



Grupos sanguíneos y su relación con los niveles plasmáticos del Factor de von Willebrand

Blood groups and their relationship with plasma levels of von Willebrand Factor

Yusselky Márquez-Benítez^{1*} orcid.org/0000-0002-7677-6329

Adriana María Lancheros-Silva¹ orcid.org/0000-0003-0639-4373

Estéfani Díaz-Chaves² orcid.org/0000-0002-4461-4923

1 Grupo de Investigación Bacteriología y Laboratorio Clínico (GRIBAC), Universidad de Boyacá. Boyacá, Colombia

2 Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad de Boyacá. Boyacá, Colombia

Fecha de recepción: Noviembre 23 - 2017

Fecha de revisión: Julio 12 - 2018

Fecha de aceptación: Agosto 9 - 2019

Márquez-Benítez Y, Lancheros-Silva AM, Díaz-Chaves E. Grupos sanguíneos y su relación con los niveles plasmáticos de factor Von Willebrand. *Univ. Salud.* 2019;21(3):277-287. DOI: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.192103.165>

Resumen

Introducción: El tipo de grupo sanguíneo entre otros factores, influye en los niveles plasmáticos del Factor de von Willebrand (FvW), su actividad biológica podría incidir en el desarrollo de eventos tromboticos y hemorrágicos. **Objetivo:** Describir las características y los mecanismos de reacciones postraduccionales del grupo sanguíneo que permiten la variación en la concentración plasmática del FvW. **Materiales y métodos:** Revisión teórico descriptiva de tipo documental. Las bases de datos consultadas fueron *Medline, Lilacs, ScienceDirect, Scopus, SciELO, Proquest, Ovid y Pubmed*. Como criterio de selección se incluyeron artículos en idioma inglés y español a partir del año 2010 y algunos anteriores como referente histórico. **Resultados:** Se describieron los principales mecanismos e investigaciones que evidencian la influencia del tipo de grupo sanguíneo ABO en los niveles plasmáticos del FvW, así como la estructura y función de dicha proteína. **Conclusiones:** Las concentraciones plasmáticas del FvW pueden depender del tipo de grupo sanguíneo, la edad, sexo, embarazo, ciclo menstrual, variación de proteínas y factores bioquímicos e inmunológicos. Se podría tener en cuenta el tipo de grupo sanguíneo de los pacientes como un posible factor predictor a futuro de complicaciones clínicas tanto tromboticas como hemorrágicas.

Palabras clave: Factor de von Willebrand; antígenos de grupos sanguíneos; proteína ADAMTS13; trombofilia. (Fuente: DeCS, Bireme).

Abstract

Introduction: The type of blood group among other factors influences the plasma levels of von Willebrand Factor (FvW) and its biological activity could influence the development of thrombotic and hemorrhagic events. **Objective:** To describe the characteristics and mechanisms of post-translational reactions of the blood group that generate variation in the plasma concentration of FvW. **Materials and methods:** A descriptive theoretical review of documentary type. The databases consulted were *Medline, Lilacs, ScienceDirect, Scopus, SciELO, Proquest, Ovid and Pubmed*. As a selection criterion, articles in English and Spanish were included beginning in 2010 and some previous ones as historical reference. **Results:** The main mechanisms and investigations that show the influence of the ABO blood group type on the plasma levels of FvW, as well as the structure and function of this protein were described. **Conclusions:** FvW plasma concentrations may depend on the type of blood group, age, sex, pregnancy, menstrual cycle, protein variation and biochemical and immunological factors. The type of blood group of patients could be considered as a possible future predictor of both thrombotic and hemorrhagic clinical complications.

Key words: von Willebrand factor; blood group antigens; ADAMTS13 protein; thrombophilia. (Source: DeCS, Bireme).

*Autor de correspondencia

Yusselky Márquez Benítez
e-mail: ymarquez@uniboyaca.edu.co

Introducción

La sangre tiene propiedades antigénicas distintas en cada individuo al igual que propiedades inmunitarias diferentes, como el ABO descubierto por del médico patólogo Landsteiner en 1901⁽¹⁾. Dos antígenos (tipo A y tipo B) aparecen en las superficies de los eritrocitos en una gran proporción de los seres humanos; son llamados aglutinógenos porque aglutinan los eritrocitos y causan la mayoría de las reacciones transfusionales sanguíneas⁽²⁾.

El grupo sanguíneo se puede definir como un conjunto de antígenos codificados (A, AB, B, O), que se heredan según la base y las leyes genéticas mendelianas⁽¹⁾. La determinación de los grupos sanguíneos en los bancos de sangre ha desempeñado un importante papel para identificar los productos apropiados para las transfusiones. Las personas que carecen de los antígenos A y B; es decir, las personas con fenotipo O, producen anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios A y B, respectivamente, pocos meses después de nacer⁽³⁾.

A nivel plasmático no solamente se encuentran las proteínas antigénicas del grupo sanguíneo sino otras moléculas como el Factor de von Willebrand (FvW), ésta proteína es sintetizada en las células del endotelio vascular y megacariocitos; y son almacenadas en los gránulos alfa de las plaquetas^(2,4). Esta proteína cumple funciones como: a) mediar la adhesión de las plaquetas a los sitios de daño vascular al unirse al complejo glicoprotéico de membrana Gplb/IX y al colágeno en el subendotelio vascular, b) facilitar la agregación plaquetaria por medio de su unión al receptor plaquetario glicoproteína IIb/IIIa; y c) unirse al factor prototrombótico Factor VIII (FVIII) para protegerlo de la degradación proteolítica provocada por la proteína C activada en el torrente sanguíneo⁽⁴⁾.

Se ha relacionado el tipo de grupo sanguíneo con los niveles de concentración del Factor de von Willebrand en el plasma, esto ha llamado la atención debido a que las variaciones en la concentración de esta proteína en pacientes, incrementa el riesgo de presentar problemas trombóticos o en algunos casos de sangrado^(5,6). Esta relación podría servir a futuro como un posible factor predictor de estos eventos. Con esta revisión de literatura se pretende examinar los mecanismos por los cuales el tipo de grupo sanguíneo influye en la variación de la concentración

plasmática del FvW partiendo del análisis de la estructura conformacional, variabilidad biológica y función de las moléculas y proteínas involucradas.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de tipo documental a través de una búsqueda electrónica en las bases de datos *Medline*, *Lilacs*, *ScienceDirect*, *Scopus*; *SciELO*; *Proquest e-library*; *Pubmed*, con la utilización de palabras clave: Factor de von Willebrand, grupos sanguíneos, ADAMTS13, Trombofilia y la combinación de estas. Se tuvo en cuenta artículos de investigación original y de revisión disponibles en idioma inglés y español, a partir del año 2010 y algunos anteriores como referente histórico. Además de la utilización de libros electrónicos actualizados que apoyaron la fundamentación teórica.

Resultados

El antígeno de los grupos sanguíneos

Se cree que los antígenos presentes en los eritrocitos son proteínas puras, pero es posible que dichas sustancias solo sean las portadoras de los determinantes antigénicos y que siempre necesiten de lípidos o carbohidratos para actuar como antígenos completos^(2,7). Los genes que controlan la estructura de un antígeno en particular, ocupan un lugar correspondiente (locus) en un par de cromosomas homólogos⁽⁸⁾, cada cromosoma está formado por dos cadenas de ADN y dentro del ADN cromosómico están los genes que poseen información genética, los cuales, están constituidos por secuencias específicas de nucleótidos⁽⁹⁾.

El sistema ABO, ubicado en el cromosoma 9, posee tres alelos: A, B y O, que varían de acuerdo a las sustituciones de nucleótidos, que determinan las especificidades de las enzimas para las cuales codifican⁽¹⁰⁾. El alelo A codifica para la transferasa A que cataliza la unión de N-acetilgalactosamina (GalNAc) al antígeno H (Oligosacarido precursor codificado en el cromosoma 19) para dar origen al antígeno A, el alelo B codifica para la transferasa B que cataliza la adición de D-galactosa al antígeno H para dar origen al antígeno B, mientras que el alelo O produce una enzima sin actividad transferasa, por lo tanto las células del grupo sanguíneo O están dotadas generosamente de sustancia o antígeno H, mientras que en las células A y B la mayor parte del sustrato se

utiliza de manera que queda relativamente poca sustancia H^(2,10). Los individuos que no heredan el gen H, pertenecen al fenotipo Bombay (hh); estos no producen sustancia H y por lo tanto no expresan ninguna forma alélica A, B o O en la membrana de eritrocitos⁽²⁾.

Factor de von Willebrand (FvW)

Es una glucoproteína multimérica que se sintetiza en células del endotelio vascular y los megacariocitos, con una vida media de alrededor de 12 a 16 horas, es codificado en un gen de 52 exones (178 Kb) localizado en la región 12p13.2⁽¹¹⁾, en la cual se conocen más de 160 variantes normales en la estructura de dicho gen⁽¹²⁾. Se calcula que el 75-85% del FvW que circula libre en el plasma deriva del endotelio, en tanto que el 15-25% restante se encuentra almacenado en las plaquetas circulantes que se originan a partir de los megacariocitos. Durante su síntesis se forma la proteína llamada pre-pro-FvW que es un producto inicial de 300-350 KDa (2813 aa), contiene un péptido señal de 22 aa, un propéptido de 741 aa y una proteína madura de 2050 aa⁽¹³⁾.

La estructura de la glucoproteína del FvW está formada por varios dominios repetidos en el orden D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK⁽¹⁴⁾. Los dominios D1, D2, D' y D3 participan en la regulación del proceso de formación de multímeros, y las regiones D' y D3 median la unión con el FVIII. Tanto el dominio A1 como el A3 poseen propiedades de unión al colágeno; en el dominio A1 el FvW se une al complejo receptor plaquetario Glicoproteína Ib/IX (GpIb/IX), y el dominio C2 al complejo receptor plaquetario Glicoproteína IIb/IIIa (GpIIb/IIIa), de tal forma que cada monómero de FvW posee dominios que permiten a la proteína unirse a ligandos de las plaquetas (GpIb/IX y GpIIb/IIIa), en el subendotelio (colágeno) y en el torrente sanguíneo (FVIII)⁽¹³⁾. El FvW se sintetiza inicialmente en el retículo endoplásmico (RE) como un precursor (pre-pro-FvW), al separarse el péptido señal del extremo amino-terminal, el pro-FvW se ensambla formando dímeros a través de uniones de puentes disulfuro (S-S) entre los extremos carboxi-terminal (dominio CK). Finalmente, después de sucesivos procesos de sulfatación y glicosilación, se multimeriza por uniones S-S entre los extremos amino-terminal de los dímeros (dominio D3)^(13,14). Luego del clivaje proteolítico del propéptido (FvWpp), el FvW y el FvWpp se secretan al plasma en cantidades

equimolares (1:1), se almacena como multímeros extra grandes (ULMWM) o se libera directamente al plasma, para ser degradado a multímeros más pequeños y menos trombóticos^(14,15).

Propéptido del Factor de von Willebrand (FvWpp)

Históricamente, el FvW también se ha conocido como "antígeno relacionado con el factor VIII"⁽¹⁶⁾. El propéptido fue identificado por Montgomery y Zimmerman en 1978 como un segundo antígeno de la Enfermedad de von Willebrand (EvW) que era deficiente en las plaquetas y plasma de los pacientes⁽¹⁷⁾. El FvWpp (vW AgII) se libera de las plaquetas durante el proceso de coagulación de la sangre, demostrando su presencia tanto en plaquetas como en el plasma⁽¹⁶⁾. El propéptido se escinde en el retículo endoplásmico (ER) y funciona como mediador para la formación de multímeros de FvW. El FvW y su propéptido se secretan a la circulación en relación equimolar, sin embargo, las moléculas se eliminan a diferentes velocidades, con una vida media circulante de aproximadamente 12-16 h para FvW y de 2-3 h para el FvWpp⁽¹⁸⁾.

El ciclo de vida del FvW y del FvWpp está relacionado debido a que el FvWpp se somete a un procesamiento intracelular extenso⁽¹⁹⁾. El FvWpp se transloca al retículo endoplásmico donde se elimina el péptido señal, se pliega la proteína y se forman enlaces disulfuro que implican la mayoría de los 234 residuos de cisteína del FvW. Este factor es glicosilado postranslacionalmente en sus sitios de glicosilación unidos a 17N (4 en FvWpp y 13 en FvW maduro)⁽²⁰⁾. Antes de abandonar el RE, el FvW forma un dímero carboxilo terminal (C-terminal); en el Complejo Golgi, se añaden glicanos enlazados, los carbohidratos se procesan adicionalmente y se produce la sulfatación. Los dímeros C-terminales forman multímeros amino-terminales (N-terminales) con peso molecular variable, que va desde 500 a 20.000 kDa⁽¹⁹⁻²¹⁾. El FvWpp se escinde de FvW maduro por la furina, aunque las 2 proteínas permanecen asociadas no covalentemente⁽²¹⁾. FvW y FvWpp se almacenan en gránulos secretores reguladores, cuerpos Weibel-Palade (WPB) en células endoteliales, y gránulos α en megacariocitos/plaquetas⁽²²⁾.

Aclaramiento del Factor de von Willebrand (FvW)

La determinación de FvWpp se realiza usando anticuerpos de captura contra éste; su nivel plasmático es proporcional al FvW:Ag y refleja la síntesis del FvW. El aumento de la relación FvWpp/FvW:Ag (>2) indica mayor depuración causada por diferentes mecanismos⁽²³⁾. Los cambios que se producen en la depuración del FvW pueden afectar sus niveles en plasma pero parecen no incidir en la eliminación del propéptido; por lo tanto, varios laboratorios han utilizado la relación FvWpp/FvW:Ag como una medida del aclaramiento del FvW^(22,23).

Si el FvW y FVIII forman un complejo circulante, se presentan diferencias relativas significativas en su aclaramiento, evidenciando un aumento notable de FVIII mientras que el nivel de FvW en plasma no se ve afectado⁽²³⁾. En la enfermedad de Von Willebrand (EvW) adquirida causada por un autoanticuerpo dirigido contra el FvW se da lugar a la eliminación de FvW y FVIII. Recientemente, varios estudios han identificado variantes de la enfermedad de Von Willebrand de tipo 1 que son causadas por aclaramiento acelerado en lugar de síntesis reducida; en estos individuos la relación FvWpp/FvW:Ag está marcadamente elevada⁽²⁴⁾.

Los modificadores de nivel del FvW están relacionados con los valores de referencia plasmáticos del mismo (50 a 150%), teniendo en cuenta que los niveles bajos se asocian con sangrado, éste síntoma además de inespecífico es frecuente en la población, por esto es necesario diferenciar individuos sanos e individuos con la EvW⁽²⁵⁾.

El nivel en plasma del FvW es producto de la relación entre su producción y depuración, el grupo sanguíneo es un factor que se tiene presente como modificador de la concentración del FvW en plasma, también influye la edad, factores raciales y hormonales, polimorfismos en el gen del FvW embarazo, ciclo menstrual, factores bioquímicos e inmunológicos^(24,26). El factor edad implica diferencias significativas en los niveles de FvW, a partir de los 40 años existe un aumento permanente del FvW plasmático⁽²⁶⁾. En las mujeres afroamericanas se encuentra niveles más elevados⁽²⁷⁾. Los factores hormonales, presentan discrepancias con respecto a las variaciones durante el ciclo menstrual^(24,26).

Los niveles de FvW y FVIII aumentan desde temprano en el primer trimestre del embarazo y a medida que avanza el proceso gestacional, alcanzando dos o tres veces los niveles basales, estos comienzan a disminuir poco después del parto, volviendo a valores basales en unas pocas semanas⁽²⁸⁾. El incremento es suficiente para corregir deficiencias cuantitativas parciales pero no cualitativas ni severas⁽²⁹⁾.

Relación entre el grupo sanguíneo y los niveles plasmáticos del Factor de von Willebrand

Las concentraciones plasmáticas de FvW podrían variar ampliamente entre los individuos, investigaciones realizadas han reportado la relación evidente que existe entre los niveles del FvW y el tipo de grupo sanguíneo ABO, el 66% de las variaciones en los niveles plasmáticos de FvW se asocian con mutaciones y el 30% con el efecto del grupo sanguíneo ABO^(30,31).

Se ha identificado que las personas con grupo sanguíneo tipo O, tienen una menor concentración de FvW seguidos por los grupos A y B, finalmente las personas tipo AB son quienes presentan mayor concentración de dicho factor⁽³²⁾. Los adultos con sangre de tipo O tienen aproximadamente entre el 25% al 30% menos de concentración de FvW con respecto a adultos con grupos sanguíneos tipo A, B, o AB⁽³³⁾; éstas diferencias fisiológicas no se logran detectar durante el primer año de vida, probablemente debido al desarrollo lento postnatal de los sistemas de grupos sanguíneos⁽³⁴⁾.

La glicosilación proceso para la síntesis del FvW, representa el 19% del peso de dicho factor, y los determinantes ABO identificados en las cadenas de oligosacáridos unidas a Asn (N) son parte de esta glicosilación⁽³⁵⁾, explicando en parte la asociación entre el FvW y el grupo sanguíneo. Los grupos ABO se añaden a las cadenas de glicano unidas a N del FvW en el compartimento post-Golgi de las células endoteliales, con la contribución variable de las células endoteliales de diferentes lechos vasculares^(34,35).

La disminución de la concentración del FvW en pacientes con grupo sanguíneo de tipo O, puede asociarse al hecho de que éste factor desarrolla procesos de N- y O-glicosilación, donde participan los hidratos de carbono de los grupos sanguíneos⁽³⁶⁾. Dependiendo de los determinantes de grupo

sanguíneo que esté portando se generan diversos perfiles de glicosilación y esto producirá estabilidad o no en ciertos dominios que estarán expuestos a la metaloproteasa, por lo tanto, se puede decir que el perfil de glicosilación es un determinante de la sobrevivencia del factor en circulación^(34,36). Si el FvW hace parte de un individuo de grupo sanguíneo tipo O, disminuirá la glicosilación, generando así una exposición mayor a enzimas como la metaloproteasa ADAMTS-13, esta podría ser una de las causas de que las personas del grupo O tengan un FvW con una sobrevivencia disminuida y consecuentemente valores más bajos del FvW en plasma⁽³⁵⁻³⁷⁾.

La relación aumentada entre el propéptido y el FvW maduro, también podría influir en los niveles del FvW debido a que la presencia en gran cantidad de esos propéptidos, estimularía además a un aclaramiento acelerado en sujetos del grupo sanguíneo tipo O, en cuanto más bajo es el nivel del FvW existe una mayor relación FvWpp/FvW:Ag^(23,38,39), lo que sugiere que el aclaramiento contribuye a un equilibrio circulatorio de la concentración del factor según el tipo de grupo sanguíneo, esto además podría indicar que la relación FvWpp/FvW:Ag es mayor en el grupo sanguíneo O que en el grupo sanguíneo A en cualquier nivel dado del FvW^(23,39). Por tal motivo, los niveles de FvW circulante pueden representar un equilibrio en estado estacionario entre la secreción y los procesos de aclaramiento⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Proteína ADAMTS13 y relación con los niveles del FvW

Se ha evidenciado que el gen que codifica para el ADAMTS13, interfiere en los niveles plasmáticos de FvW dicho gen se encuentra ubicado en el noveno cromosoma (9q34), en el mismo lugar geométrico del grupo sanguíneo ABO⁽⁴³⁾. La Proteína ADAMTS13 es una desintegrina y metaloproteasa, responsable de la escisión de los multímeros ultragrandes del FvW identificada en 1996⁽⁴³⁻⁴⁵⁾, y fue hasta el año 2001 cuando se denominó ADAMTS13, al determinar su estructura y constatar su homología con otros miembros de la familia de metaloproteasas ADAMTS⁽⁴⁶⁾.

En condiciones fisiológicas, el FvW es liberado por las células endoteliales y queda adherido a la superficie de la célula, donde ADAMTS13 actúa a nivel del dominio A2 escindiendo los multímeros ultra grandes que presentan una gran afinidad por

las plaquetas, la actividad de esta metaloproteasa es dependiente de la presencia de los cationes divalentes de calcio y zinc⁽⁴⁷⁾; a continuación, el FvW es liberado a la circulación sanguínea con una conformación que no permite su interacción con las plaquetas. Algunos estudios sugieren que los antígenos ABO afectan a la proteólisis de FvW a través de ADAMTS13⁽⁴⁷⁾. La proteólisis del FvW por ADAMTS13 parece ser más rápida en los portadores del grupo sanguíneo O que el observado en portadores de sangre no-O. De igual forma la relación del ADAMTS13, reveló que esta enzima era más alta en el grupo de sujetos de grupo sanguíneo no-O, en comparación con los del grupo O; una posible explicación para esto se debe a que el aumento de los niveles plasmáticos de FvW en los individuos de grupo sanguíneo no-O, provoca un mecanismo de compensación que conduciría al aumento en ADAMTS13⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾, por cuanto su papel es escindir los multímeros de FvW que pasan a la circulación, previniendo un estado de hipercoagulabilidad⁽⁴⁸⁾.

Un estudio reciente encontró además, relación entre los niveles del FvW, ADAMTS13 y el tipo de grupo sanguíneo en individuos con cáncer de pulmón y la activación coagulante en este cáncer⁽⁵¹⁾. Se observó niveles significativamente aumentados del FvW y actividad del FVIII, así como una disminución significativa de los niveles de ADAMTS13 en pacientes con metástasis a distancia en comparación con aquellos sin metástasis y los controles sanos. Los niveles del FvW en plasma y la actividad de FVIII aumentaron significativamente en sujetos con sangre de tipo no-O en relación a aquellos con sangre de tipo O; sin embargo, se presentó una disminución significativa en los niveles de ADAMTS13 solo en el grupo control con sangre de tipo no-O, en comparación con aquellos con sangre de tipo O. Los resultados de este estudio indican que el aumento del FvW y la disminución de los niveles de ADAMTS13 facilitan la invasividad y la metástasis del cáncer de pulmón⁽⁵¹⁾. Se sugiere que la monitorización continua de los niveles del FvW y ADAMTS13 y de la actividad de FVIII en pacientes con cáncer de pulmón en relación con los distintos grupos sanguíneos puede ayudar a controlar la incidencia de eventos trombóticos y mejorar la evaluación de la progresión de la enfermedad⁽⁵¹⁾.

Se han realizado varios estudios para evaluar los niveles plasmáticos del FvW en pacientes con diferentes tipos sanguíneos ABO. Es así como Jaewoo

Song, *et al.*⁽⁵²⁾, lograron determinar que los individuos con grupo sanguíneo O tienen menos niveles del FvW en plasma que los tipo B y A, independientemente del género o raza. La diferencia global en la concentración media del FvW entre sujetos de tipo O y aquellos con grupo sanguíneo B fue del 31,7%. Esta diferencia fue significativamente mayor entre los sujetos de ascendencia africana (AA) con un 32,3% para mujeres y 32,5% para hombres, que en los americanos de ascendencia Europa (AE) con un 29,8% y 29,1% para las mujeres y los hombres, respectivamente. Para sujetos con tipo A y B, los niveles de antígeno del FvW fueron $123 \pm 45\%$ y $135 \pm 46\%$ para los sujetos AO y BO, significativamente más bajos que aquellos homocigotos para los alelos A ($144 \pm 52\%$) y B ($160 \pm 53\%$) respectivamente. Además, se encontró que los niveles del FvW difieren significativamente entre los genotipos A1, A1A2 y A2 en general y para los 8 grupos de género por raza ($p < 0,0001$)⁽⁵²⁾. Esta información muestra como el sistema ABO influye diferencialmente entre el FvW, FVIII y la relación FVIII/FvW, además de cómo la raza y el género pueden modificar estas influencias. Los datos también sugieren que la influencia de ABO en la variabilidad del FVIII puede ser mayor para los sujetos que tienen niveles basales bajos de FvW.⁽⁵²⁾

Otro estudio que muestra la relación entre el tipo de grupo sanguíneo y los niveles de concentración del FvW es el realizado por Norma Sousa, *et al.*⁽⁵³⁾, en donde se logró evidenciar que el tipo sanguíneo ABO ejerce un efecto importante en la concentración plasmática del FvW; se concluyó que los individuos portadores de un alelo O (AO y BO) tienen niveles plasmáticos significativamente más bajos del FvW y FVIII que aquellos que no lo presentan (AA, AB y BB). Para esto se analizaron 1114 muestras sanguíneas en donde se determinó el antígeno del FvW, FVIII y ristocetina. Como se presenta en la Tabla 1, las concentraciones medias de estos factores fueron menores en el subgrupo A2O1 que en los subgrupos AA, AB, BB y A2B, y mayor que en el subgrupo O1O1. Los niveles de los mismos factores en A01, AX01 y Bel01 fueron estadísticamente menores que en los grupos AA, AB, BB y A2B. Estos datos muestran que no solo puede haber variación de los niveles del FvW por grupo sanguíneo, sino que también se ve influenciada la participación de subgrupos.

Tabla 1. Niveles circulantes del Factor Von Willebrand (VWF: Ag), factor VIII (FVIII) y cofactor de ristocetina (VWF: RCo) en personas con diferentes subgrupos sanguíneos⁽⁵³⁾

| | FvW: Ag | | FVIII | | FvW: RCo | |
|-------------------------|---------|---------|-------|---------|----------|---------|
| | % | Valor P | % | Valor P | % | Valor P |
| A2O1 | 89 | - | 96 | - | 99 | - |
| AA, AB, BB | 120 | <0,001 | 117 | <0,001 | 19 | <0,001 |
| A2B | 169 | <0,001 | 112 | <0,001 | 132 | =0,001 |
| O1O1 | 69 | 0,018 | 75 | 0,048 | 65 | <0,001 |
| A01, AX01, Bel01 | 75 | =0,001 | 88 | 0,004 | 76 | <0,001 |

Un estudio realizado por Zongkui Wang, *et al.*⁽⁵⁴⁾; muestra la participación de otros aspectos que alteran los niveles del FvW aparte del grupo sanguíneo como la edad y el sexo. Se trabajó con una población china de 290 donantes voluntarios sanos en edades comprendidas entre 22 y 56 años en los Centros de Plasmaferesis de Guanghan y de Plasmaferesis Changning, pertenecientes a regiones geográficamente diversas de la provincia de Sichuan. El estudio mostró que los niveles medios de FVIII:C y FvW (FvW:Ag, FvW:CBA y FvW:RCo) fueron significativamente mayores en sujetos con grupo sanguíneo no-O. El ADAMTS13 disminuyó con el aumento de la edad, mientras que los otros parámetros aumentaron. Con excepción del ADAMTS13, no se observaron variaciones relacionadas con el sexo en los otros parámetros. El nivel de ADAMTS fue evidentemente mayor en las mujeres que en los hombres.

En la Tabla 2, se puede observar que el FVIII:C, el Fibrinógeno, el FvW:Ag, la FvW:CBA y el FvW:RCo mostraron relaciones significativas y positivas con la edad, mientras que se observó una relación negativa para el antígeno ADAMTS13. Por otra parte, el FVIII:C fue fuertemente correlacionado con el VWF:Ag, la VWF:CBA, y el VWF: RCo. Este estudio sugirió claramente que el tipo sanguíneo ABO influyó significativamente en los niveles plasmáticos de FVIII:C y FvW (FvW:Ag, FvW:CBA y FvW:RCo), pero no en el fibrinógeno y ADAMTS13.

El grupo sanguíneo ABO, la edad y el sexo no mostraron ningún efecto sobre las proporciones correspondientes, excepto en la relación del antígeno del FvW a ADAMTS13⁽⁵⁴⁾.

Tabla 2. Relación entre la edad y los niveles circulantes del factor VIII (FVIII: C), Fibrinógeno, Factor Von Willebrand (FvW:Ag, FvW:CBA, cofactor de ristocetina FvW: RCo) y Adamts 13⁽⁵⁴⁾

| FVIII: C | | Fibrinógeno | | FvW: Ag | | FvW: CBA | | FvW: RCo | | Adamts 13 | |
|----------|---------|-------------|---------|---------|--------|----------|--------|----------|--------|-----------|---------|
| r | P | r | P | r | P | r | P | r | P | r | P |
| 0,421 | <0,0001 | 0,445 | <0,0001 | 0,410 | <0,001 | 0,401 | <0,001 | 0,589 | <0,001 | 0,306 | <0,0006 |

A nivel clínico, se ha evidenciado que el aumento de los niveles del FvW, dependiente del tipo de grupo sanguíneo, puede ser un factor predisponente de enfermedades cardiovasculares y eventos tromboticos. Estudios han mostrado que los individuos con el grupo sanguíneo O están protegidos contra el Síndrome Coronario Agudo (SCA) debido a su propiedad de coagulación más baja, mientras que una de las causas de SCA en individuos del grupo sanguíneo tipo No-O, podría ser el aumento de las propiedades de coagulación por el incremento del FvW⁽⁵⁵⁾. También se ha visto comprometido en riesgo de aterosclerosis, en donde un mecanismo que involucra al grupo sanguíneo en estos procesos, es que las glicosiltransferasas ABO impactan a las Moléculas de Adhesión Celular (CAM), que son proteínas que se expresan en el endotelio vascular y que reclutan gran cantidad de leucocitos en los procesos inflamatorios, conllevando a daños en la vasculatura y la consecuente formación de trombos, además el aumento de estas proteínas en circulación se ha asociado con enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio y aterosclerosis⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾.

El sistema ABO en relación con los niveles del FvW también se ve implicado en eventos con tendencia al sangrado; investigaciones muestran que los pacientes con grupo sanguíneo tipo O presentan niveles más bajos del FvW y con un aumento de las complicaciones hemorrágicas. Es el caso de un estudio realizado por Maiké Kahr, *et al.*⁽⁵⁾, con el fin de observar la magnitud de la pérdida de sangre posparto entre maternas tipo O y No-O; se encontró que las mujeres con grupo sanguíneo O mostraron una pérdida de sangre posparto significativamente mayor en comparación con las mujeres con grupo sanguíneo No-O (529.2 mL ± 380.4 mL y 490.5 mL ± 276.4 mL, respectivamente, p=0,024)⁽⁵⁾. Según esto se analiza el posible riesgo de presentar mayor sangrado posparto en estas pacientes, además las portadoras del grupo sanguíneo O podrían sufrir hemorragias agravadas en presencia de patologías adicionales de sangrado obstétrico⁽⁵⁾.

Un estudio de Mehmet Akin, *et al.* relacionado con población infantil⁽⁶⁰⁾, evidenció la influencia del tipo de grupo sanguíneo ABO con los niveles del FvW en población sin sintomatología de sangrado, concluyendo que se observaba menor nivel del factor en niños del grupo sanguíneo O, así mismo sugirieron que los valores normales del FvW basados en el grupo sanguíneo ABO, puede influir en el diagnóstico clínico de la EvW y que, si bien el enfoque de usar rangos del grupo ABO para un nivel de FvW:Ag inferior a 50 UI/dl es científicamente sólido, podría no ser útil para ayudar al médico a identificar personas con mayor riesgo de sangrado⁽⁶⁰⁾.

Discusión

El propósito de este artículo es describir las características y mecanismos por los cuales el tipo de grupo sanguíneo podría influir en la concentración plasmática del FvW, así como diversas investigaciones que soportan o evidencian dicha influencia^(34,36,48).

Los resultados de las investigaciones presentadas en esta revisión evidencian como factor común que los niveles plasmáticos del FvW están más disminuidos en pacientes con grupo sanguíneo tipo O que en los pacientes tipo No-O (A,B,AB), debido a que la proteólisis del factor por la metaloproteasa es más rápida en los pacientes con grupo O; aunque otros estudios muestran que la velocidad de proteólisis es diferente a la concentración de la metaloproteasa, por cuanto se ha encontrado como algo incongruente concentraciones más altas de la metaloproteasa ADAMTS-13 en pacientes con grupo tipo No-O⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾, en la cual mencionan posiblemente se deba a una forma de regulación debido a que estos pacientes presentan mayores niveles de FvW. Lo anterior muestra la necesidad de hacer más estudios enfocados a respaldar los hallazgos descritos durante la revisión del artículo.

La disminución en los niveles plasmáticos del FvW en pacientes grupo O, podría ser determinado como un

factor de riesgo en complicaciones hemorrágicas o situaciones con tendencia al sangrado teniendo en cuenta que estos niveles afectarían un adecuado proceso de coagulación. Debido a esto se ha generado preocupación en torno al tema y se han desarrollado diversos estudios que evidencian la tendencia mayor al sangrado en pacientes tipo O, en especial en eventos ginecobstétricos o secundarios a procedimientos quirúrgicos⁽⁵⁾. Por lo anterior, se sugiere realizar más estudios en pacientes con procesos quirúrgicos programados para determinar el posible riesgo de padecer eventos hemorrágicos importantes y determinar así, la posibilidad de generar protocolos preventivos en estos pacientes teniendo en cuenta en los antecedentes su grupo sanguíneo.

Otra preocupación, son los eventos tromboticos en los cuales se han visto relacionados los pacientes tipo No-O por presentar una mayor concentración de FvW⁽⁶¹⁾ en comparación con los grupos O, además de la activación de ciertas proteínas inflamatorias, mencionadas previamente, que permiten exacerbar dichos procesos que pueden conllevar desde una enfermedad cardiovascular hasta la muerte.

Asimismo, compañías de laboratorios continúan planteando investigaciones para indagar con exactitud los mecanismos que desencadena la variabilidad en los niveles plasmáticos del FvW, según el tipo de grupo sanguíneo y el riesgo clínico al que esto conlleva tanto en eventos tromboticos como hemorrágicos. Para esto se sugiere además determinar en futuros estudios rangos de concentración del Factor de von Willebrand según el grupo sanguíneo que sirvan de referencia a los clínicos como parámetro predictivo frente a estos eventos.

Tener en cuenta que el grupo sanguíneo influye en la variación de los niveles plasmáticos del FvW permitiría a la ciencia médica pensar en tomar el tipo de grupo sanguíneo de sus pacientes como un posible factor predictor a futuro sobre complicaciones clínicas tanto en eventos tromboticos como hemorrágicos, considerando la actividad biológica del factor como proteína funcional en los procesos de coagulación. Es por esto que se sugiere se realicen más estudios no sólo en relación con la influencia del tipo de grupo sanguíneo y los niveles plasmáticos de FvW, sino haciendo una relación de estos últimos con la aparición de eventos

tromboticos o coronarios y efectuando además investigaciones en poblaciones con enfermedades de base como el cáncer, enfermedades autoinmunes entre otros, en los que se corre el riesgo de generación de eventos tromboticos.

Conclusiones

Una de las principales relaciones que existe entre los niveles plasmáticos del FvW según el grupo sanguíneo, corresponde a la influencia que este último ejerce en la glicosilación de dicho factor, ya que este estaría más fácilmente expuesto o NO, ante ciertas enzimas como la metaloproteasa que reduciría su nivel en plasma. Según estudios realizados la proteólisis que desarrolla el FvW según estudios realizados, es más rápida en los sujetos de tipo sanguíneo O que en los No-O, esta proteólisis permite que los multímeros del FvW se degraden más rápido y a la vez disminuya su concentración.

La concentración de FvW a nivel plasmático varía de manera significativa en individuos con un buen estado de salud, y el grupo sanguíneo ABO es su principal modulador genético, esto se ha relacionado con la dinámica con la que el grupo sanguíneo ABO influye en la síntesis, secreción y catabolismo del FvW a través de un efecto funcional del locus ABO.

El FvW no sólo varía según el grupo sanguíneo ABO, sino que sus niveles se encuentran aumentados en personas mayores de 40 años, en la cual hay tendencia a aumentar en una proporción del 6% al 10%. Las mujeres tienen especialmente un nivel elevado de FvW y en mujeres en estado de embarazo se eleva de 2 a 3 veces los valores basales debido a los cambios hormonales, con tendencia a normalizarse después de unas semanas posparto.

Es necesario realizar investigaciones que hagan énfasis en las implicaciones clínicas que pueda tener y la asociación de niveles de FvW y grupo sanguíneo en poblaciones de riesgo como gestantes, adultos mayores y pacientes con enfermedades crónicas de base, donde existe el riesgo de generar eventos tromboticos como hemorrágicos.

Conflicto de intereses

Las investigadoras manifiestan no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Cossio-Andía E, Solís S, Jhuniór A, Castellón-Bautista N, Davalos-Pacheco M, Jarro-Mena RL. Tipificación del grupo sanguíneo ABO y el factor Rh en la población de Totorá-Cochabamba gestión 2012. *Rev Cient Cienc Med.* 2013;16(1):25-27.
2. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica.* 12ª ed. Madrid: Elsevier; 2011.
3. Cruz-Bermúdez HF, Moreno-Collazo JE, Forero SE. Caracterización de donantes voluntarios de sangre por grupo sanguíneo ABO y Rh que asistieron a un banco de sangre de la ciudad de Tunja-Colombia. *Arch Med [Internet].* 2012 [citado 2017 Sep 06]; 2(2):185-189. Disponible en: <http://revistasum.umanizales.edu.co/ojs/index.php/archivos/medicina/article/view/7>
4. Lenting P, Casari C, Christophe O, Denis C. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost [Internet].* 2012 [citado 2017 Sep 06];10(12):2428-37. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.12008>
5. Kahr MK, Franke D, Brun R, Wisser J, Zimmermann R, Haslinger C. Blood group O: A novel risk factor for increased postpartum blood loss?. *Haemophilia [Internet].* 2018 May [citado 2017 Oct 10];1-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.13537>
6. Hussein E, Teruya J. Evaluating the impact of the ABO blood group on the clinical outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe ADAMTS13 deficiency. *Vox Sang [Internet].* 2017 Jul [citado 2017 Oct 11];112(5):434-442. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vox.12511>
7. Bejerano-Pérez N, García-Bejerano D, Pimentel-Figueroa CA. Discrepancias en el agrupamiento del sistema de grupos sanguíneos ABO. *Rev Ciencias Médicas [Internet].* 2016 Feb [citado 2018 Abr 08];20(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000100026&lng=es.6
8. Chang-Monteagudo A, Bencomo-Hernández AA, Morera-Barrios LM, Ustáriz-García C, de la Guardia-Peña O. Evolución de la nomenclatura de los factores del sistema de antígenos leucocitarios humanos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet].* 2014 Ene - Mar [citado 2017 Oct 16];30(1):11-20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000100003
9. Bueno ML. Cromosomas, vehículos en la organización y transmisión de los caracteres. *Acta Biol Colomb [Internet].* 2011 [citado 2017 Oct 16];16(3):43-60. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=319027888003>
10. Matta-Camacho NE. Sistema inmune y genética: un abordaje diferente a la diversidad de anticuerpos. *Acta Biol Colomb [Internet].* 2011 Sep [citado 2018 Abr 08];16(3):177-188. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/actabiol/article/view/19284/27967>
11. Smith NL, Chen MH, Dehghan A, Strachan DP, Basu S, Soranzo N, et al. Control Consortium, Novel associations of multiple genetic loci with plasma levels of factor VII, factor VIII, and von Willebrand factor: the CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology) consortium. *Circulation [Internet].* 2010 [citado 2017 Nov 03];121(12):1382-1392. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861278/>
12. Terraube V, O'donnell J, Jenkins PV. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia [Internet].* 2010 [citado 2017 Nov 03];16(1):3-13. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2009.02005.x>
13. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood [Internet].* 2013 [citado 2017 Nov 04];122(23):3735-40. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/early/2013/09/24/blood-2013-06-498303.short?sso-checked=true>
14. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood [Internet].* 2015 [citado 2017 Nov 09];125(13): 2019-2028. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/early/2015/02/23/blood-2014-06-528406>
15. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, López-Fernández M, Rodríguez-Trillo Á, Lourés E, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm. *Thromb Haemost [Internet].* 2016 [citado 2017 Nov 14];115(1):40-50. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH15-04-0282>
16. Haberichter DL. von Willebrand factor propeptide: biology and clinical utility. *Blood [Internet].* 2015 [citado 2017 Nov 16];126:1753-1761. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/early/2015/07/27/blood-2015-04-512731.1>
17. Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, Castaman G, Rodeghiero F, Budde U, et al. VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease. *Blood [Internet].* 2013 [citado 2017 Nov 18];121(12):2336-9. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/early/2013/01/24/blood-2012-09-455089.short?sso-checked=true>
18. De Jong A, Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost [Internet].* 2016 [citado 2018 Abril 7];14:449-460. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2671418116>
19. 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 [Internet].* 2016 [citado 2017 Nov 18];95(11):e3038. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839904/>
20. Canis K, McKinnon TA, Nowak A, Haslam SM, Panico M, Morris HR, et al. Mapping the N-glycome of human von Willebrand factor. *Biochem J [Internet].* 2012 [citado 2017 Nov 18];447(2):217-28. Disponible en: <http://www.biochemj.org/content/447/2/217>
21. Casonato, A, Daidone, V, Padrini R. Assessment of von Willebrand factor propeptide improves the diagnosis of von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost [Internet].* 2011 [citado 2017 Nov 20];37(05):456-463. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0031-1281029>
22. Madabhushi SR, Shang C, Dayananda KM, Rittenhouse-Olson K, Murphy M, Ryan TE, et al. Von Willebrand factor (VWF) propeptide binding to VWF D' D3 domain attenuates platelet activation and adhesion. *Blood [Internet].* 2012 [citado 2017 Nov 28];119(20):4769-4778. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/early/2012/03/27/blood-2011-10-387548>
23. Woods AI, Blanco AN, Kempfer AC, Paiva J, Bermejo EI, Sánchez Luceros A, et al. Factor de von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. *Acta Bioquím Clín Latinoam [Internet].* 2016 [citado 2017 Dic 02];50(2):273-89. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v50n2/v50n2a12.pdf>
24. Casari C, Lenting P, Wohner N, Christophe O, Denis C. Clearance of von Willebrand factor. *J Thromb Haemost [Internet].* 2013

- [citado 2017 Dic 02];11(s1):202-11. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.12226>
25. De Wee EM, Sanders YV, Mauser-Bunshoten EP, van der Bom JG, Degenaar-Dujardin ME, Eikenboom J, et al. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost* [Internet]. 2012 [citado 2017 Dic 03];108(4):683. Disponible en: <https://insights.ovid.com/thrombosis-haemostasis/jthrh/2011/07/002/determinants-bleeding-phenotype-patients-moderate/618/00149457>
 26. Davies JA, Hathaway LS, Collins PW, Bowen DJ. Von Willebrand factor: demographics of plasma protein level in a large blood donor cohort from South Wales in the United Kingdom. *Haemophilia* [Internet]. 2012 [citado 2017 Dic 09];18(3):e60-e87. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2012.02782.x>
 27. Miller C, Haff E, Platt S, Rawlins P, Drews C, Dilley A, et al. Measurement of von Willebrand factor activity: relative effects of ABO blood type and race. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2003 [citado 2017 Dic 09];1(10):2191-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1538-7836.2003.00367.x>
 28. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* [Internet]. 2014 [citado 2018 Abril 8];167:453-465. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4283483/>
 29. Woods AI, Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Kempfer AC, Blanco AN, Lazzari MA, ed. Diagnosis and management of von Willebrand disease in a single institution of Argentina. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2011 [citado 2017 Dic 10];37(5):568-75. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Adriana_Woods/publication/51816373_Diagnosis_and_Management_of_von_Willebrand_Disease_in_a_Single_Institution_of_Argentina/links/5a4d21c5a6fdcc3e99d158d2/Diagnosis-and-Management-of-von-Willebrand-Disease-in-a-Single-Institution-of-Argentina.pdf
 30. Padilla-Romo MGZ, Jaloma-Cruz AR. Algoritmo diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand (EVW) en población mexicana. *Gac Méd Méx* [Internet]. 2015 [citado 2018 Ene 13];151(6):828-33. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n3/GMM_151_2015_3_399-402.pdf
 31. Favaloro EJ. Diagnosis and classification of von Willebrand disease: a review of the differential utility of various functional von Willebrand factor assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2011 [citado 2018 Ene 28];22(7):553-64. Disponible en: https://journals.lww.com/bloodcoagulation/Fulltext/2011/10000/Diagnosis_and_classification_of_von_Willebrand.1.aspx
 32. Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Quintana-González S, Reyes-Maldonado E. Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico. *Cirugía y Cirujanos* [Internet]. 2015 [citado 2018 Feb 03];83(3):255-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115000687>
 33. Kano T, Kondo K, Hamako J, Matsushita F, Sakai K, Matsui T. Effects of plasma glycosyltransferase on the ABO(H) blood group antigens of human von Willebrand factor. *Int J Hematol* [Internet]. 2018 Apr [citado 2018 Feb 18];108(2):139-144. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-018-2452-0>
 34. Franchini M, Makris M. Non-O blood group: an important genetic risk factor for venous thromboembolism. *Blood Transfus* [Internet]. 2013 [citado 2018 Ene 17];11:164-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626462/pdf/blt-11-164.pdf>
 35. Brehm MA. Von Willebrand factor processing. *Hamostaseologie*. 2016 Nov 21;37(1):59-72.
 36. Solecka BA, Weise C, Laffan MA, Kannicht C. Site-specific analysis of von Willebrand factor O-glycosylation. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016 Abr 1 [citado 2018 Ene 15];14(4):733-46. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13260/full>
 37. McGrath RT, van den Biggelaar M, Byrne B, O'Sullivan JM, Rawley O, O'Kennedy R, et al. Altered glycosylation of platelet-derived von Willebrand factor confers resistance to ADAMTS13 proteolysis. *Blood* [Internet]. 2013 Dic 12 [citado 2018 Ene 17];122(25):4107-10. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/122/25/4107.long>
 38. McKinnon TAJ, Goode EC, Birdsey GM, Nowak AA, Chan ACK, Lane DA, et al. Specific N-linked glycosylation sites modulate synthesis and secretion of von Willebrand factor. *Blood* [Internet]. 2011 [citado 2017 Dic 17];116(4):640-8. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/116/4/640.full.pdf>
 39. Lynch CJ, Lane DA. N-linked glycan stabilization of the VWF A2 domain. *Blood* [Internet]. 2016 Mar 31 [citado 2018 Ene 17];127(13):1711-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817312/>
 40. Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, Castaman G, Rodeghiero F, Budde U, et al. VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease. *Blood* [Internet]. 2013 Mar 21 [citado 2018 Ene 20];121(12):2336-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191434/>
 41. Sanders Y V, Groeneveld D, Meijer K, Fijnvandraat K, Cnossen MH, Van Der Bom JG, et al. von Willebrand factor propeptide and the phenotypic classification of von Willebrand disease. *Blood* [Internet]. 2015 [citado 2018 Ene 17];125(19):3006-13. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/125/19/3006.full.pdf>
 42. Ozel AB, McGee B, Siemieniak D, Jacobi PM, Haberichter SL, Brody LC, et al. Genome-wide studies of von Willebrand factor propeptide identify loci contributing to variation in propeptide levels and von Willebrand factor clearance. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016 Sep [citado 2018 Ene 20];14(9):1888-98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035595/>
 43. Muia J, Zhu J, Gupta G, Haberichter SL, Friedman KD, Feys HB, et al. Allosteric activation of ADAMTS13 by von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014 Dic 30 [citado 2018 Feb 17];111(52):18584-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4284596/?report=reader>
 44. South K, Luken BM, Crawley JTB, Phillips R, Thomas M, Collins RF, et al. Conformational activation of ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014 Dic 30 [citado 2018 Feb 17];111(52):18578-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4284544/?report=reader>
 45. Al-Awadhi AM, Al-Sharrah SK, Jadaon MM, Al-Sayegh F. Investigating the influence of age, gender and ABO blood group on ADAMTS-13 antigen and activity levels in healthy Arabs. *Blood Transfus* [Internet]. 2014 Jan [Citado 2018 Feb 10];12(1):138-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3926720/>
 46. Giebeler N, Zigrino P. A Disintegrin and Metalloprotease (ADAM): Historical Overview of Their Functions. *Toxins (Basel)*

- [Internet]. 2016 [citado 2018 Marzo 10];8(122). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848645/pdf/toxins-08-00122.pdf>
47. South K, Lane DA. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2018 enero 1 [Citado 2018 Feb 10];16(1):6-18. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13898/full>
 48. Habe K, Wada H, Higashiyama A, Akeda T, Tsuda K, Mori R, et al. The Plasma Levels of ADAMTS-13, von Willebrand Factor, VWFpp, and Fibrin-Related Markers in Patients With Systemic Sclerosis Having Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(6):920-27. doi: 10.1177/1076029617736382
 49. Jacobi PM, Gill JC, Flood VH, Jakab DA, Friedman KD, Haberichter SL. Intersection of mechanisms of type 2A EVW through defects in VWF multimerization, secretion, ADAMTS-13 susceptibility, and regulated storage. *Blood* [Internet]. 2012 May 10 [citado 2018 Feb 17];119(19):4543-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362367/>
 50. Nowak AA, McKinnon TAJ, Hughes JM, Chion ACK, Laffan MA. The O-linked glycans of human von Willebrand factor modulate its interaction with ADAMTS-13. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2014 Ene 1 [citado 2018 Feb 17];12(1):54-61. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12451/full>
 51. Liu X, Chen X, Yang J, Guo R. Association of ABO blood groups with von Willebrand factor, factor VIII and ADAMTS-13 in patients with lung cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 2017 [citado 2018 Mar 1];14(3):3787-3794. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587991/>
 52. Song J, Chen F, Campos M, Bolgiano D, Houck K, Chambless LE, et al. Quantitative Influence of ABO Blood Groups on Factor VIII and Its Ratio to von Willebrand Factor, Novel Observations from an ARIC Study of 11,673 Subjects. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 2018 Mar 12];10(8):e0132626. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4526567/>
 53. Sousa NC, Anicchino-Bizzacchi JM, Locatelli MF, Castro V, Barjas-Castro ML. The relationship between ABO groups and subgroups, factor VIII and von Willebrand factor. *Haematologica* [Internet]. 2007 [citado 2018 Abr 02];92(2):236-9. Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/92/2/236.short>
 54. Wang Z, Dou M, Du X, Ma L, Sun P, Cao H, et al. Influences of ABO blood group, age and gender on plasma coagulation factor VIII, fibrinogen, von Willebrand factor and ADAMTS13 levels in a Chinese population. *PeerJ* [Internet]. 2017 [citado 2018 Abr 03];5:e3156. Disponible en: https://peerj.com/articles/3156/?utm_source=TrendMD&utm_campaign=PeerJ_TrendMD_1&utm_medium=TrendMD
 55. Johansson Å, Alfredsson J, Eriksson N, Wallentin L, Siegbahn A. Genome-Wide Association Study Identifies That the ABO Blood Group System Influences Interleukin-10 Levels and the Risk of Clinical Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 2018 Mar 9];10(11):e0142518. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4658192/>
 56. Larson NB, Bell EJ, Decker PA, Pike M, Wassel CL, Tsai MY, et al. ABO blood group associations with markers of endothelial dysfunction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016 Ago [citado 2018 Mar 15];251:422-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4983247/>
 57. Nagy EE, Varga-Fekete T, Puskas A, Kelemen P, Brassai Z, Szekeres-Csiki K, et al. High circulating osteoprotegerin levels are associated with non-zero blood groups. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2016 [Citado 2018 Mar 15];16(1):106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937555/>
 58. Pike MM, Larson NB, Wassel CL, Cohoon KP, Tsai MY, Pankow JS, et al. ABO blood group is associated with peripheral arterial disease in African Americans: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Thromb Res* [Internet]. 2017 May [citado 2018 Mar 16];153:1-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384817300531>
 59. Albáñez S, Ogiwara K, Michels A, Hopman W, Grabell J, James P, et al. Aging and ABO blood type influence von Willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016 May [citado 2018 Mar 16];14(5):953-63. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.13294>
 60. Akin M, Balkan C, Karapinar DY, Kavakli K. The influence of the ABO blood type on the distribution of von Willebrand factor in healthy children with no bleeding symptoms. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2011 Sep [citado 2018 Jul 26];18(3):316-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1076029611422364>
 61. Shahidi M. Thrombosis and von Willebrand Factor. *Adv Exp Med Biol*. 2017;906:285-306.