



ARTÍCULO DE REVISIÓN

MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA. REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA

A qualitative review of the literature regarding managing Von Willebrand disease in obstetrics and gynaecology

Franklin J. Espitia-De La Hoz, MD*

Recibido: octubre 7/09 – Aceptado: abril 28/10

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Von Willebrand es el trastorno de la coagulación con mayor prevalencia de mujeres en edad fértil y, por lo tanto, es el trastorno genético de la hemostasia más frecuente en la práctica ginecológica y obstétrica.

Objetivo: hacer una revisión de la enfermedad de Von Willebrand en pacientes de ginecología y obstetricia con especial énfasis en la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento.

Metodología: se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas MEDLINE/Pubmed, Elsevier, Interscience, EBSCO, Scopus, SciELO de 1980 al 2009, Cochrane *Pregnancy and Childbirth Group* (septiembre 30 del 2009) y libros de texto impresos.

Resultados: el diagnóstico se basa en una cuidadosa anamnesis y pruebas de laboratorio de detección y confirmatorias. La correcta identificación de los diferentes tipos y subtipos es importante desde el punto de vista terapéutico. El tratamiento requiere medicaciones específicas como la desmopresina, concentrados de factor VIII y terapias coadyuvantes. No existe evidencia para contraindicar la vía vaginal

del parto, sin embargo, se debe individualizar cada caso en particular.

Conclusión: las mujeres con trastornos de la coagulación presentan durante la menarquia, la gestación, el parto y el puerperio un riesgo mayor de sangrado lo que hace obligatoria una adecuada evaluación y un manejo multidisciplinario durante el embarazo.

Palabras clave: enfermedad de Von Willebrand, antifibrinolíticos, ácido tranexámico, ácido epsilon aminocaproico, desmopresina, concentrado de FVW/FVIII, hemorragias ginecológicas y obstétricas.

SUMMARY

Introduction: Von Willebrand disease (vWD) is a disorder of the coagulation, being more prevalent in fertile females and is thus the most frequently occurring genetic haemostasis disorder in obstetric and gynaecological practice.

Objective: reviewing the literature concerning vWD in obstetric and gynaecology patients, placing special emphasis on the disease's physiopathology, diagnosis and treatment.

Methodology: a bibliographic search was made of MEDLINE electronic databases via pubmed, Elsevier, Interscience, EBSCO, Scopus and SciELO from 1980 to 2009. The Cochrane Pregnancy and Childbirth Group (September 30th 2009) and printed texts and books were also consulted.

* Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital De San José FUCS. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: espitiafranklin@hotmail.com

Results: diagnosis was based on careful anamnesis and detection and confirmatory laboratory tests. Correct identification of different types and subtypes is important from a therapeutic point of view. Treatment requires specific medication such as desmopressin, factor VIII concentrates and coadjuvant therapies. No evidence was found to contraindicate vaginal birth route; however, each particular case must be taken individually.

Conclusion: females suffering from coagulation disorders present a greater risk of bleeding during menarche, pregnancy, giving birth and the puerperium. This means that suitable evaluation and multidisciplinary management must be mandatory during pregnancy.

Key words: von Willebrand disease, antifibrinolytics, tranexamic acid, epsilon aminocaproic acid, desmopressin, FVW/FVIII concentrate, obstetric and gynaecological haemorrhages.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Von Willebrand se define como un trastorno hereditario causado por alteraciones cuantitativas o funcionales de las actividades del factor Von Willebrand (FVW) en el plasma.¹ En el año 1926 en Finlandia, fue descrita por el doctor Erich Von Willebrand por primera vez como un trastorno hemorrágico hereditario diferente a la hemofilia.²

Es una patología hereditaria de la hemostasia primaria causada por la deficiencia del factor de Von Willebrand ya sea en cantidad o función.³ Debido a que esta proteína es esencial para la unión de las plaquetas al subendotelio de los vasos lesionados y el transporte del factor VIII (FVIII) en el plasma, su defecto cursa con hemorragias de variable intensidad.⁴

La incidencia de hemorragia posparto en las pacientes con factor Von Willebrand es del 18,5% en el caso de la tipo 1, de un 20% en el caso de la tipo 2⁵ y la hemorragia posparto tardía entre un 20 y 28%;⁶ las menometrorragias puberales son producidas hasta en el 20% de los casos como

manifestación inicial de una coagulopatía;⁷ y la enfermedad de Von Willebrand constituye del 11% al 20% de las hemorragias uterinas anormales y el 65% de las hematológicas.⁸

El factor Von Willebrand está constituido por una glicoproteína que es sintetizada y almacenada de forma específica en megacariocitos y células endoteliales —en respuesta a determinados estímulos— que forma parte del complejo entramado de la coagulación⁹ y que circula en el plasma en multímeros de hasta 20 millones de daltons.

En su estructura posee distintos dominios que intervienen en la unión a glicoproteínas específicas, permitiéndole así efectuar tres funciones importantes: adhesión de las plaquetas al endotelio, de las plaquetas entre sí y transporte de factor VIII.

La síntesis del factor Von Willebrand se realiza inicialmente en forma de pre-pro-factor (de una sola cadena proteica de 2813 aminoácidos y con un peso molecular de 360 kDa) que por dimerización constituye el pro-factor (un propéptido grande de 741 residuos y una subunidad madura de 2050 residuos) y finalmente la polimerización de este último da origen al factor Von Willebrand multimérico.¹⁰ Una vez sintetizados, los multímeros del factor Von Willebrand, son almacenados en los gránulos- α de las plaquetas y en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales.¹¹

El factor Von Willebrand junto con otras moléculas (la trombina y el fibrinógeno) son decisivos en la adhesión de las plaquetas activadas al endotelio alterado y al subendotelio subyacente, así como en la agregación de las plaquetas entre sí en el esfuerzo por tapizar la arquitectura endotelial vascular lesionada.¹²

La glicoproteína de membrana GPIIb (llamada complejo GPIIb/IIIa) constituiría el factor de adhesión entre plaquetas y el dominio A1 del factor Von Willebrand multimérico de alto peso molecular, determinando junto con otras moléculas intercurrentes la agregación plaquetaria posterior al daño endotelial.¹³

Una pequeña disminución en la concentración del factor Von Willebrand en el plasma conlleva la pérdida selectiva de multímeros de alto peso molecular, disminuyendo de esta forma la adherencia plaquetaria con la consecuente aparición de hemorragia.¹⁴

A su vez, el factor Von Willebrand contribuye de forma indirecta a la vía intrínseca de la coagulación sanguínea como portador en sangre periférica del factor VIII, permitiendo una mayor vida media de la forma soluble de este en plasma.

El factor de Von Willebrand actúa como transportador y protector del factor VIII, además de ayudar a la adhesión y agregación de plaquetas. Se hereda generalmente en una base autosómica dominante de alta penetrancia pero de expresión muy variable inter e intra familiar; en algunos casos se hereda como un rasgo autosómico recesivo (tipo 2N y tipo 3), por alteración genética en el brazo corto del cromosoma 12.¹⁵ Su patogenia se determina por un defecto cuantitativo o cualitativo y se estima que 1% a 2% de la población podría estar afectada dado que existe un porcentaje de subdiagnóstico;¹⁶ y su presentación es heterogénea tanto clínica como genéticamente.¹⁷ El laboratorio muestra un tiempo de sangría prolongado, agregación normal con epinefrina, ADP y colágeno. La agregación plaquetaria inducida con ristocetina es anormal y es corregida con plasma normal.¹⁸

Dado que el embarazo en pacientes con factor de Von Willebrand representa un desafío para el médico tratante es importante que los obstetras, médicos generales y en general, el personal que atiende el control prenatal, conozca el manejo de esta patología. Por lo tanto, es importante realizar una revisión de la enfermedad de Von Willebrand en pacientes de ginecología y obstetricia con especial énfasis en la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento.

METODOLOGÍA

Se realizaron búsquedas con las palabras clave: enfermedad de Von Willebrand, antifibrinolíticos,

ácido tranexámico, ácido epsilón aminocaproico, desmopresina, concentrado de FVW/FVIII, hemorragias ginecológicas y obstétricas; La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos electrónicas Medline vía PubMed, Elsevier, Interscience, EBSCO, Scopus, SciELO de 1980 al 2009, Cochrane *Pregnancy and Childbirth Group* (septiembre 30 del 2009) y libros de texto impresos. Para el tratamiento se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y series de casos.

Fisiología y fisiopatología del factor en el embarazo

Debido a que el factor Von Willebrand es un reactante de fase aguda, la síntesis de la proteína se incrementa durante el embarazo hasta llegar a concentraciones de $>3,0$ U/mL al término del embarazo en una mujer sana. Además, aunque las concentraciones en pacientes con la enfermedad no se incrementan tanto como en mujeres normales, en la enfermedad tipo 1 las concentraciones de la proteína a menudo se incrementarán hasta ubicarse dentro del rango normal.¹⁹ En el embarazo normal, los niveles del factor VIII coagulante y del factor Von Willebrand se incrementan al término, excepto en aquellas con enfermedad tipo 3; los niveles séricos del factor Von Willebrand se depletan rápidamente en el posparto inmediato, razón por la que la enfermedad de Von Willebrand predispone un riesgo potencial de hemorragia para la parturienta.²⁰ Es el descenso posparto de las hormonas, principalmente de estradiol, lo que explica la reducción de los niveles de factor Von Willebrand en el posparto inmediato.²¹

Manifestaciones clínicas

Las pacientes con enfermedad de Von Willebrand presentan un patrón de sangrado similar al de los pacientes que presentan alteraciones plaquetarias, relacionado con la inhabilidad del cuerpo para formar un tapón de plaquetas. Este sangrado es principalmente mucocutáneo.²²

Los síntomas más comunes incluyen: epistaxis, menometrorragia o petequias y sangrado prolongado

después de traumatismos, cirugías, procedimientos dentales y partos. Ocasionalmente se presenta sangrado gastrointestinal y rara vez se experimenta hemartrosis, que suele ocurrir en pacientes que además cursan con bajos niveles de factor VIII.²³

La anamnesis sigue siendo el pilar fundamental en la orientación diagnóstica de las enfermedades congénitas de la coagulación. El diagnóstico de factor de Von Willebrand debe establecerse determinando las actividades del factor Von Willebrand.²⁴ Igualmente, aunque en las formas graves de la enfermedad es relativamente fácil de diagnosticar, en las formas leves existe una gran variabilidad en la expresión de laboratorio de la enfermedad en el mismo paciente a lo largo del tiempo, puesto que el factor Von Willebrand es afectado por múltiples situaciones: ingesta de medicamentos como corticoides y estrógenos, infecciones, embarazo y estrés, entre otras, por lo que expertos en esta entidad recomiendan valorar el factor Von Willebrand en al menos dos ocasiones siempre que se sospeche la enfermedad;²⁵ además que el estudio de la composición multimérica del factor Von Willebrand antigénico permite una correcta clasificación, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.²⁶

Los exámenes de laboratorio incluyen: TTPa, TP, factor Von Willebrand antígeno (FvWAg), cofactor ristocetina (CoRis/Ag), factor VIII coagulante (FVIII:C), análisis de los multímeros del factor Von Willebrand, unión del factor Von Willebrand al colágeno y la capacidad de unión del factor VIII. La relación entre cofactor ristocetina y el factor Von Willebrand antígeno (CoRis/FvWAg) parece ser de utilidad para diferenciar entre la enfermedad tipo 1 y tipo 2. Finalmente, el patrón diagnóstico más común es la combinación de: 1) la prolongación del tiempo de sangría; 2) disminución en la concentración plasmática del factor Von Willebrand; 3) disminución paralela en la actividad del cofactor de ristocetina y 4) menor actividad del factor VIII.²⁷ No obstante, para facilitar el diagnóstico, los estudios de laboratorio se clasifican en pruebas de escrutinio, específicas y discriminatorias; donde las de escrutinio

incluyen el recuento plaquetario y el tiempo de sangría; entre las pruebas específicas están el nivel de factor Von Willebrand antígeno (FvWAg) y la actividad del cofactor de la ristocetina (CoRis/Ag); y entre las pruebas discriminatorias están la agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA), el análisis de los multímeros del factor Von Willebrand y la prueba de unión entre el factor Von Willebrand y el factor VIII coagulante.²⁸

La confirmación del diagnóstico se hace mediante el estudio para factor Von Willebrand, con el cual se mide la cantidad (FvW antigénico) y la calidad (cofactor de ristocetina: FvWAg:RCo), unión del factor VIII a colágeno y factor VIII plasmático del factor Von Willebrand. Exámenes más específicos se ordenan ante la sospecha de un tipo 2, para una mejor clasificación.²⁹ De forma generalizada se acepta que la actividad del cofactor de la ristocetina es el ensayo *in vitro* más útil para diagnosticar la enfermedad de Von Willebrand.³⁰

TRATAMIENTO

La correcta identificación de los diferentes tipos y subtipos es importante desde el punto de vista terapéutico.

Clasificación: se han identificado varios tipos del factor de Von Willebrand dependiendo del dominio del factor Von Willebrand que se encuentre afectado.³¹ Este factor se ha clasificado en distintos tipos, a saber: tipo I, tipo II, tipo III y pseudo Von Willebrand.³²

La forma más común y leve del trastorno, la tipo 1, es la más frecuente (75-80% de los casos). Se caracteriza por un defecto cuantitativo del factor Von Willebrand donde los niveles del factor se encuentran reducidos, pero la estructura y función del factor se presenta como normal. Las pacientes con factor de Von Willebrand tipo 2 se caracterizan porque tienen un defecto cualitativo, ya que aunque tienen niveles diferentes del factor, la proteína no funciona de forma adecuada. A su vez, existen otros cuatro subtipos del tipo 2, como son: el tipo 2A con una frecuencia del 15-25% (presenta una ausencia

de multímeros grandes del factor con la consecuente falla en la adhesión plaquetaria); el tipo 2B en el 5% de las pacientes (se caracteriza por un incremento en la afinidad del factor por las plaquetas que conduce a un enlace espontáneo de grandes multímeros del factor Von Willebrand a las plaquetas, seguido por una depuración de ambos); el tipo 2M (incluye variantes en las cuales la adhesión plaquetaria está dañada pero la distribución de los multímeros es normal); y el tipo 2N (variedad Normandía), poco frecuente, causada por mutaciones sin sentido en la molécula del factor que inactivan selectivamente el sitio de enlace al factor VIII coagulante.³³ Las pacientes con el tipo 3 son más infrecuentes, afecta a 1/500.000 habitantes y se encuentran severamente afectadas por la ausencia total o casi completa del factor Von Willebrand.³⁴ La mayoría de los tipos se heredan de manera autosómica dominante, pero los tipos 3 y 2N se heredan de manera recesiva. El término Pseudo Von Willebrand se refiere a un defecto que se parece al factor de Von Willebrand pero representa un defecto en la GPP Ib y simula la enfermedad tipo 2B.³⁵

A partir de la clasificación de la entidad pueden usarse alternativas de tratamiento y evitar los hemoderivados dado el riesgo que implican las transfusiones.³⁶ No obstante, en términos generales, el tratamiento puede dividirse en dos tipos: terapias coadyuvantes para proporcionar un beneficio hemostático indirecto y tratamientos que incrementan las concentraciones plasmáticas de factor Von Willebrand y factor VIII.³⁷

Las terapias coadyuvantes pueden usarse con importantes beneficios particularmente en situaciones como cirugías menores así como para el tratamiento de la menorragia. Estas terapias incluyen el uso de medicamentos antifibrinolíticos (ácido tranexámico y ácido epsilon aminocaproico) y la aplicación de preparaciones hemostáticas tópicas como cola de fibrina en los sitios de hemorragia expuestos.³⁸ El ácido epsilon aminocaproico y el ácido tranexámico son ácidos gamma amino carboxílicos análogos de la lisina; actúan por

inhibición de la fibrinólisis mediante inhibición de la conversión de plasminógeno a plasmina, la que actúa rompiendo la fibrina y de esta manera previene la formación de la red de fibrina y la estabilización del coágulo.³⁹

El ácido epsilon aminocaproico se usa intravenoso a una dosis inicial de 100 a 150 mg/kg, seguido de una infusión de 10 a 15 mg/kg/hora; el 90% se excreta por la orina en las próximas 4-6 horas. El ácido tranexámico es 7 a 10 veces más potente que el epsilon aminocaproico, por lo que puede ser usado a bajas dosis; con una dosis inicial de 10 mg/kg seguido de 1 mg/kg/hora, 90% se excreta por orina a las 24 horas luego de su aplicación.⁴⁰

En mujeres con menorragia, la administración de una terapia hormonal combinada de estrógenos con progestágenos (que funcionan, por lo menos parcialmente, elevando las concentraciones de factor Von Willebrand y factor VIII) o sistemas intrauterinos con progesterona, frecuentemente aportan beneficios clínicos considerables.⁴¹ Los anticonceptivos orales combinados son útiles para la regulación del ciclo y detener el crecimiento endometrial hasta llevar a la hipomenorrea a los 6 meses de su consumo; aquellos que contienen 50 µg de etinil estradiol muestran evidencias en la reducción del 52% al 68% de la menorragia y los de microdosis muestran una reducción del 43% en relación con placebo, de acuerdo a la revisión de Cochrane.⁴² Además, la reposición de las reservas de hierro en pacientes con esta deficiencia puede resultar en una mejor calidad de vida.⁴³

Entre los tratamientos que incrementan las concentraciones plasmáticas de factor Von Willebrand y factor VIII, de manera aguda, se destacan dos ampliamente utilizados: la administración parenteral o nasal de desmopresina (desmopresina 1-deamino-8-p-arginina-vasopresina) y la terapia transfusional con concentrados de factor VIII/FVW derivados de plasma.⁴⁴ Otras alternativas de tratamiento como los concentrados de factor Von Willebrand recombinante se han elaborado, sin embargo, sólo han sido probados en humanos recientemente.⁴⁴

El tratamiento de elección en la actualidad es la desmopresina. Es un fármaco análogo sintético de la hormona antidiurética que genera la liberación del factor Von Willebrand desde los depósitos del endotelio, aumentando los niveles de factor Von Willebrand 2 a 5 veces su valor basal 45 minutos luego de su administración intravenosa y por 6 a 8 horas posteriores a su administración.⁴⁰

La desmopresina se administra en dosis de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mediante una infusión lenta (diluida en 50 ml suero salino 0,9%) durante 15-30 minutos. Su efecto pico se logra a los 15-30 minutos tras su infusión;⁴⁵ se debe evitar la hiperhidratación por la posibilidad de retención hidrosalina dado que la desmopresina reduce la eliminación de agua libre con la eventual producción de hiponatremia.⁴⁶

La desmopresina desempeña un papel significativo en la prevención y/o tratamiento de episodios hemorrágicos en algunas pacientes con factor de Von Willebrand tipo 1 debido a que puede elevar los niveles plasmáticos de FVW y factor VIII en la sangre. No es útil para el tratamiento de otros tipos de factor de Von Willebrand.⁴⁷ Por ejemplo no es eficaz para el tratamiento de pacientes con enfermedad tipo 3 e incluso podría exacerbar la trombocitopenia que suele presentarse en pacientes con enfermedad tipo 2B.⁴⁸

El tipo 3 puede ser tratado con concentrados de factor VIII/FVW aunque se pueden desarrollar inhibidores, por lo que el tratamiento puede hacerse con factor VIIr (es un factor sintético de la coagulación que reduce el sangrado al interactuar en el sitio dañado con el factor tisular para estimular la generación de trombina y la formación del coágulo estable de fibrina), a razón de 90 a 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 2 a 3 horas por dos o tres dosis con buena respuesta, continuando con la misma dosis cada 4 horas, 6 horas y 12 horas en los tres días consecutivos. En las pacientes con factor de Von Willebrand en quienes la desmopresina no sea eficaz o esté contraindicada, en casos en los que se anticipa un riesgo de hemorragia elevado o cuando la duración del apoyo hemostático requerido sea mayor a 3 días, las concentraciones

de factor Von Willebrand y factor VIII pueden restablecerse mediante la infusión de concentrados de estas proteínas derivados de plasma.^{49,50}

El manejo de las hemorragias anormales por enfermedad de Von Willebrand se controla con acetato de desmopresina en aerosol nasal en cada fosa por 2 a 3 tres días durante la menstruación, asociado a coadyuvantes como anticonceptivos orales, ácido tranexámico, ácido mefenámico y/o dispositivo con levonorgestrel, en las pacientes que no desean tener hijos.⁵¹

En la gestante se debe programar manejo intraparto de acuerdo a los niveles de factor Von Willebrand y factor VIII durante el tercer trimestre. Los requeridos para parto vaginal son mayores de 50 UI/dL de FVIIIc y factor Von Willebrand y para cesárea mayores de 80 UI/dL de factor VIII y mayores de 50 UI/dL de factor Von Willebrand.⁵²

En la paciente obstétrica con enfermedad de Von Willebrand tipo 1 cuyos niveles oscilen entre 25-50% es necesario, previo a la colocación del catéter epidural, la administración de una infusión intravenosa de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de desmopresina en suero salino 0,9%, durante 30 minutos, con un máximo de 20-25 mg.^{53,54} El uso conjunto de desmopresina y crioprecipitado puede disminuir significativamente la cantidad necesaria de crioprecipitado para prevenir o controlar el sangrado.^{55,56}

El reemplazo del factor Von Willebrand mediante la infusión de crioprecipitado (contiene 40-70 UI de factor Von Willebrand, 80-120 UI de FVIIIc, 20-30 U/unidad de FXIII, 150-250 mg/dL de fibrinógeno y además 30-50 mg de fibronectina por unidad) controla o previene el sangrado en los tipos 1 y 2 de la enfermedad de Von Willebrand; pero existe un concentrado pasteurizado purificado-intermedio de factor VIII que contiene multímeros grandes de factor Von Willebrand (Humate-P) que evita los riesgos de la transfusión, por lo tanto, es una alternativa segura al crioprecipitado.⁵⁶ Humate-P es una terapia de reposición del factor de Von Willebrand con más de 20 años de seguridad y eficacia demostrada en todo el mundo.⁵⁷ Se trata de

un medicamento inyectable que opera para alcanzar una correcta hemostasia al sustituir las variantes más activas de multímeros de alto peso molecular factor de Von Willebrand y factor VIII que no están presentes en pacientes con la enfermedad de Von Willebrand.⁵⁸

No existe evidencia para contraindicar la vía vaginal del parto sin embargo se debe individualizar cada caso en particular. Es esencial evitar el traumatismo perineal no realizando episiotomía o partos instrumentados. Los controles puerperales deben continuarse hasta las 4 a 6 semanas por la eventualidad de sangrado tardío.

CONCLUSIÓN

Las mujeres con trastornos de la coagulación presentan durante la gestación, el parto y el puerperio un riesgo mayor de sangrado lo que hace fundamental una adecuada evaluación y un manejo multidisciplinario durante el embarazo.⁵⁹

REFERENCIAS

1. Nilsson IM. Von Willebrand's disease from 1926-1983. *Scand J Haematol* 1984;33:S21-43.
2. Von Willebrand EA. Hereditar pseudohemofili. *Finska Lakarsallskapet Handl* 1926;67:7-112.
3. Nichols WC, Ginsburg D. Reviews in molecular medicine: Von Willebrand disease. *Medicine* 1997;76:1-20.
4. Ruggeri ZM. New insights into the mechanism of platelet adhesion and aggregation. *Semin Hematol* 1994;31:229-239.
5. Milaskievicz RM, Holcroft A, Letsky E. Epidural anaesthesia and von Willebrand's disease. *Anaesthesia* 1990;45:462-4.
6. Duerbeck NB, Chaffin DG, Coney P. Platelet and hemorrhagic disorders associated with pregnancy: a review. Part II. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:585-96.
7. Duflos-Cohade C, Bernier MO, Thibaud E. Métrorragies pubertaires et troubles de la coagulation. *Rev Int Pédiatr* 2001;32:15-8.
8. Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, Fernandez H, Goudemand J. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril* 2005;84:1352-9.
9. Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vitro proteolysis. *Blood* 1997;87:4223-39.
10. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996;87:4235-44.
11. Perutelli P, Biglino P, Mori PG. von Willebrand factor: biological function and molecular defects. *Pediatr Hemat Oncol* 1997;14:499-512.
12. Ruggeri ZM. Perspectives Series: cell adhesion in vascular biology. *J Clin Invest* 1997;99:559-64.
13. Cauwenberghs N, Schlamadinger A, Vauterin S, Cooper S, Descheemaeker G, Tornai I, et al. Fc-receptor dependent platelet aggregation induced by monoclonal antibodies against platelet glycoprotein Ib or von Willebrand factor. *Thromb Haemostasis* 2001;85:679-85.
14. Bloom AL. von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clin Proc* 1991;66:743-51.
15. Gill JC, Endes-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987;69:1691-5.
16. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454-9.
17. Triplett DA. Laboratory diagnosis of von Willebrand's disease. *Mayo Clin Proc* 1991;66:832-40.
18. Favaloro EJ, Facey D, Grispo L. Laboratory assessment of von Willebrand factor. *AJCP* 1995;104:264-271.
19. Kouides PA. Obstetric and gynaecological aspects of von Willebrand disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:381-99.
20. Jones BP, Bell EA, Maroof M. Epidural labor analgesia in a parturient with von Willebrand's disease type IIA and severe preeclampsia. *Anesthesiology* 1999;90:1219-20.
21. Kujovich JL. von Willebrand disease and pregnancy. *J Thromb Haemost* 2005;3:246-53.
22. Abildgaard CF, Suzuki Z, Harrison J, Jefcoat K, Zimmerman TS. Serial studies in von Willebrand's disease: variability versus "variants". *Blood* 1980;56(4):712-6.
23. Nichols WC, Ginsburg D. Von Willebrand disease. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:1-20.

24. Werner EJ, Abshire TC, Giroux DS, Tucker EL, Broxson EH. Relative value of diagnostic studies for von Willebrand disease. *J Pediatr* 1992;21:34-8.
25. Nieuwenhuis HK, Akermann JW, Sixma JJ. Patients with a prolonged bleeding time and normal aggregation tests may have storage pool deficiency: studies on one hundred six patients. *Blood* 1987;70:620-3.
26. Quiroga T, Pérez M, Pereira J, Mezzano D. Diagnóstico de los subtipos de Enfermedad de Von Willebrand, mediante análisis de la composición multimérica del factor Von Willebrand plasmático. *Rev. Médica Chile* 1993, 121:987-93.
27. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1994;71:520-5.
28. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neuman C, Trossaert M, et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyser using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood* 1998;91:1325-31.
29. Blombäck M, Eneroth P, Andersson O, Anvret M. On laboratory problems in diagnosing mild von Willebrand's disease. *Am J Hematol* 1992;40:117-20.
30. George JN, Nurden AT, Phillips DR. Molecular defects in interactions of platelets with the vessel wall. *N Eng J Med* 1984;311:1084-98.
31. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favalaro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand factor. *J Thromb Haemost* 2006;4:2103-14.
32. Petrovitch CT, Drummond JC. Hemoterapia e hemostasia. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Anestesia clínica*, 4ª ed, São Paulo: Manole; 2004. p. 201-38.
33. Sadler J. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994;71:520-5.
34. Sadler JE, Matshushita T, Dong Z, Tuley EA, Westfield LA. Molecular mechanism and classification of Von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1995;74:161-6.
35. Hoyer LW. Pseudo-von Willebrand's disease. *N Eng J Med* 1982;306:360-2 .
36. Ruggeri ZM, Mannucci PM, Lombardi R, Federici AB, Zimmerman TS. Multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP: implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes. *Blood* 1982;59:1272-8.
37. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97:1915-9.
38. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007;356:2301-11.
39. Tobias J. Strategies for minimizing blood loss in orthopedic surgery. *Semin Hematol* 2004;41:S145-56.
40. Ness PM. Pharmacologic alternatives to transfusion. *Vox Sang* 2002;83:S3-6.
41. Hickey M, Higham J, Fraser IS. Progestogens versus estrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation (Cochrane review). *Cochrane Library*, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley Sons; 2004.
42. Lyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. 2003;2. Oxford: Update Software.
43. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The initial management of menorrhagia. Evidence-based clinical guidelines No. 1. London: RCOG; October, 1998.
44. Beers MH, Berkow R. Anomalías de la Función Plaquetaria. En: Beers MH, Berkow R, editores. *Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento*. Madrid: Elsevier Science 1999; p. 931-2.
45. Bertholini DM, Butler CS. Severe hiponatraemia secondary to desmopressin therapy in von Willebrand's disease. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:199-201.
46. Lethagen S. Desmopressin (DDAVP) and hemostasis. *Ann Hematol* 1994; 69:173-80.
47. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90:2515-21.
48. Mannucci PM. Desmopressin: a nontransfusional hemostatic agent. *Annu Rev Med* 1990;41:55-64.
49. Kessler CM. Current and future challenges of antithrombotic agents and anticoagulants: strategies for reversal of hemorrhagic complications. *Semin Hematol* 2004;41:S44-50.
50. Abshire TC. Dose optimization of recombinant factor VIIa for control of mild to moderate bleeds in inhibitor patients: improved efficacy with higher dosing. *Seminars in Hematology* 2004;41:S 3-7.

51. Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, Fernandez H, Goudemand J. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril* 2005; 84:1352-9.
52. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:314-21.
53. Nitu-Whalley IC, Griffioen A, Harrington C, Lee CA. Retrospective review of the management of elective surgery with desmopressin and clotting factor concentrates in patients with von Willebrand disease. *Am J Hematol* 2001; 66:280-4.
54. Schmalenberger KP, Mandell GL, Golebiewski KA, Brett SH. Von Willebrand disease and regional anesthesia in the parturient. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:A2.
55. Flordal PA, Ljungström KG, Svensson J, Ekman B, Neander J. Effects on coagulation and fibrinolysis of desmopressin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1991;66:652-6.
56. Slaughter TF, Greenberg CS. Practice guidelines and treatment of patients with von Willebrand's disease. *Anesthesiology* 1996;85:441-2.
57. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;87:224-30.
58. Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Nilsson IM. Variation in factor VIII inhibitory reactivity with different commercial factor VIII preparations. *Haemophilia* 1996;2:95-9.
59. Altisent C. Coagulopatías congénitas y gestación. Cap 8. En: Ramón Salinas I Argente (eds). *Abordaje práctico de las alteraciones hematológicas en la mujer embarazada y en el neonato*. 1ª ed. Madrid, España: Acción Médica SA; 2004. p. 115-32.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.