



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE VON
WILLEBRAND EN LA CONSULTA DENTAL.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ARELLY CONCHILLOS RÍOS

TUTOR: C.D. RAMÓN RODRÍGUEZ JUÁREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Esta tesina si bien ha requerido de esfuerzo y mucha dedicación por parte mía y mi director de tesina, no hubiese sido posible su finalización sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación citaré y muchas de las cuales han sido un soporte muy fuerte en momentos de angustia y desesperación.

*Primero y antes que nada, dar gracias a **Dios**, por estar conmigo en cada paso que doy , por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante toda mi vida.*

Agradecer hoy y siempre a mis abuelos porque a pesar de no estar presentes físicamente, sé que procuran mi bienestar y desde el cielo, me cuidan y siempre estarán conmigo.

No hay palabras que puedan describir mi profundo agradecimiento hacia mis padres, porque a ustedes les debo todo lo que soy, quienes durante todos estos años confiaron en mi comprendiendo mis ideales y apoyándome en todo momento, los quiero mucho y esto es por y para ustedes...LO LOGRAMOS!!!!!!

A mis hermanos, Luis Enrique y Miguel Ángel por ser parte de mi vida.

A todos mis tíos, tías, primos y primas, personas que desde el primer momento me brindaron y me brindan todo el apoyo, colaboración y cariño sin ningún interés.



A mis amigas, porque amigas de verdad se encuentran pocas y yo se bien donde están. Miriam, Ariadna, Carolina, Fátima, Dalya, Zaide, Ana Lucia, gracias por los momentos compartidos, las quiero tantooo!!!!

A mi director de tesina, el doctor Ramón Rodríguez Juárez, por guiarme a lo largo de éstos meses de duro trabajo y cederme parte de ese tiempo que no le sobra.

En general quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesina, con sus altos y bajos y que no necesito nombrar porque tanto ellas como yo, sabemos que desde los más profundo de mi corazón les agradezco el haberme brindado todo el apoyo, colaboración, ánimo y sobre todo cariño y amistad.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	7
2. GENERALIDADES DE HEMOSTASIA	10
2.1. Concepto	10
2.2. Sistema Hemostático	10
2.2.1 Endotelio Vascular	11
2.2.2 Plaquetas	13
2.2.3 Proteínas Plasmáticas	15
3. MECANISMO DE LA HEMOSTASIA	16
3.1 Fase Vascular	17
3.2. Fase Plaquetaria (Hemostasia Primaria)	18
3.3 Fase de Coagulación (Hemostasia secundaria)	20
3.4 Sistema Fibrinolítico	23
4. ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA	25
5. ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	27
5.1 Sinonimia	27
5.2 Epidemiología	28
5.3 Etiopatogenia	29
5.4 Cuadro Clínico	33



5.5 Diagnóstico	36
5.6 Diagnóstico Diferencial	38
5.7 Pronóstico	38
5.8 Terapéutica	39
6. ATENCIÓN ODONTOLÓGICA	46
CONCLUSIONES	51
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	52



INTRODUCCIÓN

Los trastornos hemorrágicos constituyen uno de los problemas de mayor interés a ser considerados por el odontólogo en su práctica diaria. La propensión al sangramiento profuso, hace de ellos un grupo especial que amerita atención cuidadosa para sortear las complicaciones post-operatorias.

La enfermedad de Von Willebrand es uno de los trastornos hemorrágicos, causado por una alteración en la fase de la hemostasia primaria.

Actualmente la valoración de un paciente con historia de hematomas y hemorragias es un problema clínico frecuente. El diagnóstico y el tratamiento adecuado de éstos pacientes, dependen del conocimiento profundo de los mecanismos normales de la hemostasia y de los análisis que estudian éstos mecanismos.

La pérdida de sangre, produce un estado de alerta tanto para el paciente como para el profesional y puede provocar la muerte si no se corrige a tiempo, por esta razón los Odontólogos Generales y Especialistas al realizar procedimientos quirúrgicos pueden provocar urgencias importantes; es por ello que deben conocer perfectamente éstos mecanismos fisiológicos, así como el manejo odontológico de las enfermedades hemorrágicas para evitar emergencias que pueden poner en riesgo la vida del paciente.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer el tratamiento y manejo odontológico en relación a la enfermedad de Von Willebrand, uno de los disturbios hemorrágicos en la consulta dental



1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1926, el doctor Erick Von Willebrand, médico finlandés, publicó el primer manuscrito que describía un trastorno hemorrágico hereditario con características que indicaban que era diferente a la hemofilia.¹⁵¹⁶

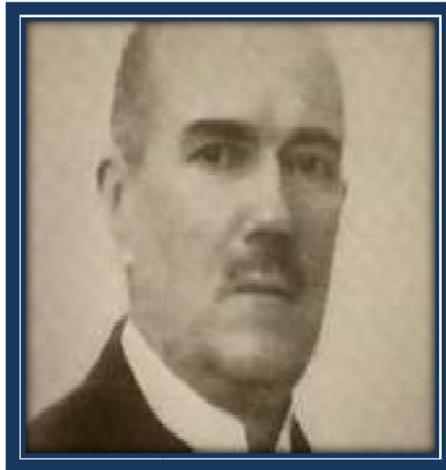


Fig.1 Erick Von Willebrand.²⁹

Los estudios del doctor Von Willebrand empezaron con la evaluación de una familia que vivía en la isla de Foglo en el archipiélago Aaland del mar Báltico.¹⁵

En 1925, Von Willebrand, fue encargado de examinar una niña de cinco años llamada Hjørdis de un pueblo en las islas Åland.⁴ Tanto su madre y su padre pertenecían a familias con historia de sangrado. Ella fue el noveno de doce hijos, de los cuales, cuatro habían fallecido por hemorragia no controlada a una edad temprana. Intrigado por la enfermedad de la niña y por su historia familiar, Von Willebrand viajó a las Islas Åland para estudiar más la enfermedad.³¹



Se asigna el árbol genealógico y encontró que 23 de los 66 miembros de la familia, había problemas de sangrado, y que más mujeres que hombres estaban afectados.³¹

El Dr. Von Willebrand notó varios detalles que le llevaron a darse cuenta de que éste trastorno no era hemofilia. Primero, el trastorno afectaba por igual a hombres y mujeres, al contrario de la hemofilia que afecta, casi únicamente, a varones. Segundo, su trabajo de laboratorio mostró que mientras estas personas tenían el número normal de plaquetas, no funcionaban adecuadamente y el tiempo que tardaba en parar la hemorragia en éstos pacientes era prolongado. También, los “moretones” eran más comunes en éstos pacientes en oposición a las hemorragias musculares o articulares, que son comunes en la hemofilia. Su descubridor llamó a ésta extraña enfermedad pseudohemofilia o falsa hemofilia, pero finalmente se conoce como *Enfermedad de Von Willebrand*.^{16 32}

En los años 50 se descubrió que la sangre de las personas con la enfermedad de Von Willebrand no tenía una cantidad normal de FVIII. Así mismo, las plaquetas de éstos pacientes no podían pegarse a los vasos sanguíneos dañados debido a la falta de algún componente. Éste componente sanguíneo se llamó Factor Von Willebrand (FvW). Se aprendió que, además de ser la causa de la adherencia de las plaquetas, el FvW también sirve como portador de proteínas y protege al FVIII en el flujo sanguíneo. Así, si falta FvW en la sangre puede haber también una deficiencia de FVIII. Sin FVIII el segundo paso de la coagulación no se produce debidamente.^{16 32}



En 1971, dos grupos de investigadores lograron un importante avance al demostrar por primera vez, mediante el uso de pruebas inmunológicas, que el FVIII y el factor Von Willebrand (FvW) eran proteínas distintas.

Éste descubrimiento también fue acompañado por una nueva estrategia de laboratorio para evaluar la función plaquetaria en éste padecimiento.

La naturaleza diferente del FvW quedó definitivamente demostrada en 1985, cuando cuatro grupos independientes de investigadores caracterizaron al gen del FvW. Subsecuentemente, este descubrimiento ha llevado a una mejor comprensión de la base genética de la enfermedad de Von Willebrand (EvW) y a la posibilidad de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de éste trastorno.^{1516 28}



2. GENERALIDADES DE HEMOSTASIA

2.1. CONCEPTO

Hemostasia es el conjunto de mecanismos aptos para detener los procesos hemorrágicos, es decir, es la capacidad que tiene un organismo para que la sangre permanezca en los vasos sanguíneos. Ésta permite que la sangre circule libremente por los vasos y cuando una de estas estructuras se ve dañada, va a permitir la formación de un coágulo para detener la hemorragia, para posteriormente reparar el daño y finalmente disolver dicho coágulo.¹

2.2 SISTEMA HEMOSTÁTICO

La hemostasia es regulada de modo tal que fluya la sangre por los vasos; pero también, está preparada para coagular lo más rápidamente posible la sangre y detener su flujo y con ello evitar que se desencadene una hemorragia. Una vez cohibida satisfactoriamente la pérdida de sangre, se remodelan los vasos lesionados para que se restaure el flujo normal. Los componentes principales del sistema hemostático son:²

- *Endotelio vascular*
- *Plaquetas*
- *Proteínas plasmáticas*



2.2.1 ENDOTELIO VASCULAR.

Los vasos sanos están recubiertos internamente por una capa de células endoteliales, que forman el endotelio.¹

Normalmente presenta una superficie antitrombogénica, es decir:

- Vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria, cuya síntesis se estimula durante el proceso de coagulación por mediadores como trombina y citoquinas, éste efecto es el de favorecer la fluidez de la sangre:²

-Prostaciclina (pg12)

-Óxido nítrico

-EctoADPasa

Se encuentran también FvW, VIII y FAP (factor activador de plaquetas), los cuales son necesarios para la adhesión plaquetaria.²

Estas células producirán también inhibidores de la coagulación como la antitrombina III, y trombomodulina.²

Externamente al endotelio se encuentra el subendotelio (tejido conectivo subendotelial), es un tejido trombogénico, será el lugar de adhesión de las plaquetas y de la activación del proceso de hemostasis. Pero se torna protrombótico con rapidez cuando es estimulado, y así, favorece la coagulación, inhibe la fibrinólisis y activa las plaquetas.



- Vasoconstrictores que también pueden activar las plaquetas y fomentar la hemostasia, como la:²

-Endotelina

El subendotelio está recubierto por el endotelio, y por tanto, fuera del alcance de las plaquetas. Pero cuando se produce daño tisular, los vasos se rompen y el subendotelio entra en contacto con la sangre:

- Las plaquetas entran en contacto con el colágeno de la matriz extracelular, lo que provoca su activación y el inicio del proceso de hemostasis.
- El factor tisular entra en contacto con el factor de coagulación VII, activándolo, lo que desencadena la vía extrínseca de la coagulación.



Fig.2 Célula endotelial.²⁹



2.2.2 PLAQUETAS.

La parte primordial de la hemostasis son las plaquetas, elementos más pequeños que circulan en la sangre (2 a 5 micras), formados en la médula ósea a partir de los megacariocitos, con una forma discoide.¹

La concentración normal de plaquetas es de 150 000 y 300 000 m³. Éstas, circulan durante un promedio de 7 a 10 días.^{1 2}

Su citoplasma contiene factores activos, como: ¹

- 1) Trombostenina, una proteína contráctil, que determina una contracción en las plaquetas.
- 2) Restos de retículo endoplásmico y del aparato de Golgi que sintetizan diversas enzimas y especialmente almacenan grandes cantidades de iones calcio.
- 3) Mitocondrias y sistemas enzimáticos capaces de formar trifosfato de adenosina y difosfato de adenosina (ADP).
- 4) Sistemas enzimáticos que sintetizan prostaglandinas.
- 5) Factor estabilizador de la fibrina, una proteína importante.
- 6) Factor de crecimiento, que determina la multiplicación y crecimiento de las células endoteliales vasculares.

También, son encargadas de liberar un vasoconstrictor; tromboxano A₂, que en conjunto con ADP, actúan, sobre otras plaquetas para activarlas.¹

En su membrana presentan varios tipos de glicoproteínas como GPIa-IIa, GPIba, GPIIb-IIIa, GPIb-IX-V, CD9, etc.

Estas glicoproteínas evitan su adherencia al endotelio normal, pero no a las áreas lesionadas de la pared vascular, especialmente a las células endoteliales lesionadas, e incluso al colágeno expuesto de la profundidad de la pared vascular, contiene también grandes cantidades de fofolípidos.¹



Presentan dos tipos de gránulos en su citoplasma:

- Gránulos α , que contienen: factor 3 y 4 plaquetario, factor Von Willebrand, fibrinógeno, fibronectina, factor V, factor VIII, PDGF y TGF-beta.^{1 28}
- Gránulos densos o δ : contienen calcio, ADP, ATP, serotonina, histamina, adrenalina.^{1 28}

El Factor Von Willebrand, el cual, está asociado con el tejido conectivo subendotelial y sirve como un puente entre la glicoproteína GPIb/IX de las plaquetas y el colágeno.

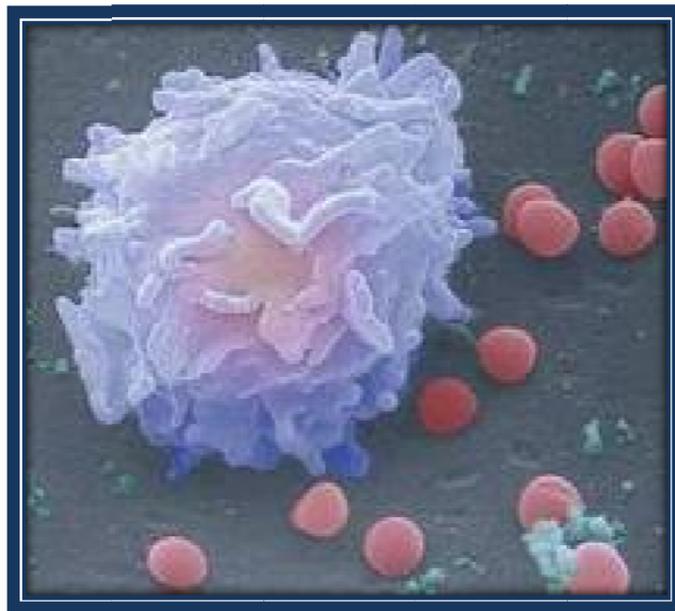


Fig.3 Plaqueta²⁴



2.2.3 PROTEÍNAS PLASMÁTICAS.^{26 28}

Denominadas factores de la coagulación, que en su mayoría son enzimas proteolíticas inactivas. Cuando se activan, sus acciones enzimáticas provocan las sucesivas reacciones en cascada del proceso de la coagulación.¹

- Factor I: Fibrinógeno
- Factor II: Protrombina
- Factor III: Factor Tisular
- Factor IV: Calcio
- Factor V: Proacelerina o Factor Lábil
- Factor VI
- Factor VII: Proconvertina o Factor Estable
- Factor VIII: Antihemofílico A
- Factor IX: Antihemofílico B o Factor Christmas
- Factor X: Factor Stuart- Prower
- Factor XI: Antecedente de la Tromboplastina del Plasma (PTA)
- Factor XII: Factor Hageman o Factor de Contacto
- Factor XIII: Factor Estabilizador de la Fibrina

INHIBIDORES DE LA COAGULACIÓN.

La coagulación también tiene una serie de inhibidores, el más importante es la antitrombina III, antagonista principal del IIa (protrombina), con la que forma un complejo inactivo IIa-AT III. También interviene en contra de los factores IXa-Xa-XIIa y la calicreína. La proteína C es activada por la trombina, es otro potente inhibidor y su función es inactivar los factores VIIIa y Va. La proteína S es una glicoproteína, un cofactor de la proteína C cuya síntesis depende de la vitamina K.⁶

3. MECANISMO DE LA HEMOSTASIA

Para que ocurra el proceso de la hemostasia se logra mediante una sucesión de diferentes mecanismos que son: 1) *fase vascular* 2) *fase plaquetaria (hemostasia primaria)* 3) *fase de coagulación (hemostasia secundaria)* y 4) *sistema fibrinolítico*.¹

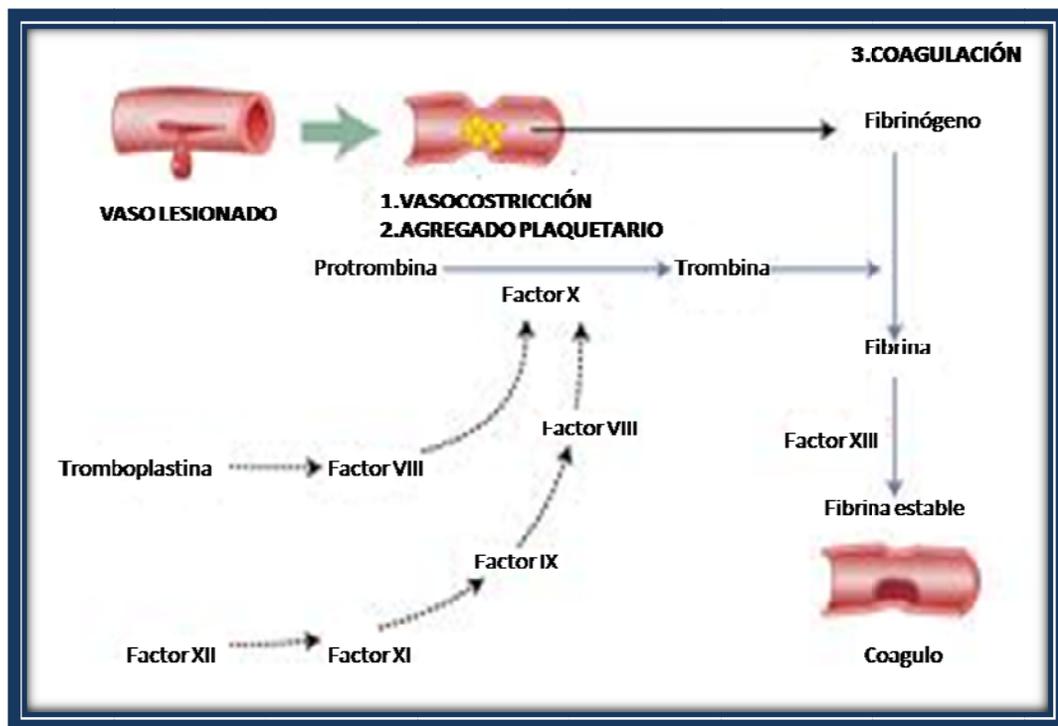


Fig. 4 Proceso de la Hemostasia.²⁹

3.1 FASE VASCULAR

Inmediatamente después que se ha lesionado o roto un vaso sanguíneo, el trauma de la pared vascular hace que se desencadene un espasmo vascular que disminuye el diámetro del vaso y retrasa la hemorragia.

Asimismo, la vasoconstricción favorece la marginación de las células sanguíneas, acercándolas al sitio de la lesión, de manera que se facilitan las interacciones entre plaquetas y el subendotelio.¹

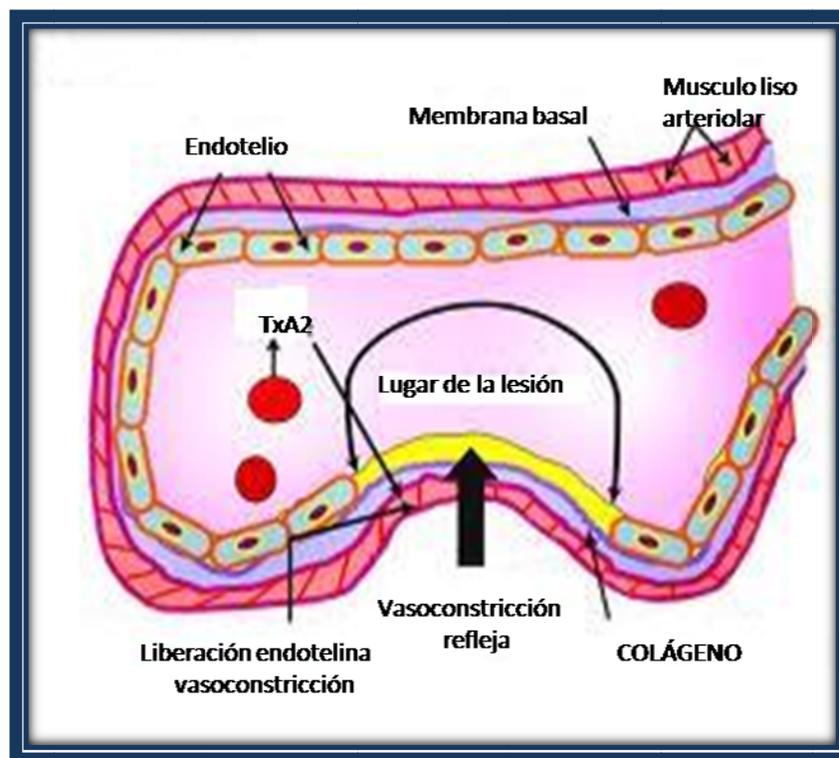


Fig.5 Vasoconstricción.²⁹

3.2 FASE PLAQUETARIA (HEMOSTASIA PRIMARIA)

El segundo acontecimiento en la hemostasia es un intento de las plaquetas por tapar la rotura en el vaso, formando un tapón plaquetario.

Una vez lesionado el vaso las plaquetas se adhieren al sitio dañado, la adherencia plaquetaria es mediada por el factor de Von Willebrand (FvW), una gran proteína multimérica que está en el plasma y en la matriz extracelular de la pared subendotelial de los vasos,² el cual, participa en dos funciones principales: la hemostasia primaria y la coagulación intrínseca, estabilizando al factor VIII en la circulación.¹⁷

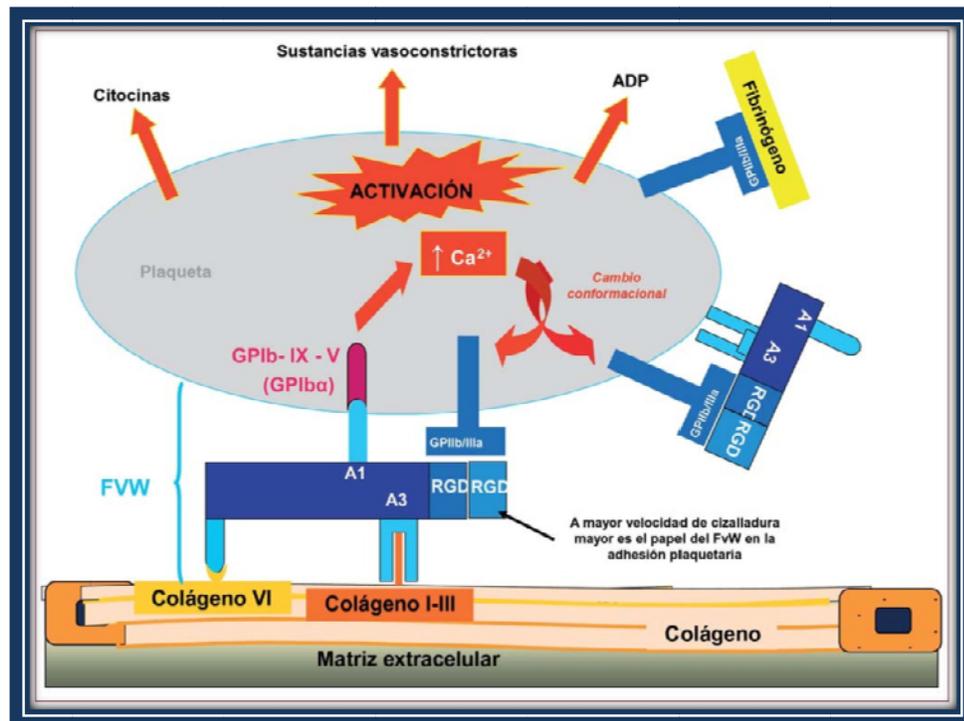


Fig. 6 Adhesión Plaquetaria.²⁴



Está confirmado que el acúmulo de las formas más activas de los multímeros del FvW en los sitios de daño vascular favorece la adhesión y la agregación de las plaquetas al endotelio vascular. Ésta adherencia es también facilitada por la unión directa al colágeno subendotelial por receptores específicos de dicha sustancia en la membrana plaquetaria².

La adherencia plaquetaria origina activación y agregación de los trombocitos; éste proceso es intensificado y amplificado por mediadores humorales en el plasma (como adrenalina y trombina); mediadores liberados de las plaquetas activadas (como difosfato de adenosina y la serotonina) y los constituyentes de la matriz extracelular de la pared del vaso que se ponen en contacto con las plaquetas adherentes (colágeno o FvW).²

Las plaquetas activadas pasan por una reacción de liberación en donde secretaran su contenido, que estimula aún más la agregación e inhibe los factores naturales anticoagulantes de las células del endotelio. En la agregación (interacción entre una plaqueta y otra) hay reclutamiento de más plaquetas desde la circulación hasta el sitio de la lesión vascular, con la cuál se forma el llamado trombo blanco hecho de plaquetas, fijado y estabilizado con la trama de fibrina en evolución.²

La adhesión de las plaquetas al endotelio se produce gracias a la unión entre la glicoproteína GPIb del complejo GPIb/IX/V de la membrana plaquetaria y el factor de Von Willebrand (FvW) y el colágeno por parte del endotelio.⁶

El ADP secretado por las células endoteliales inicia la activación de las plaquetas.



El tromboxano A₂, ADP y trombina, amplifican el proceso de agregación estimulando la activación de otras plaquetas, por lo tanto, cada vez que se produce un desgarro de la pared del vaso, la pared vascular dañada o los tejidos extravasculares activan un número sucesivamente mayor de plaquetas, que a su vez, atraen más plaquetas formando así el tapón plaquetario. La glicoproteína GP IIb/IIIa (integrina) es la que reconoce y fija las cadenas de fibrinógeno del tapón hemostático.^{1 6}

La superficie de la plaqueta tiene aproximadamente 50 000 sitios de unión de fibrinógeno GpIIb/IIIa y por ello las innumerables plaquetas activadas reclutadas en el sitio de la lesión vascular rápidamente forman un **agregado** por medio de una red densa de puentes de fibrinógeno intercelulares.²

3.3 FASE DE COAGULACIÓN (HEMOSTASIA SECUNDARIA)

Es la segunda fase de la hemostasia y se refiere a la formación de un coágulo de sangre, el cual, está compuesto por la red de filamentos de fibrina que corren en todas direcciones, eritrocitos, plaquetas y plasma atrapados entre ellas.¹

La coagulación se puede iniciar por: 1) trauma de los tejidos, 2) trauma de la sangre, o 3) contacto de la sangre con sustancias especiales, como colágena, fuera del endotelio del vaso sanguíneo. En cada caso, estos fenómenos forman activador de protrombina que, a su vez, produce la coagulación.

Hay dos vías básicas por las que se forma el activador de la protrombina: 1) por la vía extrínseca, que se inicia con trauma de los tejidos, fuera de los vasos sanguíneos, o 2) por la vía intrínseca, que se inicia en la propia sangre.



- **VÍA EXTRÍNSECA**

El tejido traumatizado libera dos factores que desencadenan el proceso de la coagulación. Estos son: a) *factor tisular (factor III)*, una enzima proteolítica, y b) *fosfolípidos tisulares*, principalmente fosfolípidos de las membranas celulares de los tejidos. El factor tisular y los fosfolípidos del tejido liberados reaccionan a continuación con varios *factores proteínicos de la coagulación* que se encuentran en el plasma, y que son *factor V, factor VII y factor X*. El producto de ésta reacción es el *activador de protrombina*.¹

- **VÍA INTRÍNSECA**

El segundo mecanismo para la iniciación de la formación de activador de protrombina y, por lo tanto, para iniciar la coagulación, empieza con la alteración mecánica de la propia sangre y prosigue con una serie de reacciones en cascada.¹

Aquí, intervienen de nuevo diversos factores proteínicos de la coagulación: *factores V; VIII; IX; XI y XII*. La lesión de la sangre de casi cualquier tipo, o el contacto de ésta con la colágena,¹ activa uno o más de éstos factores, comenzando por el factor XII en la zona lesionada, que a su vez, activa el factor XI, este el IX y el VIII. Tanto el factor VII de la vía extrínseca como el VIII de la vía intrínseca confluyen en la activación del factor X que inicia una vía común.⁶



Se inicia por la activación de los factores IV y V que, sumados a los fosfolípidos de las plaquetas, inducen la conversión de protrombina en trombina.

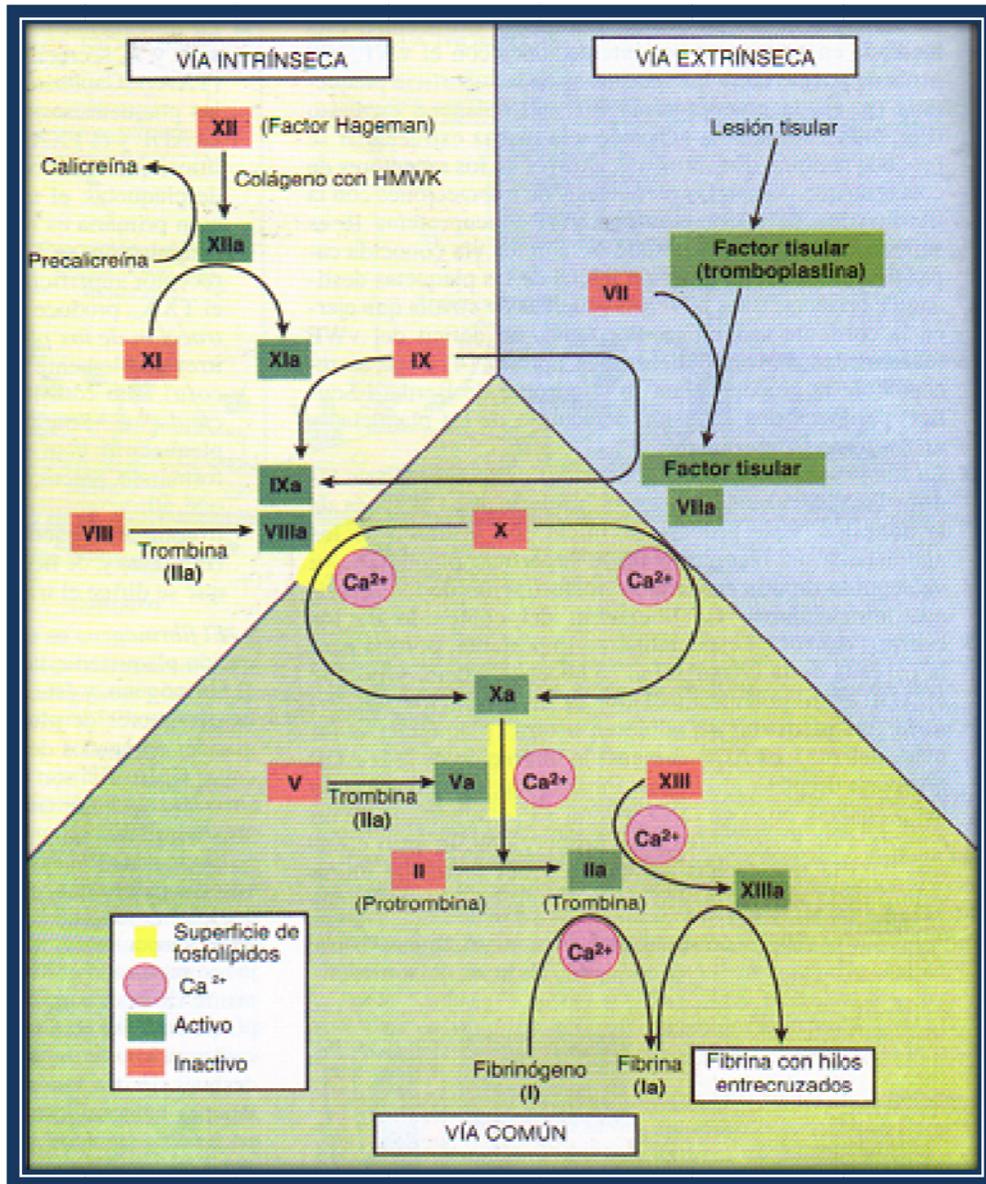


Fig.7 Cascada de coagulación.⁸



3.4 SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Al producirse daño en los tejidos no solo se desencadena el proceso de la coagulación, también se activa un mecanismo de regulación que impide la propagación del coágulo fuera del área lesionada. El sistema fibrinolítico permite la concentración y localización en el sitio de la lesión de las sustancias que intervienen en la hemostasia secundaria, evitando así, a través de la destrucción de fibrina que el proceso de coagulación, una vez desencadenado, se disemine de manera sistémica.^{2 5}

La fibrinólisis está dada por varios mecanismos, uno de ellos es a través de la activación del factor XII (Hageman), una proteína polifuncional que tiene la particularidad de activar también la vía intrínseca del sistema de coagulación.²⁵

Éste factor actúa sobre el plasminógeno, un elemento circulante inactivo, transformándolo en plasmina, sustancia activa que produce hidrólisis de la fibrina.²

La activación del sistema fibrinolítico limita el proceso de coagulación solo al área dañada y una vez que se ha llevado a cabo la reparación de los tejidos, la plasmina elimina a la fibrina ya carente de función, lo que permite la recanalización de los vasos sanguíneos que al ser lesionados desarrollaron coágulos. Los activadores del plasminógeno afines a la urocinasa (que se encuentra en plasma y en diversos tejidos) y el activador del plasminógeno de tipo tisular inician también el proceso fibrinolítico.²

Otros elementos reguladores de la coagulación son las sustancias anticoagulantes naturales, como la antitrombina III que inhibe la actividad de la trombina y otras proteasas, las proteínas C y S (dependientes de la vitamina K), las cuales inactivan a los factores Va y VIIIa así como los productos de degradación de la fibrina.⁵

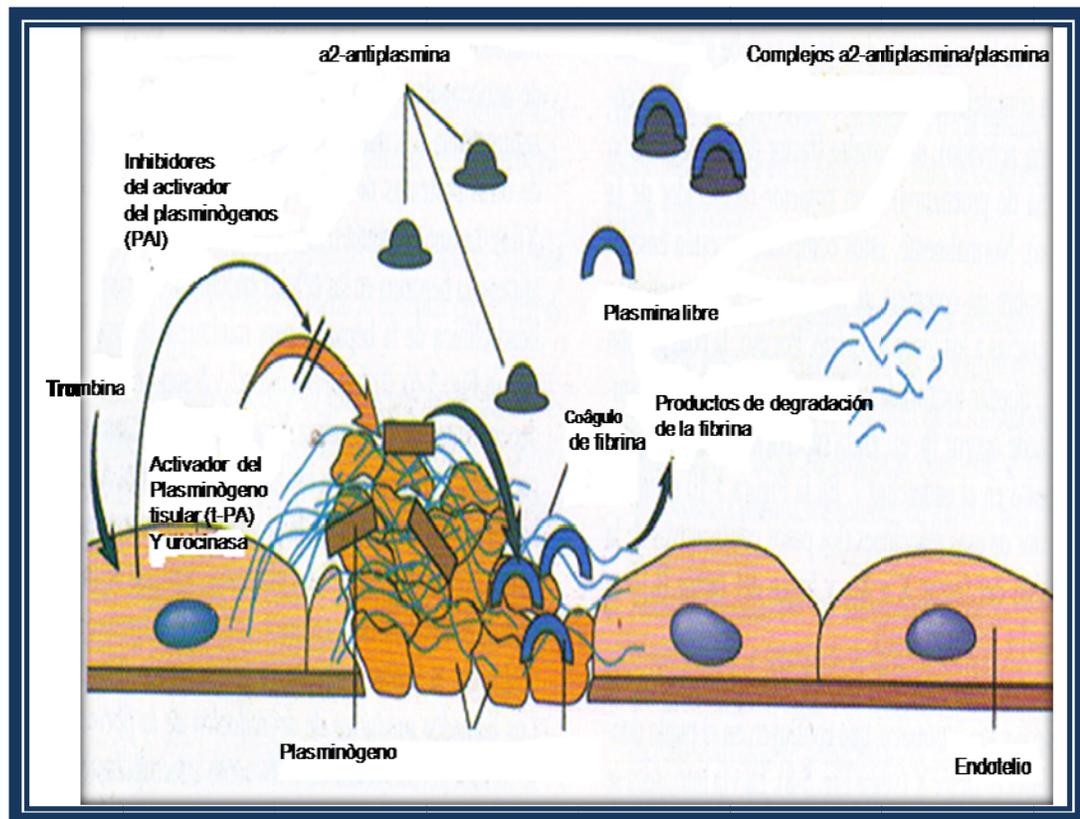


Fig. 8 Sistema Fibrinolítico.⁸



4. ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA

Las alteraciones de la hemostasia se clasifican según la fase de la coagulación que se encuentra afectada: **Trastornos de la hemostasi primaria** (encargada de formar el tapón plaquetario) y **trastornos de la hemostasia secundaria** (depende de las proteínas plasmáticas y los factores de la coagulación).¹⁷

TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA				
	PURPURAS VASCULARES		PURPURAS PLAQUETARIAS	
	VASCULOPATIAS CONGENITAS	VASCULOPATIAS ADQUIRIDAS	TRASTORNOS CUANTITATIVOS	TRASTORNOS CUALITATIVOS
Primaria	-Telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de RenduOsler. - Angioqueratomacroporidifusum (enfermedad de Fabry). -Síndrome de EhlersDanlos y síndrome de GronblandStrandberg. -Síndrome de Marfan. -Seudoxantoma elástico. -Ontogénesis imperfecta.	-Purpura escorbútica. -Purpura senil de Bateman. -Purpura por exceso de ingesta de corticoides. -Purpuras mecánicas. -Purpuras idiopáticas. -Purpuras vasculares inmunopáticas.	-Producción de plaquetas. -Distribución de plaquetas. - Trombopenias Dilucionales. -Destrucción anormal de plaquetas. -Trombopenias inmunes.	-Trastornos de adhesión de las plaquetas. -Trastornos de agregación. -Trastornos adquiridos.
	ALTERACIONES CONGENITAS		ALTERACIONES ADQUIRIDAS	
Secundaria	-Hemofilia A. -Hemofilia B. -Enfermedad de Von Willebrand		-Trastornos del metabolismo de la vitamina K. -Ingesta inadecuada. -Enfermedad Hepática. -Coagulación intravascular diseminada. -Anticoagulantes circulantes.	

Cuadro No. 1 Trastornos de la Hemostasia¹⁷



Los pacientes con deficiencias genéticas de los factores de la coagulación del plasma manifiestan episodios de hemorragia recidivantes de por vida en articulaciones, músculos y espacios cerrados, ya sea de forma espontánea o después de alguna lesión. Las deficiencias de factores hereditarios más comunes son las hemofilias y las enfermedades ligadas a X causadas por deficiencia de factor (F) VIII (hemofilia A) o factor IX (FIX, hemofilia B).

Los trastornos hemorrágicos congénitos raros debidos a deficiencias de otros factores, como FII (protrombina), FV, FVII, FX, FXI, FXIII y fibrinógeno, por lo general se heredan de forma autosómica recesiva.²

Las deficiencias adquiridas de la coagulación plasmática son más frecuentes que los trastornos congénitos; los más comunes son por enfermedades hepáticas y deficiencia de vitamina K.²²⁷

En estos trastornos, la coagulación sanguínea es alterada por la deficiencia de más de un factor de la coagulación.²



5. ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La enfermedad de Von Willebrand (EvW), descrita originalmente como un trastorno hemorrágico asociado a la herencia autosómica dominante, es hoy conocida con diferentes variantes genéticas. Es una alteración hereditaria causada por una alteración cuantitativa o cualitativa del factor Von Willebrand FvW, que presenta anomalías en el factor que se encuentra en el plasma, plaquetas, megacariocitos y células endoteliales que circulan en conjunto con el factor VIII.^{10 12 13 14 16}

Es causada por una deficiencia del factor de Von Willebrand, que ayuda a las plaquetas a aglutinarse y adherirse a las paredes de los vasos sanguíneos, lo cual es necesario para la coagulación normal de la sangre.

Esta proteína es esencial para la unión de las plaquetas al subendotelio de los vasos lesionados, y el transporte del factor VIII (FVIII) en el plasma.²¹

5.1 SINONÍMIA DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND²⁵

- Pseudohefifilia.
- Hemofilia Vasculaf.
- Enfermedad de WillebrandJuergens.
- Angiohemofilia.
- Trombopatía Constitucional.
- Deficiencia de factor VIII-Von Willebrand.



5.2 EPIDEMIOLOGÍA

Con una frecuencia estimada de 1 en cada 800 a 1.000 personas, se cree que la enfermedad de Von Willebrand (EvW) es uno de los trastornos hemorrágicos más comunes en los seres humanos.¹³

Cálculos derivados de datos de laboratorio sugieren una prevalencia de aproximadamente 1%, pero datos basados en individuos sintomáticos sugieren que es más cercana a 0.1% de la población.²

Se ha encontrado que hasta el 1% de una población predominantemente pediátrica manifiesta síntomas y signos de laboratorio de EvW.

El factor principal de riesgo es un antecedente familiar de trastorno hemorrágico.

El hijo de un hombre o una mujer con enfermedad de Von Willebrand tiene un 50% de probabilidades de heredar el gen de la enfermedad. En los tipos 1 y 2, el hijo ha heredado el gen de la enfermedad de un solo progenitor. En el tipo 3, el hijo ha heredado los genes de la enfermedad de ambos padres.²⁸

La EvW clínicamente importante ocurre en aproximadamente 125 de un millón de personas. Ésta frecuencia es al menos dos veces la que se observa en la hemofilia A.²⁸

A diferencia de la hemofilia que suele afectar solamente a los hombres, la enfermedad de Von Willebrand afecta tanto a hombres como a mujeres, la prevalencia en mujeres es aproximadamente el doble de la documentada en varones, probablemente debido al potencial único de menorragia entre las mujeres.¹⁶



Su prevalencia varía de 0,8% a 1%, tanto en la población chilena como extranjera. Nilsson en Suecia, reportó 1 caso por millón de personas, Rodegheiro y colaboradores en 1987, indican una prevalencia de 0,82 % y estudios más recientes confirman una prevalencia entre 1 a 2%.^{10 14}

En México, se han informado 60 casos en 24 familias con diagnóstico de EvW, pero la incidencia real se desconoce.¹⁴

5.3 ETIOPATOGENIA

El factor de Von Willebrand (FvW) es una glicoproteína, su codificación genética se localiza en el brazo corto distal del cromosoma 12 humano. Por lo tanto, el estado del FvW de cada persona constituye el resultado combinado de las copias genéticas del FvW heredadas del padre y la madre.¹⁶El FvW formado en la célula endotelial, es secretado en forma multimérica a la circulación y a la matriz subendotelial, y se almacena en los gránulos denominados cuerpos de Weibel-Palade de la célula endotelial. Con una masa molecular de uno a más de 10 millones de daltones. Así mismo, el FvW sintetizado en los megacariocitos se deposita en los gránulos de las plaquetas (gránulos alfa) para su secreción al tiempo que éstas se activan.⁴

11 14 16 22



PAPEL DEL FACTOR VON WILLEBRAND EN LA HEMOSTASIA ^{34 13}

14 16

- Facilita la adhesión plaquetaria a la pared del vaso sanguíneo lesionado.
- Participa en la agregación plaquetaria.
- Es la proteína portadora del factor VIII.

Dos componentes con función y antigenicidad separadas, se unen de manera no covalente para formar la molécula: la porción factor VIII o procoagulante y el factor de Von Willebrand (FvW).⁴

En la enfermedad de Von Willebrand es deficiente el factor del mismo nombre y en la hemofilia A es anormal la porción procoagulante.⁴

El factor de Von Willebrand tiene receptores para colágena, plaquetas y actividad de ristocetina y sus determinantes antigénicos son exclusivos de ésta porción (FvW: Ag). La actividad de la ristocetina es una prueba in vitro que permite detectar la presencia de FvW en el plasma. En la enfermedad de Von Willebrand ésta porción no existe o está disminuida.⁴

La EvW presenta varios subtipos que van desde la presentación asintomática hasta formas graves de la enfermedad, actualmente la enfermedad se basa en la cantidad y calidad de FvW en el plasma y plaquetas. La publicación más reciente de las recomendaciones oficiales de la *Sociedad Internacional sobre Hemostasia y Trombosis* respecto a la clasificación de la EvW desarrolló una nueva clasificación, basada en el fenotipo de laboratorio de la proteína del FvW reconociendo 3 variantes: ^{11 14 15 16}



- **Tipo 1:** Es la forma más común asociada a cantidad reducida de FvW, autosómica dominante; corresponde al 75% de todos los casos. Existe una reducción de leve a moderada (0.45-0.05 U/mL) en las concentraciones plasmáticas de FvW con una distribución normal de multímeros.^{4 11 14 16}

- **Tipo 2:** Asociadas a defectos cualitativos en el FvW, representa cerca del 17% de los casos. Se caracteriza por producción escasa de formas poliméricas grandes que acompañan a la adherencia plaquetaria.⁴ En este grupo se distinguen distintos subtipos:
 - ✓ **El subtipo 2A:** Es el más común; es autosómica dominante con ausencia de multímeros de alto peso molecular (APM) tanto en plasma como en plaquetas con la consecuente falla en la adhesión plaquetaria. Incluye casos con múltiples mutaciones en la molécula del FvW que presentan deficiencia de los multímeros mayores del FvW, lo que origina un déficit de unión del FvW con la GPIb de la membrana de las plaquetas.³
11 14 16

 - ✓ **El subtipo 2B:** Presenta aumento en la afinidad del FvW a la glicoproteína plaquetaria GPIb con una disminución de los multímeros de APM. El FvW del plasma se fija a la GPIb de las plaquetas circulantes (lo que en situación normal no ocurre), por lo que el receptor plaquetario no está disponible para unirse al FvW expuesto en los lugares del subendotelio vascular.



Éste subtipo es usualmente acompañado por trombocitopenia debido a que las plaquetas circulantes no funcionales (por la fijación del FvW a la GPIb) se eliminan rápidamente.^{11 14 15 16}

- ✓ **El subtipo 2N:** Es una variante de la enfermedad de Von Willebrand que se caracteriza por la deficiente formación del complejo FvW-FVIII, que es necesario para la estabilización y sobrevivencia normal del FVIII en la circulación, por lo que los pacientes que sufren éste proceso presentan déficit del FVIII con funcionalismo plaquetario normal.^{3 11 13}
- ✓ **El subtipo 2M:** Poco frecuente. Es caracterizado por una alteración en el precursor del FvW, hay grandes cantidades de FvW no clivado, lo que reduce la adhesión plaquetaria vía GPIb, pero la distribución de los multímeros es normal.^{1 14 18}
- **Tipo 3:** Es la más grave, asociada a cantidad, con una deficiencia severa de FvW con deficiencia secundaria de FVIII en varios grados. Es autosómica recesiva con niveles extremadamente bajos de FvW presentando manifestaciones clínicas graves. Hay grandes defectos genéticos que impiden la expresión de la proteína. La concentración plasmática de FVIII:C se reduce a entre 0.01 y 0.10 U/ml.^{11 13 14 16}



5.4 CUADRO CLÍNICO

La enfermedad de Von Willebrand afecta tanto a hombres como a mujeres y la mayoría de los casos son leves.¹⁴

Las manifestaciones clínicas más características de la enfermedad de Von Willebrand son las hemorragias mucosas. Cabe destacar como las más generalizadas las menorragias, que son con frecuencia el signo revelador de formas leves o moderadas de la enfermedad que han permanecido silentes durante la niñez. Le siguen en frecuencia: epistaxis, gingivorragias, sangrado intestinal, hematurias, hematemesis y melenas.



Fig.9 Epistaxis.²⁷



Fig.10 Epistaxis.²⁷

Fig. 11 Gingivorrhagias.⁹Fig.12 Gingivorrhagias.⁹

Aparición de hematomas de las partes blandas debido principalmente a concentraciones bajas de FVIII, como consecuencia de la pérdida de estabilidad de ésta proteína por déficit de FvW y en los infrecuentes casos de tipo 2N. Los hematomas son relativamente frecuentes en poscirugía y posparto con valores de FVIII inferiores al 50%.El tiempo de sangrado es prolongado.^{3 11 15 16 17 22}

Fig. 13 Hematoma.⁹

En los casos menos graves, la tendencia hemorrágica solo se manifiesta ante un traumatismo, cirugía o extracción dental.³¹⁶



Fig. 14 Extracción Dental.⁹



Fig. 15 Hemorragia tras extracción dental.⁹

Las hemorragias más graves y de aparición más temprana ocurren en enfermos tipo 3 donde los síntomas típicos de la hemofilia, tales como hemartrosis y hematomas musculares, son resultado de las bajas concentraciones de FVIII concomitantes.^{16 17}



Una de las características de ésta enfermedad es su inconstante presentación en un mismo enfermo, como consecuencia de la variabilidad de las concentraciones de FvW plasmático, lo que es debido a que el FvW es un reactante de fase aguda y, por lo tanto, se incrementa en el plasma por estrés, ejercicio, embarazo, ciclo menstrual, durante una cirugía o por efecto de anovulatorios.^{11 16}

En el embarazo, en la mayoría de los enfermos de tipo 1 se induce un incremento de las concentraciones de FVIII y FvW en el plasma, por lo que prácticamente no existe un riesgo hemorrágico. Sin embargo, en el periodo posparto, la concentración del FvW desciende lo que podría promover hemorragias.¹¹

Ésta afección puede empeorar con el uso de aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).²

5.5 DIAGNÓSTICO

La historia clínica constituye el soporte más importante para el diagnóstico de las enfermedades. Al elaborar la historia clínica se registran los antecedentes familiares y personales de hemorragia, uso de drogas, deficiencias nutricionales, etc., así como el comienzo de la hemorragia, su naturaleza, localización y si ésta es espontánea o provocada.¹²

El inicio de la hemorragia durante la infancia y su persistencia a lo largo de la vida del paciente sugieren un trastorno congénito de la coagulación.¹²



Por lo cuál, es de gran importancia, solicitar a todo paciente donde se sospeche de algún trastorno hemorrágico, los exámenes de laboratorio que permitan verificar u orientar su perfil de coagulación.

El diagnóstico de laboratorio se basa en las siguientes pruebas de laboratorio:^{4 13 16 17 22}

PRUEBA	PROPÓSITO
Actividad coagulante del factor VIII (FVIII:C)	Mide la actividad funcional del factor VIII
Antígeno del factor Von Willebrand (FvW:Ag)	Mide la cantidad de FvW
Cofactor de ristocetina y/o actividad fijadora del colágeno (FvW:RCo y/o FvW:CB)	Mide la actividad funcional del FvW
Multímeros del factor Von Willebrand	Ofrece una visualización de que tan bien se multimeriza (se une en cadenas) el monómero del FvW.
Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA)	Mide que tan sensible a la ristocetina es el FvW (útil para diagnosticar la EvW tipo 2B)
Análisis del DNA (técnicas de biología molecular)	Mide la mutación en el DNA
Tiempo de sangrado (TS)	Parámetro fundamental para establecer el diagnóstico, se encuentra alargado en todos los casos
Tiempo de tromboplastina (TTP)	Puede ser normalo alargado, esto dependerá de la cantidad de factor FvW circulante
Tiempo de protrombina (TP)	

Cuadro 2. Pruebas de Laboratorio.¹⁶



En la prueba de agregación plaquetaria, la respuesta es normal a ADP, colágena y adrenalina, pero no hay agregación con ristocetina.⁴

La cuenta de plaquetas, el tiempo de protrombina y trombina y las pruebas de la fibrinólisis, son normales. TTP, estudio para el sistema intrínseco de la coagulación, que depende de manera parcial del nivel cuantitativo del factor VIII, se prolongará si disminuye la concentración de FvW.⁴

Se disponen varios tipos de estudios para cuantificar y valorar los aspectos funcionales del FvW. Dos tipos de pruebas cuantifican su concentración. Uno analiza al antígeno de Von Willebrand (FvW: Ag) y correlaciona también la cantidad de antígeno presente con la concentración de proteína.⁴

El segundo, analiza el plasma del paciente por su capacidad funcional para respaldar la agregación plaquetaria en presencia de ristocetina. El plasma del paciente contiene el complejo factor VIII/FvW, necesario para que las plaquetas las aglutine la ristocetina. Ésta prueba, puede medir la cantidad de ristocetina necesaria para la adición o pueden cuantificar el grado de la misma. Esta prueba mide la agregación plaquetaria inducida por la ristocetina (RIPA) en el plasma problema, rico en plaquetas.⁴

Las pruebas para las anomalías cualitativas de la molécula de FvW se hacen por electroforesis en geles de dos maneras:

1. Por inmunoelectroforesis cruzada.
2. Por electroforesis del plasma o de fracciones de la membrana plaquetaria en geles de dodecil sulfato sódico (SDS).⁴

La biología molecular ofrece el diagnóstico y la clasificación de los subtipos a través de la investigación de la mutación directamente en el DNA.¹³



5.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL³

- Hemofilia
- Trombocitopenia
- Síndrome de Bernard-Soulier

5.7 PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente. En la mayoría de los casos, el trastorno de las hemorragias es leve y para los casos más intensos es eficaz la terapéutica de reposición.³⁰

5.8 TERAPÉUTICA

El tratamiento específico de la enfermedad de Von Willebrand tiene como objetivos, por un lado, corregir las concentraciones del FvW en el plasma, para conseguir una adecuada formación de agregados plaquetarios en la superficie vascular desendotelizada, y por otro lado mantener concentraciones de FVIII adecuadas para lograr una suficiente formación de fibrina.¹¹

Una vez realizado el diagnóstico, se deben tomar medidas generales, como:

- EVITAR USO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)¹⁹

Pues estos fármacos alteran la hemostasia primaria, interfiriendo con la función plaquetaria quedando contraindicados la aspirina, indometacina, sedantes y antihistamínicos.



- MÉTODOS LOCALES^{11 16}

Como compresión y frío en el caso de traumatismo leve, la colocación de agentes hemostáticos (celulosa oxidada, esponja de gelatina oxidada, colágeno microfibrilar) en los sitios de hemorragia expuestos.

- ADMINISTRACIÓN DE DESMOPRESINA (DDAVP)^{3 10 11}

En 1997 Manuca y cols. Describen la utilidad de la desmopresina (1-acido-8-arginina vasopresina) en el manejo de pacientes con enfermedad de Von Willebrand,¹⁰ la cual, es un análogo sintético de la hormona antidiurética capaz de elevar tanto en individuos normales así como en aquellos con déficit parciales el nivel plasmático de FVIII y FvW, acorta el tiempo de sangrado y TTPA.¹⁰

En la actualidad se cuenta con más de 25 años de experiencia clínica en el uso de la desmopresina para el tratamiento de la EvW, y su aplicación es por vía intravenosa, subcutánea o intranasal.¹⁶

Ésta no tendrá ningún efecto en el recuento de plaquetas ni en la agregación plaquetaria pero si habrá un aumento en la adhesión de éstas a las paredes vasculares y será mediado por p-selectina y también se eleva por efecto de DDAVP.¹⁰

La corrección del tiempo de sangrado sucede entre 30 minutos y 2 horas, con duración de 8 horas y se puede aplicar por 4 a 5 días.²⁰

Si es necesario la aplicación de dosis repetidas, no deberán administrarse más de una vez al día y aun así es muy probable que los tratamientos subsecuentes den por resultado respuestas reducidas en un 70% menos de los incrementos iniciales de FvW y FVIII.¹⁶



La presentación intranasal, (*Stimate*), tiene la ventaja de no necesitar hospitalización y eleva el factor VIII, con un efecto mantenido hasta por 48 horas.³¹³

- **Enfermedad de Von Willebrand tipo 1:** Son en los que se debe esperar mejor respuesta a éste medicamento, que en general responden, con incremento de las concentraciones de FvW con estructura multimérica normal y corrección del tiempo de sangrado. El aumento de éstos parámetros es de 6 a 8 horas o menos volviendo rápidamente a las concentraciones previas a la infusión del fármaco.^{11 12}

- **Enfermedad de Von Willebrand tipo 2:** la respuesta es variable, dado que incrementa la síntesis de un FvW anormal, lo que se correlaciona actualmente con los distintos tipos de defecto genético.^{10 11}
 - ✓ SUBTIPO 2A: Se deberá realizar una prueba de DDAVP para evaluar su uso, esto debido a que habrá liberación de FvW, pero con ausencia de multímeros de alto peso molecular que son los más funcionales.¹⁰

 - ✓ SUBTIPO 2B: generalmente está contraindicada por un aumento de la trombocitopenia secundaria a la promoción de agregados plaquetarios frente a la liberación del FvW incrementando hemorragias.¹⁰



- ✓ SUBTIPO 2M: La respuesta se espera que sea escasa o nula ya que está alterado en la proteína el receptor de unión a la plaqueta.^{10 20}
- ✓ SUBTIPO 2N: hay un aumento del FVIII, pero de corta duración al no poder ser estabilizado por el FvW al encontrarse mutado el sitio de unión con este.¹⁰
- **Enfermedad de Von Willebrand tipo 3:** No tiene indicación, ya que no hay FvW almacenado que pueda ser liberado.^{10 16}

En pacientes que no responden al uso de DDAVP, se utilizará terapia de reemplazo, de preferencia con crioprecipitado de FVIII que contengan cantidades suficientes de FvW.¹⁰

Los efectos adversos al DDAVP en la gran mayoría de los casos, son de naturaleza transitoria y menor. Dado que algunos pacientes pueden llegar a presentar mareos luego de su aplicación, es recomendable aplicarlo con el paciente sentado o recostado. Éste agente tiene un efecto antidiurético, por lo que la ingesta de líquidos se limitará para reponer volúmenes sólo durante las 24 horas siguientes a su administración.^{16 20}

La presencia de hiponatremia y por consiguiente convulsiones, son poco comunes y por lo general afectan a pacientes muy jóvenes o en periodo posparto.²³¹⁶

Ha sido utilizado en menores de 2 años restringiendo líquidos sin inconveniente. Actualmente no hay casos descritos de trombosis en niños por el uso de éste medicamento.¹⁰



- TERAPIA SUSTITUTIVA

Se basa en la utilización de concentrados de FVIII de pureza inmediata, que han demostrado efectividad aceptable.^{3 11}

Tras la infusión de éstos concentrados, se produce un aumento instantáneo de las concentraciones circulantes de las actividades del FvW (Von Willebrand antigénico y cofactor de ristocetina), así como el FVIII, siendo éstos últimos más elevados y más mantenidos que los del FvW, llegando a persistir hasta 48 horas después de la infusión:^{11 13}

≈ **Humate P (Armour)**: Contiene multímeros del FvW de alto peso molecular en proporción aceptable y corrige la adhesión in vitro de las plaquetas sobre el subendotelio vascular. La dosis será según la intensidad de la enfermedad. Único producto aprobado por la FDA para esta indicación en Estados Unidos.

≈ **8Y^R**: La infusión continua en pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 1 es segura, previniendo hemorragias importantes durante los procedimientos quirúrgicos.

El tratamiento con concentrados plasmáticos se requiere ineludiblemente en los enfermos de tipo 3 en donde el FvW es inexistente, también está indicado en algunas formas de tipo 1 donde existen bajas concentraciones de FvW plaquetario y en pacientes de tipo 2, en los que el FvW plasmático es funcionalmente anormal.¹¹



En un porcentaje muy importante de enfermos tipo 3 y de tipo 1 con concentración de FvW plaquetario disminuida o disfuncional, el tratamiento con concentrados plasmáticos, aunque consiga que las concentraciones y la estructura multimérica del FvW en el plasma alcancen la normalidad, no consigue detener la hemorragia. Esto por la ausencia del FvW plaquetario, así mismo cuando existe una situación de hemorragia grave resistente al tratamiento con concentrados plasmáticos, estará indicada la aplicación de concentrado de plaquetas.¹¹

La transfusión de plaquetas debe administrarse una vez que se han normalizado los valores de FvW plasmático.¹¹

- ANTIFRIBINOLÍTICOS

Éstos evitan la lisis del coágulo formado, al ocupar los sitios activos del plasminógeno, impidiendo su unión a la fibrina, indicados cuando ocurre aumento en los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial.^{10 13}

≈ ÁCIDO TRANEXÁMICO

≈ ÁCIDO AMINOCAPROICO (EACA)

Los estrógenos han demostrado aumentar las concentraciones del FvW. Se ha pensado que es debido a una estimulación directa de la célula endotelial, pues se ha demostrado que se incrementa la síntesis de FvW en los estrógenos administrados a las células endoteliales en cultivo. Así también estos actúan produciendo vasoconstricción y disminuyendo la permeabilidad capilar, obliterando vasos lesionados y facilitando la formación del coágulo.¹¹



- MENSTRUACIÓN Y EMBARAZO

El sangrado durante el embarazo se observa hasta en un 33% de las pacientes antes de las 13 semanas. La hemorragia posparto precoz ocurre en un 15-22% de las pacientes y la hemorragia posparto tardía entre un 20 y 28%.¹⁸

No se han reportado riesgos para el recién nacido en el periodo neonatal precoz, pues el FvW se encuentra aumentado en el periodo de recién nacido. Sin embargo, se recomienda no someter al recién nacido a procedimientos invasivos hasta descartar si está afectado por la enfermedad.¹⁸

En mujeres con menorragia, la administración de una terapia hormonal como una combinación de anticonceptivos (que funcionan elevando parcialmente las concentraciones de FvW y FVIII) o sistemas intrauterinos con progesterona (*MIRENA*).¹⁶

Muchas veces durante el embarazo se normaliza la concentración de factor VIII, factor de von Willebrand y el cofactor de ristocetina. Por consiguiente, estas pruebas, junto con el tiempo de sangrado, deben repetirse durante el tercer trimestre para planear el tratamiento reconstitutivo después del parto. Si el factor VIII permanece bajo, hay que administrar crioprecipitado. Si la concentración de factor VIII es mayor de 50% pero el tiempo de sangrado permanece prolongado, no se administra crioprecipitado pero se mantendrá preparado ya que la hemorragia posparto por lo general requiere terapia reconstitutiva.³¹⁶



6. ATENCIÓN ODONTOLÓGICA

El profesional debe estar alerta en pacientes con hemorragias mucocutáneas repetidas, especialmente si son asociadas a un patrón familiar, e iniciar su tratamiento multidisciplinar con el hematólogo, quien debería programar la reposición de factores que el paciente necesita para el tratamiento odontológico. Por lo que es de gran importancia el realizar una adecuada historia clínica para así identificar a los pacientes con posibles trastornos hemorrágicos.⁷

El cuidado bucodental, representa un reto para los profesionales que se ocupan de la salud. Es conocido que la mayoría de los pacientes con desórdenes hemorrágicos, son portadores de caries múltiples y avanzadas por temor a las hemorragias por el cepillado dental. Por lo que es conveniente inculcar medidas de prevención y motivación necesarias para lograr una adecuada salud oral y evitar serias complicaciones.¹²

Cada paciente deberá ser evaluado individualmente teniendo en cuenta el grado de hemorragia y la gravedad de la enfermedad en cada uno de ellos.⁶

17

El sangrado gingival espontáneo y crónico, asociado a una buena higiene oral sin evidencia de enfermedad periodontal y el desarrollo de enfermedades hemorrágicas que afectan la cavidad oral, son muy compatibles con enfermedades de tipo hemorrágicas.¹³

Para la atención odontológica de los pacientes con enfermedad de Von Willebrand, dependerá del tipo de ésta, pudiéndose tratar en consultorio dental o a nivel hospitalario.



- *CONSULTORIO DENTAL*

Los pacientes con EvW tipo 1, se puede realizar el tratamiento dental conservador y la cirugía oral utilizando la desmopresina (DDAVP) y los antifibrinolíticos como ácido aminocaproico (EACA), como primera elección, o bien con concentrados ricos en FvW, para reducir la hemorragia preoperatoria.^{6 7 17}

- *NIVEL HOSPITALARIO*

Los pacientes con EvW tipo 3 no será efectiva ésta terapia, por lo que en éstos casos que son los más graves de la enfermedad, se requerirán crioprecipitados o concentrados del FVIII que conservan multímeros del FvW.^{6 7}

En la variante de la enfermedad de Von Willebrand 2B, está totalmente contraindicado el uso de desmopresina, por que al liberar nuevas moléculas de factor desde el endotelio, se agrava el depósito del mismo sobre las plaquetas produciendo trombocitopenia.

En el caso de una exodoncia, se debe hacer aplicación previa de factor plasmático un día antes de la extracción, puesto que el paciente debe estar con un nivel plasmático de FvW adecuado por un mínimo de 5 días dado que una discreta reducción en la concentración plasmática de FvW, o la pérdida selectiva de multímeros de alto peso molecular reduce la adhesividad plaquetaria, causando hemorragia.¹³

Para este tratamiento, con solo una dosis de desmopresina y cinco días de ácido tranexámico es suficiente.¹⁰

En cirugías mas complicadas además de la aplicación del factor, se usa un agente hemostático, adaptándolo en el interior del alveolo realizando posteriormente sutura compresiva.^{6 13}



Se recomienda el uso de sutura reabsorbible para disminuir el riesgo de sangrado al no ser preciso retirar los puntos.¹⁷

Dar medidas terapéuticas que reduzcan el riesgo de hemorragia postoperatoria como: hielo, evitar el calor, dieta líquida y pastosa, evitar enjuagues, evitar ejercicios físicos, ayudando con esto a mantener el coágulo hasta que se desarrolle la cicatrización normal.^{13 17}

Baños locales con ácido tranexámico (*Transamin*) diluido en suero fisiológico, deben ser considerados en los casos de intervenciones quirúrgicas y periodontales.^{12 13}

Al realizar raspados y alisados radiculares, si hay sangrado, también estará recomendado el uso de antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, o ácido aminocaproico (EACA)^{6 7}

Se podrán realizar restauraciones simples y atraumáticas normalmente. En tratamientos conservadores, durante la realización de tartrectomias y prótesis que no requieran anestesia troncular, se recomienda el uso de ácido tranexámico o EACA como enjuague bucal.^{6 7}

La anestesia troncular se deberá evitar, o solamente hacerla con aplicaciones previas del factor debido a la aparición de hematomas.^{12 13 17}

Se deberá evitar el aislamiento absoluto y dar preferencia al aislamiento relativo, debido a la compresión de la grapa sobre la mucosa.¹³

Evitar aspiradores muy potentes colocados en piso de boca pues podría causar hematomas.¹³



Se deberá elegir adecuadamente los portaimpresiones, pues el no hacerlo, podría herir la encía del paciente y deberán ser protegidos con cera para evitar, lesiones en mucosa oral; tener cuidado en la formación de vacío principalmente en paladar blando durante la toma de impresiones.¹³

En un tratamiento endodóntico siempre que sea posible, se recomienda realizarlo antes de una extracción dental para así, evitar mayor riesgo de sangrado, la instrumentación debe ser realizada sin sobrepasar la constricción apical con el fin de prevenir hemorragias.^{6 12}

Durante un proceso infeccioso con sintomatología dolorosa, el paciente podrá recibir antibioticoterapia y analgésica, recordando evitar AINES, para lo cual, se recomienda el uso de acetaminofen.¹²

La desmopresina estimula liberación de FvW de las células endoteliales, con una indicación profiláctica por su tiempo de acción que llega a 48 horas.¹³

Etamsilato que promueve disminución de tiempo de sangrado y de la permeabilidad capilar y mejora la adhesividad plaquetaria. Por ser desprovisto de efectos colaterales es considerado el hemostático de primera elección en odontología.¹³

EMERGENCIAS POR SANGRADO

Los pasos que se deben seguir ante una situación de sangrado importante después de una intervención dental de rutina son los siguientes:⁶

- Controlar el sangrado mediante medidas hemostáticas locales:
- Apósitos de gasa sobre la zona hemorrágica con ácido tranexámico, durante 20 minutos. Enjuagarse con ácido tranexámico durante 2 minutos cada 6 horas por 7 días.¹⁷



- Tras una exodoncia, sellar el alveolo con agentes hemostáticos
- Esperar un tiempo y comprobar que se ha detenido el sangrado.
- Revisar al paciente al día siguiente y pedirle un análisis básico de hemostasia.



CONCLUSIONES

El conocimiento de las diversas patologías hemorrágicas es imprescindible, ya que nosotros como profesionales de la odontología, en todo momento activamos el proceso hemostático en nuestros pacientes y podemos llegar a descubrir alteraciones del mismo durante los procedimientos odontológicos quirúrgicos, por lo que es de gran importancia el realizar una correcta historia clínica, un diagnóstico y un plan de tratamiento adecuado.

Es por esto que el profesional de la odontología debe mantener una comunicación abierta y clara con su paciente como con el hematólogo, para desarrollar la atención odontológica con el mínimo riesgo para el paciente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guyton, A. **Tratado de Fisiología Médica**. 10ª edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana 2001.
2. Harrison. **Principios de Medicina Interna**. 17ª edición. Editorial McGraw-Hill. Vol. 1. 2009.
3. Cecil. **Tratado de Medicina Interna**. 20ª edición. Vol. 1. Editorial McGraw-Hill Interamericana.
4. Mckenzie, Shirlyn B. **Hematología Clínica**. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
5. José Luis Castellanos Suarez, Laura María Díaz Guzmán, Oscar Gay Zarate. **Medicina en Odontología. Manejo Dental De Pacientes Con Enfermedades Sistémicas**. Editorial Manual Moderno 2ª edición.
6. Francisco J. Silvestre, Andrés Plaza. **Odontología en Pacientes Especiales**. Editorial. Universitat de Valencia. 2007
7. James W. Little. Donald A. Falace. Craig S. Miller. Nelson L. Rhodus. **Tratamiento Odontológico del Paciente Bajo Tratamiento Médico**. 5ª edición. Editorial Harcourt.
8. Robbins. **Patología Estructural y Funcional**. 6ª edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana.
9. Manfred Strassburg, Gerdt Knolle. **Mucosa Oral Atlas a Color de Enfermedades**. 3ª edición. Editorial Marban Libros
10. Verónica Soto A, María Mercedes Morales G, Patricia Verdugo L. **Empleo del DDAVP en el Manejo de la enfermedad de Von Willebrand**. (Artículo de Revisión). Revista Chilena de pediatría. Santiago. Abril, 2005.



11. Ricardo castillo. **Enfermedad de Von Willebrand**. Revista Española de Cardiología online. MED CLIN (BARC)1998;111:616-8.
12. Marisol Benito, Mariluz Benito, Alexis Morón, Cecilia Bernardoni, Saúl Pereira, Miriam Bracho, Nancy Rivera. **Manejo Odontológico de Pacientes con Enfermedades Hemorrágicas y Terapia Anticoagulante**. Acta Odontológica Venezolana Vol. 42 No. 2. Caracas 2004.
13. De Miranda Chaves Netto H.D., Monteiro Aarestrup F., Olate S. de Albergaría-Barbosa J. RMazzonetto R. **Atención Odontológica a pacientes con enfermedad de Von Willebrand**. Madrid. Mayo-Junio 2010.
14. Alejandro Morales-de la Vega, Elba. Reyes Maldonado, Carlos. Martínez Murillo, Sandra. Quintana González, **Enfermedad de Von Willebrand Tipo 2N "NORMANDY"**. Rev. Med. Inst. Mex. Seg. Soc. 2008; 46 (1): 55-62.
15. Ariana Canche Arenas, Víctor A. De la Garza Estrada, Federico Rodríguez Weber. **El valor de la Agregometría en el Diagnóstico Diferencial de Alteraciones Plaquetarias**. Acta Médica Grupo Ángeles. Vol. 8, NO.1, Enero-Marzo 2010.
16. David Lillicrap y Paula James. **Enfermedad de Von Willebrand: Introducción para Médicos de Atención Primaria**. Federación Mundial de Hemofilia. No.47 Marzo de 2009.
17. Quintero Parada E, Sabater Recolons MM, Chimenos Kustner E, López López J, **Hemostasia y Tratamiento Odontológico**. Avances en Estomatología VOL. 20 No.5 Madrid Septiembre-Octubre 2004.
18. Paulina Merino O. Pamela Zuñiga C. Jorge Carvajal C. Diego Mezzano A. **Manejo Intraparto de Embarazadas con Trastornos Hereditarios de la Coagulación**. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología Vol. 71 No. 1 Santiago 2006.
19. Dra. Marta María Alcalde Dueñas, DR. Andrés Pérez Ruiz, DR. Raula Padrón Chacón y DR. Hugo Antonio García Alderete. **Pacientes con Trastornos de la Hemostasia. Un grupo de riesgo en la Atención Estomatológica**. Revista Cubana de Estomatología Vol. 39 No. 2 Ciudad de la Habana Mayo-Agosto 2002.



20. Armando Cortes B, M.D. **Alternativas Farmacológicas a las Transfusiones de Sangre y Componentes**. Colombia Médica 1994;25: 73-82.
21. Jesús M. Cesar; Ángel G Avello; Ana Vecino; Carlos Cervero; José G Laraña; Isabel F Fuertes; Jesús Villarrubia; Jaime J López; Jaime P de Oteyza; José I Velasco; Alberto Cantalapiedra; **Enfermedad de Von Willebrand: Características y Respuesta a Desmopresina. Estudio de 103 casos**. Revista Española de Cardiología Med.Clin. (BARC)1998;111.
22. Quintana González Sandra, ARTÍCULO: **Actualidades en Hemostasia**. Gaceta Médica de México Vol.138 suplemento No.1, marzo-abril 2002.
23. Luis M. Canseco Ávila, Carlos Jerges Sánchez, Rocío Ortiz López, Augusto Rojas Martínez, Denisse Guzmán Ramírez. **FIBRINOGENO. ¿FACTOR O INDICADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**. Archivos de Cardiología de México, Vol.76 Supl.4 México Octubre-Diciembre 2006.
24. Bernardo Treistman, M.D. Herschi B. Silberman, M.D. Jaime J. Ferguson III, M.D. **Lipoproteínas, Plaquetas y Aterotrombosis**. Revista Peruana de Cardiología Sep-Dic 1995.
25. Kwito, Mauro. **Un Caso Clínico de Doença de Von Willebrand e AIDS/ a Clinical Case of Von Willebrand disease and AIDS**. Homeopatía (porto alegre);(1)9-11 nov.1991
26. DR. M. Fuentes Sorrivás. **Hemorragia, Hemostasia, Coagulación sanguínea, Trasfusiones**. Revista Archivos de Cirugía General y Digestiva. ISSN: 1576-2025. 2006.
27. www.medlineplus.encyclopedia
28. www.wikipedia.org/enciclopedialibre
29. www.google.com
30. www.clinicadam.com
31. www.whonamedit.com
32. www.hemofiliaquipuzcoa.org