

MEDICINA AL DIA

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO"

José R. Mateo Contreras
Joselyn M. Polanco Salcedo
Marino R. Fernández Estévez

Médicos generales egresados de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.

DEFINICION

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es una coagulopatía hereditaria propia del hombre, el cerdo y el perro, producida por anomalía en el complejo molecular del factor VIII¹.

HISTORIA

Aunque, de acuerdo a Quick, fueron Minot y Lee quienes tal vez describieron el primer caso de la EvW en 1920, esta enfermedad fue descrita por primera vez como una entidad nosológica por Erik von Willebrand en 1926², en una joven con sangrado severo y en 23 de los 66 miembros de su familia, quienes habitaban en las islas Aaland en el golfo de Buthnia, frente a la costa de Finlandia. Este fue el primer informe sobre una enfermedad hemorrágica afectando ambos sexos³.

Erik von Willebrand designó la enfermedad como "pseudohemofilia" y pensó que se trataba de una anomalía en la función plaquetaria⁴. En la década de los 50 se determinó que las plaquetas de los pacientes con la EvW eran normales en número y en función⁵.

En 1953, Alexander y Goldsten, Larriev y Soulier, y Quick y Hussey, independientemente describieron una disminución en la actividad procoagulante del factor VIII (FVIII:C) en los pacientes con enfermedad de von Willebrand⁴⁻⁶⁻⁷.

En 1971 se hicieron dos descubrimientos importantes. Por un lado, Zimmerman et al. demostraron que la acti-

vidad antigénica relacionada al factor VIII (FVIII:Ag) era normal en la hemofilia A o clásica. Esto sugirió que la hemofilia A obedecía a una anomalía cualitativa del factor VIII, mientras que la EvW resultaba de una reducción cuantitativa de la molécula completa. Por su parte, Howard y Firkin observaron que la ristocetina* producía agregación plaquetaria en el plasma normal rico en plaquetas, pero no en el plasma rico en plaquetas de los pacientes con EvW; y que al añadir plasma normal sin plaquetas a este último dicho defecto se corregía, lo que no ocurría al añadir plaquetas normales. Esto sugirió la deficiencia en el plasma de los pacientes con EvW de una actividad que se denominó cofactor de ristocetina (RCoF), el cual se corresponde, aunque no de manera absoluta, con el llamado factor de von Willebrand**.

Con el advenimiento de estos descubrimientos y las pruebas de laboratorio que de ellos se derivaron, se han descrito "variantes" de la EvW basadas en las diferentes combinaciones de sus resultados. Sin embargo, la EvW sigue siendo una de las enfermedades hemorrágicas más confusas y

(*) Antibiótico glicopéptido obtenido por la fermentación de la *Nocardia lurida*, que se usaba por vía endovenosa contra las infecciones estafilocócicas y enterocócicas resistentes, y que fue discontinuado por inducir trombocitopenia secundaria a su habilidad de agregar las plaquetas.

(**) El factor de Von Willebrand forma parte junto con FVIII:Ag y la FVIII:C del complejo molecular del factor VIII (ver Fig. 1). Existen varias hipótesis que afirman que juega un papel importante en la hemostasis primaria al mediar en la interacción plaqueta—endotelio o plaqueta—plaqueta.^{5,8,9}

COMPLEJO DEL FACTOR VIII.

Modelo de dos moléculas

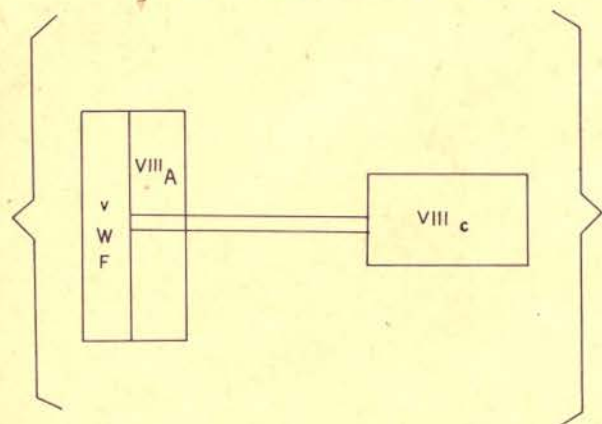


FIGURA No. 1

menos comprendidas debido a la heterogenicidad de sus manifestaciones clínicas y sus hallazgos de laboratorio³⁻⁵.

ETIOLOGIA

La EvW obedece a un defecto de origen desconocido en la biosíntesis del complejo molecular del factor VIII,

transmitiéndose de generación en generación en la mayoría de los casos con carácter autosómico dominante con grados variables de expresividad¹⁰⁻¹¹⁻¹².

En raras ocasiones, la EvW puede ser adquirida y/o verse asociada a otro tipo de patologías tales como el lupus eritematoso sistémico, trastornos del tejido conectivo (como el síndrome de Ehlers-Danlos y el prolapso de la válvula mitral), procesos malinos (como el tumor de Wilms, las gamopatías monoclonales, las leucemias y los linfomas), angiodisplasias, rasgo falcémico, telangiectasia hemorrágica hereditaria, trombocitopenia y anomalías cualitativas de las plaquetas, disfibrinogenemia y niveles bajos del factor XII de la coagulación^{5-6-13- al 23}.

CLASIFICACION

Aunque Bowie et al. sugieren que los intentos de clasificar la EvW usando los métodos hasta ahora disponibles pueden ser prematuros y que se debe esperar hasta desarrollar una prueba específica para la determinación absoluta del factor de von Willebrand³, en el cuadro 1 se muestran las variantes de la EvW que son aceptadas en la actualidad por la mayoría de los autores¹⁸⁻²⁴⁻²⁵⁻²⁶.

Cuadro No. 1

CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

VARIEDAD	HERENCIA	CARACTERISTICAS DE LABORATORIO
Tipo I, enfermedad "clásica"	Autosómica Dominante	Niveles plasmáticos de FVIII:Ag, FVIII:C y FVIII:RCoF concordantemente disminuidos. Inmunolectroforesis bidimensional cruzada de FVIII:Ag normal.
Tipo IIA, "variante"	Autosómica Dominante	Niveles Plasmáticos de FVIII:Ag, FVIII:C y FVIII:RCoF discordantemente disminuidos. Inmunolectroforesis bidimensional cruzada de FVIII:Ag anormal.
Tipo IIB	Autosómica Dominante	Niveles plasmáticos de FVIII:Ag y FVIII:C normales, y aumentada agregación plaquetaria en respuesta a la ristocetina. Inmunolectroforesis bidimensional cruzada de FVIII:Ag anormal.
Tipo B	Recesiva ligada al sexo	Niveles plasmáticos de FVIII:Ag, FVIII:C y FVIII:Ag concordantemente disminuidos. Puede haber anomalías cualitativas.
Tipo "homocigoto" o doble heterocigoto"	Autosómica "Recesiva"	Marcada disminución de FVIII:Ag, FVIII:C y FVIII:RCoF. FVIII:Ag con frecuencia no demostrable.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas y signos de la EvW son variables no sólo de un paciente a otro sino aún en el mismo paciente de un período a otro y de generación a generación. Esto hace difícil establecer el diagnóstico correcto y predecir el curso clínico de la enfermedad³⁻²⁷.

Los síntomas se presentan con igual frecuencia en ambos sexos. Los pacientes con formas parciales pueden estar virtualmente asintomáticos. En las formas leves, el cuadro clínico es dominado por sangramiento cutáneo y de mucosas que tiende a ser recurrente y superficial, y parece ser el resultado de un trastorno en la hemostasis primaria¹⁸.

En esta enfermedad hay una tendencia a presentar contusiones fácilmente; sangrados de mucosa oral; y sangramiento persistente luego de laceraciones, cirugías, traumas mínimos (v.g. al rasurarse) y por herida de los dedos¹²⁻²⁶. Los lechos ungüales de estos pacientes son bizarros y no hacen una vasoconstricción normal⁴.

Las venipunturas no presentan problemas en estos pacientes, dada la elasticidad de las venas, pero las inyecciones intramusculares, subcutáneas o intradérmicas pueden producir hematomas que deben evitarse presionando fuertemente durante cinco minutos en el área de punción¹⁸.

Las petequias son raras, pero la epistaxis, la menorragia y el sangrado gastrointestinal son muy frecuentes. Este último tiende a ser recurrente, severo y refractario al tratamiento. La menometrorragia ocurre en 50-75% de las adolescentes y adultas jóvenes⁵.

Las hemorragias usualmente comienzan en la infancia, rara vez en el período neonatal, excepto en los homocigotos severamente afectados. Por otro lado, tanto en las mujeres embarazadas como en las que ingieren anticonceptivos orales, los niveles de FVIII:C aumentan casi siempre a valores normales, por lo cual casi nunca hay complicaciones post-partum.

Las manifestaciones severas de la EvW, tales como hemorragias musculares, articulares, del SNC, intraorbitarias, subperiosteas, post-partum y hematuria son muy raras en pacientes con EvW, y sólo ocurren en aquellos pacientes severamente afectados con niveles del FVIII:C menores del 5% de lo normal. Este grado de severidad se ve usualmente en pacientes homocigotos, en los que las manifestaciones pueden llegar a ser tan serias como en la hemofilia clásica⁵.

Entre las complicaciones de la EvW, una de las más frecuentes es la anemia crónica. Otra complicación importante es la hemorragia persistente, que en algunos pacientes se hace incontrolable y conlleva a la muerte. Puede haber atrofia muscular y proliferación ósea (osteofitos) secundarias a la hemartrosis. Los hematomas pueden comprimir estructuras vitales, que cuando se trata de arterias pueden producir gangrena, contracturas isquémicas (v.g. contractura de Volkman) y/o lesiones nerviosas periféricas⁶⁻⁸⁻²⁶.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la EvW debe basarse en la combinación de criterios clínicos y de laboratorio, ya que no existe ningún síntoma, signo o dato de laboratorio que le sea específico. La historia clínica es de vital importancia, pues ésta nos puede dilucidar el modo de herencia¹², la edad en que el paciente empezó a tener manifestaciones de la enfermedad y el grado de severidad de la misma. Sin embargo, una historia familiar negativa no nos excluye el diagnóstico de EvW.

El caso típico teórico de la EvW se caracteriza por tener (entre las pruebas de selección primaria) un tiempo de sangría y un tiempo de tromboplastina parcial prolongados, pero un tiempo de protrombina y un conteo de plaquetas normales; mientras que (entre las pruebas "diagnósticas" o definitivas) tiene una disminución de la actividad procoagulante del factor VIII (FVIII:C), de la actividad antigénica relacionada al factor VIII (FVIII:Ag) y de la actividad del factor von Willebrand relacionada al factor VIII (FVIII:WF) medida cuantitativamente como el cofactor de ristocetina (RCoF). Sin embargo, los resultados de estas pruebas se correlacionan pobremente unos con otros y con la severidad de las manifestaciones hemorrágicas; además, varían grandemente entre un paciente y otro, e incluso en el mismo paciente de un tiempo a otro. De ahí que el diagnóstico definitivo de la EvW dependa muchas veces del estudio repetido de los pacientes durante un período de tiempo determinado⁵⁻¹⁸. Para sustentar este aspecto crucial en el diagnóstico de la EvW basta observar el cuadro No. 2 donde se muestran los resultados de laboratorio hechos en un estudio de 50 individuos de 25 familias con esta enfermedad³. Los únicos sujetos que tuvieron resultados anormales consistentes de las cuatro pruebas en determinaciones repetidas (tipo 1), fueron tres pacientes de tres familias distintas, los cuales tenían una EvW homocigótica; por otra parte, el tipo más común entre los pacientes con un patrón hereditario autosómico dominante fue aquel en que las cuatro pruebas estuvieron dentro de los límites normales (tipo 16).

A continuación detallaremos las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico de la EvW:

Tiempo de sangría: Es la prueba in-vivo más sensitiva para medir la agregación y adhesión plaquetarias durante la hemostasis, por lo que una deficiencia de la FVIII:WF resultará en un tiempo de sangría prolongado, generalmente mayor de 15 minutos; de ahí que esta sea una de las pruebas más importantes en el diagnóstico de la EvW. De las diferentes formas de medir el tiempo de sangría, el método de Ivy es el más sensitivo y, de éste, la técnica más sensible y reproducible es la del templado. Por otra parte, algunos autores han propuesto el llamado test de tolerancia a la aspirina (que evalúa el efecto de una dosis standard de aspirina sobre el tiempo de sangría) como una forma de

Cuadro No. 2
COMBINACIONES O TIPOS POSIBLES DE
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS
DIAGNOSTICADAS DEFINITIVAS EN LA
ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND*

Tipo	Tiempo de Sangría	VIII:C	VIII:Ag	VIII:RCoF	Frecuencia del Tipo
1	-	-	+	-	25
2	-	-	+	-	1
3	-	-	-	+	4
4	-	+	-	-	26
5	+	-	-	-	15
6	-	-	+	+	3
7	-	+	-	+	7
8	-	+	+	-	4
9	+	-	-	+	6
10	+	+	-	-	26
11	+	-	+	-	1
12	+	+	+	-	1
13	+	-	+	+	9
14	+	+	-	+	21
15	-	+	+	+	24
16	+	+	+	+	29

(*) Normal +
 Anormal -

detectar los casos leves de la EvW; sin embargo, muchos le restan valor diagnóstico debido al amplio margen de sus valores en las personas normales⁵⁻¹⁸.

Bioensayo de la FVIII:C: Los niveles plasmáticos de la FVIII:C varían grandemente en la EvW, entre 5 y 300 n/dl. Su análisis se puede hacer mediante dos técnicas: la monofásica (que es la más difundida por ser relativamente simple, requiriendo el uso de plasma hemofílico) y la bifásica (que detecta 20% más de FVIII:C y ésta menos sujeta a fluctuaciones). La determinación de la FVIII:C tiene un por ciento de error relativamente grande, por lo que debe repetirse siempre que se obtengan valores limítrofes. Además, los pacientes con EvW sometidos a stress (embarazo, trauma, endocarditis bacteriana subaguda y hemorragia gastrointestinal) experimentan un aumento o normalización de su FVIII:C y FVIII:Ag¹⁸⁻²⁸. Para confirmar el diagnóstico de los casos atípicos de la EvW puede ser de valor medir la FVIII:C luego de la infusión terapéutica de

plasma o crioprecipitado, ya que si se trata de una EvW dicha FVIII:C mostrará un aumento tardío y sostenido peculiar, lo cual no ocurre en los demás trastornos de la coagulación; no obstante, este procedimiento no se hace rutinariamente por el riesgo de hepatitis que acarrea⁵.

Inmunoensayo de la FVIII:Ag: Los niveles normales de la FVIII:Ag usualmente son de 50% o más y la relación FVIII:C/FVIII:Ag suele oscilar entre 0.74 y 2.2. De los métodos empleados para su determinación, el más ampliamente difundido es la inmunolectroforesis de Laurell, ya que es fácil de realizar y provee la información esencial¹⁸. Sin embargo, existen otros métodos más sensitivos, como son el radioinmunoensayo y la técnica radioinmuno-métrica (usando anticuerpos de conejos contra el factor VIII humano), los cuales pueden medir hasta niveles de 1% de la FVIII:Ag²⁵, de estos últimos, el más sensitivo es el radioinmunoensayo. Otro método empleado es la inmunolectroforesis bidimensional cruzada, la cual puede detectar las anomalías cualitativas de la FVIII:Ag y, por ende, sirve para categorizar las diferentes variantes de la EvW⁵⁻²⁹. Finalmente, al igual que con el stress, los niveles de la FVIII:Ag aumentan luego de la administración de epinefrina en algunos pacientes con EvW; éste fenómeno puede servir para diferenciar a tales pacientes de aquellos con hemofilia A¹⁸.

Análisis del FVIII:RCoF: La agregación plaquetaria inducida por ristocetina es el método más frecuentemente empleado para evaluar cuantitativamente la FVIII:WF⁵⁻¹⁶⁻²¹. Esta prueba suele estar anormal en 50-100% de los pacientes con EvW¹⁸, sobre todo en aquellos con niveles de FVIII:RCoF mayores de 25%²⁵.

Existen diversas opiniones acerca de la sensibilidad de esta prueba: Algunos consideran que es la más específica y efectiva para el diagnóstico de la EvW⁷⁻¹⁰⁻³⁰; otros dicen que es la menos precisa y reproducible²⁵; mientras que otros entienden que tiene aproximadamente la misma sensibilidad que la determinación de la FVIII:Ag¹⁸. Finalmente, aunque lo usual es que exista una buena correlación entre el FVIII:RCoF in vitro y la FVIII:WF in vivo, hay excepciones: Por ejemplo, durante el embarazo, los estados inflamatorios y luego de transfusiones con factor VIII, el FVIII:RCoF puede normalizarse a pesar del tiempo de sangría permanecer prolongado³¹.

Determinación del tiempo de tromboplastina parcial (PTT): Esta prueba se encuentra prolongada en pacientes con EvW que tienen una deficiencia menor de 20% de la FVIII:C. Sin embargo, si esa deficiencia es de 20-30% o más, como frecuentemente ocurre en estos pacientes, el PTT normal no nos descarta la presencia de EvW en un paciente determinado¹⁻⁵.

Retención de plaquetas en cuentas de vidrio: Al igual que el FVIII:RCoF, refleja la FVIII:WF in vitro. Suele estar deficiente en 80-100% de los pacientes con EvW, aunque puede estar normal en pacientes con variantes de la mis-

ma. Esta prueba ha sido sustituida en muchos laboratorios por la determinación del FVIII:RCoF, ya que es precisa, engorrosa, no fisiológica, con un amplio margen de valores en sujetos normales, extremadamente difícil de estandarizar y que puede estar disminuida en trastornos intrínsecos de plaquetas⁵⁻¹⁸.

Evaluación fisiológica de la adhesión y agregación plaquetarias: Es una prueba nueva, de poca disponibilidad. Se basa en que las plaquetas de los pacientes con EvW no se adhieren normalmente a ser pasadas a través de un segmento de aorta de conejo evertida y sin endotelio, pero dicha adherencia se restaura al añadir factor VIII⁵.

Otras pruebas de función plaquetaria: Aquí se incluyen la retracción del coágulo (valores normales: 2 horas), el conteo de plaquetas (valores normales: 140,000 a 440,000/ml) y la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno y epinefrina. Todas estas pruebas están normales en los pacientes con EvW, aunque se han descrito algunos casos que cursan con trombocitopenia asociada¹⁸⁻³².

Determinación del antígeno II de la EvW (vW-AgII): Este antígeno se encuentra reducido en el plasma y las plaquetas de muchos pacientes con la EvW. Para su determinación se usa una inmunolectroforesis cuantitativa empleando un anticuerpo monoespecífico contra el vW-AgII purificado⁵⁻³³.

Diagnóstico prenatal de la EvW: Se puede hacer entre las 18 y 22 semanas de gestación, analizando la sangre fetal aspirada por fetoscopia de un vaso umbilical a nivel de la inserción del cordón en la placenta¹⁸⁻³⁴.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

1. Trastornos hereditarios de la coagulación:

En el cuadro No. 3 mostramos los hallazgos de laboratorio y el tipo de herencia que distinguen a los diferentes trastornos hereditarios de la coagulación. Por otra parte, las manifestaciones clínicas de esos trastornos suelen ser más o menos similares, independiente del factor de la coagulación que esté deficiente¹⁸.

2. Anticuerpos contra el factor VIII:

Son IgG específicas contra el factor VIII que provocan en los pacientes manifestaciones clínicas y de laboratorio virtualmente idénticas a las de la hemofilia A. La presencia de estos anticuerpos se demuestra, in vitro, exponiendo un factor VIII normal al plasma o suero del paciente, y observando su inactivación progresiva¹⁸.

3. Trastornos de las plaquetas:

a) Síndrome de Bernard-Soulier: Es una rara enfermedad que se hereda con carácter autosómico recesivo y se

caracteriza por plaquetas "gigantes (que parecen linfocitos)"; trombocitopenia leve y variable; sangramiento desproporcionado para el grado de trombocitopenia; disfunción plaquetaria; agregación plaquetaria (con ristocetina, fibrinógeno bovino y trombina) deficiente y que no es corregida por la administración de factor VIII. Además, la retracción del coágulo, el factor VIII y la agregación plaquetaria con ADP y colágeno están normales¹⁸⁻³⁵.

b) Trombastenia de Glanzmann: Es una enfermedad que se hereda con carácter autosómico recesivo, siendo asintomática en el sujeto heterocigótico y provocando sangramiento en el homocigótico. Se caracteriza por un tiempo de sangría prolongado; retracción del coágulo deficiente; agregación plaquetaria con ADP, colágeno y epinefrina deficiente, pero normal con ristocetina; retención de plaquetas en cuentas de vidrio; y plaquetas normales en cuanto a número y morfología, pero no en función¹⁸.

c) Trombocitopenias adquiridas o hereditarias.

4. Pseudo-EvW o "EvW tipo II-C":

Se caracteriza por niveles plasmáticos disminuidos de FVIII:WF, aumentada agregación plaquetaria inducida por ristocetina (en cantidades usuales) y trombocitopenia intermitente³⁵⁻³⁶.

TRATAMIENTO

La terapia de reemplazo es la única forma firmemente establecida para el manejo de los trastornos hereditarios de la coagulación. Consiste en la administración endovenosa del factor requerido, en forma de sangre o productos sanguíneos. Su objetivo es obtener una concentración del factor deficiente en el sitio del sangrado que permita que la coagulación se haga hemostáticamente efectiva; a dicha concentración se le denomina "nivel hemostático" y se define como la concentración más baja de un factor dado de la coagulación requerida para producir una hemostasis normal (siendo de 25-30 u/dl para el factor VIII)¹⁸.

En el paciente típico con EvW las manifestaciones hemorrágicas son leves, por lo que raras veces requiere una terapia de reemplazo. En aquellos que la necesiten, generalmente la administración diaria de pequeñas cantidades de plasma*, crioprecipitado** o concentrado de factor

(*) Plasma fresco o congelado: Tiene la desventaja de producir una expansión y sobrecarga del volumen circulatorio que limita su dosis total y, en consecuencia, la obtención de niveles sanguíneos adecuados del factor VIII deficiente. Así, la terapia de reemplazo con plasma no aumenta los niveles del factor VIII a más de 20 y/dl de su valor inicial¹⁸.

(**) Crioprecipitado: Consiste en un material frío e insoluble obtenido del plasma y que contiene altas concentraciones de factor VIII y fibrinógeno. Se prepara derritiendo rápidamente el plasma congelado a 2-4 centígrados y cosechando el precipitado por centrifugación. Es el producto transfusional de elección en los pacientes con EvW, pues con él pueden alcanzarse niveles

Cuadro No. 3
HALLAZGOS DE LABORATORIO DE LOS TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA COAGULACION
()

Trastorno	Herencia	Tiempo de Sangría	PTT	PT	Tiempo de Coagulación	Tiempo de Trombina	Tiempo de generación de la Tromboplastina	Tiempo de Stypven
EVw	AD	A	VA	N	VA	N	VPD	N
Hemofilia A o clásica	RLS AD (casos raros)	N	A	N	A	N	DP	N
Hemofilia B o Enfermedad de Christmas	RLS	N	A	N	A	N	SD	N
Afibrinogenemia	AR	uA	A	A	A	A	N	A
Hipofibrinogenemia	AD o AR	uA	A	A	A	A	N	A
Dísfibrinogenemia	AD incompleto	N	vA	A	uN	A	N	vA
Deficiencia del Factor V, Parahemofilia o Enfermedad de Owren	AR	uN	A	A	vA	N	levemente PD	A
Deficiencia del Factor VII	AR	N	N	A	N	N	N	N
Deficiencia del Factor X	AR	N	A	A	A	N	SD	A
Deficiencia del Factor XI o Hemofilia C	AR incompleto	N	A	N	A	N	levemente PD y SD	N
Deficiencia del Factor XII	AR	N	A	N	A	N	levemente PD y SD	N
Deficiencia del Factor XIII	AR	N	N	N	N	N	N	N
Deficiencia de la precalicreína	AR	N	A	N	A	N	—	—
Deficiencia del Kininógeno de alto peso molecular	AR	N	A	N	A	N	—	—

() A: Anormal; N: Normal; v: variable; u: usualmente; P: Plasma; S: Suero; D: Deficiente; AD: Autosómico dominante; AR: Autosómica recesiva; RLS: Recesiva ligada al sexo.

VIII*** producen niveles hemostáticos de factor VIII. Sin embargo, los pacientes severamente afectados, con una marcada deficiencia del factor VIII, deberán ser manejados como si tuvieran hemofilia A (ver cuadro No. 4)¹⁸. Las transfusiones de sangre total raras veces se indican en los pacientes con EvW⁵, a menos que sean como terapia de sostén durante un episodio hemorrágico severo¹¹.

Para evaluar objetivamente la eficacia y el control hemostático inducido por la terapia de reemplazo sólo se recomienda la medición de la FVIII:C⁵.

de FVIII:WF y FVIII:C 5 a 20 veces más altos que con plasma y es mucho más fácil de almacenar y administrar que éste.⁵⁻¹⁸

(***) Concentrado del factor VIII o fracción 1-0: Se obtiene a partir del plasma; es suficiente para obtener niveles in vivo del factor VIII del orden de 100 u/dl, sin expandir significativamente el volumen plasmático; es más fácil de administrar que el crioprecipitado, pues puede hacerse con una jeringuilla. A pesar de estas ventajas, su uso no se recomienda en la EvW, donde se prefiere usar crioprecipitado o plasma. Esto se debe a que, aunque contiene más FVIII:Ag que FVIII:C, carece de la FVIII:WF (que talvez se altera durante el proceso de producción, almacenamiento o reconstitución del concentrado).⁵⁻¹⁸⁻²⁶

Cuadro No. 4
TERAPIA DE REEMPLAZO EN LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND SEVERA

CASOS LEVES O COMUNES			CASOS SEVEROS			
CASOS LEVES O COMUNES			CASOS SEVEROS			
				Sangramientos menores: - Hemartrosis no complicada - Hematomas en áreas no críticas - Hematuria - Cambio de apósitos - Artrocentesis - Retiro de suturas y drenajes		Sangramientos mayores: - Hematomas en áreas críticas - Heridas traumáticas - Múltiples extracciones dentales - Cirugías mayores
Material terapéutico	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
Crisprecipitado	-	1 funda/ 10 kg/ día	-	1.25-1.75 fundas/10 kg/12 hrs/2-4 días	3.5 fundas/10 kg	1.75 fundas/10 kg/8 hrs/1-2 días (luego c/12 hrs.)
Concentrado de factor VIII	-	-	-	10-15 U/kg/12 hrs/2-4 días	30 U/kg	10-15 U/kg/8 hrs/1-2 días (luego c/12 hrs.)
Plasma fresco o congelado fresco	-	10 ml/kg/día	-	10-15 ml/kg/12 hrs/2-4 días	30 ml/kg	15 ml/kg/8 hrs/1-2 días (luego c/12 hrs.)

La mayoría de los pacientes con EvW tienen una respuesta característica a la terapia de reemplazo. Así, la infusión de factor VIII en estos pacientes produce un nivel pico inicial predecible a partir de los niveles de la FVIII:C antes de la transfusión; esto es seguido por un aumento sostenido variable de la FVIII:C, el cual alcanza una meseta hacia las 24 horas y puede persistir durante 48 a 72 horas. Este aumento retardado y prolongada sobrevida de la FVIII:C ha sido denominado "complementación in vivo o nueva síntesis del factor VIII". Existen varias hipótesis que tratan de explicar éste fenómeno, pero su mecanismo aún no ha sido bien dilucidado¹⁸⁻³¹⁻³⁷. Por otra parte, la corrección del tiempo de sangría luego de la terapia de reemplazo dura 4-12 horas, los niveles de la FVIIIIR:RCoF aumentan durante 18 horas y los de la FVIIIIR:Ag durante 30 horas, aproximadamente¹⁻⁶⁻¹⁸⁻³¹⁻³⁸⁻³⁹.

Las complicaciones más importantes de la terapia de reemplazo son los trastornos hepáticos, el desarrollo de anticuerpos contra el factor VIII y las reacciones alérgicas⁸⁻¹⁸⁻³⁷⁻⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴².

Por otra parte, el ácido epsilon-amino-caproico (AEAC) es un inhibidor de la fibrinólisis que aparentemente "protege" al tapón hemostático lábil de la degradación fibrinolítica y disminuye así el sangrado en pacientes con EvW leve, sin necesidad de terapia de reemplazo. Sin embargo, este medicamento no deberá darse a pacientes con hepatitis activa, hematuria o función renal anormal¹⁸.

Finalmente, además de la terapia de reemplazo, a veces ciertas manifestaciones de la EvW necesitan medidas de sostén, como son: a) inmovilización, analgésicos, corticosteroides por corto tiempo, artrocentesis, fisioterapia, dispositivos ortopédicos y/o procedimientos quirúrgicos reconstructivos en la hemartrosis; b) taponamiento intranasal en la epistaxis; c) 20-40 mg de Prednisona durante una semana en la hematuria; d) estrógeno sintéticos en las menorragias

severas; y e) el manejo de las enfermedades asociadas en la EvW adquirida⁵⁻⁶⁻¹³⁻¹⁸.

PROFILAXIS

La administración regular de material terapéutico de reemplazo con el objeto de reducir o eliminar el sangramiento espontáneo en pacientes con EvW es teóricamente lógico, pero aún no hay un acuerdo general al respecto¹⁸.

El uso de la aspirina y otros inhibidores de las prostaglandinas está totalmente contraindicado en pacientes con EvW, ya que estos acetilizan las plaquetas e inhiben su función, agravando o provocando así episodios de sangrado. Además, la aspirina puede producir erosión de la mucosa gástrica con sangramiento en estos pacientes. En ellos, el acetaminofén es una buena alternativa como analgésico y antipirético⁵⁻¹⁸⁻⁴³. Por otra parte, los pacientes con EvW también deben evitar la práctica de deportes de contacto vigoroso. Por lo demás, estos pacientes pueden llevar una vida normal⁵.

A menos que reciban un manejo adecuado, el 60% de los pacientes con EvW sufren hemorragias intra y postoperatorias. Para prevenir esto, el factor VIII debe presentar una actividad mínima de 50% el día de la operación y de 30% durante los primeros 3-4 días postoperatorios. Para obtener esos niveles deberá administrarse el equivalente de 24-40 unidades de FVIII:C/kg de peso 24 horas antes de la intervención quirúrgica, una segunda dosis 4-5 horas después y de ahí en lo adelante una dosis cada 12 horas. Este régimen se continúa por 10 a 14 días en cirugías mayores y por sólo 5 a 7 días en procedimientos menores. A estos pacientes también pueden dársele AEAC o ácido transaminometil-ciclohexano-carbónico (AAMC), éste último deberá administrarse por vía endovenosa a razón de 0.01 G/K de

peso cada 6-8 horas. Por otra parte, los pacientes con EvW tienen las mismas indicaciones que los demás pacientes quirúrgicos, pero deben operarse más frecuentemente las úlceras, gastritis, pólipos y miomas, ya que estas lesiones tienden a provocar sangramiento severo en ellos. Además, las cirugías deben ser realizadas con un técnica atraumática, evitando el uso de diaterma e hilo de seda no absorbible en la cirugía gástrica. Finalmente, los pacientes quirúrgicos con EvW tienen un mayor riesgo de infección y tienen las mismas indicaciones de drenaje que los demás sujetos¹⁸⁻²⁶.

Las extracciones y cirugías dentales en pacientes con EvW generalmente requieren terapia de reemplazo por 5-7 días después. Sin embargo, en los casos leves de EvW esto puede no necesitarse si se emplea AEAC a razón de 6 Gm cada 6 horas por vía oral en pacientes adultos y a 100 mg/Kg de peso cada 6 horas en niños, durante los 7-10 días subsiguientes. Por otro lado, el uso de técnicas dentales especializadas (como las férulas acrílicas y las gomillas ortodónticas) disminuye significativamente la posibilidad de sangrado postoperatorio serio. Además, debe evitarse la sutura de los alveolos dentarios luego de las extracciones, particularmente el del tercer molar, ya que puede provocar una extensión del sangramiento hacia el cuello; esto último también se ha visto cuando se anestesia mediante un bloqueo mandibular. Finalmente, algunos consideran que la hipnosis tiene cierto valor en la prevención de hemorragias postextracción dentaria en estos pacientes¹⁸.

Aunque la mayoría de las mujeres embarazadas con EvW no tienen problemas de sangrado porque sus niveles de factor VIII suelen normalizarse, deben ser vigiladas bien de cerca durante todo el embarazo, el parto y el puerperio, pues si aquello no ocurre pueden sangrar profusamente. Además, estas mujeres deben recibir crioprecipitado o plasma fresco o congelado desde el día antes del parto y continuárselo cada 6-12 horas por lo menos durante 2 días postpartum⁶⁻⁴⁴⁻⁴⁵.

PRONOSTICO

El pronóstico de la EvW es bueno. El paciente con un déficit ligero o moderado del factor VIII tendrá poco o ningún problema, excepto en caso de cirugía⁶. Los sangramientos son usualmente leves, y su frecuencia y severidad frecuentemente aminoran con la edad¹⁸. Sin embargo, en los casos severos los sangramientos profusos pueden ocasionar la muerte.

Finalmente, estudios recientes realizados en la Clínica Mayo sugieren que la diferencia funcional del factor de von Willebrand de la EvW puede proteger a estos individuos contra el desarrollo de arterosclerosis⁵.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Green, D. and Chediak, J.R. von Willebrand's Disease: Current Concepts. *The American Journal of Medicine*, 62: 315-318, 1977.
- 2.- Zacharski, L.R. and Rosenstein, R. Reduced Tissue Factor (Thromboplastin) Activity in von Willebrand's Disease. *The American Journal of Medicine*, 57: 102-107, 1974.
- 3.- Abildgaard, C.F., Suzuki, Z., Harrinson, J., Jefcoat, R. and Zimmerman, T.S. Serial Studies in von Willebrand's Disease: Variability versus "Variants". *Blood*, 56: 714-716, 1980.
- 4.- Hagedorn, B. von Willebrand's Disease. *JAMA*, 216: 991-995, 1971.
- 5.- Buchanan, G.R. von Willebrand's Disease: A Confusing Disorder. *Pediatric Annals*, 9: 328-341, 1980.
- 6.- Hilgartner, M.W. and McMillan, C.W. Coagulation Disorder: Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood. The C. V. Mosby Company, St. Louis, 1978.
- 7.- Nachman, R.L. von Willebrand's Disease and The Molecular Pathology of Hemostasis. *The New England Journal of Medicine*, 296: 1059-1060, 1977.
- 8.- Gralnick, H.R., Coller, B.S., Shulman, N.R., Andersen, J.C. and Hilgartner, M. Factor VIII. *Annals of Internal Medicine*, 86: 598-616, 1977.
- 9.- Weiss, H. J., Baumgartner, R.H., Tschopp, T.B., Tritto V. and Cohen, D. Correction by Factor VIII of the Impaired Platelet Adhesion to Subendothelium in von Willebrand's Disease. *Blood*, 2: 267-279, 1978.
- 10.- Gordon, R.S. and Fredrickson, D.S. Congenital Hemorrhagic Disorders. *JAMA*, 238: 1625-1626, 1977.
- 11.- Leavell, B.S. and Thorup, O.A. Fundamentals of Clinical Hematology. Philadelphia, 1960.
- 12.- Leithold, S.L. and Friedman, I.A. Laboratory Aids in the Recognition of Bleeding Disorder. *The Medical Clinic of North America*, 53: 61-78, 1969.
- 13.- Noronha, P.A., Hrusby, M.A. and Maurer, H.S. Acquired von Willebrand's Disease in a Patient with Wilms Tumor. *The Journal of Pediatrics*, 95: 997-999, 1979.
- 14.- Scott, J.P., Montgomery, R.R., Tubergen, D.G. and Hays, T. Acquired von Willebrand's Disease in Association with Wilms' Tumor: Regression Following Treatment. *Blood*, 58: 665-669, 1981.
- 15.- Joist, J.H., Cowan, J.F. and Zimmerman, T.S. Acquired von Willebrand's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 298: 987-991, 1978.
- 16.- Ratnoff, D.D. Antihemophilic Factor (Factor VIII). *Annals of Internal Medicine*, 88: 403-409, 1978.
- 17.- Weinger, R.S., Cecalupo, A.J., Olson, J.D. and Frankle, L. Neonatal von Willebrand's Disease: Diagnostic Difficulty at Birth. *Am J Dis Child*, 134: 793-794, 1980.
- 18.- Wintrobe, M. M. *Clinical Hematology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.
- 19.- Ahr, D.J., Rickles, F.R., Hoyer, L.W., O'Leary, D.S. and

- Conrad, M.E. von Willebrand's Disease and Hemorrhagic Telangiectasia. *The American Journal of Medicine*, 62: 452-458, 1977.
- 20.- Buchanan, G.R., Green, D.M., and Hondin, R.I. Combined von Willebrand's Disease and Hageman Factor Deficiency. *The Journal of Pediatrics*, 90: 779-781, 1977.
- 21.- Conlon, C.L., Weinger, R.S., Cimo, P.L., Moake, J.L. and Olson, J.D. Telangiectasia and von Willebrand's Disease in two Families. *Annals of Internal Medicine*, 89:921-924, 1978.
- 22.- Pickering, N.J., Brody, J.I. and Barret, M.J. von Willebrand's Syndrome and Mitral Valve Prolapse. *The New England Journal of Medicine*, 305: 131-134, 1981.
- 23.- Brody, J.I., Levison, S.P. and Jung, C.J. Sickle Cell Trait and Hematuria Associated with von Willebrand's Syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 86: 529-533, 1977.
- 24.- Holmberg, L. and Nilsson, I.M. Two Genetic Variants of von Willebrand's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 288: 595-598, 1973.
- 25.- Koutts, J., Howard, M.A. and Firkin, B.G. Progress in Hematology. Grune and Stratton, New York, 1979.
- 26.- Nilsson, I.M., Bergentz, S.E. and Larsson, A. Surgery in von Willebrand's Disease. *Annals of Surgery*, 190: 746-752, 1979.
- 27.- Reich, P.R. and Deykin, D. Hemostasis in Hematology: Physiologic Basis for Clinical Practice. Little Brown and Company, Boston, 1978.
- 28.- Ratnoff, D.D. and Bennett, B. Clues to the Pathogenesis of Bleeding in von Willebrand's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 289: 1182-1183, 1973.
- 29.- Zimmerman, T.S., Abildgaard, C.F. and Meyer, D. The Factor VIII Abnormality in Severe von Willebrand's Disease. *The New Journal of Medicine*, 301: 1307-1310, 1979.
- 30.- Ruggeri, Z.M., Pareti, F.I., Mannucci, P., Ciavarella, N. and Zimmerman, T.S. Heightened Interaction Between Platelets and Factor VIII/von Willebrand Factor in a New Subtype of vWD. *The New England Journal of Medicine*, 302: 1047-1051, 1980.
- 31.- Hoyer, L.W. The Factor VIII Complex: Structure and Function *Blood*, 58: 1-11, 1981.
- 32.- Bowie, E.J.W. and Owen, C.A. von Willebrand's Disease. *Medical Clinics of North America*, 56: 275-283, 1972.
- 33.- Scott, J.P. and Montgomery, R.R. Platelet von Willebrand's Antigen II: Active Release by Aggregating Agents and a Marker of Platelet Release Reaction in Vivo. *Blood*, 58: 1075-1079, 1981.
- 34.- Rodeck, C.H., Peake, I.R., Mibashan, R.S. and Bloom, A.L. Prenatal Diagnosis of Severe von Willebrand's Disease. *The Lancet*, 637-638, 1979.
- 35.- Weiss, H. J., Meyer, R., Rabinowitz, R., Pioto, G., Girma, J. Vivic, W. and Rogers, J. Pseudo-von Willebrand's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 306: 326-333, 1982.
- 36.- Hoyer, L. W. Pseudo-von Willebrand's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 306: 360-362, 1982.
- 37.- Rizza, C.R. and Biggr, R. Progress in Hematology. Grune and Stratton, New York. 1969.
- 38.- Gralnick, H.R., Collier, B.S. and Sulton, Y. Studies of the Human Factor VIII/von Willebrand Factor Protein. *The Journal of Clinical Investigation*, 56: 814-827; 1975.
- 39.- Chediak, J.R., Telfer, M.C. and Green, D. Platelet Function and Immunologic Parameters in von Willebrand's Disease Following Cryoprecipitate and Factor VIII Concentrate Infusion. *The American Journal of Medicine*, 62: 369-376, 1977.
- 40.- Rickard, K.A., Douly, P., Cambell, J., Batey, R.G., Johnson, S. and Hodgson, J. Hepatitis and Haemophilia Therapy in Australia. *The Lancet*, 2: 146-148, 1982.
- 41.- Mannucci, P.M., Ruggeri, Z.M., Ciavarella, N., Kazatchkine and Mowbray, J.F. Precipitating Antibodies to Factor VIII/von Willebrand Factor in von Willebrand's Disease: Effects on Replacement Therapy. *Blood*, 57: 2530, 1981.
- 42.- Files, W., Morrison, F., Halbrook, J. Post-partum Treatment of Patients with a Factor VIII Inhibitor. *The New England Journal of Medicine*, 305: 1651, 1981.
- 43.- Howard, M.A., Sawers, R.J. and Firkin, B.G. Ristocetin: A means of Differentiating von Willebrand's Disease into two Groups. *Blood*, 41: 687-690, 1973.
- 44.- Adashi, E.Y. Lack of Improvement in von Willebrand's Disease During Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 304: 1178, 1980.
- 45.- Hanna, W., McDorrel, D., Donald, T., Painter, P. and Tuller, J. Variant von Willebrand's Disease and Pregnancy. *Blood*, 58: 873-878, 1981.
-