente durante el ciclo menstrual, el embarazo y el uso de anticonceptivos orales.

Los hallazgos obtenidos permitieron determinar una relación entre los aspectos bioquímicos y genéticos y las manifestaciones clínicas observadas en mujeres, tales como menorragias y complicaciones hemorrágicas durante la gestación o el parto. Esta comprensión contribuye de manera importante a reforzar la importancia del diagnóstico temprano y de la caracterización molecular precisa en este grupo poblacional.

Se debe indicar que de igual forma, se revisaron las estrategias diagnósticas actualmente disponibles, resaltando la necesidad de optimizar los métodos de detección y diferenciación de los diferentes subtipos de la enfermedad de Von Willebrand, mediante pruebas que integren análisis genéticos y cuantificación funcional del factor de Von Willebrand. Tales avances le permitirían a los profesionales en salud, mejorar la precisión diagnóstica y el manejo clínico individualizado de las pacientes.

Finalmente, se puede observar que este análisis sugiere que el uso adecuado de anticonceptivos hormonales puede representar un beneficio terapéutico en mujeres con enfermedad de Von Willebrand, ya que puede contribuir a la regulación del sangrado menstrual y a la reducción de complicaciones hemorrágicas. Estos resultados refuerzan la importancia que tiene una atención médica interdisciplinaria que contemple los factores genéticos, bioquímicos y clínicos para un manejo integral de la enfermedad en mujeres en edad fértil.

Adicionalmente, es importante recomendar, la necesidad de promover más estudios que permitan profundizar en la forma en que esta patología se manifiesta en mujeres, especialmente en aquellas en edad fértil, dado que la prevalencia e incidencia de casos reportados son limitadas. Este tipo de investigaciones contribuirían al desarrollo de nuevos avances científicos en el campo de la salud.

10. DISCUSIÓN

La enfermedad de von Willebrand (EVW) se sitúa como uno de los trastornos hemorrágicos hereditarios más complejos desde el punto de vista genético y bioquímico. A diferencia de otros desórdenes relacionados con la coagulación, la EVW no se explica únicamente por mutaciones puntuales en el gen *VWF*, sino que también por una interacción multifactorial en la cual intervienen mecanismos epigenéticos, hormonales y ambientales. De acuerdo con Goodeve (2016), más de 400 variantes patogénicas en el gen *VWF* han sido asociadas a alteraciones tanto cuantitativas como cualitativas del factor, lo anterior justifica la amplia heterogeneidad clínica observada. Sin embargo, estudios recientes como los de Federici (2022) y Baronciani (2017) amplían este panorama al evidenciar que la expresión y secreción del VWF también pueden verse moduladas por factores epigenéticos y microARNs que influyen en la transcripción génica y en el procesamiento postraducciona l de la proteína. (31, 51)

En este sentido, la correlación genotipo-fenotipo ha sido esencial para comprender las distintas manifestaciones clínicas de la EvW. Baronciani, Goodeve y Peyvandi (2017) describen que se han identificado más de 400 mutaciones patogénicas en el gen *VWF*, muchas de estas localizadas en el exón 28, siendo este el que codifica regiones críticas como los dominios A1 y A2. Estas áreas están involucradas en la unión del VWF a la glicoproteína Ib de las plaquetas y en su interacción con el colágeno. Las alteraciones de estos dominios afectan directamente la adhesión plaquetaria y la estabilidad del factor VIII, lo cual explica las diferencias entre los subtipos clínicos de la enfermedad. Ejemplo, las mutaciones en el dominio A1 suelen asociarse con el subtipo 2B, cuya caracterización se da por una afinidad aumentada del VWF hacia las plaquetas y una reducción de los multímeros que tienen alto peso molecular; mientras que las mutaciones en el dominio A2 pueden impedir una adecuada multimerización, generando

fenotipos del tipo 2A (52).

Con estas evidencias, se demuestra que no todos los pacientes con EvW comparten el mismo perfil molecular, lo que refuerza la importancia de una aproximación diagnóstica más personalizada. Según Goodeve (2016), la inclusión de algunas pruebas moleculares como la secuenciación completa del gen VWF, complementadas con algunos ensayos funcionales, ha permitido reducir el subdiagnóstico y mejorar la clasificación de los pacientes. Esto es particularmente importante en mujeres en edad fértil, donde la interacción entre mutaciones genéticas y fluctuaciones hormonales puede modificar la expresión fenotípica. Para estos casos, las variaciones de los niveles de estrógeno y progesterona durante el ciclo menstrual y el embarazo influyen en la síntesis y liberación del VWF, aumentando el alto riesgo de hemorragias menstruales abundantes, pérdidas fetales y sangrado posparto (53).

De manera complementaria, Baronciani et al. (2017) destaca la importancia de realización de intervenciones terapéuticas hormonales en mujeres con EvW. Los anticonceptivos orales combinados incrementan los niveles plasmáticos de VWF y del factor VIII, brindando una alternativa eficaz en el control de la menorragia en pacientes con formas leves o moderadas de la enfermedad. Resulta importante indicar que estos autores advierten que su uso prolongado puede asociarse a riesgo trombótico, particularmente en mujeres con predisposición genética o antecedentes familiares de trombosis. Por esta razón, la elección del tratamiento debe basarse en una evaluación individualizada que analice y considere la mutación específica, el tipo de EvW y los factores hormonales del paciente. (28)

Ya a nivel bioquímico, estudios recientes han logrado demostrar que las mutaciones que afectan la biosíntesis y el procesamiento postraducciona del VWF alteran su ensamblaje en multímeros de alto peso molecular, los cuales son esenciales para la hemostasia. Estas alteraciones también

repercuten en la interacción del VWF con el colágeno y las plaquetas, disminuyendo su capacidad de adhesión. Goodeve (2016) resalta que, además de las mutaciones estructurales, pueden existir factores reguladores secundarios, tales como la acción de la proteasa ADAMTS13 o las modificaciones epigenéticas que igualmente contribuyen a la variabilidad clínica, generando un espectro continuo entre las formas leves y las severas. Esto permite explicar por qué algunos individuos con mutaciones similares pueden presentar fenotipos clínicos diferentes, especialmente en mujeres, donde los niveles hormonales llegan a actuar como moduladores de la expresión génica (54).

Por último, la integración de la biología molecular, la genética y la clínica hematológica han permitido avances importantes, hacia la medicina personalizada en la EvW. La aplicación de pruebas de secuenciación de nueva generación (NGS) y el análisis de algunas variantes de significado incierto están mejorando la capacidad de detección de mutaciones y su interpretación clínica. Baronciani et al. (2017) indica que estos avances no solo mejoran el diagnóstico, sino que también abren nuevas y mejores perspectivas en la predicción del riesgo hemorrágico y en la individualización del tratamiento. La identificación de biomarcadores moleculares, junto con el estudio del impacto hormonal y epigenético, ha permitido establecer estrategias preventivas específicas, que buscan optimizar la calidad de vida de las pacientes en edad reproductiva (31).

11. CONCLUSIONES

El presente estudio cumplió con el objetivo primordial de analizar la relación entre los aspectos bioquímicos y genéticos en la progresión de la enfermedad de von Willebrand (EvW) y su gran impacto en mujeres en edad fértil. A través del abordaje de los objetivos específicos, se logró demostrar la interdependencia entre la estructura y función del factor von Willebrand (FvW), la

influencia de las diferentes variantes genéticas del gen *VWF* y las manifestaciones clínicas moduladas por factores hormonales propios del ciclo reproductivo femenino.

Teniendo en cuenta el punto de vista bioquímico, se logró comprobar que la función del FvW depende de su correcta multimerización y procesamiento postraducciona, observando que estos procesos pueden alterarse por mutaciones puntuales o deleciones en dominios críticos como A1, A2 y D3, afectando la capacidad de unión al colágeno y al factor VIII. Estas alteraciones explican también la variabilidad en la severidad hemorrágica observada entre los subtipos clínicos. A nivel genético, se logra identificar que las mutaciones localizadas en regiones como el exón 28 del gen *VWF* están asociadas a los tipos 2A y 2B, mientras que variantes en dominios D3 se vinculan con el subtipo 2N, el cual está caracterizado por la disminución en la afinidad por el factor VIII. Estas correlaciones genotipo-fenotipo demuestran que el componente genético no actúa de manera aislada, sino en sinergia con elementos epigenéticos y hormonales.

Para las mujeres en edad fértil, el papel de las hormonas sexuales se hace especialmente relevante, debido a que los niveles de estrógeno y progesterona modulan la expresión del gen *VWF* y la concentración plasmática del FvW, lo cual explica los episodios hemorrágicos cíclicos durante la menstruación y las complicaciones durante el embarazo o el postparto. La evidencia científica, sugiere que los anticonceptivos orales combinados pueden ser una estrategia terapéutica efectiva para controlar los sangrados menstruales, siempre y cuando se individualice el riesgo trombótico y se realice un seguimiento interdisciplinario entre hematología y ginecología.

De manera integradora, los resultados de esta revisión, confirman que la enfermedad de Von Willebrand es el resultado de una compleja interacción entre los factores genéticos, bioquímicos,

epigenéticos y hormonales. El estudio trasciende la visión clásica de un trastorno hemorrágico hereditario y se proyecta como un modelo importante de investigación para comprender la influencia del entorno hormonal y genético en la expresión fenotípica de las enfermedades multifactoriales. En este contexto, se identifican vacíos en la literatura frente al impacto epigenético y a la expresión diferencial del gen *VWF* bajo variaciones hormonales, los cuales deben abordarse en futuras investigaciones.

Con nuevas líneas de investigación futuras, se propone profundizar en el papel regulador de los microARNs y la metilación del ADN sobre la expresión del *VWF*, de igual manera, como en el desarrollo de herramientas de diagnóstico molecular de alta resolución que permitan detectar variantes raras o mosaicos genéticos. Desde la perspectiva de salud pública, resulta fundamental fortalecer los programas de tamizaje genético y educación en salud reproductiva para mujeres con antecedentes hemorrágicos, lo que podría reducir la morbilidad ginecológica y obstétrica asociada a la EvW. En conclusión, la comprensión integral de los aspectos bioquímicos, genéticos y clínicos de la enfermedad de von Willebrand representan un avance fundamental hacia una medicina de precisión que promueva el bienestar y la equidad en salud para las mujeres.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. u P, Bergamasco A, Moride Y, Truong Berthoz F, Özen G, Tzivelekis S. Epidemiología, carga de la enfermedad y tratamiento de la enfermedad de von Willebrand: una revisión sistemática. *J Blood Med* [Internet]. 2023;14:189–208. Disponible en: <https://www.dovepress.com/article/download/82001>

2. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. Enfermedad de von Willebrand en mujeres con menorragia: una revisión sistemática. BJOG [Internet]. 2004;111(7):734–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00176.x>
3. Comité de Atención Sanitaria del Adolescente, Comité de Práctica Ginecológica. Opinión del Comité n.º 580: Enfermedad de von Willebrand en mujeres. Obstet Gynecol [Internet]. 2013;122(6):1368–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264714/>
4. Brignardello-Petersen R, El Alayli A, Husainat N, Kalot MA, Shahid S, Aljabirii Y, et al. Manejo ginecológico y obstétrico de mujeres con enfermedad de von Willebrand: resumen de 3 revisiones sistemáticas de la literatura. Blood Adv [Internet]. 2022;6(1):228–37. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S247395292100759X>
5. Sadler JE. Bioquímica y genética del factor de von Willebrand. Annu Rev Biochem [Internet]. 1998;67(1):395–424. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9759493/>
6. Hernández-Juárez J, Moreno-Hernández M, Majluf-Cruz A. Algoritmo diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand (EVW) en población mexicana. Gaceta Médica De México [Internet]. 2015 [citado el 13 de mayo de 2025]; 151:828–33. Disponible en: https://www.academia.edu/116743063/Algoritmo_diagn%C3%B3stico_para_la_enfermedad_de_von_Willebrand_EvW_en_poblaci%C3%B3n_mexicana
7. Bosques ` . Adriana Inés, Paiva J, Lazzari MÁ, Sánchez-Luceros A. Variantes genéticas frecuentes del factor von Willebrand: su influencia en el laboratorio y la clínica [Internet]. Org.ar. [citado el 13 de mayo de 2025]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v53n2/v53n2a05.pdf>

8. Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, et al. El aumento de la escisión del factor de von Willebrand por ADAMTS13 podría contribuir significativamente al desarrollo del síndrome de von Willebrand adquirido en pacientes con trombocitemia esencial. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2022;20(7):1589–98. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538-7836\(22\)01914-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538-7836(22)01914-6)
9. Fowler, WE; Fretto, LJ; Hamilton, KK; Erickson, HP; McKee, PA. Subestructura del factor de von Willebrand humano. *J Clin Invest* [Internet]. 10 de 1985;76(4):1491–500. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC424111/>
10. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. La compleja composición multimérica del factor VIII/factor von Willebrand. *Blood* [Internet]. 1981;57(6):1140–3. Disponible en: Ruggeri ZM, Zimmerman TS. La compleja composición multimérica del factor VIII/factor de von Willebrand. *Blood* [Internet]. 1981;57(6):1140–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v57.6.1140.1140>
11. Zhang Q, Zhou YF, Zhang CZ, Zhang X, Lu C, Springer TA. Especializaciones estructurales de A2, un dominio sensor de fuerza en la proteína vascular ultragrande factor de von Willebrand. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2009;106(23):9226–31. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2695068/>
12. Martínez Carrera CA, Cruz Castillo YM. Enfermedad de Von Willebrand: Tipo III, una revisión de la literatura. *Ciencia Latina* [Internet]. 2023 [citado el 6 de noviembre de 2025];7(4):3746–69. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/373188045_Enfermedad_de_Von_Willebrand_Tipo_III_una_revision_de_la_literatura

13. Rawley O, Lillicrap D. Funciones del propéptido del factor de von Willebrand. *Hamostaseologie* [Internet]. 2021;41(1):63–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33588457/>
14. Ashpublications.org. [citado el 6 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25712991/>
15. Haberichter SL. Propéptido del factor von Willebrand: biología y utilidad clínica. *Blood* [Internet]. 2015;126(15):1753–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-04-512731>
16. Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Quintana-González S, Reyes-Maldonado E. *Cir Cir* [Internet]. 2015;83(3):255–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.010>
17. Mejía-Buriticá L, Pérez-Monterrosa ME, Vizcaíno-Carruyo JC. Diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand. *Laboratorio médico* [Internet]. 2023;27(2):139–55. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2023/myl232f.pdf>
18. Arce NA, Cao W, Brown AK, Legan ER, Wilson MS, Xu ER, et al. Activación del factor von Willebrand mediante despliegue mecánico de su módulo autoinhibidor discontinuo. *Nat Común* [Internet]. 2021 [citado el 2 de noviembre de 2025];12(1):2360. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-22634-x>
19. Fuller JR, Knockenhauer KE, Leksa NC, Peters RT, Batchelor JD. Determinantes moleculares del complejo factor VIII/factor de von Willebrand revelados mediante criomicroscopía electrónica BIVV001. *Blood* [Internet]. 2021;137(21):2970–80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121003517>
20. Chiu PL, Bou-Assaf GM, Chhabra ES, Chambers MG, Peters RT, Kulman JD, et al. Mapeo de la interacción entre el factor VIII y el factor de von Willebrand mediante

microscopía electrónica y espectrometría de masas. Blood [Internet]. 2015;126(8):935–8.

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120313264>

21. Diagnóstico Molecular de la Enfermedad de Von Willebrand [Internet]. eLearning Platform. 2017 [citado el 28 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://elearning.wfh.org/es/resource/diagnostico-molecular-de-la-enfermedad-de-von-willebrand/>
22. Valentijn, K. M., & Eikenboom, J. C. (2011). Weibel-Palade bodies: a window to von Willebrand disease [Internet]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9(12), 2411-2419. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23398618/>
23. Di Paola Jeroen Eikenboom Nicolas Giraud Sandra Haberichter Vicki Jacobs-Pratt Barbara Konkle Claire McLintock Simon McRae Robert R. Montgomery James S. O'Donnell Nikole Scappe Robert Sidonio Veronica H. Flood Nedaa Husainat Mohamad A. Kalot Reem A. Mustafa PDJNTCBAJ Jr. ASH ISTH NHF FMH Directrices 2021 sobre el diagnóstico de von Willebrand enfermedad. avances de sangre [Internet]. el 12 de enero de 2021;5(1):21. Disponible en: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/1/280/474888/ASH-ISTH-NHF-WFH-2021-guidelines-on-the-diagnosis>
24. Nichols, W. L., Hultin, M. B., James, A. H., et al. (2008). von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management for the hematologist [Internet]. Hematology, 2008(1), 127-136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18315614/>
25. Bowman, M., Hopman, W., Rapson, D., & Lillicrap, D. (2008). The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice [Internet]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 6(6), 932-936. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874468/>

26. Federici, A. B., Castaman, G., & Mannucci, P. M. (2003). Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy [Internet]. *Haemophilia*, 9(6), 638-645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12199668/>
27. Kuter DJ. Enfermedad de von Willebrand [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado el 28 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trombocitopenia-y-disfunci%C3%B3n-plaquetaria/enfermedad-de-von-willebrand>
28. Tovar Sánchez CV, Salazar Reviakina A, Rumbo Romero JA, Sierra Bretón MM, Madariaga Perpiñán I, Zarante Montoya IM. ¿Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand?: una revisión de la literatura. *Univ Médica* [Internet]. 2020 [citado el 28 de febrero de 2025];61(2):34–48. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-08392020000200005
29. Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Quintana-González S, Reyes-Maldonado E. *Cir Cir* [Internet]. 2015;83(3):255–64. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-enfermedad-von-willebrand-biologia-molecular-S0009741115000687>
30. James PD, Lillicrap D. Caracterización molecular de la enfermedad de von Willebrand: aspectos positivos. *Br J Haematol* [Internet]. 2013;161(2):166–76. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3934371/>
31. Lapić I, Radić Antolic M, Boban A, Coen Herak D, Rogić D, Zadro R. Secuenciación de nueva generación de los genes del factor de von Willebrand y del factor VIII de

- coagulación: un estudio transversal en pacientes adultos croatas diagnosticados con enfermedad de von Willebrand. *Croat Med J* [Internet]. 2022;63(2):166–75. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9086814/>
32. Roberts JC, Flood VH. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de von Willebrand. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2015;37 Supl 1:11–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.12345>
33. Andersson HM, Siegerink B, Luken BM, Crawley JTB, Algra A, Lane DA, et al. Un nivel alto de VWF, un nivel bajo de ADAMTS13 y el uso de anticonceptivos orales aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio en mujeres jóvenes. *Blood* [Internet]. 2012;119(6):1555–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22110247/>
34. Mauser-Bunschoten EP, Kadir RA, Laan ETM, Elfvinge P, Haverman L, Teela L, et al. Manejo del sangrado específico de la mujer en trastornos hemorrágicos hereditarios: Un enfoque multidisciplinario. *Haemophilia* [Internet]. 2021;27(3):463–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33314402/>
35. Harrison RL, McKee PA. Estrogen stimulates von Willebrand factor production by cultured endothelial cells. *Blood*. 1984;63(4):657–664. PMID: 6607757.
36. Kim CS, et al. Estrogen activates endothelial exocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(17):e2105954118. PMID: 33895548.
37. Rabbani LRE, et al. Oral conjugated equine estrogen increases plasma von Willebrand factor. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1439–1443. doi:10.1016/S0735-1097(02)02565-2.

38. Castaman G, Federici AB. Changes of von Willebrand factor during pregnancy in women with and without von Willebrand disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013;5(1):e2013053. PMC3736880.
39. Janbain M, et al. Managing pregnant women with hemophilia and von Willebrand disease. *Transfus Apher Sci.* 2022;61(5):103412. PMC9480585.
40. O'Brien SH, et al. Laboratory monitoring during pregnancy and post-partum in bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2020;18(12):3181–3184. doi:10.1111/jth.15108.
41. Johnsen JM, et al. Early experiences in the Von Willebrand Factor in Pregnancy (VIP) Study. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):2728.
42. Vargas BAM, et al. Von Willebrand Disease and Pregnancy: Management Considerations. *Cureus.* 2024;16(1):e53038. PMC10909449.
43. Piercy KT, Donnell RL, Kirkpatrick SS, Mundy BL, Kerns DB. Effects of estrogen, progesterone, and combination exposure on endothelial cell adhesion molecule expression. *J Surg Res.* 2002;108(1):62–67. doi:10.1006/jsre.2002.6540.
44. Sun L, Yin H, Wang C, Zhang Q, Wang D, Chen S, et al. *Increased DNA methylation of von Willebrand factor gene is associated with unexplained recurrent hemorrhage.* *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):229. doi:10.1186/s13023-022-02389-7. PMCID: PMC9187466.
45. Nothnick WB. The role of microRNA in the female reproductive system. *Fertil Steril.* 2012;98(4):866–881. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.114. PMID: 22938702..
46. Kawecki C, Lenting PJ, Denis CV. von Willebrand factor and inflammation. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1285–1294. doi:10.1111/jth.13696. PMID: 28466449.

47. Smith NL, Chen MH, Dehghan A, Strachan DP, Basu S, Soranzo N, et al. Novel associations of multiple genetic loci with plasma levels of factor VII, factor VIII, and von Willebrand factor. *Circulation*. 2010;121(12):1382–1392. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869156. PMID: 20231535; PMCID: PMC2876784.
48. Campos M, Sun W, Yu F, Barbalic M, Tang W, Chambless LE, et al. Genetic determinants of plasma von Willebrand factor antigen levels: a genome-wide association study in the ARIC cohort. *Blood*. 2011;117(19):5224–5230. doi:10.1182/blood-2010-10-314252. PMID: 21343614; PMCID: PMC3099560
49. Miller CH, Dilley AB, Richardson L, Hooper WC, Evatt BL. Population differences in von Willebrand factor levels affect diagnosis of von Willebrand disease in African-American women. *Am J Hematol*. 2001;67(2):125–129. doi:10.1002/ajh.1082. PMID: 11343384.
50. Desch KC, Ozel AB, Siemieniak D, Kalish Y, Shavit JA, Thornburg CD, et al. Linkage analysis identifies a locus for plasma von Willebrand factor levels on chromosome 2q12-2p13. *Blood*. 2013;121(23):4646–4652. doi:10.1182/blood-2012-12-471870. PMID: 23645888; PMCID: PMC3682339
51. Goodeve A. Diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand: análisis genético. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2016;2016(1):678–82. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6065508/>
52. Jakobi AJ, Mashaghi A, Tans SJ, Huizinga EG. El calcio modula la detección de fuerza mediante el dominio A2 del factor von Willebrand. *Nat Común* [Internet]. 2011 [citado el

- 2 de noviembre de 2025];2(1):385. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/ncomms1385>
53. Liang Q, Li R. Avances recientes en el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand. LabMed Discovery [Internet]. 2024;1(2):100020. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S305047402400020X?via%3Dihub>
54. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, et al. Directrices de ASH ISTH NHF FMH 2021 sobre el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand. Sangre Adv [Internet]. 2021;5(1):280–300. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003265>
55. Nathan T. Connell,1,* Veronica H. Flood,2,* Romina Brignardello-Petersen,3 Rezan Abdul-Kadir,4 Alice Arapshian,5 Susie Couper,6 Jean M. Grow,7 Peter Kouides,8 Michael Laffan,9 Michelle Lavin,10 Frank W. G. Leebeek,11 Sarah H. O'Brien,12 Margareth C. Ozelo,13 Alberto Toso,14 Angela C. Weyand,15 Paula D. James,16 Mohamad A. Kalot,17 Nedaa Husainat,17 and Reem A. Mustafa. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. blood advances [Internet]. el 12 de enero de 2021;5(1):25. Disponible en:
<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/1/301/474884/ASH-ISTH-NHF-WFH-2021-guidelines-on-the-management>
56. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, et al. Directrices de ASH ISTH NHF FMH 2021 sobre el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand. Sangre Adv [Internet]. 2021;5(1):280–300. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003265>

57. Sean Platton, Peter Baker, Annette Bowyer, Catriona Keenan, Caroline Lawrence, Will Lester, Anne Riddell, Megan Sutherland. Guideline for laboratory diagnosis and monitoring of von Willebrand disease: A joint guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation and the British Society for Haematology. *Bj Haem* [Internet]. 26 March 2024; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.19385>