

# **ANÁLISIS DEL SCREENING DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND**

EN EL LABORATORIO CLÍNICO DEL HOSPITAL DE  
CLÍNICAS "DR. MANUEL QUINTELA", URUGUAY, EN UN  
PERIODO DE CUATRO AÑOS (2018-2021).

**Br. Lucía Alcalde<sup>1</sup>**  
**Br. Guillermo Ferrando<sup>1</sup>**  
**Br. Agustina Llano<sup>1</sup>**  
**Br. Lucía Mechelk<sup>1</sup>**  
**Br. Anthony Rodríguez<sup>1</sup>**  
**Br. Lucía Salaberry<sup>1</sup>**

**Orientadores: Prof. Agdo. Dra. Cecilia Canessa<sup>2</sup> y Prof Adj. Dra. Paola Turcatti<sup>2</sup>.**

1 Ciclo de Metodología Científica II 2022- Facultad de Medicina- Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

2 Laboratorio Clínico- Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"- Facultad de Medicina- Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Ciclo de Metodología Científica II-2022, Grupo N° 46

---

## ÍNDICE

---

Resumen.....	4
Summary.....	5
Introducción.....	6
Objetivos de la investigación.....	15
Metodología.....	16
Resultados.....	19
Discusión.....	23
Conclusiones.....	26
Referencias bibliográficas.....	27
Agradecimientos.....	29

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla N°1.</b> Tipos de EvW según pruebas de laboratorio.....	13
<b>Tabla N°2.</b> Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de la EvW.....	13
<b>Tabla N°3.</b> Hallazgos de las pruebas de laboratorio esperados en cada tipo de la EvW.....	14
<b>Tabla N°4.</b> Definición conceptual y operacional de las variables a utilizar.....	17
<b>Tabla N°5.</b> Distribución por prevalencia de EvW y Low EvW.....	19
<b>Tabla N°6.</b> Distribución por sexo de los pacientes con EvW y Low EvW.....	20
<b>Tabla N°7.</b> Distribución por edad de los pacientes con EvW y Low EvW.....	21
<b>Tabla N°8.</b> Prueba de chi cuadrado – Asociación criterios diagnósticos vigentes al momento de realización de los estudios y los criterios diagnósticos actualizados en el año 2021.....	22
<b>Figura N°1.</b> Algoritmo para el diagnóstico y la clasificación de la EvW.....	14
<b>Figura N°2.</b> Prevalencia de EvW y Low EvW.....	19
<b>Figura N°3.</b> Distribución por sexo de los pacientes con EvW y Low EvW.....	20
<b>Figura N°4.</b> Análisis de los diferentes tipos de EvW.....	21
<b>Figura N°5.</b> Distribución de pacientes con EvW y Low EvW según el servicio que solicitó el estudio.....	22

---

## RESUMEN

---

La Enfermedad de von Willebrand (EvW) es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente; sin embargo, a pesar de su alta prevalencia, presenta un importante subdiagnóstico debido a dificultades preanalíticas y variables analíticas en los estudios de laboratorio, así como a su frecuente presentación clínica con escasos sangrados que no motivan la consulta. El objetivo de este trabajo es realizar un análisis y descripción de los hallazgos en las pruebas de screening para la EvW realizada en pacientes asistidos en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el período comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2021. Para ello se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

Los datos se recolectaron a partir de un relevamiento de los resultados de las pruebas incluidas en el screening de EvW de la base de datos del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas.

De las 154 muestras que se analizaron, se determinó una prevalencia del 4,5% de EvW, y 22,07% de Low EvW. De los pacientes diagnosticados con EvW, el 71,4% fueron de sexo masculino y el 28,6% de sexo femenino. Por otro lado, de los diagnosticados con Low EvW, el 17,6% fueron de sexo masculino y 82,4% de sexo femenino. Finalmente, se determinó la distribución de la EvW según el servicio que solicitó el estudio, en donde se observó que la mayoría de las muestras fueron enviadas por el Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional (43,34%) y el Departamento de Hematología (21,95%).

Respecto a los tipos de la enfermedad, tanto en el grupo de EvW como de Low EvW, se estableció una predominancia del tipo 2 (85,7% y 52,94% respectivamente), seguida del tipo 1 (14,3% y 47,05%), no habiéndose diagnosticado ningún paciente con el tipo 3.

Es posible apoyar la premisa de que existe un importante subdiagnóstico de la enfermedad, siendo el cambio en las guías diagnósticas un buen punto de partida para mejorar el diagnóstico de esta enfermedad y por consiguiente, un mayor beneficio de los pacientes que la padecen.

**Palabras clave:** Enfermedad de von Willebrand, Factor de von Willebrand, coagulopatía, laboratorio, hemostasis.

---

## SUMMARY

---

Von Willebrand Disease (VWD) is the most common hereditary bleeding disorder; however, despite its high prevalence, it shows a significant underdiagnosis due to preanalytical difficulties and analytical variables in laboratory studies, as well as to its frequent clinical presentation with scarce bleedings that does not prompt consultation. The aim of this work is to perform an analysis and describe the findings in screening tests for von VWD in patients seen at the Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" in the period between January 1st 2018 and December 31st 2021. For this purpose, a descriptive, retrospective, cross-sectional study will be carried out.

The data will be gathered from a survey of the results of the tests included in the VWD screening in the database of the Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas.

Of the 154 samples that were analyzed, a prevalence of 4.5% of VWD and 22.07% of Low VWD were determined. Of the patients diagnosed with VWD, 71.4% were male and 28.6% female. On the other hand, of those diagnosed with Low VWD, 17.6% were male and 82.4% female. Finally, the distribution of VWD was determined according to the service that requested the study, where it was observed that the majority of the samples were sent by the Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional (43.34%) and the Departamento de Hematología (21.95%).

Regarding the types of the disease, both in the VWD and Low VWD groups, a predominance of type 2 (85.7% and 52.94% respectively) was established, followed by type 1 (14.3% and 47.05%), no patients having been diagnosed with type 3.

**Key terms:** Von Willebrand disease, Von Willebrand factor, coagulopathy, laboratory, haemostasis.

---

## INTRODUCCIÓN

---

La Enfermedad de von Willebrand (EvW), descrita en 1924 por Erik von Willebrand, es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, con una prevalencia de aproximadamente 1% a nivel global. Presenta un patrón de herencia autosómico, principalmente dominante, y se caracteriza por defectos en la concentración, estructura y/o función del factor de von Willebrand (FvW), ocasionando sangrados significativos en 1 de cada 1000 pacientes.<sup>1,2</sup>

A pesar de ser el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, la EvW presenta un importante subdiagnóstico, lo que conlleva a repercusiones en la morbi-mortalidad de los pacientes.<sup>1</sup> Este subdiagnóstico se debe principalmente a problemas preanalíticos relacionados con la integridad de la muestra, a la baja sensibilidad de los estudios de laboratorio a los que el sistema de salud tiene acceso y a la alta variabilidad biológica de los niveles y la actividad del FvW. También influye en gran parte, la clínica con la que suele presentarse la enfermedad, siendo ésta sangrados leves que en ocasiones no motivan la consulta y retrasan el diagnóstico.<sup>3</sup>

### **Factor de von Willebrand:**

Glicoproteína multimérica de alto peso molecular sintetizada y almacenada en megacariocitos y células endoteliales. El gen que codifica el FvW se localiza en el brazo corto del cromosoma 12, y está formado por 52 exones que codifican una proteína de 2813 aminoácidos llamada pre-pro-FvW, la cual sufre la remoción del péptido señal y procesos de dimerización a través de la formación de puentes disulfuro, dando lugar a la proteína madura de 2051 aminoácidos. Finalmente, la proteína madura forma puentes disulfuro en las porciones aminoterminales de los dímeros, formándose los multímeros. Tras su formación, estos son transportados y almacenados en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales o en los gránulos alfa de las plaquetas, siendo liberados bajo determinados estímulos.<sup>2,4</sup>

El FvW tiene un rol esencial tanto en la hemostasia primaria como en la secundaria. En la hemostasia primaria el FvW participa en los procesos de formación del trombo plaquetario al favorecer los mecanismos de adhesión y agregación plaquetaria mediante la interacción con los complejos glicoproteicos GPIb-IX, GPIIb-IIIa plaquetarios, así como con el colágeno subendotelial.<sup>1,2,4</sup> Por otra parte, el FvW también funciona como estabilizador y transportador del factor VIII de la coagulación (FVIII), protegiéndolo de la degradación proteolítica y de una rápida depuración.<sup>4</sup>

### **Clasificación de la Enfermedad de von Willebrand:**

De acuerdo a si se trata de un defecto cuantitativo o cualitativo del FvW, la EvW puede clasificarse en tres tipos (1, 2 y 3). La EvW tipo 1 se caracteriza por una deficiencia cuantitativa parcial de FvW, la EvW tipo 2 por defectos funcionales (deficiencia cualitativa) del FvW y la EvW tipo 3 incluye la deficiencia casi total del FvW. En cuanto al tipo 2, éste se divide en 4 subtipos. El subtipo 2A designa a las variantes cualitativas con una disminución en la adhesión del FvW dependiente de las plaquetas, asociada con una deficiencia de multímeros de alto peso molecular del FvW. El subtipo 2B se caracteriza por variantes cualitativas con una afinidad aumentada del FvW al receptor plaquetario GPIIb/IIIa. El subtipo 2M incluye a las variables cualitativas con una disminución en la adhesión del FvW dependiente de las plaquetas, con presencia de multímeros normales. Y por último, el subtipo 2N designa a las variantes cualitativas con una menor capacidad del FvW para unirse al FVIII.<sup>1,2</sup>

### **Presentación clínica de la Enfermedad de von Willebrand:**

La enfermedad se caracteriza por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable que tienden a ser fluctuantes, es decir, alternan períodos hemorrágicos con períodos asintomáticos, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad.<sup>1</sup>

Los síntomas más frecuentes son sangrado mucocutáneo excesivo, como epistaxis, gingivorragias, equimosis fáciles, sangrado post extracción dentaria o post cirugía, y menorragia en mujeres.<sup>4</sup> La epistaxis es el principal síntoma con una frecuencia del 60%, las metrorragias constituyen el síntoma primordial en las mujeres adolescentes, cuya frecuencia puede alcanzar cifras incluso de 75%.<sup>5</sup> Los niños frecuentemente tienen equimosis de aparición espontánea que sugiere la posibilidad de EvW.<sup>1</sup>

La presentación del cuadro clínico depende del tipo de enfermedad del paciente. Por lo general, las formas más severas se diagnostican en la infancia o adolescencia; mientras que las formas leves se diagnostican en pacientes adultos.<sup>6</sup>

La EvW tipo 1, se presenta en forma de sangrados mucocutáneos, generalmente leves. En el tipo 2, pese a la existencia de concentraciones elevadas de FvW circulante, al existir una anomalía cualitativa de la molécula pueden registrarse complicaciones hemorrágicas graves. Sin embargo, suele cursar de manera asintomática. En el tipo 3 el FvW y FVIII se encuentran muy reducidos,

por lo que clínicamente se presentan con hemorragias importantes, en algunas ocasiones (hematomas, hemartrosis), semejante a los pacientes con hemofilia A.<sup>4,6,7</sup>

La enfermedad debe sospecharse en cualquier paciente con antecedente de hemorragia mucocutánea y postoperatoria, especialmente si los antecedentes familiares sugieren un patrón de herencia autosómica.<sup>1</sup>

### **Diagnóstico de la Enfermedad de von Willebrand:**

Un correcto diagnóstico de la EvW es fundamental, por lo que es necesario basar la evaluación clínica en tres pilares: los antecedentes personales, los antecedentes familiares y la evaluación mediante distintas pruebas de laboratorio.<sup>6</sup>

El diagnóstico de la EvW es complejo dada la amplia variedad de fenotipos clínicos y de laboratorio existentes, lo cual se corresponde con la compleja estructura y biosíntesis del FvW. Este aspecto dificulta la estandarización de las pruebas diagnósticas llevando a problemas como el sub o sobrediagnóstico.<sup>5</sup>

Los niveles de FvW se ven influenciados por diferentes variables pre-analíticas, tanto fisiológicas (edad, ejercicio, ciclo menstrual y embarazo), patológicas (inflamación y cáncer) y genéticas (raza y grupo sanguíneo ABO). En cuanto a ésta última existe una gran asociación entre el grupo O y niveles de FvW entre 25 y 50 % más bajos que el resto de los grupos.<sup>3</sup>

Con respecto a los antecedentes personales, es necesario indagar específicamente por síntomas hemorrágicos como sangrados mucocutáneos excesivos, hematomas sin motivo aparente, epistaxis y laceraciones con hemorragias excesivas o de difícil control. En las mujeres es fundamental hacer una detallada descripción de los patrones menstruales, ya que esta puede ser la única manifestación de la enfermedad.<sup>5</sup>

Asimismo, se deben evaluar los antecedentes familiares de hemorragias excesivas. Si bien es común encontrar antecedentes familiares, dejar de hallarlos no descarta la patología, ya que existen formas de presentación de la enfermedad con un patrón hereditario autosómico recesivo y grados de penetrancia variable.<sup>6</sup>

En términos generales, la ejecución de los exámenes de laboratorio se realiza en 3 fases: preanalítica, analítica y postanalítica.<sup>9</sup> Para una correcta evaluación se deben de considerar entonces todas las variables que componen las mismas.

### Fase preanalítica:

Componente fundamental de los procedimientos diagnósticos realizados en el laboratorio, ya que las acciones que se llevan a cabo pueden repercutir directamente sobre los resultados obtenidos.

Entre los procesos que conforman la fase preanalítica se destacan la solicitud del análisis (orden médica), la preparación del paciente, la oportunidad y toma de la muestra, el transporte, la conservación y el procesamiento de la muestra previa a su análisis.<sup>9</sup>

Los errores de la fase preanalítica son de etiología multifactorial, siendo esta fase la que en mayor frecuencia los presenta. Debido a esto, existen una serie de recomendaciones y protocolos que deben seguirse con el fin de garantizar una prueba diagnóstica lo más acertada posible.<sup>9</sup>

Condiciones del paciente: una extracción de sangre traumática limita la exposición del factor tisular del sitio y la activación de factores de coagulación, minimizando valores falsamente altos o bajos. El estrés excesivo, como luchar o llorar en niños o la ansiedad en adultos, puede falsamente elevar los niveles de FvW y FVIII. La reciente realización de ejercicio físico también puede elevar los niveles de FvW. La presencia de una enfermedad inflamatoria aguda o crónica puede elevar los valores de FvW y FVIII, al igual que el embarazo o la administración de estrógenos/anticonceptivos orales.<sup>10</sup>

Transporte y almacenamiento de la muestra: las muestras deben ser transportadas al laboratorio a temperatura ambiente. El plasma debe ser separado de las células sanguíneas rápidamente a temperatura ambiente por centrifugación y procesarse dentro de las primeras 2 horas, de lo contrario deben ser congeladas hasta su procesamiento.<sup>10</sup>

### Fase analítica:

Las pruebas de laboratorio se basan en la detección de la disminución en la actividad del FvW, seguida de la caracterización del tipo de EvW. Dado que el FvW es una glicoproteína multimérica y multifuncional con varios dominios, se requiere más de una prueba para poder evaluar todas sus funciones, por lo cual, se realizan pruebas de evaluación inicial, de primer nivel y finalmente de segundo nivel.<sup>8</sup>

Las pruebas de evaluación inicial incluyen aquellas pruebas que evalúan la hemostasia primaria y secundaria, tales como recuento de plaquetas, tiempo de sangría (TS), tiempo parcial de tromboplastina activado (APTT), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina (TT). Si bien en caso de estar alteradas pueden indicar un posible defecto en el factor de coagulación, estas pruebas no permiten excluir ni confirmar la presencia de la enfermedad, por lo que la obtención de resultados normales no permiten descartar un defecto a nivel del FvW.<sup>2, 8</sup>

Las pruebas diagnósticas básicas, o de primer nivel, incluyen la medición del nivel plasmático de la actividad coagulante del factor 8 (FVIII:C), el nivel del antígeno del factor de von Willebrand (FvW:Ag) y la función del FvW dependiente de las plaquetas, medida como la actividad en presencia del factor de von Willebrand cofactor de ristocetina (FvW:Cor).<sup>2, 8</sup>

La actividad del FVIII:C es determinada mediante ensayos de coagulación que podrán ser en una o dos etapas, los cuales miden la capacidad del FVIII para reducir el tiempo de coagulación de plasma con déficit de FVIII. El FVIII:C siempre se encuentra reducido en la EvW tipos 3 y 2N, pudiéndose encontrar reducido o normal en todos los demás tipos de EvW.<sup>2, 8</sup>

El FvW:Ag mide la concentración de FvW en el plasma del paciente, el cual se puede realizar mediante ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) o mediante ensayos automatizados de aglutinación de partículas de látex (LIA).<sup>2, 8</sup>

Si la relación FVIII:C/FvW:Ag es menor a 1 se sospecha EvW tipo 2N o hemofilia A leve a moderada, mientras que la relación FVIII:C/FvW:Ag mayor a 1 generalmente se relaciona con EvW tipo 1.<sup>2</sup>

El ensayo FvW:Cor mide la actividad del FvW y para ello utiliza plaquetas intactas en diferentes formas (nativas, fijadas en formalina o liofilizadas reconstituidas) y ristocetina, midiendo la unión de la ristocetina al FvW y la unión del FvW “activado” por la ristocetina a las plaquetas.<sup>2, 8</sup>

Una reducción proporcional tanto de FvW:Ag como de FvW:Cor con una relación FvW:Cor/FvW:Ag mayor a 0.6 sugiere EvW tipo 1. Cuando dicha relación es menor a 0.6 se sospecha EvW tipos 2A, 2B y 2M.<sup>2</sup>

Si bien el ensayo FvW:Cor es de referencia para evaluar la actividad del FvW, la misma posee una baja reproducibilidad, precisión y sensibilidad, en especial a valores bajos de FvW.<sup>2, 8</sup>

En aquellos casos que se evidencia una alteración en la concentración o en la función dependiente de plaquetas del FvW se procede a realizar las pruebas de segundo nivel con el objetivo de clasificar la EvW en los diferentes tipos y subtipos, lo cual tiene implicancias terapéuticas. Entre estas pruebas se encuentran la actividad de unión al colágeno (FvW:CB), la aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA), el análisis de los multímeros del FvW, el ensayo de unión FvW-FVIII (FvW:FVIII B), la prueba de infusión de desmopresina (DDAVP) y la proporción entre el propéptido del FvW (ppFvW) y el FvW (ppFvW/FvW:Ag).<sup>2,8</sup>

La RIPA se realiza utilizando plasma rico en plaquetas (PRP) del paciente, este ensayo evalúa la afinidad del FvW por el receptor plaquetario GPIIb/IIIa a distintas concentraciones de ristocetina, lo cual permite distinguir los pacientes con EvW tipo 2B, que muestran agregación a concentraciones de ristocetina por debajo de la concentración umbral (hiper-respuesta).<sup>2,8</sup>

El análisis multimérico del FvW, realizado mediante electroforesis en geles de distinta composición, permite detectar alteraciones del patrón multimérico. La disminución selectiva de los multímeros de alto peso molecular es distintiva de la EvW tipo 2A y 2B, pudiendo existir también una disminución de los multímeros de peso molecular intermedio en el tipo 2A. La EvW tipo 2M se caracteriza por presentar un patrón multimérico normal.<sup>2,8</sup>

El ensayo FvW:FVIII B evalúa, mediante un inmunoensayo en fase sólida, la capacidad del FvW de unirse al FVIII exógeno. Este ensayo contribuye al diagnóstico de la EvW tipo 2N, poniendo en evidencia la menor afinidad de la molécula de FvW anómala por el FVIII. Asimismo, permite diferenciar una EvW de tipo 2N de la hemofilia A leve o moderada, dado que ambos trastornos se relacionan con una reducción de los niveles plasmáticos de FVIII con niveles normales de FvW:Ag y FvW:Cor.<sup>2,8</sup>

El ensayo FvW:CB mide la capacidad del FvW para unirse al colágeno mediante técnicas de ELISA, quimioluminiscencia o citometría de flujo. Contribuye a la detección de la EvW tipo 2M con defecto exclusivo en la capacidad de unión del FvW al colágeno.<sup>2,8</sup>

La DDAVP consiste en la administración de desmopresina por vía subcutánea o intravenosa y la posterior medición de los valores de FvW:Ag, FvW:Cor al inicio y 1, 2 y 4 horas luego de la infusión. Dado que la desmopresina estimula la liberación de FvW de los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales, la misma se ha utilizado para el tratamiento de la forma leve de la EvW, por lo cual, el ensayo de infusión de desmopresina es de utilidad para valorar la respuesta del paciente antes de su administración.<sup>2,8</sup>

El estudio de ppFvW/FvW:Ag se realiza mediante la detección del ppFvW mediante técnicas de ELISA. Su determinación permite identificar variantes con un aumento en la depuración del FvW, las cuales presentan una alteración de la relación ppFvW/FvW:Ag con valores aumentados. De esta forma también contribuye a discriminar entre EvW tipo 1 severa (FvW:Ag disminuido, FvW normal) de la EvW tipo 3 (FvW:Ag y ppFvW disminuidos o ausentes).<sup>2, 8</sup>

#### Fase postanalítica:

La fase post analítica comprende los procesos posteriores al examen e implica la validación facultativa, la revisión sistemática de los resultados, la elaboración de informes, el archivo de las muestras, entre otros.<sup>11</sup>

Los errores de la fase post analítica se han disminuido gracias a la informatización.<sup>12</sup>

En cuanto a la validación del informe de resultados de exámenes de coagulación, debe ser hecha por un profesional calificado y con experiencia en este tipo de pruebas.<sup>12</sup>

#### **Actualización de guías diagnósticas para EvW:**

En 2021 se publicó una nueva guía práctica para el diagnóstico y manejo de la EvW en colaboración entre American Society of Hematology (ASH), International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), US National Hemophilia Foundation (NHF), y World Federation of Hemophilia (WFH). La concentración de FvW y la actividad de unión a plaquetas usadas para definir la EvW es una de las áreas de mayor debate, ya que los niveles varían entre individuos y pueden aumentar con la edad.<sup>13</sup>

El rango de referencia diagnóstica para EvW son valores de FvW de 50 - 200 %. Guías anteriores (2007) sugerían realizar diagnóstico de EvW cuando los niveles de FvW eran menores a 30 %, clasificando a aquellos pacientes con niveles entre 30 y 50 % como "Low FvW".<sup>14</sup>

Se evaluó que aquellos pacientes con niveles de FvW entre 30 y 50 % y sangrados, podrían tener un beneficio si son diagnosticados con EvW tipo 1, siendo este uno de los cambios más relevantes en las guías diagnósticas.

Este cambio asegura mayor acceso a tratamientos en salud para aquellos pacientes con fenotipo hemorrágico y uniformidad internacional en el diagnóstico, así como menor variabilidad de diagnóstico entre laboratorios.<sup>13</sup>

**Tabla Nº 1.** Tipos de EvW según pruebas de laboratorio.

Condición	FvW:Cor (%)	FvW:Ag (%)	FVIII	Ratio FvW:Cor/FvW:Ag
<b>Tipo 1</b>	< 30*	< 30*	↓ o normal	> 0.5 – 0,7
<b>Tipo 2A</b>	< 30*	< 30 – 200	↓ o normal	< 0.5 – 0.7
<b>Tipo 2B</b>	< 30*	< 30 – 200	↓ o normal	Usualmente < 0.5 – 0.7
<b>Tipo 2M</b>	< 30*	< 30 – 200	↓ o normal	< 0.5 – 0.7
<b>Tipo 2N</b>	30 – 200	30 – 200	↓↓	> 0.5 – 0.7
<b>Tipo 3</b>	< 3	< 3	↓↓↓ (< 10 UI/dL)	No aplica
<b>“Low FvW”</b>	30 – 50	30 – 50	Normal	> 0.5 – 0.7
<b>Normal</b>	50 – 200	50 – 200	Normal	> 0.5 – 0.7

↓ refiere a un descenso en el resultado del test comparado con el valor de referencia establecido por el laboratorio

\* <30 % se designa como el nivel para un diagnóstico definitivo de EvW; hay algunos pacientes con EvW tipo 1 o tipo 2 que tienen niveles de FvW:Cor y/o FvW:Ag de 30-50 %.

Modificada de: Nichols William L.<sup>10</sup>

**Tabla Nº 2.** Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de la EvW.

Prueba	Objetivo
<b>FvW:Ag</b>	Mide la cantidad total de proteína de FvW presente.
<b>FvW:Cor</b>	Valora la interacción entre el FvW y las plaquetas mediada por la ristocetina.
<b>FvW:Cor/FvW:Ag</b>	Una reducción del cociente (<0.6) se encuentra en la EvW de tipo 2A, 2B y 2M.
<b>FVIII</b>	Mide el FVIII circulante, que puede ser muy bajo en la EvW de tipo 2N y 3.
<b>Multímeros del FvW</b>	Permite visualizar los multímeros de la EvW, empleados para identificar los multímeros de alto peso molecular, que faltarán en la EvW de tipo 2A y 2B.

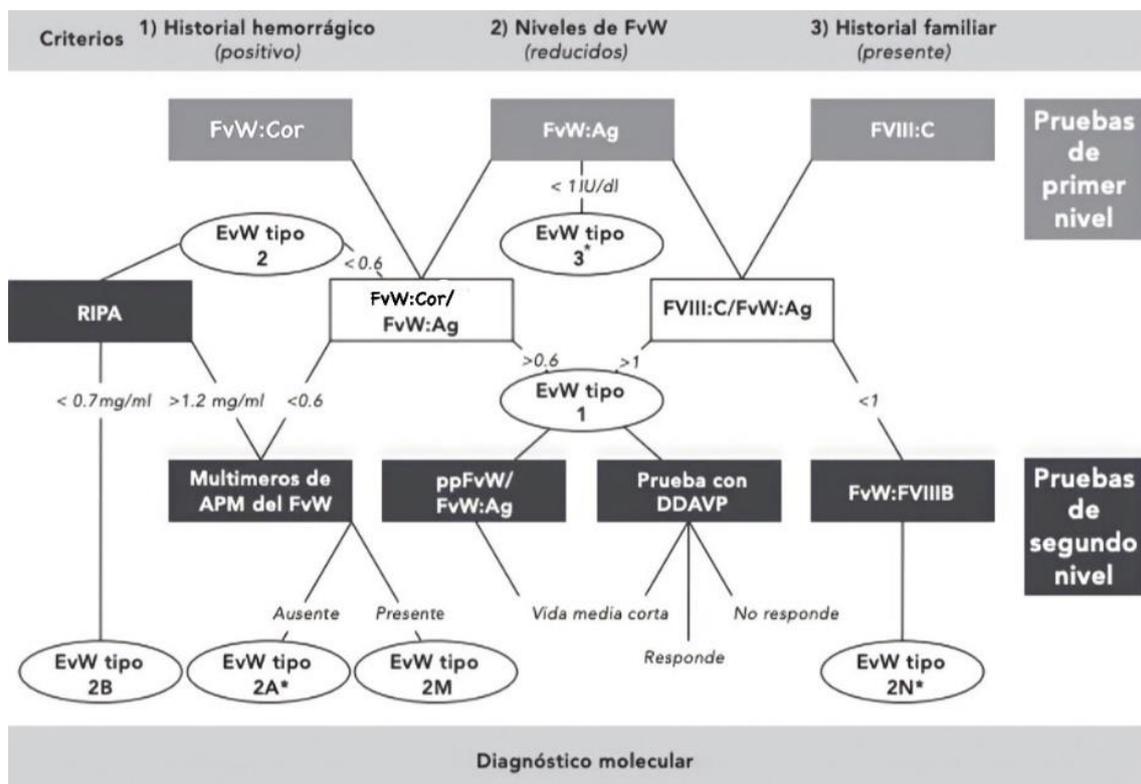
Modificada de: Tovar Sánchez C.<sup>6</sup>

**Tabla Nº 3.** Hallazgos de las pruebas de laboratorio esperados en cada tipo de la EvW.

	Tipo 1	Tipo 3	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N
<b>FvW:Ag</b>	↓	Ausente	↓	↓	↓	↓
<b>FvW:Cor</b>	↓	Ausente	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
<b>FVIII</b>	Normal	↓↓	Normal o ↓	Normal o ↓	Normal o ↓	↓↓
<b>Distribución multímeros</b>	Normal	Ausente	Pérdida de multímeros de alto peso molecular	Pérdida de multímeros de alto peso molecular	Normal	Normal

Modificada de: Tovar Sánchez C.<sup>6</sup>

**Figura Nº 1.** Algoritmo para el diagnóstico y la clasificación de la EvW.



Modificada de: Stufano, F.<sup>2</sup>

---

## OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

---

### **Objetivo general:**

Describir los hallazgos en las pruebas de screening de la Enfermedad de von Willebrand en una muestra de pacientes del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el período comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2021.

### **Objetivos específicos:**

- Determinar la prevalencia de EvW en la muestra analizada.
- Analizar los diferentes tipos de la EvW.
- Describir la distribución de la EvW según sexo y edad.
- Determinar la distribución de EVW según el servicio que solicitó el estudio.
- Comparar la prevalencia de la EvW utilizando los criterios diagnósticos vigentes en el momento de realización de los estudios, con los nuevos criterios diagnósticos actualizados en año 2021 y evaluar las posibles variaciones en el diagnóstico.

---

## METODOLOGÍA

---

Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo, de corte transversal en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, Montevideo, Uruguay. Se evaluó a los usuarios del hospital a los que se les realizó pruebas de screening de EvW en el Departamento de Laboratorio Clínico en un período de cuatro años comprendido entre 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2021.

### **Muestreo y tamaño muestral:**

No se utilizó un N preestablecido por significación estadística, el muestreo de la población fue no probabilístico; se incluyó por accesibilidad y conveniencia a aquellos pacientes que por diversas razones se hayan realizado pruebas de screening para la EvW en el Hospital de Clínicas en el período de prevalencia previamente definido.

### **Criterios de inclusión:**

Pacientes que se hayan realizado las pruebas de screening para la EvW en el Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas en el período comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2021.

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes con un perfil de screening de EvW incompleto.

### **Estrategia de relevamiento de datos:**

Se realizó un relevamiento de los resultados de las pruebas incluidas en el screening de EvW de la base de datos del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas gestionado por el sistema informático Modulab Gold 2.3.08. Para los pacientes que contaban con más de un resultado de las pruebas de screening de EvW, se seleccionó el primero de ellos. Los investigadores recibieron dichos resultados en formato Excel y accedieron únicamente al resultado de las pruebas de screening de EvW y a los datos descritos a continuación (variables a relevar), no conociendo en ningún momento la identidad de los pacientes. Tampoco tuvieron acceso a su registro de historia clínica. Las variables fueron recabadas asegurando que se cuide la privacidad de los datos extraídos. En ningún caso se registraron datos identificatorios ni ninguna información que no se explicita a continuación.

### VARIABLES RELEVADAS:

En la siguiente tabla se describen a continuación las variables relevadas y su operacionalización (Tabla N°4).

**Tabla N° 4.** Definición conceptual y operacional de las variables a utilizar.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
<b>Edad</b>	Años vividos desde el nacimiento hasta el presente.	Se clasificó la edad en 4 grupos etarios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1: ≤ 30 años</li> <li>• Grupo 2: 31-50 años</li> <li>• Grupo 3: 51-70 años</li> <li>• Grupo 4: ≥ 71 años</li> </ul>
<b>Sexo</b>	Condición biológica que distingue entre masculino y femenino.	Se crearon dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino</li> <li>• Masculino</li> </ul>
<b>Factor VIII coagulante (FVIII:C)</b>	Actividad funcional del factor. Reflejo indirecto de la función del FvW como estabilizador del FVIII. Mide la actividad coagulante.	Se clasificaron en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low EvW: 30 – 50 %</li> <li>• EvW: &lt; 30 %</li> </ul>
<b>Factor de von Willebrand antigénico (FvW:Ag)</b>	Cantidad de factor. Estimación inmunológica en plasma mediante el uso de anticuerpos anti FvW. Mide la concentración de la proteína (FvW).	Se clasificaron en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low EvW: 30 – 50 %</li> <li>• EvW: &lt; 30 %</li> </ul>
<b>Factor de von Willebrand cofactor de ristocetina (FvW:Cor)</b>	Actividad funcional del factor. Evaluación de la función del FvW como cofactor de la ristocetina; evalúa unión a la GPIb $\alpha$ .	Se clasificaron en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low EvW: 30 – 50 %</li> <li>• EvW: &lt; 30 %</li> </ul>
<b>FvW:Cor/FvW:Ag</b>	Relación cuantificada entre el FvW cofactor de ristocetina y el FvW antigénico.	Se clasificaron en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo 1 (cuantitativa): ≥ 0,6</li> <li>• Tipo 2 (cualitativa): &lt; 0,6</li> </ul>
<b>Procedencia</b>	Servicio del que procede el paciente al que se le realizó el screening dentro del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.	Se agruparon los servicios desde donde se solicitó el screening de EvW: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional (HEMOT)</li> <li>• Hematología (HEM)</li> <li>• Unidad de Hemostasis y Trombosis (UHT)</li> <li>• Sin datos (SD)</li> <li>• Otros</li> </ul>

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se operativizaron las variables del fenómeno a estudiar estableciendo a partir de los diferentes parámetros (FVIII:C, FvW:Ag, FvW:Cor) la variable cualitativa dicotómica nominal “presencia/ausencia” de EvW y Low EvW.

Se determinó la proporción global de pacientes con EvW y Low EvW y la proporción de acuerdo a su clasificación por tipos, dependiendo si presentaban una alteración cuantitativa (tipo 1) o cualitativa (tipo 2) de la enfermedad.

Se analizaron los datos con el fin de buscar asociación entre las variables demográficas y los resultados de las pruebas de laboratorio.

Se realizó un test de comparación de proporciones para comparar las prevalencias de la EvW entre los sexos y los diferentes grupos etarios.

El diagnóstico de la EvW aplicando los criterios vigentes al momento de la solicitud de los estudios (publicados en el año 2007)<sup>10</sup> fue comparado con el diagnóstico de la EvW aplicando los nuevos criterios actualizados (publicados a fines del año 2021).<sup>13</sup> Los resultados se presentan en una tabla de contingencia de 2x2 y realizándose una prueba de Chi cuadrado para determinar la asociación entre ambos criterios diagnósticos.

## RESULTADOS

Se analizaron los datos de un total de 154 usuarios del hospital a los que se les realizó pruebas de screening de EvW en el Departamento de Laboratorio Clínico en el período comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2021, de los cuales 7 tuvieron diagnóstico de EvW, correspondiendo a un 4,5%, y 34 tuvieron diagnóstico de Low EvW, correspondiendo a un 22,07% (Tabla N° 5 y Figura N° 2) aplicando los criterios diagnósticos vigentes al momento de realizadas las determinaciones.<sup>14</sup> En la tabla N° 6 y Figura N° 3 se detallan las características de los pacientes incluidos; entre los pacientes con diagnóstico de EvW, 5 (71,4%) son de sexo masculino y 2 (28,6%) son de sexo femenino. Entre los pacientes con diagnóstico de Low EvW, 6 (17,6%) son de sexo masculino y 28 (82,4%) son de sexo femenino.

**Tabla N° 5.** Distribución por prevalencia de EvW y Low EvW.

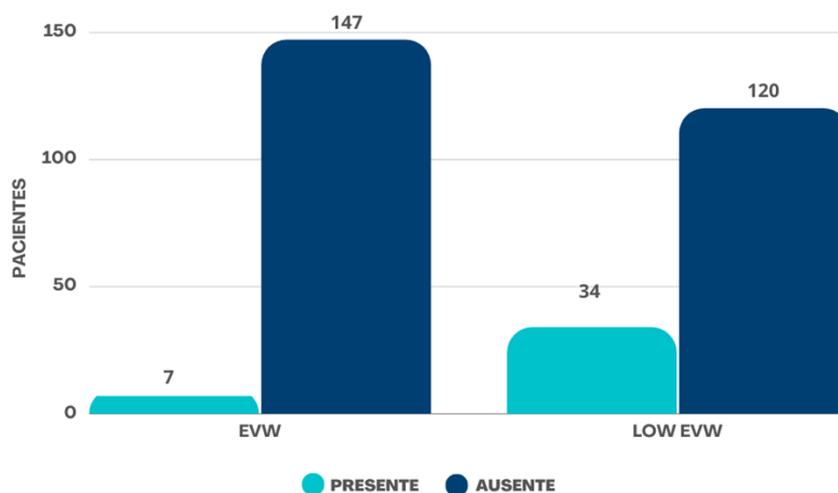
Frecuencias para EvW

EvW	Frecuencia	Porcentaje
Presente	7	4.545
Ausente	147	95.455
Total	154	100.000

Frecuencias para Low EvW

Low EvW	Frecuencia	Porcentaje
Presente	34	22.078
Ausente	120	77.922
Total	154	100.000

**Figura N° 2.** Prevalencia de EvW y Low EvW.



**Tabla Nº 6.** Distribución por sexo de los pacientes con EvW y Low EvW.

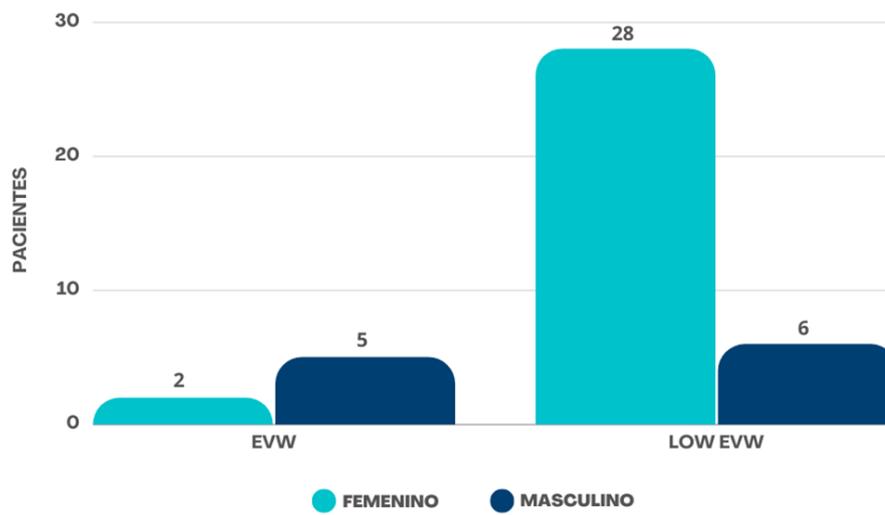
Frecuencias para EvW

Sexo del Paciente	EvW	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	Si	2	6.667
	Ausente	28	93.333
	Total	30	100.000
Masculino	Si	5	45.455
	Ausente	6	54.545
	Total	11	100.000

Frecuencias para EvW

Sexo del Paciente	EvW	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	Si	2	6.667
	Ausente	28	93.333
	Total	30	100.000
Masculino	Si	5	45.455
	Ausente	6	54.545
	Total	11	100.000

**Figura Nº 3.** Distribución por sexo de los pacientes con EvW y Low EvW.



La distribución por edad se muestra en la tabla Nº 7. La edad promedio en años fue de  $61.286 \pm 13.213$  para los pacientes con EvW y de  $35.176 \pm 15.805$  para los pacientes con Low EvW.

**Tabla Nº 7.** Distribución por edad de los pacientes con EvW y Low EvW.

EvW		
Cuartiles	Número de pacientes	Porcentaje (%)
≤ 30	0	0
31 – 50	2	28.57
51 – 70	2	28.57
≥ 71	3	42.86
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100</b>

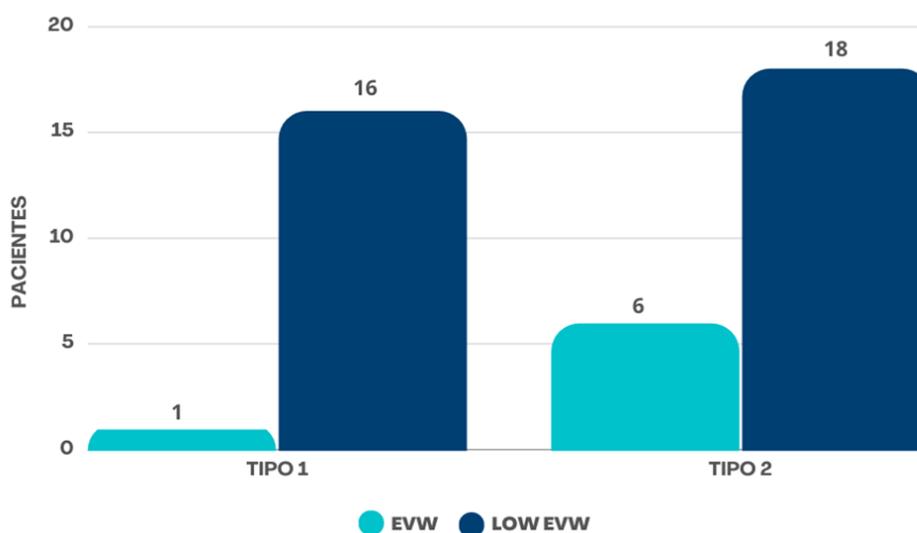
Low EvW		
Cuartiles	Número de pacientes	Porcentaje (%)
≤ 30	15	44.12
31 – 50	16	47.05
51 – 70	3	8.83
≥ 71	0	0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

Estadísticos Descriptivos

	Low EvW	EvW
Válido	34	7
Media	35.176	61.286
Desviación Típica	15.805	13.213

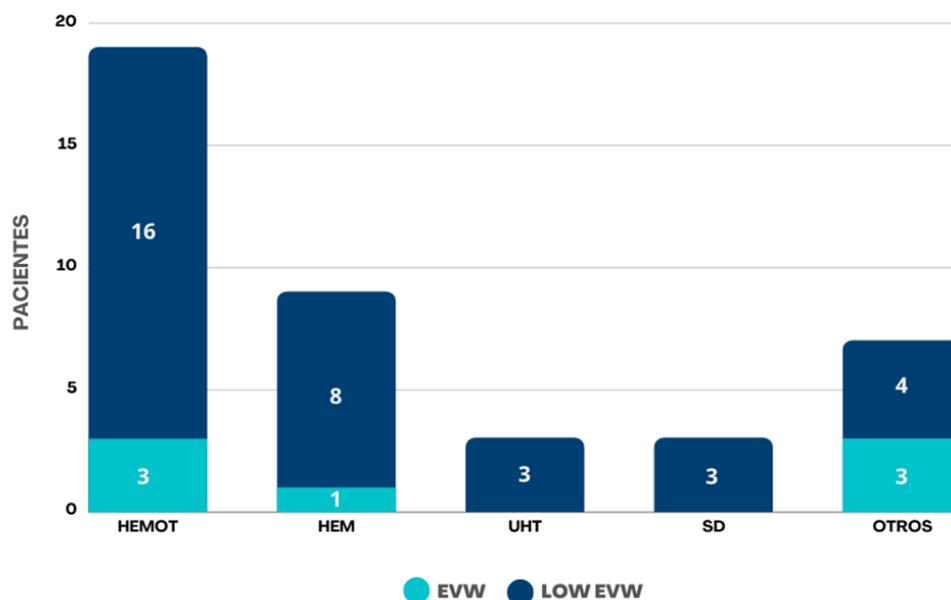
Con respecto a la clasificación de la EvW según si el defecto es cuantitativo (tipo 1) o cualitativo (tipo 2), encontramos que de los 7 pacientes con EvW, 6 pertenecen al tipo 2 (85,7%) y 1 al tipo 1 (14,3%), mientras que de los 34 pacientes con Low EvW, 18 pertenecerían al tipo 2 (52,94%) y 16 al tipo 1 (47,05%).

**Figura Nº 4.** Análisis de los diferentes tipos de EvW.



La distribución según el servicio que solicitó el estudio se muestra en la Figura N° 5, para 19 pacientes (43,34%) el servicio que solicitó el estudio fue HEMOT, mientras que 9 estudios (21,95%) fueron solicitados por HEM. De los 13 (34,71%) estudios restantes, 3 (7,31%) fueron solicitados por la UHT, en 7 casos (17.07%) no contamos con datos (SD) y los 3 restantes provenían de distintos servicios.

**Figura N° 5.** Distribución de pacientes con EvW y Low EvW según el servicio que solicitó el estudio.



Con respecto a la prevalencia de la EvW en la muestra analizada, basando el diagnóstico en las guías vigentes en el momento de realización de los estudios en comparación con la prevalencia obtenida si se hubiesen utilizado los criterios actualizados recientemente en año 2021,13 pasaríamos de una prevalencia de 4.5% de EvW a una de 26.6% en la muestra analizada (7 de 154 pacientes vs 41 de 154 pacientes).

**Tabla N° 8.** Prueba chi cuadrado- Asociación criterios diagnósticos vigentes al momento de realización de los estudios y los criterios diagnósticos actualizados en el año 2021.

Tablas de Contingencia ▼

EvW 2021	EvW		Total
	No	Si	
No	113	0	113
Si	34	7	41
Total	147	7	154

Contrastes Chi-cuadrado

	Valor	gl	p
X <sup>2</sup>	20.211	1	< .001
N	154		

El valor p es menor al 0,05 de significancia, concluyendo que las variables no son independientes.

---

## DISCUSIÓN

---

En el presente estudio se determinó que la prevalencia de EvW y Low EvW en una muestra de 154 usuarios del Hospital de Clínicas a los cuales se realizó pruebas de screening para EvW entre los años 2018 y 2021 fue de 4,5% y 22,07% respectivamente.<sup>15</sup> reporta una prevalencia mundial de EvW de 0,6 a 1,3%. Sin embargo, la EvW es una enfermedad ampliamente subdiagnosticada debido a las dificultades preanalíticas y dado que existe un elevado porcentaje de pacientes que presentan síntomas leves que no motivan la consulta médica o son asintomáticos a pesar de presentar bajas concentraciones del FvW en sangre.<sup>1, 16</sup>

Para determinar los tipos de EvW, los pacientes fueron divididos en base a la presencia de una alteración cuantitativa (tipo 1) o cualitativa (tipo 2) del FvW.

A partir del análisis se determinó que la mayoría de los pacientes cumplieron con los criterios de diagnóstico para el tipo 2 (defecto cualitativo) de la enfermedad, tanto en el grupo diagnosticado con EvW (85,7%) como en el grupo diagnosticado con Low EvW (52,94%); presentando el resto de los pacientes el tipo 1 (defecto cuantitativo) de la enfermedad (14,3% EvW y 47,05% Low EvW).

Estos resultados son comparables con los del estudio realizado por Veronica Flood et al.<sup>17</sup>, en el que el 90,8% de los pacientes fueron clasificados en el tipo 2 de la enfermedad y el 8,6% en el tipo 1. En el estudio anteriormente mencionado, la minoría de pacientes (0,6%) fueron diagnosticados como tipo 3, lo que también es comparable con los resultados obtenidos, en los que ningún paciente pertenecía a este tipo debido a que corresponde a deficiencias muy severas del FvW (menor a 10%).

Asimismo, un estudio realizado por Agnès Veyradier et al.<sup>18</sup> en Francia, evidencia una distribución similar de los pacientes, con predominio en defectos cuantitativos del FvW, habiendo sido la mayoría diagnosticados con el tipo 2.

En contraposición a los resultados obtenidos y a los demás estudios mencionados, una investigación realizada en la India por Kanjaksha Gosh y Shrimati Shetty<sup>19</sup> revela una mayor prevalencia del tipo 3 de la enfermedad, seguido del tipo 1 y luego tipo 2. Esta discordancia puede deberse a las diferencias epidemiológicas y genéticas de la población, siendo que en India destacan los matrimonios consanguíneos.

Con respecto a la prevalencia de EvW según sexo, se reportó 71,4% de pacientes de sexo masculino y 28,6% de sexo femenino, comportamiento que no coincide con el esperado al compararlo con otros estudios como el de Anne Dam Laursen et al.<sup>20</sup> en el cual un 69,9% de los pacientes fueron de sexo femenino y solamente un 24,8% de sexo masculino o el de Agnès Veyradier et al.<sup>18</sup> donde la relación entre mujeres y hombres fue de 1.46:1. Sin embargo, al analizar la prevalencia según sexo de pacientes diagnosticados con Low EvW, la relación se invierte y se acerca a lo esperado con 82,4% de pacientes pertenecientes al sexo femenino y 17,6% al masculino.

La franja etaria en la que predominó el diagnóstico de EvW fue en la de los pacientes de 71 años o más. Sin embargo, al analizar los pacientes en los que se diagnosticó Low EvW (los cuales serían incluidos dentro del diagnóstico de EvW de acuerdo a la nueva guía del 2021) se aprecia que la media de edad se desplaza hacia los grupos de pacientes más jóvenes, pasando a predominar la edad de 31-37 (con un 47,05%), seguida muy de cerca de los menores de 30 años (con un 44,12%). Esto último nos acerca más al resultado esperado al compararlo con trabajos realizados por otros autores. En un estudio realizado en Francia, la media de edad fue de 34 años<sup>18</sup>, en uno realizado en México la media fue de 19,5 años para las mujeres y 18,5 años para los hombres<sup>21</sup> y en un estudio realizado en el sureste asiático la media fue de 27 años.<sup>22</sup>

Al analizar la distribución según el servicio que solicitó el estudio, se observó que casi la mitad (43,34%) de los pacientes fueron derivados por el Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional, lo cual refleja la buena selección de los pacientes y es un hecho esperable debido a la nucleación, en Uruguay, del estudio de las patologías sangrantes en los hemoterapeutas. El resto de los estudios fueron solicitados por la Cátedra de Hematología (21,95%) y por la Unidad de Hemostasis y Trombosis (7,31%), la cual está conformada por un equipo multidisciplinario (hemoterapia, hematología, medicina interna y laboratorio); estos porcentajes también son esperables considerando a estas especialidades afines al estudio de los trastornos de la hemostasis como es la EvW.

Dado los cambios en los criterios diagnósticos presentados en la última guía de la Federación Mundial de Hemofilia<sup>13</sup>, se considera relevante analizar el posible cambio en la prevalencia de la enfermedad aplicando estos criterios. En ese sentido, se observan cambios importantes en cuanto a la prevalencia de la EvW. Recordemos que con la última actualización, el criterio modificado que cobró mayor relevancia fue el anteriormente llamado "Low EvW", que abarcaba pacientes con niveles de FvW y/o FvW:Cor entre 30 y 50 %. En esta última guía se elimina el

concepto de “Low EvW” y estos pacientes son considerados portadores de EvW. Esta es la razón por la cual la prevalencia de la EvW varía al utilizar los criterios propuestos por una guía u otra.

Los beneficios que aporta la modificación de los puntos de corte de diagnóstico radican en el gran impacto que generan en quién puede acceder a la atención. Se consideró que aquellos con niveles de FvW entre 30 y 50% y síntomas de sangrado tendrían un beneficio neto para la salud con un diagnóstico claro de EvW tipo 1. Además, se consideró recomendar que los pacientes con niveles de FvW entre 30 y 50% y antecedentes familiares positivos también deberían ser diagnosticados con EvW tipo 1 (independientemente de los síntomas de sangrado).<sup>13</sup>

Con el objetivo de evidenciar el impacto de los nuevos criterios diagnósticos sobre la prevalencia de la EvW, fueron revisados otros trabajos que evaluaron la prevalencia de EvW. Uno de ellos, realizado en México<sup>23</sup>, reclutó 297 pacientes, donde el 50% fueron excluidos por superar el 50% en actividad de FvW (FvW:Cor) y/o de la cantidad antigénica del FvW. De los restantes, 54 pacientes presentaron Low EvW y solo 36 pacientes fueron diagnosticados con EvW. En este trabajo, se evidencia la clara influencia que conllevan los nuevos criterios diagnósticos, ya que si el trabajo fuese posterior al año 2021, la prevalencia de la enfermedad obtenida hubiese sido mayor, dada la adición de Low EvW como diagnóstico de EvW (54 vs 90).

Por otra parte, también se ha perdido valiosa información sobre los hasta entonces denominados Low EvW, ya que en muchos trabajos se incluyeron solo pacientes con niveles de FvW < 30 %. Ejemplificando esto un trabajo llevado a cabo en un centro de referencia francés, donde se realizó un análisis de 1167 pacientes con EvW, con niveles de FvW < 30 % excluyendo del análisis los pacientes con Low EvW.<sup>18</sup>

Finalmente, en este trabajo se propuso analizar los estudios de laboratorio incluidos en el screening de la EvW, con el objetivo de describir la prevalencia de la enfermedad, su relación con las diferentes variables y su distribución entre los diferentes tipos. Teniendo como motivación el uso de esta información para el estudio de la enfermedad en el país. Surgiendo de este trabajo se pretende promover el mayor estudio de la enfermedad con el objetivo de disminuir el subdiagnóstico que esta conlleva y su mayor morbimortalidad.

---

## CONCLUSIONES

---

La Enfermedad de von Willebrand es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, con una prevalencia de aproximadamente 1% a nivel global. A pesar de su alta frecuencia, la EvW presenta un importante subdiagnóstico, principalmente debido a dificultades preanalíticas relacionadas con la integridad de la muestra, a la baja sensibilidad de los estudios de laboratorio a los que el sistema de salud tiene acceso y a la alta variabilidad biológica de los niveles y la actividad del FvW, lo que conlleva a repercusiones en la morbimortalidad de los pacientes.<sup>1</sup> También influye en gran parte, la clínica con la que suele presentarse la enfermedad, siendo ésta sangrados leves que en ocasiones no motivan la consulta y retrasan el diagnóstico. Se considera entonces, que la implementación de las nuevas guías diagnósticas, al bajar el umbral diagnóstico, contribuyen a identificar de mejor forma a los pacientes portadores de la enfermedad.

Tomando como punto de partida la situación actual, sería provechoso implementar en el futuro un registro nacional de EvW, el cual será de utilidad para permitir la detección y tratamiento precoz de la enfermedad.

Este trabajo servirá como puntapié inicial para continuar aplicando los nuevos criterios diagnósticos y así identificar a aquellos pacientes con EvW disminuyendo el subdiagnóstico existente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Murillo C. Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento. *Hematol Méx.* 2018;19(2):61-72.
2. Stufano F, Baronciani L, Peyvandi F. Diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand. Caracterización fenotípica. *Federación mundial de la hemofilia.* 2017;55.
3. Colonne CK, Reardon B, Curnow J, Favalaro EJ. Why is Misdiagnosis of von Willebrand Disease Still Prevalent and How Can We Overcome It? A Focus on Clinical Considerations and Recommendations. *J Blood Med.* 2021;12:755–768.
4. Meschengieser S. Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y hemofilia adquirida en nuestro país. *Hematología.* 2015;19:25-31.
5. Lemos F, Marcalain V, Pérez N, Turcatti P, Barindelli P, Insagaray J, et al. Investigación Clínica: Prevalencia de enfermedad de Von Willebrand en pacientes con sangrado uterino anormal, *Archivos de Ginecología y Obstetricia.* 2017; 55(2):52–56
6. Tovar Sánchez C, Salazar-Reviakina A, Rumbo Romero JA, Sierra Bretón MM, Madariaga Perpiñán I, Zarante Montoya I. ¿Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand?: una revisión de la literatura. *Univ. Med.* 2020;61(2).
7. Rozman P, Cardellacha F. *Farreras - Rozman Medicina Interna.* - 18. edición. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 1705-1707
8. An B. Enfermedad de von Willebrand. Novedades en diagnóstico de laboratorio. *Hematología.* Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT. 2018;22: 54-64.
9. Guevara-Arismendy N M, Tangarife-Castaño V J. Fase preanalítica: punto crítico en las pruebas de diagnóstico hematológico. *Medicina & Laboratorio.* 2016;22: 9-10.
10. Nichols William L. *The diagnosis, Evaluation and Management of the von Willebrand disease,* U.S. Department of Health and Human Services, National Heart Lung and Blood Institute. 2007.
11. Sikaris K. Performance criteria of the post-analytical phase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2015;53(6): 949-958.
12. Retamales Castelletto, T.M. *Recomendaciones para la etapa pre-analítica, analítica y post-analítica en las presentaciones de coagulación.* Gobierno de Chile. 2014.
13. James PD, Connell NT, Ameer B, di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, et al. *ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease.* *Blood Advances.* 2021;5(1):280-300.

14. US. Department of Health and Human Services. The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. NIH Publication. 2007;08.
15. Sikaris K. Performance criteria of the post-analytical phase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(6):949-958.
16. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):213-6.
17. Flood VH, Gill JC, Friedman KD, Bellissimo DB, Haberichter SL, Montgomery RR. Von Willebrand disease in the United States: a perspective from Wisconsin. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2011;37(5):528–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1281039>
18. Veyradier A, Boisseau P, Fressinaud E, Caron C, Ternisien C, Giraud M, et al. A laboratory phenotype/genotype correlation of 1167 french patients from 670 families with von Willebrand disease: A new epidemiologic picture. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(11):e3038. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000003038>
19. Ghosh K, Shetty S. Epidemiology, diagnosis, and management of von Willebrand disease in India. 2011 Jul;37(5):595-601. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1281048>
20. Dam Laursen A, Rasmussen T, R Chiu G, S Brouwer E, Hvitfeldt Poulsen L, Margrethe Mikkelsen E. Incidence of von Willebrand disease in Denmark, 1995-2016: A cohort study. 2021 Mar;27(2):277-282. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hae.14257>
21. Majluf-Cruz A, Velez-Ruelas MA, Gonzalez-Avila AI, Garcia-Chávez J, Berges A, Lopez-Santiago N, et al. von Willebrand's disease in Mexico: a pilot study. *Haemophilia* [Internet]. 2013;19(2):231–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989112/>
22. Chen Y-C, Yang L, Cheng S-N, Hu S-H, Chao T-Y. von Willebrand disease: a clinical and laboratory study of sixty-five patients. *Ann Hematol* [Internet]. 2011;90(10):1183–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21643680/>
23. Zavelia Padilla-Romo MG, Ornelas-Ricardo D, Luna-Záizar H, Rebeca Jaloma-Cruz A. Diagnosis of von Willebrand disease in Western Mexico. *Haemophilia* [Internet]. 2021;27(1):e78–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.14203>

---

## AGRADECIMIENTOS

---

Agradecemos al Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” por brindarnos la base de datos que hicieron posible la realización de nuestra investigación.

Asimismo, dentro del Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas, agradecemos especialmente a los docentes orientadores, Paola Turcatti y Cecilia Canessa, quienes ocuparon un rol fundamental en la realización de este proyecto.

Finalmente, agradecemos a la Cátedra de Métodos Cuantitativos por su disposición y continua asesoría.