



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE VON
WILLEBRAND E IMPLICACIONES ODONTOLÓGICAS**

T E S I N A

**Que para obtener el Título de:
CIRUJANA DENTISTA**

Presenta:

ELSIE DENISSE MARTÍNEZ DÍAZ GONZÁLEZ

**DIRECTORA: CD. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ
SÁNCHEZ**

MÉXICO, D.F.

2005

m. 342838

A mis padres

Por todo el tiempo dedicado a mí, por su apoyo incondicional, su confianza y sus sabios consejos, por haberme inculcado el ser responsable y sobre todo por su amor, que han sabido darme a cada momento

A mis amigos

Por haber compartido su tiempo y espacio conmigo de la mejor manera, así mismo por haberme brindado palabras de aliento cuando más las necesitaba y brindarme su ayuda dentro de sus posibilidades

A mi familia

De quienes he aprendido que los fracasos se pueden superar

A la universidad

Por haberme formado profesional y culturalmente, y por haberme permitido conocer gente muy importante para mí

A todas aquellas personas que no confiaron en mí, ya que han sido un motor de superación personal

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	8
CAPÍTULO 2. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND.....	13
1. Factor de von Willebrand.....	13
1.1 Síntesis.....	13
1.2 Metabolismo.....	17
1.3 Funciones biológicas.....	18
2. Enfermedad de von Willebrand.....	27
2.1 Generalidades.....	27
2.2 Clasificación.....	27
2.3 Incidencia.....	29
2.4 Manifestaciones clínicas.....	31
2.5 Características de los tipos y subtipos.....	33
CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO.....	43
1. Importancia del diagnóstico en la enfermedad de von Willebrand....	43
2. Pruebas de escrutinio.....	46
2.1 Tiempo de sangrado.....	46
2.2 Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).....	49
2.3 Analizador plaquetario.....	51
3. Pruebas confirmatorias.....	52
3.1 Cuantificación del factor de von Willebrand antigénico con la técnica de electroforesis de Laurell rocket.....	52
3.2 Actividad coagulante del factor VIII (FVIII:C).....	53

3.3	Prueba del cofactor de la ristocetina o actividad del FvW (FvW:RiCof).....	54
3.4	Actividad del FvW por su unión a fibras de colágena (FvW:CBA).....	55
3.5	Estudio de la distribución de multímeros del FvW.....	56
CAPÍTULO 4. TRATAMIENTO.....		58
1.	Terapia de reemplazamiento autólogo.....	58
1.1	Desmopressin (DDAVP).....	58
	A) Características y efecto.....	59
	B) Mecanismo de acción.....	60
	C) Dosis y vías de administración.....	61
	D) Eficacia clínica.....	61
	E) Respuestas y fenotipos.....	62
	F) Taquifilaxia.....	63
	G) Efectos adversos.....	64
2.	Terapia de reemplazamiento alógeno.....	65
2.1	Concentrados de factores plasmáticos.....	65
	A) Concentrados de FVIII de pureza intermedia.....	65
	B) Concentrados de FVIII altamente purificado.....	66
	C) Concentrados de FvW altamente purificado.....	67
2.2	Dosificación del concentrado.....	68
2.3	Monitoreo del laboratorio.....	70
3.	Aloanticuerpos.....	71
4.	Consideraciones especiales en el tratamiento de la mujer con EvW..	72
4.1	Salud reproductiva.....	72
4.2	Menorragia.....	73
4.3	Manejo del parto.....	73
5.	Coadyuvantes terapéuticos.....	74
5.1	Hemostáticos locales.....	74

5.2	Aminoácidos antifibrinolíticos.....	77
5.3	Estrógenos.....	78
6.	Profilaxis a largo plazo.....	79
7.	Tratamiento a futuro.....	80
7.1	Factor de von Willebrand recombinante.....	80
7.2	Interleucina 11.....	80
7.3	Terapia genética.....	81
CAPÍTULO 5. IMPLICACIONES ODONTOLÓGICAS.....		82
1.	Manifestaciones en cavidad oral.....	83
2.	Cuidado dental.....	83
3.	Tratamiento dental encaminado al manejo y prevención de episodios de sangrado.....	84
3.1	Consejo preventivo.....	84
3.2	Profilaxis.....	85
3.3	Anestesia local.....	85
3.4	Tratamiento restaurativo y prostodóncico.....	86
3.5	Tratamiento endodóncico.....	87
3.6	Tratamiento periodontal	87
3.7	Tratamiento ortodóncico.....	88
3.8	Cirugía bucal y extracciones dentales.....	89
CONCLUSIONES.....		94
FUENTES DE INFORMACIÓN.....		97

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo se realizó con el objeto de profundizar en el conocimiento del tratamiento de la enfermedad de von Willebrand, padecimiento poco conocido en la práctica dental en México. Para dicho propósito, se llevó a cabo una revisión de los artículos más recientes publicados en revistas especializadas, así como en libros de medicina interna, medicina bucal y hematología.

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno de la coagulación heredado por un patrón autosómico dominante, que se caracteriza por niveles bajos de factor de von Willebrand o por un defecto cualitativo de esta proteína plasmática. El factor de von Willebrand interviene en la adhesión plaquetaria al endotelio vascular actuando como un puente de unión entre las plaquetas y el tejido conectivo subendotelial de un vaso lesionado. Además actúa como portador del factor VIII de la coagulación en el plasma sanguíneo, protegiéndolo de la proteólisis y atrayéndolo a los sitios de daño vascular. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de von Willebrand varían dependiendo de la severidad del defecto en los niveles y en la funcionalidad del FvW. Suelen presentarse hemorragias mucocutáneas, epistaxis y menorragia e incluso hematomas en la mayoría de los casos, o la enfermedad puede cursar asintomática y solo presentarse ante traumatismos o procedimientos invasivos como cirugías o métodos de diagnóstico.

Se ha calculado que la incidencia de esta enfermedad es de 100 a 125 personas sintomáticas por millón en todo el mundo, por lo que resulta ser el trastorno hemorrágico más frecuente. En México se reportaron 60 casos en 25 familias, y quizá debido a su baja incidencia en nuestro país,

no se suele tomar en consideración cuando el odontólogo se enfrenta ante un caso de sangrado excesivo perioperatorio. Sin embargo no se debe descartar como una posible causa de sangrado gingival excesivo y prolongado.

Una causa común por la que un paciente puede requerir atención dental es el sangrado en encías, o puede presentarse hemorragia después de alguna intervención quirúrgica sin causa aparente; por estas razones es importante que el odontólogo de práctica general sea capaz de identificar la posible existencia de un trastorno de la coagulación, y debe tener los conocimientos necesarios para prevenir y controlar los episodios de sangrado dentro de sus posibilidades. El objetivo de este trabajo es dar a conocer las complicaciones que pueden surgir cuando se trata en la consulta odontológica a un paciente que padece esta enfermedad, proveer información sobre los recursos terapéuticos que se pueden emplear para el control y prevención del sangrado en el consultorio, así como el protocolo de atención dental más adecuado para el manejo global de estos pacientes.

Agradezco a la doctora María Eugenia por haberme asesorado en la elaboración de mi tesina así como por haberse tomado el tiempo necesario para revisarla y hacerme las correcciones pertinentes. Quiero agradecer especialmente a la doctora Luz del Carmen por haberse tomado la molestia de leer mi tesina y por sus comentarios para la mejor realización de ésta. Así mismo, quiero expresarle mi admiración y agradecerle todo el tiempo que le brindó al seminario.

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES HISTÓRICOS



Fig. 1. Eric von Willebrand

El factor de von Willebrand y la correspondiente enfermedad causada por su deficiencia denominada enfermedad de von Willebrand, toman su nombre del hematólogo finlandés Erik A. von Willebrand, quien en 1926 describió un trastorno de la coagulación que afectaba a varias generaciones de una familia, aproximadamente 23 de 66 miembros, que habitaban en las islas Aland en el golfo de Bothnia, Finlandia.^{1,2,3,4,5} A diferencia de la hemofilia clásica, ésta presentaba herencia genética del tipo autosómico dominante en vez de la herencia ligada a X característica de la hemofilia, además la hemorragia provenía de sitios mucocutáneos en vez de articulaciones o tejidos profundos. La enfermedad se caracterizaba por un tiempo de sangrado prolongado pero el tiempo de coagulación, la retracción del coágulo y el conteo de plaquetas eran normales. Von Willebrand denominó a esta condición *pseudohemofilia hereditaria*, diferenciándola de la púrpura trombocitopénica y de la trombostenia de Glanzmann. Subsecuentemente, otros autores la denominaron *hemofilia vascular*.^{1,2}

La patogénesis de la enfermedad de von Willebrand se mantuvo como un tema controversial por más de 20 años. Von Willebrand e investigadores subsecuentes pensaron que la enfermedad estaba causada ya sea por disfunción plaquetaria o por una lesión de la vasculatura. En 1953, diversos reportes describieron a pacientes con tiempos de sangrado prolongado en los cuales también había descendido la actividad del factor VIII plasmático, sugiriendo que una anomalía de la sangre podría ser la responsable de la aparente disfunción plaquetaria o vascular. Estos pacientes no fueron reconocidos inmediatamente como portadores de la enfermedad de von Willebrand, pero estudios posteriores demostraron que los pacientes originales, descritos por von Willebrand eran indistinguibles y así mismo habían presentado actividad del factor VIII disminuida.

El concepto de deficiencia plasmática fue confirmado cuando la transfusión de concentrado de factor VIII plasmático dio como resultado la corrección del tiempo de sangrado prolongado así como de la deficiencia del FVIII en pacientes con EvW. El mismo preparado de fracción plasmática proveniente de pacientes con hemofilia A grave, resultaba igualmente efectivo, lo que llevó a pensar que el defecto hemostático en la enfermedad de von Willebrand se podría corregir por un "factor de von Willebrand" que se encontraba tanto en plasma normal como en el plasma de pacientes hemofílicos. Quedaba claro que este factor de von Willebrand no era idéntico al factor VIII.

A pesar de la evidencia clínica sobre la diferencia entre el factor VIII y el FvW, el reconocimiento de que éstos eran proteínas distintas fue ensombrecido por el hecho de que los niveles de factor VIII se encontraban generalmente bajos en la EvW. Además, la transfusión de FvW en pacientes con EvW elevaba sostenidamente los niveles en plasma del factor VIII, lo cual no podía explicarse por el contenido de factor VIII transfundido. El factor

VIII podía permanecer elevado por varios días y declinaba con una vida media mucho mayor que en individuos sanos.

La relación entre el factor VIII y el FvW se tornó aún más confusa debido a que los primeros concentrados parcialmente purificados de FVIII producían una proteína que por medio de ensayos inmunoquímicos, se encontraba claramente ausente en el plasma de pacientes con EvW, pero ésta estaba presente en cantidades antigénicas normales en el plasma de pacientes con hemofilia A. Contrariamente, los aloanticuerpos del factor VIII que se desarrollaban en algunos pacientes con hemofilia A no reconocían a esta porción antigénica relacionada con el factor VIII. Con objeto de hacer concordar esta información, algunos investigadores propusieron que el FvW era una proteína especificada por un gen autosómico que servía como precursor del factor VIII, el cual era sintetizado cuando una proteína especificada por un gen ligado a X actuaba sobre el FvW. Estas observaciones dieron origen a una de las confusiones más persistentes en el estudio de la hemostasia, en la cual el término de *factor VIII* se refiere tanto al factor VIII antihemofílico como al FvW, dependiendo del contexto.

La primera evidencia de que el FvW era específicamente requerido para la adhesión plaquetaria *in vivo* fue obtenida por Borchgrevink en 1960, quien encontró que los pacientes con EvW tenían conteos plaquetarios en lesiones capilares mayores que los encontrados en controles normales. Subsecuentemente se demostró *in vitro* la disminución de la adhesión plaquetaria por medio de la perfusión de sangre de pacientes con EvW a través de una columna de vidrio y analizando su retención. La transfusión de cualquier plasma normal, plasma de pacientes con hemofilia A o concentrado de factor VIII, corregían tanto el tiempo de sangrado así como el defecto en la adhesión plaquetaria. Esta prueba de retención plaquetaria sobre una columna vidrio fue utilizada en la primera purificación del FvW documentada.

En 1971, Howard y Firkin, desarrollaron una prueba más conveniente para el FvW. Descubrieron que el antibiótico ristocetina inducía la agregación plaquetaria en plasma rico en plaquetas pero no en el plasma que provenía de pacientes con EvW. El defecto fue corregido por transfusión de plasma sano, plasma de pacientes con hemofilia A o con FvW parcialmente purificado. Se encontró también que un defecto parecido podía ser inducido en plasma sano por heteroantisueros para el FvW.

Se observó que el FVIII se comportaba como una gran macromolécula que tenía aparentemente la capacidad de disociarse en fragmentos activos más pequeños por la acción de buffers o de grandes fuerzas iónicas. Esta transición inducida por sal fue demostrada para resolver el factor VIII de la actividad de agregación plaquetaria del FvW mediada por ristocetina, la cual no disminuía en tamaño aparente. El plasma bovino agrega plaquetas humanas en ausencia de ristocetina, así mismo experimentos similares demostraron que la actividad agregante de las plaquetas bovinas, o del FvW, podría ser solucionada a partir del factor VIII.

Subsecuentemente se obtuvieron pruebas concluyentes de que el factor VIII y el FvW eran proteínas independientes, mediante la secuencia proteica y clonación de cDNA. Estos métodos en conjunto demostraron que las dos proteínas tenían secuencias primarias únicas que eran codificadas por diferentes genes. Además, la proteína resultante del gen tenía una actividad biológica adecuada en ausencia de la otra.

En cierto momento, se pensó que la EvW era una entidad única que se caracterizaba en parte por la deficiencia de la actividad del FvW y la correspondiente proteína antigénica. En 1972 Holberg y Nilsson demostraron que un subgrupo de pacientes con EvW tenía una concentración plasmática

normal de la porción antigénica del FvW. Utilizando inmunolectroforesis cruzada, se observó que estos pacientes tenían una movilidad excesivamente rápida del factor de von Willebrand conjuntamente a una anomalía estructural. Investigaciones subsecuentes han revelado más evidencia sobre la heterogeneidad de fenotipos en la EvW.¹

CAPÍTULO 2

ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

1. Factor de von Willebrand

El factor de von Willebrand es la glucoproteína plasmática multimérica heterogénea más grande que existe. Se sintetiza en las células endoteliales y los megacariocitos. El gen que regula la codificación para esta proteína se localiza en el brazo corto del cromosoma 12, en la banda 21, que codifica para una subunidad madura de 2,051 aminoácidos y que forman dímeros a través de puentes de disulfuro. Se encuentra en el plasma, gránulos α de las plaquetas y en el tejido conectivo subendotelial. Se ha calculado que del 75% al 85% del FvW circulante total, se deriva del endotelio y sólo 15% a 25% reside en las plaquetas circulantes originadas en el megacariocito.⁶

1.1 Síntesis

El conocimiento de la bioquímica del FvW provee de los fundamentos necesarios para la organización y la comprensión de la patogénesis de las muchas variantes de la enfermedad de von Willebrand. El FvW tiene una estructura particularmente compleja que requiere de una correspondientemente biosíntesis complicada. Por consiguiente, la deficiencia de FvW puede ser resultado de los defectos en el proceso de biosíntesis o de una alteración estructural específica de los dominios funcionales.¹

El FvW es una gran glucoproteína multimerica sintetizado por los megacariocitos y las células endoteliales, almacenado en los cuerpos de Weibel Palade, y secretado dentro del plasma y la matriz extracelular subendotelial. Está codificada por un gen diseminado de gran tamaño de 178 kb del DNA genómico en el cromosoma 12 y contiene 52 exones.^{3,6} Un pseudogen no codificante parcial, altamente homólogo fue identificado en el cromosoma 22. Este pseudogen abarca la secuencia del gen desde el exon 23 al 34.⁶ La estructura del factor de von Willebrand fue determinada por una combinación de métodos químicos proteínicos y clonación de cDNA. El mRNA de 9 kb para el FvW codifica un primer producto de traducción de 2,813 aminoácidos polipéptidos que incluye una señal peptídica convencional de 22 residuos y un pro-peptido inusualmente grande de 741 residuos o 100 kDa, el cual se divide durante el procesamiento intracelular, resultando en una subunidad madura de 2,050 aminoácidos o 270 kDa.^{1,2,3,7,8} Este gran precursor (pro-FvW) contiene 13 dominios en su estructura monomérica, los cuales son múltiples de cuatro tipos de dominios repetitivos que van de A a D en la disposición D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2, que juntos forman más del 90 por ciento de la secuencia y son responsables de las diferentes funciones adhesivas de la molécula.⁹ Los dominios A contienen de 193 a 200 aminoácidos. Los dominios B triplicados contiene de 25 a 35 residuos, y los dominios C duplicados contiene de 116 a 119 residuos. Finalmente, los dominios D contienen de 351 a 376 residuos y se presentan en cuatro copias. También existe un pequeño fragmento D' que representa la cuarta C-terminal de un dominio D completo. El sitio de división del pro-peptido yace entre el dominio D2 y el fragmento D' que ocurre al final de la N-terminal del dominio D3.^{1,2,7,9}

El FvW contiene una cantidad considerable de cisteína; de hecho la cisteína es el aminoácido más abundante en la proteína, comprendiendo 234 del total de los 2813 residuos (8.3 %). Las cisteínas están reunidas al

final de la N-terminal o amino terminal y de la C-terminal o carboxilo-terminal de la secuencia; y los dominios A triplicados corresponden a la región pobre en cisteína en medio de la proteína.¹

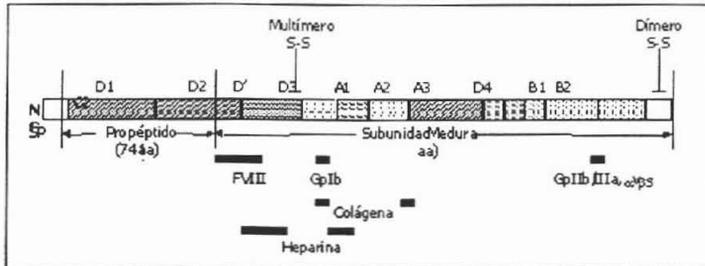


Fig. 2. Estructura del Pro-FvW. En la figura se señala la organización de los dominios del FvW. Estos dominios son definidos y agrupados de acuerdo a su homología interna. Las barras negras indican la localización de los sitios de unión. La secuencia en el dominio C1 interviene en la unión de la GpIb/IIIa, pero el estado funcional del dominio D2 permanece desconocida. La unión S-S indica la localización de los puentes disulfuro involucradas en la dimerización y multimerización¹⁹

Poco después de la traducción de la señal peptídica, el pro-FvW dimeriza a través de la formación de puentes disulfuro en el retículo endoplasmático a través del nudo de dominios de la cisteína C-terminal, para producir la unidad básica repetitiva del FvW. Los dímeros del pro-VWF son transportados al aparato de Golgi, donde el pro-péptido de aproximadamente 100 kDa, se divide por medio de modificaciones pos-translacionales y los multímeros son ensamblados a través de la formación de enlaces disulfuro que conectan las dos porciones finales N-terminales de cada dímero o subunidad, para producir una serie de oligómeros. Los oligómeros en plasma tienen un tamaño fluctuante que va desde dímeros con un peso de 225 kDa hasta especies que superan los 10 millones de daltons y las 20 subunidades. Las subunidades o dímeros que conservan el pro-péptido se encuentran en todos los multímeros. Los multímeros del VWF que son secretados dentro de la sangre pueden ser >20 millones Da en masa y 4µm de longitud.

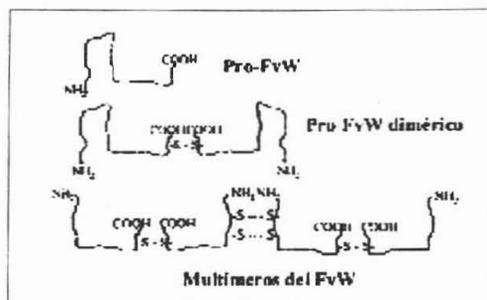


Fig. 3 Secuencia de multimerización³⁰

El FvW maduro se almacena en los organelos celulares llamados cuerpos de Weibel-Palade que se encuentran en las células endoteliales. Estos son vesículas de $0.1 \times 2 \mu\text{m}$ a $0.1 \times 3 \mu\text{m}$ que contienen estructuras longitudinales regularmente espaciadas que pueden presentar moléculas de FvW empacadas contiguamente. Hasta el momento se desconoce si éstos participan activamente en el ensamblaje de los multímeros del FvW o si son simples organelos almacenadores. El FvW se encuentran así mismo en la periferia de los gránulos α de las plaquetas en estructuras tubulares que se asemejan a los cuerpos de Weibel-Palade, y también en el tejido conectivo subendotelial y los sinciotrofoblastos de la placenta.¹



Fig. 4 Células endoteliales⁵³



Fig. 5 y 6 Cuerpos de Weibel Palade⁵³

Los multímeros de alto peso molecular regulan la adhesión plaquetaria reversible uniéndose al tejido conectivo expuesto en sitios de daño vascular, y luego uniéndose a la glucoproteína Ib presente en la membrana plaquetaria. La máxima adhesión plaquetaria ocurre bajo condiciones de alta tensión de cizallamiento del flujo sanguíneo, que es típico de las pequeñas arteriolas. La manera en que la tensión de cizallamiento induce la unión no se ha entendido por completo, aunque algunos estudios en sistemas modelados sugieren que esta adhesión plaquetaria sobre VWF inmovilizado es mecánicamente similar a la adhesión de los leucocitos sobre otras superficies.^{1,2,7,9}

1.2 Metabolismo

La concentración plasmática del FvW es de 10 µg/ml, con una concentración normal de amplio rango que va desde 40 a 200% del promedio. Estas variabilidades pueden deberse en parte a un efecto debido al tipo de sangre. En las personas que son tipo O sanguíneo se encuentran disminuidos tanto el FvW así como la actividad del factor de la ristocetina. Los niveles plasmáticos de FvW parecen incrementarse lentamente con la edad. Las concentraciones de FvW se incrementan en respuesta a muchos

estímulos fisiológicos, que incluyen stress adrenérgico, vasopresina, hormona del crecimiento y estrógenos; así como en los trastornos nerviosos centrales, inflamación sistémica y embarazo.^{1,10,11}

1.3 Funciones biológicas

El FvW realiza dos funciones biológicas necesarias para una hemostasia normal:

1. Es necesario para la adhesión plaquetaria al tejido conectivo subendotelial de los vasos lesionados, en las interacciones plaqueta-plaqueta, así como en la agregación plaquetaria que se lleva a cabo en los vasos sanguíneos cuyo alto flujo sanguíneo provoca una elevada tensión de cizallamiento, una función parcialmente estudiada in vivo mediante el análisis del tiempo de sangrado bajo condiciones de alta tensión de cizallamiento. La adhesión es inducida mediante la interacción de una región del dominio A1 del FvW con el receptor Gplb α del complejo Gplb-IX-V presente sobre la membrana plaquetaria y a través del dominio A3 y A1 principalmente, se une el FvW al subendotelio. El FvW se adhiere a la colágena fibrilar tipo I, III y VI de la pared vascular, pero también a otros componentes de la matriz subendotelial, como al glicosaminoglucano, la heparina y la decorina.^{6,12,13,14} Se cree que la elevada tensión de cizallamiento activa el dominio A1 de la unión colágena-FvW, estrechando los multímeros de FvW, adoptando éstos su forma filamentosa. El receptor Gplb α y el FvW también son necesarios en las interacciones plaqueta-plaqueta. La interacción entre Gplb α y FvW pueden imitarse en plasma rico en plaquetas mediante la adición del antibiótico ristocetina, el cual promueve la adhesión del FvW a Gplb α de

plaquetas frescas o fijadas con formalina. El dominio A1 ha sido cristalizado en un complejo con el fragmento Fab de los anticuerpos bloqueadores NMC-4. La estructura resultante, no solamente provee información sobre la interacción de los residuos de FvW con el anticuerpo, sino también sobre la posible localización del sitio de unión del GpIb α . La agregación plaquetaria dentro del tapón hemostático en crecimiento es inducida mediante la interacción con un segundo receptor sobre la membrana plaquetaria, el GpIIb/IIIa (o α IIb β 3), el cual una vez activado se une al FvW y al fibrinógeno, reclutando más plaquetas en un tapón hemostático estable. En superficies con "high shear stress" se ha demostrado la activación del sitio de unión de la GpIIb/IIIa sobre la membrana plaquetaria, esta activación es capaz de unir plaquetas (agregación) por medio del FvW, fibrinógeno, vitronectina y otras proteínas que contengan la secuencia Arg-Gly-Asp. Ambas actividades adhesivas del FvW están altamente expresadas en los multímeros de alto peso molecular del FvW, siendo éstos esenciales para que se lleven a cabo dichas funciones.^{1,2,6,8,9,10,11,12,14}

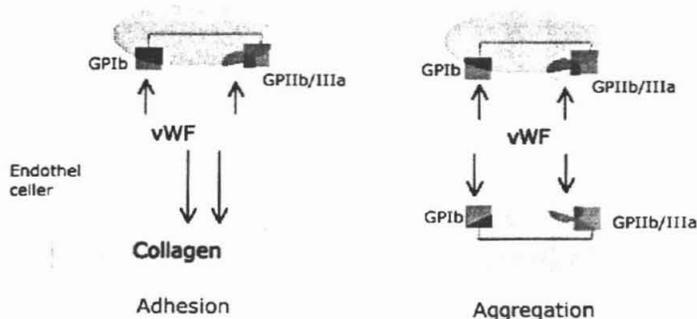


Fig. 7 Funciones del FvW⁴

2. El FvW es necesario como portador para la molécula del FVIII:C. Esta interacción es importante por varias razones: in vitro, el FvW impulsa la asociación de las cadenas pesadas y ligeras del FVIII:C, lo protege de la degradación proteolítica, prolonga su vida media en la circulación y lo atrae a las superficies celulares lesionadas.

El FVIII: se une mediante enlaces iónicos divalentes al FvW a través de su cadena ligera, de 80 kD. El sitio de unión para el FVIII en la molécula del FvW está localizado en los primeros 272 aminoácidos de la subunidad madura (dominio D') cerca de la región amino terminal. Cada dominio de unión puede unirse a una molécula de FVIII, in vivo; sin embargo solamente el 1-2 % de los monómeros de FvW están ocupados por el FVIII. Ésto explica el porque los multímeros de alto peso molecular no son esenciales para la función acarreadora del FVIII, aunque se podría esperar que los multímeros de alto peso molecular sean más efectivos para atraer a las moléculas de FVIII a las superficies de daño vascular. En cualquier caso cualquier cambio en el plasma de los niveles del FvW está usualmente asociado con un cambio semejante en la concentración plasmática del FVIII.^{1,2,6,7}

Es conveniente realizar una revisión sobre las fases de la hemostasia para comprender más a fondo en que procesos hemostáticos interviene el factor de von Willebrand.

Hemostasia

La hemostasia constituye el conjunto de mecanismos fisiológicos que contribuyen a detener una hemorragia y reducir al mínimo la pérdida de sangre. Involucra por lo menos tres mecanismos estrechamente relacionados:

- La vasoconstricción capilar que reduce la pérdida de sangre y disminuye el flujo sanguíneo por el sitio de la lesión.
- La aglomeración (adhesión y agregación) de plaquetas en la pared del vaso lesionado, que constituye la hemostasia primaria.
- La activación de los factores de la coagulación que provoca la formación de una red estable de fibrina sobre el trombo plaquetario o hemostasia secundaria.

Es importante señalar que los vasos de menor calibre (capilares venosos y arteriales) sellan por vasoconstricción. Los de mediano calibre requieren de mecanismo hemostático y los de gran calibre necesitan de la sutura.

Plaquetas

Las plaquetas tienen su origen en la médula ósea, son fragmentos celulares procedentes de los megacariocitos, son células carentes de núcleo y que circulan como discos aplanados en el torrente sanguíneo y que al activarse se transforman en esferas especuladas. Tienen una vida media de 7 a 9 días. En su interior presentan sustancias tromboxano A₂, ADP o adquieren del plasma serotonina. Son esenciales para la coagulación por poseer una sustancia llamada Factor 3 Plaquetario. La cifra normal de plaquetas se sitúa entre 150.000 y 450.000 plaquetas por mm³ de sangre. Las cifras plaquetarias inferiores a 100.000 por mm³ se consideran expresivas de trombocitopenias y por encima de 450.000 plaquetas por mm³ se denomina trombocitosis.

Cuando se produce la lesión en un vaso sanguíneo el primer fenómeno que se produce es la vasoconstricción que reduce la pérdida de sangre.

Fase plaquetaria

La hemostasia se inicia al adherirse el factor de von Willebrand al colágeno expuesto en la herida de la pared vascular. Como ya hemos visto, este factor es una molécula que circula en el plasma, se halla en el interior de la célula endotelial que lo produce, aunque también es transportado por las plaquetas. Sabemos también que el FvW se encuentra asociado con la molécula del FVIII de la coagulación en el plasma. En esta etapa es donde se muestra el papel del FvW en la adhesión de las plaquetas al vaso, ya que el FvW se adhiere por un lado al colágeno que forma el subendotelio y por otro lado a los receptores que existen en la membrana plaquetaria, denominadas Gplb.

Las plaquetas pegadas al colágeno del subendotelio cambian de forma y liberan su contenido fundamentalmente ADP, tromboxano A₂, creando una atmósfera de sustancias proagregantes que poseen la capacidad de agregar plaquetas sobre las primeras plaquetas adheridas.

Estas sustancias y otras liberadas por las plaquetas adheridas poseen la capacidad de alterar la forma de las plaquetas y exponer otro tipo de receptores (la glucoproteína IIb-IIIa), que provoca la adhesión de plaquetas entre sí. Esta adhesión de plaquetas entre sí se le denomina agregación plaquetaria y se realiza a través de puentes de fibrinógeno. Así la molécula de fibrinógeno se agarra por un lado a las glucoproteínas IIb-IIIa de una plaqueta con la glucoproteína IIb-IIIa de otra plaqueta. Cuando las plaquetas se agregan entre sí, producen un tapón plaquetario sobre las plaquetas que previamente se habían adherido. Luego sobre la superficie rugosa de las plaquetas pegadas y agregadas se construirá la siguiente fase de la hemostasia.

Hemostasia Secundaria:

Vía Extrínseca:

Es una vía rápida y entra en acción al lesionarse el tejido liberando el factor III (Tromboplastina tisular), que reacciona con el factor VII (proconvertina) y produce la activación del factor X (Stuart-Prower), lo cual da paso al inicio de la vía común. El complejo factor III y VIIa activan el factor IX. Este proceso es moderado por el factor inhibidor de la vía hística.

Vía Intrínseca

Fase de contacto: una superficie extraña al entrar en contacto con la sangre, forma en ese lugar un complejo formado por el factor XII (Factor Hageman), K-AMP (Kininógeno de alto peso molecular) y Prekaliceína, este complejo es responsable de la activación del factor XII, conformando un proceso circular de activación que produce la cantidad necesaria de Proteasa Serina (XIa) que va a actuar en la siguiente fase:

- Activación intrínseca del factor XI: la fase de contacto culmina con la activación del factor XI, de esta manera el factor XIa, el factor VIII, fosfolípidos plaquetarios y Calcio fijan al factor IX y se forma un complejo (IXa+VIII+fosfolípidos+Ca²⁺) que es capaz de activar el factor X.

Vía Común

Al activarse el factor X (Stuart Power), que junto al factor V, Calcio y fosfolípidos plaquetarios, convierten la protrombina en trombina. Posteriormente la acción proteolítica de la trombina produce la transformación de fibrinógeno en fibrina. El polímero de fibrina establece enlaces cruzados con el factor XIII (factor estabilizador de la fibrina), originando un coágulo insoluble, y resistente hemostáticamente. La retroalimentación de la trombina activa los factores XI, V y XIII.

Tab 1. Factores que intervienen en la coagulación¹⁵

Factor	Nombre	Destino o papel en la coagulación
I	Fibrinógeno	Convertido en monómero de fibrina y luego en polímero de fibrina
II	Protrombina	Convertido en trombina: una enzima que convierte el fibrinógeno en fibrina
III	Tromboplastina tisular	Una lipoproteína liberada por tejidos lesionados que actúa junto con el factor VII para activar el factor X
IV	Iones de Calcio	Cofactor para varias reacciones catalizadas enzimáticamente en la coagulación
V	Proacelerina o factor lábil	Un factor para activar la protrombina (Xa)
VII	Proconvertina o factor estable	Un cofactor para la tromboplastina tisular (III)
VIII	Globulina antihemofílica (AHG)	Convertido en factor VIIIa; una enzima que activa el factor X
IX	Factor Christmas o factor antihemofílico B (AHE-B)	Convertido en IXa; una enzima que active el factor VIII
X	Factor Stuart Prower	Convertido en activador de protrombina (Xa); una enzima que convierte la protrombina en trombina
XI	Antecedente de tromboplastina plasmática (PTA) o factor C antihemofílico	Convertido en factor XIa; una enzima que activa el factor Christmas (IX)
XII	Factor Hageman o factor de vidrio	Activado por contacto con superficies extrañas, endotelio vascular lesionado o pH bajo. El factor XIIa es una enzima que activa el factor XI
XIII	Factor estabilizante de fibrina	Una enzima que estabiliza el polímero de fibrina formando enlaces cruzados
PF3	Factor plaquetario 3	Un fosfolípido liberado por las plaquetas, que actúa como cofactor para diversas enzimas que intervienen en la coagulación de la sangre

Fibrinólisis

Después que se ha formado el coágulo de fibrina para reparar o detener la hemorragia en el vaso lesionado, debe ser destruido para restituir el flujo sanguíneo normal. Este proceso mediante el cual la fibrina es degradada enzimáticamente, se denomina fibrinólisis. Se realiza mediante un sistema fisiológico, mediante el cual un precursor denominado plasminógeno se transforma en plasmina la cual destruye el coágulo.

Inhibidores fisiológicos de la coagulación

Normalmente el mecanismo de la coagulación y la fibrinólisis están en equilibrio, el cual está establecido por mecanismos de control que incluyen, no sólo la remoción por parte del hígado y del sistema reticulo endotelial de los factores activados, sino de sistemas de protección adicional: inhibidores específicos (AT III, Proteína C, etc.) que evitan una exagerada activación. El endotelio vascular juega un papel importante de regulación de la función de coagulación. El endotelio vascular fue considerado durante mucho tiempo como una superficie pasiva, pero en los últimos tiempos se ha encontrado, que participa en el proceso de inhibición de formación de coágulos mediante varios mecanismos:

- a) Interacción con proteoglicanos que aceleran la acción de la antitrombina III a nivel de la superficie celular.
- b) La acción de una proteína receptora de la trombina, denominada trombomodulina la cual se une a la trombina disminuyendo la actividad anticoagulante, pero al mismo tiempo la convierte en un potente activador de otro sistema, el llamado Sistema Proteína C/Proteína S (PC/PS), el cual actúa en la inactivación de los factores Va y VIIIa.
- c) Liberación de sustancias inhibitoras de la agregación plaquetaria y vasoconstrictores como son la prostaciclina y el factor de relajamiento.
- d) Liberación del activador tisular del plaminógeno (t-PA) y a la vez de su principal inhibidor.

Recientemente se ha identificado un inhibidor de la reacción factor VII/factor tisular, el cual requiere el factor Xa como cofactor que se ha llamado EPI (Extrinsic Pathway Inhibitor). Existen además otras proteínas de acción anticoagulante no bien conocidas que son las lipocortinas, las cuales pertenecen a la llamada proteína anticoagulante placentaria (PAP), la proteína vascular anticoagulante (VAC) y otras más.¹⁶

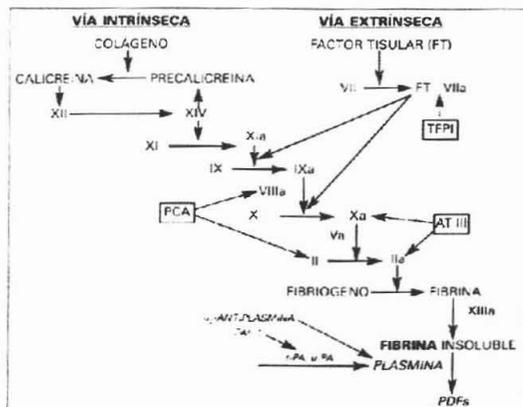


Fig. 8 Esquema tradicional de la coagulación y de la fibrinólisis. Las flechas discontinuas indican inhibidores de la hemostasia. AT III: Antitrombina III; PDFs: Productos de degradación del fibrinógeno/fibrina; TFI: Inhibidor de la vía extrínseca¹⁶

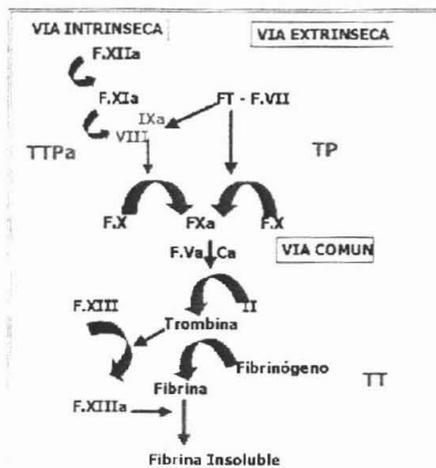


Fig. 9 Esquema de la coagulación que muestra la vía común¹⁹

2. Enfermedad de von Willebrand

2.1 Generalidades

La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hereditario de la coagulación más frecuente en los seres humanos, con una incidencia de alrededor 125 personas sintomáticas por millón en todo el mundo. En México, Ambriz et al informaron 60 casos en 24 familias con diagnóstico de EvW. Es una enfermedad heterogénea que se hereda de acuerdo a un patrón autosómico dominante aunque se han encontrado algunas formas recesivas de la enfermedad. Afecta de igual forma a mujeres y hombres. Puede estar causada por deficiencias cuantitativas o cualitativas del factor de von Willebrand presente en el plasma. El factor de von Willebrand (FvW) es necesario para la adhesión plaquetaria y para mantener los niveles normales en plasma del factor VIII de la coagulación. Los pacientes con enfermedad de Von Willebrand pueden presentar sangrado mucocutáneo relacionado con disfunción plaquetaria, o sangrado de tejido profundo como el que se presenta en la hemofilia A, o presentar ambas manifestaciones.^{1,2,6,7,17,18}

2.2 Clasificación

A través de los años se han realizado varios intentos para clasificar la enfermedad, pero debido a su heterogeneidad esto no ha sido fácil de conseguir. En 1987, Ruggeri y Zimmerman sugirieron una clasificación que fue rápidamente reemplazada por una nueva, debido al enorme número de subtipos que se encontraron posteriormente.⁴ La clasificación actual de la enfermedad refleja su característica heterogénea y distingue los subtipos de

EvW que corresponden a mecanismos patofisiológicos específicos. Aún no existe una clasificación genotípica de la enfermedad de von Willebrand. La clasificación más reciente de la enfermedad está basada principalmente en el fenotipo de la proteína del FvW que está presente en el plasma y las plaquetas circulantes.⁶ Esta clasificación fue propuesta por Sadler en 1994 y en actualidad es la de mayor aceptación.^{1,3,4,6}

Tabla 2. Clasificación actual de la EvW por Sadler y tipos previos¹⁹

Tipo	Características	Tipo Previo
1	Deficiencia cuantitativa parcial del FvW	I I plaquetas normales I plaquetas bajas IA I-1, I-2, I-3 IIA
2A	Variantes cualitativas con disminución de la función plaquetaria asociada con la pérdida de multímeros de FvW de alto peso molecular	IIA-1, IIA-2, IIA-3 IB I plaquetas discordantes IIC hasta II-I
2M	Variantes cualitativas con disminución de la función plaquetaria asociada con la pérdida de multímeros de FvW de alto peso molecular	B Vicenza IC ID
2B	Variantes cualitativas con aumento de la afinidad a las plaquetas por el complejo GpIb/IX	IIB I New York Malmö
2N	Variantes cualitativas con disminución de la unión al FVIII	Normando
3	Ausencia total del FvW con marcada disminución del FVIII	III

2.3 Incidencia

La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hereditario de la coagulación más frecuente, pero es difícil determinar su incidencia debido a las variaciones substanciales que existen en cuanto a la severidad de la enfermedad. Hasta finales de los años 80's, su incidencia se estimaba por medio de los pacientes registrados en centros especializados; estos registros llevaron a establecer una incidencia de que va de 4 a 10 casos por cada 100,000 individuos los cuales no presentan síntomas y entre los pacientes sintomáticos se ha calculado que la incidencia es de 100 a 125 por millón de individuos. En general la incidencia de la enfermedad, sin incluir diferencias étnicas es de aproximadamente 1% de la población mundial. Durante muchos años se pensó que la incidencia era más alta en países escandinavos; sin embargo recientemente Jiménez y col. reportaron una incidencia del 1.1% en Costa Rica. En México Ambríz y col. informaron 60 casos en 24 familias con diagnóstico de EvW, pero la incidencia real se desconoce.^{6,17,18} Se dice que la incidencia es la misma para hombres y para mujeres; no obstante los síntomas relacionados con las mujeres como son menorragia y hemorragia durante y después del parto se reportan con mayor frecuencia debido a la severidad de éstos.² Una tercera parte de las adolescentes que presentan menorragia en la menarca han sido diagnosticadas con la EvW.²⁰

Sin embargo, la mayoría de los casos que se diagnostican en los estudios poblacionales aparecen como formas leves de la enfermedad, y la mayoría de estos individuos no han tenido una evaluación hemostática detallada antes del estudio. La EvW tipo 3 es bastante rara y afecta alrededor de 0.5 a 3 personas por millón en Europa occidental y Scandinavia, y puede alcanzar cifras de 5.3 personas por millón entre poblaciones árabes selectas en el medio oriente.²

La genética de la EvW ilustra algunos de los problemas cuando se usan los términos *dominante* y *recesivo* para describir los fenotipos humanos. En muchas familias, los estados heterocigotos están asociados frecuentemente con defectos fenotípicos obvios, y la descripción dominante es satisfactoria. En otras, la heterocigocidad es relativamente o totalmente asintomática, pudiendo estar asociada con anomalías sutiles en el laboratorio, desvaneciéndose la separación entre los fenotipos dominante y recesivo.

En la mayoría de los pedigríes, la EvW es transmitida como un rasgo autosómico dominante. En contraste, muchos pacientes con EvW grave, quienes se manifiestan como homocigotos o heterocigotos dobles para un alelo mutante en un sitio del FvW, son descendientes de padres clínicamente normales. La aplicación de pruebas sensitivas a tales padres, que son heterocigotos obligados, pueden revelar la existencia de anomalías funcionales leves, pero la afectación en estas familias se considera normalmente como enfermedad recesiva. Esta variabilidad sugiere que algunas interacciones entre alelos mutantes específicos y los antecedentes genéticos del huésped determinan si puede ocurrir hemorragia clínicamente significativa. Ciertas variantes del tipo 2 de la EvW pueden manifestar herencia recesiva, aunque la mayoría son dominantes.^{1,2}

En el pasado se consideró que el tipo 1 de la EvW era la forma que se presentaba con mayor frecuencia; sin embargo en una encuesta realizada recientemente por U. Budde se encontró que solo el 36% de los pacientes encuestados presentaban esta forma de la enfermedad. Así mismo se encontró que el 61% de los pacientes encuestados presentaban enfermedad de tipo 2, y entre éstos, el 89% padecían tipo 2A, el 6.5% tenían tipo 2B, 2.5% padecían el tipo 2M y solo el 2% correspondía al tipo 2N. El porcentaje

de pacientes con EvW tipo 3 permanecía igual que en registros anteriores, correspondiendo al 3%.⁴

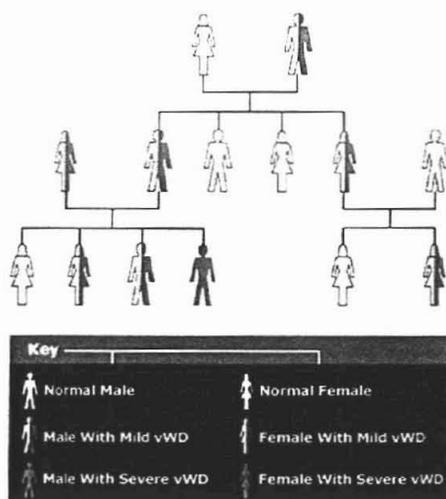


Fig. 10 Esquemática de la transmisión hereditaria de la EvW⁵⁴

2.4 Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la EvW es generalmente leve en el tipo 1, incrementándose la severidad en los tipos 2 y 3. No obstante, en algunas familias la severidad de las manifestaciones hemorrágicas varía, enfatizando las diferentes bases moleculares de los diversos fenotipos existentes en esta enfermedad, así como de su penetrancia variable. En general, la severidad del sangrado se relaciona con el grado de destrucción del FVIII:C, pero no está en relación a la magnitud de la prolongación del tiempo de sangrado ni con el tipo de sangre ABO del paciente. Los síntomas se presentan generalmente desde la infancia y con frecuencia desde el nacimiento. Las

manifestaciones típicas de la enfermedad incluyen hemorragias mucocutáneas, tales como la epistaxis, gingivorragia y menorragia; de igual forma pueden presentarse equimosis, hematomas cutáneos y sangrado prolongado de heridas. Las mujeres que padecen enfermedad de von Willebrand presentan comúnmente menorragia, y entre las mujeres con menorragia, la EvW no es rara. El sangrado prolongado después de trauma oral menor o subsecuente a una extracción dental es bastante común, y ésta última representa la manifestación hemorrágica posoperativa más frecuente. Las hemorragias gastrointestinales ocurren raramente, pero pueden poner en riesgo la vida del paciente; siendo los más susceptibles aquellos con tipo 3 de la enfermedad. Éstos últimos están predispuestos a manifestaciones de un defecto de la coagulación severas, debido a que sus niveles de FVIII son lo suficientemente bajos para que se presenten espontáneamente hemartrosis, deformación de las articulaciones, hemorragia de tejido blando y hematoma profundo muscular. Las formas menos severas de la EvW casi nunca se asocian con hemartrosis, pudiendo aparecer después de un trauma; mientras que en el tipo 3 la severidad del sangrado en ocasiones puede asemejarse a aquella de los pacientes hemofílicos.

Durante el embarazo, los niveles del FvW se incrementan en mujeres sanas y en la mayoría de las pacientes con EvW tipo 1 y algunas variantes de tipo 2. Este incremento está más marcado en el tercer trimestre, y refleja en parte la influencia de los estrógenos sobre los niveles de FvW. Si este incremento está representado por FvW funcional, entonces normalmente no existen complicaciones en la labor de parto. Los niveles de FvW regresan a su línea base dentro de pocos días; sin embargo las pacientes con EvW deben ser monitoreadas de cerca, durante por lo menos la primera semana después del parto; con objeto de evitar hemorragia posparto grave. Las pacientes con un FvW disfuncional (variantes del tipo 2) tienen frecuentemente dificultad severa con hemorragia durante la labor de parto.

Se pueden presentar problemas especiales en pacientes con EvW tipo 2B durante el embarazo. El aumento de la concentración de un FvW anormal en plasma, como consecuencia de estímulos fisiológicos del embarazo, pueden ocasionar trombocitopenia grave y prolongada, con una marcada pérdida de sangre durante el parto. Los niños que nacen con EvW tipo 2B pueden presentar trombocitopenia congénita.

El desarrollo de anticuerpos para el FvW aparentemente no es muy común. Todos los casos que se han reportado han ocurrido en pacientes con EvW tipo 3 los cuales producen una proteína análoga del FvW que no es reconocible inmunológicamente. En pacientes con EvW tipo 3, la prevalencia de anticuerpos para el FvW es de alrededor de 7.5 por ciento; esto es similar a la prevalencia de los anticuerpos para el FVIII en la hemofilia A. No todos los pacientes con afectación grave desarrollan anticuerpos y probablemente exista una predisposición genética para que se presente esta complicación en la terapia con crioprecipitado. A la fecha no existe una descripción específica de los síntomas en relación a los subtipos.^{1,2,4,6,11,17,18}

2.5 Características de los tipos y subtipos

Enfermedad de tipo 1

Se ha considerado como la anomalía más común, teniendo una incidencia del 70%; aunque en una encuesta realizada en el año 2000 por U. Budde, se encontró que solo el 36% de los pacientes padecía enfermedad de tipo 1. Es el tipo originalmente identificado por Erik von Willebrand. Se caracteriza por una deficiencia cuantitativa parcial del factor sin una anomalía funcional intrínseca. La herencia es de tipo autosómico dominante. Debido a que la EvW es un padecimiento heterogéneo, algunos linajes tienen un conteo de FvW normal en plaquetas, mientras que en otros

se encuentran disminuidos los niveles en plasma y de igual forma en plaquetas. En los casos más leves, aunque la hemostasia está claramente alterada, el FvW está inmediatamente por debajo del límite inferior de la normalidad (actividad del 50% o 5 mg/l). Existe una disminución paralela del antígeno FvW, de la actividad del factor VIII y de la actividad del cofactor de la ristocetina, con un espectro normal de multímeros detectados mediante electroforesis en gel de sodio dodecil sulfato-agarosa (SDS-agarosa).^{1,2,6,7,8,10}

Enfermedad de tipo 2

En la mayoría de las formas del tipo 2, pero no en todas, se encuentra una deficiencia en los multímeros de alto peso molecular del FvW; lo que se refleja en anomalías cualitativas, encontrándose valores normales o casi normales de una proteína disfuncional. Durante muchos años se ha considerado que su incidencia es mucho menor que la de la EvW tipo 1, sin embargo, de acuerdo con la encuesta realizada por Budde recientemente, 61% de los pacientes con EvW presentaban el tipo 2. La subdivisión de las variantes de la EvW de tipo 2 se realiza en base de la prueba dependiente de ristocetina, análisis del patrón normal de multímeros entre otras.^{1,2,4,6,8,10}

Enfermedad tipo 2A

En este tipo, la agregación plaquetaria inducida por ristocetina y la actividad del cofactor de la ristocetina están desproporcionadamente disminuidas en relación al antígeno del FvW, indicando que el FvW del plasma residual tiene una función disminuida. Su incidencia, según Budde, es de aproximadamente 89% en relación a los pacientes que presentan algún tipo de la enfermedad de tipo 2. No se encuentran multímeros de alto y medio peso molecular, y los multímeros más pequeños pueden estar

relativamente incrementados. Este grupo es estructuralmente e inmunológicamente heterogéneo. Los niveles plasmáticos de FvW pueden presentarse normales o disminuidos. La distribución de los multímeros de FvW en plaquetas es variable. En algunos pacientes, los multímeros plasmáticos y plaquetarios muestran decrementos similares en los de alto peso molecular, lo cual corresponde a un defecto en la polimerización. En otros pacientes la distribución multimérica plaquetaria se observa normal, y en este caso una sensibilidad incrementada a la proteólisis podría estar interfiriendo con la distribución normal de multímeros en plasma. La forma de herencia típica es autosómica dominante.

Se han detectado varias mutaciones sin sentido que causan EvW tipo 2A, de las cuales, la mayoría se encuentran dentro del dominio A2 del FvW. Existen dos grupos de mutaciones de la EvW tipo 2A. El grupo I de mutaciones se caracteriza por un transporte intracelular anormal resultando en la disminución de la secreción del FvW y una pérdida selectiva de multímeros de alto peso molecular, lo que puede estar relacionado con plegamiento proteínico defectuoso. Los pacientes dentro de este grupo presentan disminución de multímeros de alto peso molecular en plasma y plaquetas. Los sitios de mutación conocidos para este grupo a la fecha incluyen: G742E/R, S743L, L777P, L817P y V844D.^a El grupo II de mutaciones incluye los sitios: G742E/R, L799P, I865T y R834W/Q. Se caracterizan por una secreción normal de multímeros de FvW pero que son altamente sensibles a la actividad proteolítica. Los pacientes presentan un patrón multimérico normal en plaquetas y la deficiencia de los multímeros plasmáticos.^{1,2,4,6,8,9,10}

^a Las mutaciones sin sentido se designan en código de letra individual con el aminoácido normal seguido por el número de la posición y después por el aminoácido, se puede incluir el subíndice p en las posiciones en la región prepro, y las posiciones en la subunidad madura pueden llevar el subíndice m ; por ejemplo V844mD es Val en la posición 844 en la subunidad madura mutada para Asp.

Enfermedad de tipo 2B

En esta variante de la enfermedad también hay una pérdida de los multímeros de alto peso molecular en plasma, no obstante pueden encontrarse en las plaquetas. El FvW anormal del tipo 2B presenta un aumento de la avidéz por las plaquetas, lo que absorbe los multímeros de peso molecular altos del plasma. Estos casos se deben a una unión inadecuada del FvW a las plaquetas. Éste forma agregados intravasculares de plaquetas que son rápidamente eliminadas de la circulación, causando una trombocitopenia cíclica leve. Ésto produce también un aumento de la sensibilidad a agregación con ristocetina, aunque la actividad del cofactor de la ristocetina puede estar disminuida o normal. Los valores de antígeno FvW total y del FVIII suelen mantenerse normales. El patrón multimérico de bajo peso molecular se debe por lo menos en parte a la eliminación aumentada de los multímeros de alto peso molecular en vez de a un defecto en la polimerización. Se han reportado posibles variantes de este subtipo, que cursan con trombocitopenia crónica, agregados plaquetarios circulantes y una espontánea agregación plaquetaria in vitro. La enfermedad es transmitida por un rasgo autosómico dominante. La EvW tipo 2B representa el 6.5% entre todas las variantes del tipo 2 según la encuesta realizada por Budde. En estudios anteriores se encontró que la incidencia de esta enfermedad era del 20% entre todas las variantes del tipo 2.

Las mutaciones que causan la enfermedad de tipo 2B se agrupan dentro de las secuencias del dominio A1 del FvW que se piensa que interactúa con botrocetina, una proteína del veneno de víbora que se une al FvW e induce la unión de éste a la Gplb sobre la superficie de las plaquetas. Estas mutaciones promueven un cambio en la conformación del FvW que es similar al efecto de adhesión que ocurre con el botrocetina. Por lo tanto la función fenotípica del FvW en el tipo 2B puede deberse a la

regulación anormal de su afinidad por Gplb. ^{1,2,4,6,8,9,10}

Enfermedad de tipo 2M

En este subtipo están incluidas las variantes que presentan disminución en la función dependiente de plaquetas, la cual no es causada por la ausencia de los multímeros de alto peso molecular del FvW. De acuerdo a Budde, esta variante corresponde al 2,5% entre todas las variantes del tipo 2. A pesar de la presencia de multímeros de alto peso molecular, éstos presentan un defecto estructural o funcional que indica que los multímeros pueden contener subunidades del FvW cualitativamente anormales. Se pueden observar variantes donde el patrón de multímeros de FvW es normal pero la actividad del cofactor de la ristocetina se encuentra disminuida, así como variantes donde se aprecian diferencias sutiles en la estructura multimérica normal con anomalías características de las bandas "satélite", la presencia de grandes cantidades de pro-FvW no dividido en los multímeros, o multímeros más grandes de lo normal. Estas variantes frecuentemente eran clasificadas como tipo 1.

Un mecanismo causante del tipo 2M de la EvW es la marcada disminución en la afinidad para unirse a Gplb debido a mutaciones en el dominio A1 del FvW. Por ejemplo, se encontraron mutaciones dentro de los sitios Cys509_m- Cys695_m en el enlace bisulfuro del dominio A1 del FvW en dos pacientes sin ningún parentesco con distribuciones multiméricas normales. Un paciente tenía una delección de 11 aminoácidos y el otro una sustitución simple del aminoácido F606_mI. Ambos pacientes tenían actividad del cofactor de la ristocetina desproporcionadamente disminuida relacionado con las anomalías cualitativas del FvW. De la misma forma, la mutación sin sentido G561_mS no perjudica el ensamblaje de los multímeros pero resulta en una interesante disociación entre la actividad del

cofactor de la ristocetina; que en esta mutación se encuentra ausente; y la actividad del cofactor botrocetin que en este caso se encuentra normal. Una mutación recurrente ha sido reportada recientemente en familias de Europa (R1205H); que está asociada con un cambio en un segundo nucleótido (M7401), exclusivamente identificado en algunas familias de la región de Vicenza. Por tal motivo en cierta literatura se denomina al subtipo 2M como tipo Vicenza. Recientemente se reportó una nueva mutación en el exon 28 del gen del FvW, resultando en una substitución de L por P en el residuo 1446 (L1446P) del pro-FvW. Este defecto es transmitido como rasgo dominante e induce una síntesis reducida de FvW, un patrón multimérico anormal y una deficiencia en la interacción del FvW con Gplb; por lo tanto se ha clasificado en el grupo de mutaciones para la EvW tipo 2A y tipo 2M, ya que presenta defectos que se presentan en estos dos subtipos. Así mismo se detectaron niveles bajos de FvW antigénico en plasma y plaquetas, una capacidad reducida de unión a colágena del FvW y una actividad del cofactor de la ristocetina desproporcionadamente disminuida, asociada con la ausencia de agregación plaquetaria inducida por ristocetina; siendo esto último una característica de la EvW tipo 2M.^{1,2,4,6,8,9,10}

Enfermedad del subtipo 2N

Se caracteriza por una deficiencia en el factor VIII, que es causada indirectamente por mutaciones en el FvW. El FvW anormal no se une al factor VIII y por consiguiente no lo estabiliza en la circulación; de cualquier forma éste es aparentemente normal, con niveles normales de FvW antigénico, índices normales de la función del FvW dependiente de plaquetas, así como tiempo de sangrado, actividad del cofactor de la ristocetina y distribución multimérica del FvW normales. Por lo tanto, esta variante de la EvW se confunde con la hemofilia A, excepto por el patrón de

herencia que es de tipo autosómico recesivo en lugar de recesivo ligado a X. Este fenotipo fue denominado tentativamente como EvW tipo "Normandy", que es el nombre de la provincia donde se detectó un portador, y actualmente se designa como EvW tipo 2N. De acuerdo a la encuesta realizada por Budde en el 2000, esta variante corresponde sólo al 2.0% entre todas las variantes de la EvW tipo 2.

Esta variante de la EvW es rara, sin embargo debe ser considerada en el diagnóstico de pacientes que presentan deficiencia congénita del factor VIII, en los cuales la enfermedad no este claramente ligada a X, ya que un diagnóstico correcto puede llevar a cambios significativos en la terapia y en la consulta genética. Varias mutaciones sin sentido se han identificado dentro del dominio de unión del FvW para el FVIII en la porción amino-terminal del FvW: T28_mM, R53_mW y R91_mQ. La mutación R854Q es la más frecuente y se ha encontrado en alrededor del 2% de la población alemana. En algunos pacientes, los defectos en la unión al FVIII fueron asociados con disminuciones sintomáticas en la función del FvW dependiente de plaquetas. Tales fenotipos intermedios pueden deberse a una herencia doble, de alelos de EvW tipo 1 y tipo 2N, y se sugiere que el heterocigoto compuesto puede influenciar fuertemente la presentación clínica de las variantes de la EvW.^{1,2,4,6,8,9,10}

Enfermedad de tipo 3

Representa la forma más grave de la enfermedad, en la que faltan los multímeros tanto en el plasma como en las plaquetas y usualmente se presentan niveles de FVIII que pueden ir de 1 a 10% de los valores normales. Los pacientes con FVIII porción coagulante indetectable generalmente presentan FVIII porción antigénica a bajos niveles. Aparentemente estos pacientes recibieron dos alelos de FvW defectuosos,

y muchos de estos pacientes tienen padres que no están afectados clínicamente. Los rastros de FvW detectados en el plasma y plaquetas en algunos pacientes con EvW tipo 3, han exhibido varias anomalías estructurales diferentes, indicando que este grupo es heterogéneo.

Debido a la incidencia de la EvW tipo 3 recesiva es de 0.5 a 3 individuos por millón, los heterocigotos deben ser alrededor de por lo menos 1400 a 3500 por millón de individuos; sin embargo la incidencia de EvW tipo 1 sintomática parece ser diez veces menor. Normalmente, la mayoría de los parientes de los pacientes con el tipo 3 de la EvW, son asintomáticos y el tipo 3 de la EvW no se puede explicar completamente como la herencia de dos alelos del tipo 1 de la EvW. Existe una gran variabilidad entre los heterocigotos de una misma familia que tienen miembros que padecen enfermedad de tipo 3, y las deficiencias en los niveles de FvW y de la actividad del cofactor de la ristocetina se pueden detectar con frecuencia en miembros clínicamente sanos.

Aunque las mutaciones en el tipo 1 y tipo 3 de la EvW pueden compararse, el contraste entre la herencia dominante de la EvW tipo 1 y la herencia recesiva del tipo 3 continuarán siendo inexplicables. Se han descrito diversas familias del tipo 3 con deleciones parciales o totales importantes en el gen del FvW que fueron detectadas por el manchado de Southern con cDNA portador de FvW; además, se han descrito familias con mutaciones sin sentido y una combinación de un alelo mutante suprimido y sin sentido. Se ha observado notablemente que la homocigocidad para la deleción genética puede estar asociada con la aparición de aloanticuerpos contra el FvW; lo cual perjudica la efectividad de la terapia de reemplazamiento y estimula las reacciones anafilácticas al tratamiento. En general, las mutaciones pueden estar dispersas en el gen entero, pero algunas (por ejemplo: 2680delC o Arg2535X) son particularmente

recurrentes en el norte de Europa. La región codificadora del gen del FvW contiene 11 codones de arginina CGA. Los dinucleótidos CG son puntos críticos para mutación y puede resultar en una mutación C a T. Entre estas mutaciones sin sentido (designadas X en código de letra simple), se encuentran: en codon 365 de la región pro-péptido designada R365_pX, y en los codones 1659 y 2535 de la subunidad madura del FvW designada R896_mX y R1772_mX.

Los pacientes de tipo 3 padecen hemorragias mucosas graves, no presentan actividad o antígeno FvW detectable, y pueden tener cifras de FVIII lo suficientemente bajas para presentar hemartrosis ocasionales como los hemofílicos leves.^{1,2,4,6,8,9,10}

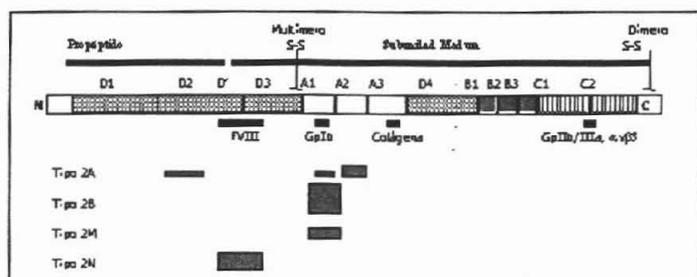


Fig. 11 Los defectos en la molécula del FvW da origen a cualquiera de las variedades de la EvW, la cual constituye la enfermedad hereditaria más común con una prevalencia del 1% en la población general, es causada por mutaciones en el locus del FvW¹⁹

3. Enfermedad de von Willebrand adquirida

La enfermedad de von Willebrand adquirida (EvWa) es una enfermedad hemorrágica poco común. Aproximadamente en la mitad de los casos se asocia con enfermedades linfoproliferativas y también se ha relacionado con trastornos mieloproliferativos, neoplasias, enfermedades

inmunológicas, cardiovasculares y otras condiciones clínicas. Debe sospecharse en todos los pacientes que presenten una diátesis hemorrágica de aparición tardía sin historia personal o familiar de coagulopatía; los síntomas clínicos son similares a los de la enfermedad de von Willebrand congénita. Esta enfermedad parece tener una etiología multifactorial; en la mayoría de los pacientes afectados el FvW se sintetiza normalmente, sin embargo es rápidamente removido del plasma a través de diferentes mecanismos, cuyo resultado final común es la disminución de los niveles circulantes de dicho factor. Los ensayos clásicos de laboratorio incluyen la exploración de la hemostasia primaria y las pruebas específicas para la determinación de la actividad antigénica y funcional del FvW. El tratamiento va dirigido en 2 direcciones principales: corregir episodios de sangrado agudo y tratar la enfermedad subyacente y condiciones asociadas.²¹

CAPÍTULO 3

DIAGNÓSTICO

1. Importancia del diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand

Debido a la heterogeneidad de la EvW, es de suma importancia realizar un buen diagnóstico que pueda guiar al clínico a establecer el tratamiento apropiado. Por lo tanto debe establecerse el tipo de EvW que padece el paciente, ya que en algunos casos el tratamiento profiláctico es muy importante y en algunos otros el uso de ciertas sustancias farmacológicas puede desencadenar efectos adversos que en otros tipos de la enfermedad no se presentarían.

El diagnóstico de la EvW requiere de la atención de tres elementos clínicos y de laboratorio: una historia clínica de sangrado mucocutáneo excesivo, una historia familiar de sangrado excesivo, y un examen de laboratorio que esté vinculado con un defecto cualitativo o cuantitativo del FvW.

El asentamiento clínico de la EvW recae en gran medida sobre la obtención de una historia personal objetiva de sangrado mucocutáneo excesivo. Así pues, el desarrollo de un cuestionario formal sobre episodios de sangrado puede proveer de información eficiente y de los medios consistentes para la identificación de pacientes con disposición a sufrir sangrado incrementado. Dado que en ocasiones las mujeres que padecen la EvW, solo manifiestan sangrado excesivo en sus periodos menstruales, es especialmente importante que se realice una historia detallada de la menstruación de la paciente.²²

La mayoría de los tipos de EvW son heredados de forma autosómica dominante, por ello puede encontrarse evidencia de sangrado excesivo en la historia familiar. Sin embargo, este aspecto se muestra significativamente complicado debido a que la mayoría de las formas de la enfermedad no muestran una completa penetración del fenotipo, y existe una expresividad variable de los síntomas de sangrado entre los miembros de una misma familia. En contraste, la EvW tipo 3 presenta un patrón de herencia recesivo, donde los padres del paciente no manifiestan síntomas clínicos.^{1,2,8,22}

Las pruebas de la coagulación, como son la medición del tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de protrombina, no descartan la EvW. Antes de los años 70's, la enfermedad se diagnosticaba solamente en base a niveles plasmáticos disminuidos de FVIII y de un tiempo prolongado de sangrado; lo cual en la actualidad no es suficiente para realizar un diagnóstico preciso.³

Actualmente en el laboratorio de hemostasia, los elementos para establecer la EvW involucran medidas cuantitativas y cualitativas del FvW y del FVIII. Si el paciente tiene una historia de pérdida de sangre a largo plazo, podría acompañarse de anemia por deficiencia de hierro, y de una trombocitopenia crónica leve, que se observa con frecuencia en la EvW tipo 2B. Así pues, se debe realizar inicialmente la biometría hemática como asentamiento inicial. En contraste, el tiempo de sangrado, que aún se usa ampliamente con objeto de diagnosticar la enfermedad, debido a que proporciona información sobre la formación del tapón plaquetario in vivo, no es ni sensitiva o específica en la identificación de las deficiencias leves del FvW. De aquí que, un tiempo de sangrado normal no excluya la presencia de algunos tipos de la EvW. Las alternativas in vitro para esta prueba, tal como el examen que se realiza con un analizador plaquetario (PFA100)

tiene una especificidad y sensibilidad variable, por lo que su utilidad en el diagnóstico es controversial.²² Además de estas pruebas de laboratorio, los exámenes universalmente recomendados en la actualidad para el diagnóstico son: la cuantificación de la proteína inmunorreactiva (FvW antigénico o FvW:Ag), su unión a Gpl α sobre la membrana plaquetaria, la cual es mediada por el antibiótico ristocetina, prueba conocida como la actividad del cofactor de la ristocetina (FvW:RiCof), su unión a las fibras de colágena (FvW:CBA), y el análisis de la actividad del factor VIII de la coagulación (FVIII:C).^{3,22,23} Se deben establecer los niveles normales para estas pruebas, y debido a los valores fluctuantes temporales del FvW y del FVIII, debe repetirse el examen por lo menos dos veces antes de confirmar o descartar el diagnóstico de EwW. El efecto de elevación de los niveles del FvW por los estrógenos debe tomarse en cuenta al momento del diagnóstico durante el embarazo o en mujeres que tomen anticonceptivos. Además, los niveles de FvW y de FVIII también varían durante los ciclos menstruales y se encuentran en sus niveles más bajos durante la menstruación.²²

Cuando el análisis de los niveles del FvW y del FVIII muestran una reducción por debajo del rango normal, se considera necesario realizar estudios adicionales en orden de tipificar la enfermedad. El hecho de si los niveles de FvW y de FVIII deberían ser cuantificados en relación al tipo de sangre ABO aún es controversial, ya que se ha encontrado que los pacientes tipo O tienen niveles más bajos de FvW. Sin embargo, no importando el tipo de sangre ABO, el mayor determinante del sangrado es la disminución de los niveles del FvW.

Después del diagnóstico inicial de la EwW, puede ser de gran utilidad realizar el análisis del patrón de multímeros del FvW independientemente del radio del FvW:RiCof para el FvW:Ag. Sin embargo cuando este radio es

< 0.6, la probabilidad de tipo 2 de EvW es significativa, y el análisis de multímeros y la agregación plaquetaria inducida por ristocetina deben llevarse a cabo para definir la presencia de los tipos 2A, 2B o 2M de la enfermedad. Cuando se encuentran aisladamente niveles bajos de FVIII se sugiere la presencia del tipo 2N de la enfermedad, para corroborar el diagnóstico en este caso se debe realizar estudios de la unión del FvW al FVIII y/o del genotipaje del FvW. Finalmente, el uso de las pruebas genéticas moleculares para el diagnóstico de la EvW es hasta el momento limitado. Además de la confirmación del diagnóstico de la EvW tipo 2N a través del análisis de las mutaciones en los exones 18-24, y tal vez la consolidación del diagnóstico de los tipos 2B o 2M a través del estudio de las secuencias del exon 28, este tipo de prueba no provee ningún beneficio extra en el diagnóstico de rutina.^{3,22}

Tabla 3. Características de las pruebas confirmatorias en relación al subtipo¹⁹

Tipo	FVIII	FvW:Ag	FvW:Rcof	RIPA	Patrón Multimérico (plasma)
1	↓	↓	↓	↓ o Normal	Todos los tamaños presentes
2A	↓	↓	↓↓	↓	Ausencia de multímeros de tamaño intermedio y grandes
2B	↓ o Normal	↓ o Normal	↓↓	↑	Ausencia de grandes multímeros
2M	↓ o Normal	↓	↓↓	↓ o Normal	Todos los tamaños presentes
2N	↓↓	Normal	Normal	Normal	Todos los tamaños presentes
3	↓↓	No detectado	No detectado	↓↓	Ausencia total del FvW

2. Pruebas de escrutinio

2.1 Tiempo de sangrado

El tiempo de sangrado se define como el intervalo de tiempo entre la punción de la piel y el cese del sangrado y se usa para evaluar la función plaquetaria in vivo. Desde la primera descripción de esta prueba, realizada

por Duke en 1910, es una de las pruebas hemostáticas más importantes para detectar algún defecto en la hemostasia primaria. Se han establecido una gran variedad de procedimientos estandarizados para medir el tiempo de sangrado, como son el tiempo de sangrado de Duke, de Ivy o calibrado, dependiendo del método que se utiliza para realizar la incisión en la piel. En los métodos originales de Duke e Ivy se realizaban incisiones en el lóbulo de la oreja y en el antebrazo. Estas técnicas tenían problemas de reproducción, por lo que han caído en desuso y han sido suplantadas por métodos calibrados.²⁴

El tiempo de sangrado calibrado, también llamado método de Mielke o de Ivy modificado, se define como la duración de la hemorragia de una incisión común en la piel de 1mm de profundidad por 6mm de longitud, en tanto se mantiene un aumento en la presión venosa. El procedimiento se lleva a cabo como se explica a continuación.

Procedimiento: 1. Utilizando un hemostato adherido a una hoja de bisturí estéril apropiada para el molde, se sostiene la cuchilla contra el medidor y se ajusta de modo que la punta toque el medidor, posteriormente se aprieta el tornillo o rosca para mantener la hoja de la cuchilla en posición.

2. Se limpia con alcohol un sitio a mitad de la superficie flexora del antebrazo. Se coloca el baumanómetro en la parte superior del brazo y se aplica una presión de 40 mmHg, la cual se mantiene durante toda la prueba.

3. El filo de la hoja de bisturí calibrado se coloca sobre el antebrazo y se presiona el molde firmemente contra la piel. Se hacen dos incisiones longitudinales u horizontales, con 1 cm de separación aproximadamente con el molde rasurado y calibrado.

4. Los cronómetros se disparan en el momento de hacer cada incisión. Con 30 segundos de intervalo se absorbe la sangre con papel filtro. El papel debe acercarse a la incisión sin tocar la herida.

5. Cuando la sangre ya no manche el papel, se detiene el

cronómetro. El tiempo de hemorragia que se registra es el promedio de los cortes. Si los duplicados no concuerdan en 2 ó 3 minutos, la prueba deberá repetirse. 6. Finalmente se retira la presión del baumanómetro y se limpian las incisiones de cualquier coágulo residual. Se aplica un vendaje apretado para afrontar los bordes de las heridas a fin de reducir el tamaño de la cicatriz.

Con una cuenta plaquetaria de más de 100,000 por μl , el tiempo normal de sangrado es de 4.5 minutos (± 1.5); el límite superior es de 8 a 10 minutos; valores mayores de 10 minutos corresponden a un defecto significativo en la hemostasia primaria.^{25,26}

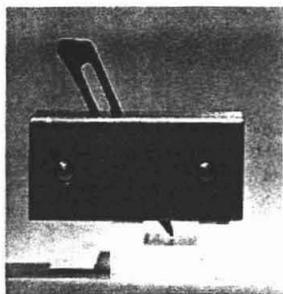


Fig.12 Calibrador con hoja de bisturí²⁴

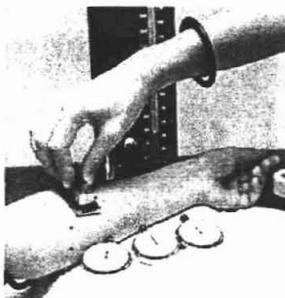


Fig.13 Después de aplicar la presión de 40 mmHg se realizan las incisiones²⁴

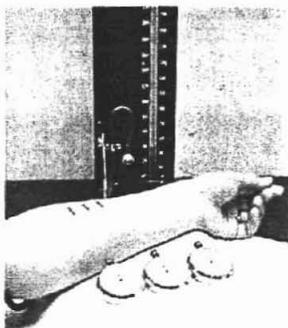


Fig.14 Se empieza la prueba con 3 incisiones y se disparan cronómetros²⁴

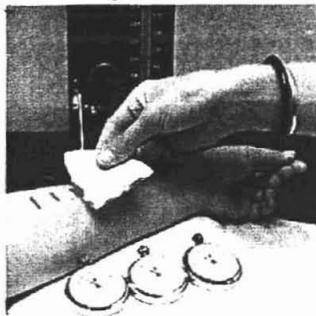


Fig.15 Se limpian las incisiones cada 30 segundos hasta que cese el sangrado²⁴

2.2 Tiempo de Tromboplastina parcial activada (TTPa)

En el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), la secuencia de la coagulación intrínseca es activada por contacto por la adición de una superficie finamente dividida, generalmente caolín, sílice o ácido eláxico. Se agregan el Ca^{++} y un fosfolípido necesario para varias de las reacciones enzimáticas y el tiempo de coagulación se mide. Los tiempos de preincubación varían con los reactivos, y en general deben seguirse las instrucciones del fabricante para los productos específicos. En ausencia de anomalías en el tiempo de protrombina o en el paso del fibrinógeno, un TTPa prolongado implica una deficiencia de factor(es) en la vía intrínseca.

Reactivos: Caolín a 0.5% en amortiguador de imidazol 20 mmol (pH 7.5); CaCl_2 óptimo, por lo general 30 a 35 mmol; plasma normal control; fosfolípido preparado de tejido encefálico humano o puede adquirirse como un equipo.

Procedimiento: Se preincuban 0.1 ml de plasma y 0.1 ml del fosfolípido-caolín a 37°C por 6 minutos. Agregar 0.1 ml de CaCl_2 y registrar el tiempo de coagulación. La prueba se efectúa por duplicado y se corre un control con cada muestra de plasma.

Calibración: Las preparaciones comerciales de fosfolípido varían aún más que las tromboplastinas tisulares. La calibración del TTP deberá hacerse en cada laboratorio. Puesto que las deficiencias de VIII y del IX son las deficiencias graves más comunes en el sistema intrínseco, las curvas dosis-respuesta deberán determinarse diluyendo una mezcla de plasmas normales con plasmas de pacientes con hemofilia A o B, con cifras conocidas de los factores VIII o IX, respectivamente. Esto definirá los límites normales y los anormales (por ejemplo, < 30% del factor VIII). Los controles comerciales a menudo sólo definen los límites normales y los anormales a grosso modo, pero aún los extremos de las curvas de dilución con los

plasmas normal/deficiente pueden variar con los diferentes reactivos.

Interpretación

Por lo general, un valor normal es de 38 a 42 segundos, pero puede ser tan bajo como de 25 segundos con algunos reactivos comerciales, en especial los que utilizan ácido elárgico como activador. Un tiempo más rápido (por ejemplo, reducido hasta 10 segundos) puede reflejar activación parcial (in vitro o in vivo) o sencillamente una elevación en los valores del factor VIII como se observan en muchos individuos con padecimientos inflamatorios crónicos. El TTP puede ser prolongado por la deficiencia de cualquiera de los factores de la coagulación, excepto los factores VII y XIII. La interpretación de los resultados del TTP requiere juicio clínico, ya que la prueba está sujeta a variabilidad considerable. La sensibilidad variable a las concentraciones moderadamente bajas de los factores VIII y IX limita la confiabilidad en la mayor parte de los reactivos comerciales para la investigación y valoración de la hemofilia leve o de la enfermedad de von Willebrand. Otras influencias diferentes a las ejercidas por deficiencias de los factores de la coagulación pueden causar prolongaciones de unos cuantos a varios segundos. La prueba puede afectarse por la clase de anticoagulante usado, el pH del plasma, la proporción del plasma al anticoagulante, fibrinógeno bajo, los productos de degradación de la fibrina y las huellas de heparina.²⁵

En la enfermedad de von Willebrand, el TTPa puede encontrarse alargado debido a una disminución en los niveles de FVIII:C; sin embargo dada la variabilidad que se puede presentar en la concentración del FVIII:C en ocasiones el TTPa se puede reportar como normal, por lo que pueden realizarse diluciones con la finalidad de obtener mayor sensibilidad y poder detectar una ligera disminución en la concentración de FVIII:C.¹⁷

2.3 Analizador de la función plaquetaria (PFA 100)

En 1985, Kratzer y Born introdujeron la prueba del tiempo de sangrado in vitro con el Thrombostat 4000. En este instrumento sangre total anticoagulada (3.2 o 3.8% de citrato de sodio) es arrastrada a través de un poro de 150 μm de diámetro que se hace pasar por una membrana impregnada de 2 μm de colágena tipo I bajo la influencia de un aspirado controlado. La colágena contiene 50 μm de cloruro de calcio y ADP, o 10 μm de epinefrina. En el diseño original, se medían tres parámetros: rango inicial de flujo (l/min), tiempo de apertura-oclusión (TO), y el volumen que pasa a través de la membrana antes del cierre. La prueba mostró ser extremadamente sensitiva a la aspirina. Después de una sola dosis oral de aspirina de 1000 mg, el volumen total de flujo es significativamente prolongado por 5 días. El volumen de flujo también se incrementa significativamente, 24 horas después de una dosis de 50 mg de aspirina. Esta prueba parece ser anormal en pacientes con EvW y también en pacientes con enfermedad plaquetaria urémica. El dispositivo original ha sufrido modificaciones significativas para permitir su introducción como instrumento clínico reciente. El nuevo producto desarrollado por Dade Internacional, y etiquetado como Analizador de la Función Plaquetaria (PFA 100) utiliza cartuchos disponibles de ADP y epinefrina. El parámetro que mide es el promedio del tiempo de cierre del PFA. El coeficiente de variación de los rangos va de 7% a 8% para el ADP y aproximadamente del 12% para el cartucho de epinefrina. Análisis de las características de la curva receptor/operador (sensitividad contra especificidad) para promedios normales y anormales, muestran una mejor actuación del cartucho de epinefrina. Ambos cartuchos parecen realizar el tiempo de sangrado de Ivy.^{24,27,28}



Fig. 16 Analizador de la función plaquetaria PFA 100

3. Pruebas confirmatorias

3.1 Cuantificación del factor de von Willebrand antigénico con la técnica de electroforesis de Laurell rocket

De acuerdo al progreso general en el análisis cuantitativo de las proteínas, los métodos para medir la proteína del FvW se han basado en distintas técnicas inmunológicas. En 1972, Hoyer, reportó una técnica de radioinmunoensayo (RIA). Sin embargo, el principio de electroinmunoensayo (Laurell) (EIA, inmunolectroforesis rocket), modificado para la medición del FvW se ha utilizado más ampliamente. Algunas desventajas de este método, son que a bajas concentraciones del antígeno es difícil medirlo ($> 0.05-0.10$ U/ml), y que frecuentemente se observan dos picos en el corrimiento del plasma del subtipo 2A. Por estas razones se requieren pruebas con mayor sensibilidad. Existen dos modelos basados en las técnicas de sándwich con anticuerpo, que han sido muy útiles. Estos son el ensayo inmunoradiométrico (IRMA) y el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA). El más nuevo de estos métodos tiene un nivel de sensibilidad calificado para una identificación inequívoca del material del tipo 3 (< 0.01 U/ml de FvW:Ag).¹⁸

En la prueba de Laurell rocket, se realiza la electroforesis de plasma diluido dentro de un gel que contiene anticuerpo para el antígeno del FvW, utilizando la técnica de inmunolectroforesis de Laurell rocket. Se prepara una curva estándar trazando la altura de los petardos formados por cantidades bien conocidas del FvW en plasma normal y se compara con esta curva normal, la que se forma con la altura de los petardos usando el plasma del paciente. Esta prueba esta diseñada para detectar la presencia de la proteína del FvW pero no puede diferenciar entre proteína funcional y no funcional.²⁹

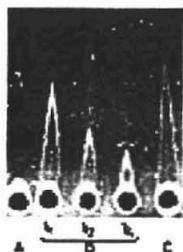


Fig. 17 Inmunolectroforesis de Laurell rockets²⁹

3.2 Actividad coagulante del factor VIII (FVIII:C)

No existe una anomalía en la síntesis del FVIII:C en la EvW. El déficit plasmático que se observa en un 90% de los pacientes, está relacionado con la acción del FvW como portador del FVIII en la circulación. Todos los métodos de medición están basados en el principio general para parámetros de coagulación, de proveer un medio de reacción que contenga un exceso del material necesario para la coagulación, excepto, aquel que va a ser medido. El FVIII, se calcula de una curva logarítmica de tiempos de coagulación, hecha a partir de varias diluciones de plasma normal. Actualmente se ha desarrollado un ensayo cromogénico del FVIII:C, en el

cual éste es cuantificado por la generación del F Xa, el cual se mide por medio del rompimiento específico de un péptido cromogénico. Una ventaja de esta prueba es su automatización. FVIII:C < 0.60 U/ml.¹⁸

3.3 Prueba del cofactor de la ristocetina o actividad del FvW (FvW:RiCof)

Por alguna razón aún desconocida, la ristocetina, un antibiótico glicopéptido aislado de *Nocardia lurida*, con un peso molecular de alrededor de 4×10^6 daltones, inicia la adhesión del FvW a la glucoproteína plaquetaria Ib. A pesar de que el mecanismo no está muy bien entendido, y que no se ha encontrado un equivalente biológico, la ristocetina se ha usado muy ampliamente para la evaluación in vitro del FvW. La prueba del cofactor de la ristocetina determina la aglutinación dependiente de FvW plasmático utilizando una preparación plaquetaria estandarizada o plaquetas fijadas con formalina o paraformaldehído, la cual es mezclada con ristocetina, formando puentes de Plaqueta-FvW-Ristocetina-FvW-Plaqueta. Este proceso de aglutinación es monitoreada por la medición de los cambios en la transmisión de la luz (similar a los estudios de agregación plaquetaria). El tiempo requerido para la aglutinación corresponde a la cantidad de FvW presente en el plasma del paciente, que puede tener un rango normal que va de 60 a 150% UI.

Otro método, llamado agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA), es un estudio de agregación inducida por el antibiótico en las plaquetas propias del paciente, y con su propio plasma. Esta prueba tiene una enorme ventaja en la detección de los casos de EvW tipo 2B donde existe una afinidad incrementada de las plaquetas por Gplb, y sirve también

en el diagnóstico de la Enfermedad de Bernard Soulier, en la cual existe disfunción plaquetaria debido a la deficiencia de Gplb. Existe otro inductor de la agregación plaquetaria, el veneno de la serpiente *Botrops jaracacca*, conocido como botrocetina, que también facilita la unión del FvW a la Gplb. Parece ser que la acción de este veneno y de la ristocetina en la agregación plaquetaria, correlacionan muy bien en personas normales y en personas con EvW clásica. Aparentemente, el mismo dominio está involucrado en la unión de FvW a la Gplb bajo la inducción de estos agentes.^{18,30}

3.4 Actividad del FvW por su unión a fibras de colágena (FvW:CBA)

Esta prueba es una alternativa a la prueba del cofactor de la ristocetina para medir la función del FvW. Actualmente existen kits comercialmente disponibles de FvW:CBA basados en ELISA para realizar esta prueba. En la experiencia de varios laboratorios se ha encontrado que este método es más eficaz para detectar EvW tipo 2 que con la prueba del cofactor de la ristocetina, además de que muestra una reducida variabilidad en los resultados entre análisis y entre los laboratorios. Todos los métodos de FvW:CBA, incluyendo los de casa y los comerciales, son igualmente efectivos para detectar EvW, pero difieren en su habilidad para detectar defectos cualitativos del FvW. La efectividad ha sido superior, cuando se usa el método casero de FvW:CBA (utilizando una mezcla de colágena tipo I/III del tendón de equinos), o los métodos caseros que usan colágena humana tipo III a una concentración relativamente baja (1 o 3 μ /ml, sin enlace covalente).²³

3.5 Estudio de la distribución de multímeros del FvW

Las anomalías cualitativas del FvW pueden ser evaluadas ya sea por contraelectroforesis o por electroforesis en dodecil sulfato. Estas dos técnicas evalúan la composición multimérica del FvW:Ag circulante. La contraelectroforesis es una modificación de la técnica de Laurell.

En la primera dimensión el FvW se somete a electroforesis para permitir la migración de los multímeros pequeños de movimiento rápido hacia el ánodo, mientras que los multímeros grandes permanecen cerca del cátodo. Después el campo eléctrico se cambia 90°, y entonces la electroforesis se lleva a cabo en un gel que contiene anticuerpo anti FvW. En el segundo gel, la reacción del anticuerpo con el antígeno anti FvW resulta en un precipitado que se puede observar después, tñendo con azul brillante de Coomassie. El amplio arco observado en el plasma normal, refleja la heterogeneidad del tamaño de los multímeros del FvW normal (de 400 mil a 20 millones de daltons).

Para una caracterización más precisa, se recomienda la técnica en dodecil sulfato de sodio (SDS, un detergente iónico) que contenga gel de agarosa o acrilamida/agarosa. Las muestras de plasma son tratadas con el SDS y así todos los multímeros quedan cargados directamente de manera uniforme; en consecuencia, la separación electroforética depende completamente del tamaño del multímero. El uso de la electrotransferencia de los gels de agarosa a papeles de nitrocelulosa, ha dado origen a múltiples medios que utilizan "blotting" y tinción de la proteína del FvW por anticuerpos policlonales conjugados a enzimas, y también un método de inmunoperoxidasa para la detección directa de oligómeros en el gel. Además, los anticuerpos monoclonales pueden usarse en la técnica de

separación de los multímeros del factor. Actualmente se están desarrollando en diferentes partes del mundo algunas variantes de la técnica original.

En México, un grupo de investigadores ha desarrollado recientemente la metodología para el estudio de los multímeros del FvW por el método de inmunoelectrotransferencia en geles de poliacrilamida/agarosa en sistema de dodecil sulfato de sodio. Esta prueba permite obtener diferentes patrones de distribución de los multímeros del FvW que corresponden a los diferentes tipos de la enfermedad. La disponibilidad de este método en nuestro país permitirá establecer diagnósticos de certeza, realizar la clasificación de los pacientes de acuerdo al tipo de enfermedad y conocer la verdadera incidencia del padecimiento.^{18,29}

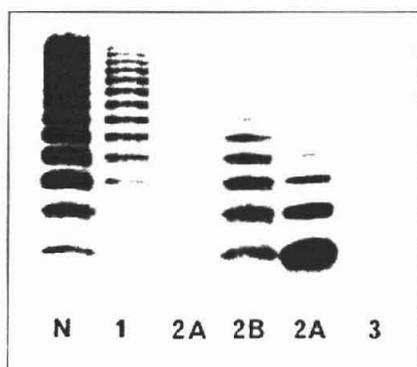


Fig. 18 Multímeros de FvW:Ag¹

CAPÍTULO 4

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La terapéutica se basa principalmente en el uso del desmopressin, el cual induce la secreción de factor VIII y factor de von Willebrand autólogo en plasma; así como en los concentrados plasmáticos que proveen formas alógenas de estas porciones. Los inhibidores fibrinolíticos, concentrados plasmáticos y preparaciones orales de estrógeno y progesterona se administran como tratamientos coadyuvantes.^{3,31}

1. Terapia de reemplazamiento autólogo

1.1 Desmopressin (DDAVP)

El acetato de desmopressin (1-desamino-8-D-arginina vasopresina), es un análogo sintético de la hormona natural vasopresina que fue sintetizado en 1967 por Zaoral y cols., al cual le realizaron dos cambios químicos, la desaminación de la cisteína y la sustitución de 8-D-arginina, con lo cual adquiere una gran capacidad prohemostática. Su primera indicación fue en diabetes insípida, pero años más tarde se demostró que el desmopressin inyectado en sujetos sanos, produce una mejoría en la coagulación al incrementar las concentraciones plasmáticas del FvW y del FVIII. En 1977, Manucci y col. fueron los primeros en demostrar la efectividad del desmopressin en pacientes con enfermedad de von Willebrand y con hemofilia A leve a moderada.^{3,17,18,31,32} Además el DDAVP ha mostrado

efectividad en otros defectos hemorrágicos hereditarios de la función plaquetaria, uremia, cirrosis y cirugía cardiovascular y ortopédica.^{33,34,35,36} El uso del desmopressin como agente terapéutico tiene varias ventajas, tales como sus costos relativamente bajos, su disponibilidad ilimitada y el hecho de que puede evitarse la utilización de concentrados plasmáticos.^{3,31}

A) Características y efecto

El desmopressin es un derivado sintético de la hormona antidiurética que actúa a través de receptores tipo 2 de la vasopresina (V2) y prácticamente no tiene actividad en receptores tipo V1. El mecanismo de acción prohemostático no es del todo conocido; sin embargo inyectado en individuos sanos y en pacientes que presentan hemofilia leve o enfermedad de von Willebrand, produce un incremento de los multímeros de alto peso molecular del FvW liberados de los cuerpos de Weibel Palade, que son los más eficaces desde el punto de vista hemostático. Además, incrementa el nivel del FVIII y acorta el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) probablemente en relación a una elevación del FVIII, puesto que no tiene la capacidad de incrementar los valores de otros factores de la coagulación. Por otra parte, el desmopressin también acorta el tiempo sangrado en pacientes que lo tienen prolongado y favorece la adhesión de las plaquetas al subendotelio.

Tras una infusión de DDAVP se produce una liberación de activador tisular del plasminógeno (t-PA) de las células endoteliales. También produce un efecto profibrinolítico al liberar el t-PA del endotelio de 3.5 a 6 veces los niveles basales con un pico máximo a los 30 minutos.

Con la administración del DDAVP se consigue una elevación de los niveles basales del FVIII de 2 hasta 10 veces y del FvW de 3 a 5 veces a la hora de la administración del fármaco. La vida media del nuevo FVIII oscila entre 2 y 5 horas y del FvW entre 6 y 9 horas. Se ha demostrado que la dosis óptima para conseguir este resultado es de 0.3 µg/kg de peso por vía intravenosa. La biodisponibilidad posterior a una inyección subcutánea comparada con la administración intravenosa es de alrededor de 85%. La vida media es de 3 a 4 horas. Cuando se utiliza la vía intranasal se precisan dosis diez veces superiores a la vía parenteral (260-300 µg/kg).^{17,18}

B) Mecanismo de acción

El efecto prohemostático del desmopressin es debido a su actividad sobre uno de los receptores de la vasopresina, el tipo V2 del endotelio. El FvW es rápidamente liberado de los sitios de almacenamiento del endotelio celular (cuerpos de Weibel Palade); sin embargo, en cultivos de células endoteliales al adicionar DDAVP no hay liberación del FvW, por lo que se ha postulado la liberación de un segundo mensajero que es el responsable de la liberación de FvW del endotelio. El mecanismo más probable mediante el cual, el desmopressin induce un incremento en los niveles de FVIII y FvW en plasma, se explica a través del mecanismo del adenosin monofosfato cíclico (AMPc), lo cual regula la secreción en plasma del FvW, proveniente de los cuerpos de Weibel Palade que se encuentran en las células endoteliales.^{3,31,32} Se ha propuesto que el segundo mensajero pudiera ser derivado de los monocitos, probablemente el factor activador de plaquetas (PAF). Otros mecanismos propuestos es el inducir la adhesión de los eritrocitos al endotelio y disminuir la producción endotelial del ácido hidroxióctadecadienoico (HODE), un derivado del ácido linoleico que disminuye poderosamente la adhesión plaquetaria al vaso sanguíneo.^{17,18}

C) Dosis y vías de administración

Cuando el desmopressin es administrado en niños o adultos a una dosis de 0.3 μg /kg de peso corporal por infusión intravenosa continua por un tiempo de 30 minutos, se incrementan los niveles de FVIII y FvW de 3 a 5 veces sobre sus niveles de partida en un tiempo aproximado de 30 a 60 minutos. Es preferible que el medicamento se administre por vía intravenosa para el manejo de episodios de sangrado agudo y antes de algún procedimiento quirúrgico. El DDAVP se encuentra disponible en presentación para inyección subcutánea (a una dosis de 0.3 μg /kg); y para inhalación nasal (a una dosis de 300 μg para adultos y 150 μg para niños) ; estas vías son convenientes para su uso en el hogar y para terapia profiláctica. La vía oral aún no ha sido evaluada para su uso en la enfermedad de von Willebrand.^{3,17,18,31,37}

D) Eficacia clínica

Debido a que la respuesta al desmopressin es generalmente diferente en cada paciente, se recomienda suministrar una dosis de prueba al momento del diagnóstico o anterior al tratamiento de elección para establecer el patrón individual de respuesta y por consiguiente predecir su eficacia clínica. Estas dosis son administradas en las mismas proporciones señaladas con anterioridad por vía intravenosa. Para el monitoreo de la respuesta se deben cuantificar los niveles de FVIII, la actividad del cofactor de la ristocetina y la actividad de unión a la colágena, por lo menos dos veces después de la infusión; preferiblemente en 1 hora para obtener información sobre los niveles pico alcanzados en el paciente, y a las 4 horas para obtener información sobre el descenso de los niveles. En la práctica se ha encontrado que los pacientes que presentan niveles de FvW en plasma

en el rango de 10% a 20% o mayores sobre los niveles normales antes de la administración del desmopressin tienen más posibilidades de responder a la terapia, incrementándose los niveles posinfusión, suficientes para prevenir o controlar el sangrado; que aquellos pacientes con niveles más bajos. Por lo tanto los pacientes que tengan un 10% de FVIII y FvW sobre los niveles normales, tendrán un incremento probable de 30% a 50% sobre los niveles normales después del tratamiento, lo que será suficiente para realizar extracción dental pero no para una cirugía mayor. Por otra parte los pacientes que presenten niveles del 20% sobre el plasma normal, incrementarán sus niveles de 60% a 100%, los cuales serían suficientes para cualquier procedimiento quirúrgico. Ya que el incremento de los niveles de los factores en plasma tiene una duración de 8 a 10 horas después del tratamiento, en caso de ser necesario se deberá administrar otra dosis cada 12 a 24. Sin embargo los pacientes que son expuestos al tratamiento repetidamente pueden desarrollar taquifilaxia. En general el tratamiento con desmopressin puede repetirse y seguir siendo funcional de 2 a 4 veces, pero es preferible monitorear los niveles de FVIII y adaptar la conveniencia de los tratamientos recurrentes en base a los resultados.³

E) Respuestas y fenotipos

Los pacientes con EvW tipo 1, quienes tienen un FvW funcionalmente normal, presentan una mejor respuesta que aquellos con tipo 2, los cuales secretan una parte cualitativamente anormal. El uso del desmopressin no se recomienda en pacientes con tipo 2A ya que cualquier incremento en el FvW es disfuncional y por lo tanto inefectivo en la hemostasia primaria, aunque se encuentran sus excepciones. El DDAVP está generalmente contraindicado en pacientes con tipo 2B de la enfermedad debido a que provoca trombocitopenia transitoria después de su administración. La mayoría de los

pacientes con tipo 2M presentan respuestas insatisfactorias al desmopressin reflejadas por las pruebas de laboratorio, pero se aconseja la administración de una dosis de prueba como auxiliar en la toma de decisiones clínicas. En el tipo 2N de la enfermedad, los niveles de FVIII se incrementan en respuesta al desmopressin, pero en algunos casos esta proteína circula por un periodo corto de tiempo, debido a que las mutaciones genéticas afectan el dominio que actúa en la unión del FVIII, mitigando el efecto de estabilizador de FvW. De aquí que los concentrados plasmáticos que contienen FvW que se une normalmente a FVIII sean más deseables; excepto que la dosis de prueba de desmopressin indique que los niveles pico y los rangos de eliminación del FVIII pronostiquen una hemostasia adecuada. Con raras excepciones, no se encuentra respuesta al desmopressin en pacientes de tipo 3 debido a su falta de depósitos liberadores de FvW.^{3,31,34,35,37,38,39,40}

F) Taquifilaxia

La taquifilaxia o disminución de la respuesta a dosis repetidas de desmopressin, fue documentada por Manucci y col. en pacientes con hemofilia A y EwW. Rodeghiero y col. establecen que la respuesta a dosis repetidas depende de la idiosincrasia del paciente.

Algunos pacientes tratados en forma repetida a intervalos de tiempo cortos van presentando una disminución progresiva en la respuesta del FVIII y del FvW, probablemente por un mecanismo de retroalimentación negativa sobre receptores de la célula endotelial. Por otra parte, la taquifilaxia no ocurre con respecto a la liberación de catecolaminas ni del t-PA ni activador del plasminógeno tipo urokinasa.^{18,3,31}

G) Efectos adversos

Los efectos adversos del desmopresin incluyen taquicardia, cefalea y enrojecimiento facial, los cuales son comunes pero generalmente leves. En raras ocasiones se puede presentar hiponatremia debido a la retención de líquidos causada por el efecto antidiurético del desmopresin principalmente si el paciente tomó agua de manera excesiva. Sin embargo, los ataques ocurren esporádicamente como resultado de intoxicación por agua, volviendo necesaria una estricta monitorización del peso corporal, particularmente en niños pequeños que reciben tratamiento repetidamente.³ La carbamazepina, clorpropamida y antiinflamatorios no esteroideos pueden potenciar los efectos antidiuréticos del desmopresin.⁴¹ El desmopresin no se debe utilizar en enfermedad coronaria inestable, debido a que los multímeros ultrapesados del factor de von Willebrand que son secretados transitoriamente por las células endoteliales dentro del plasma, agregan plaquetas directamente bajo condiciones de tensión de cizallamiento del flujo, lo que podría causar infarto al miocardio.^{3,18,31} La aplicación intranasal tal vez cause efectos adversos locales en las vías nasales como edema, cicatrización, rinorrea, congestión, irritación, prurito y comezón.⁴¹



Fig. 19 Presentaciones comerciales del Desmopresin^{55,56}

2. Terapia de reemplazamiento alógeno

Este tratamiento consiste en administrar infusiones que contienen FvW y FVIII, obtenido por medio de múltiples donaciones. El plasma fresco congelado contiene FVIII así como FvW, pero las grandes concentraciones que se necesitan para alcanzar concentraciones hemostáticas (20 a 25 ml. por kilogramo de peso) podrían ocasionar sobrecarga de volumen. De ocho a doce bolsas de crioprecipitado; el cual contiene concentraciones de factor VIII y FvW mayores a las que se encuentran en plasma; normalizan los niveles de factores y detienen o previenen el sangrado. No obstante, los métodos para la inactivación de virus no se aplican rutinariamente a esta fracción de plasma. Por esta razón, los concentrados plasmáticos virus inactivados que contienen FVIII y FvW se consideran más seguros y deseables para su utilización en pacientes que no son candidatos para el tratamiento con desmopressin.^{3,18,31}

2.1 Concentrados de factores plasmáticos

A) Concentrados de FVIII de pureza intermedia

Humanate-P.- Es uno de los dos concentrados comerciales de factor antihemofílico (FVIII) que han sido evaluados extensamente en estudios clínicos. Contiene mayor cantidad de FvW que de FVIII, por una diferencia de 2 a 3 veces, por lo que es altamente recomendable. El concentrado es pasteurizado para inactivar virus que pudieran encontrarse en la sangre.

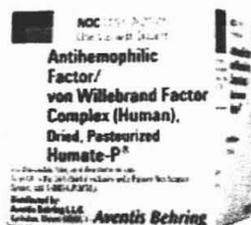


Fig. 20 Humanate P/Humate P⁵⁶

Alphanate.- También evaluado extensamente en estudios clínicos. Contiene cantidades relativamente similares de FVIII y de la actividad del cofactor de la ristocetina del FvW (FvW:RiCof). Es tratado a base de solventes y detergentes así como sometido a altas temperaturas para la inactivación de virus portados en sangre.^{3,42,43}



Fig. 21 Alphanate⁵⁷

B) Concentrados de FVIII altamente purificado

Son obtenidos mediante técnicas de ADN recombinante o provienen del plasma. No se recomiendan para su uso en pacientes con EvW debido a su poca cantidad de FvW, por lo que el FVIII, a falta de su acarreador plasmático, tiene una vida media muy corta en plasma. Son tratados por varios métodos para la inactivación de virus, como poliglicato y calentamiento a vapor, lo que probablemente causa la pérdida de los multímeros de alto y

medio peso molecular del FvW. Recientemente se realizó un estudio donde se usó *Immunate* para tratamiento quirúrgico en pacientes con EvW aparentemente con éxito, quizá debido a que los niveles de FVIII es el determinante fundamental en la hemostasia perioperatoria.^{3,17,44}

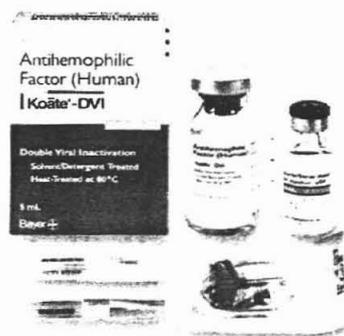


Fig. 22 Presentación comercial de FVIII altamente purificado⁵⁸

C) Concentrados de FvW altamente purificado

Contiene FvW altamente purificado y una pequeña cantidad de FVIII. Este concentrado; comercialmente conocido como Wilfactin, ha sido evaluado clínicamente en tipo 3 y algunos otros tipos de la enfermedad de von Willebrand. La razón para su uso es que los pacientes con EvW tienen una producción endógena de FVIII normal, lo que no es normal es la segregación de FvW, por lo que al transfundir este factor faltante, se corrige la deficiencia en la estabilización del FVIII. Los niveles posinfusión del FVIII aumentan lentamente y llegan a su máximo entre 6 y 8 horas; por lo tanto, en los pacientes que tengan niveles de F VIII que oscilen entre el 20 a 30% o menos sobre los niveles normales, la coadministración de una dosis de FVIII con antelación, será necesaria cuando la hemostasia esté afectada y se

busque lograrla inmediatamente, debido a sangrado agudo o cirugía de emergencia.

Los pacientes programados para cirugía de elección, deberán recibir una infusión de concentrado de 6 a 8 horas antes del procedimiento con objeto de permitir una nueva síntesis de FVIII en ese tiempo determinado.

Con excepción del plasma y del crioprecipitado; todos los concentrados plasmáticos que se han discutido hasta este punto, no contiene los multímeros de FvW de alto peso molecular, pero no existe evidencia sobre que este hecho afecte adversamente el curso del tratamiento.³

Tabla 4. Concentrados de FVIII con cantidades significativas de FvW¹⁷

CONCENTRADO	VIII:C	FvW:Ag
Humanate P (haemate P)	28	71
Prifilate SD	45	145
Kryoglobulin	33	157
Koate HP	156	144
Immunate	85	74
Alphanate	—	—
8Y	—	—
Octavi	23	14

2.2 Dosificación del concentrado

El promedio de dosificación de los concentrados recomendada para la prevención o el control de los diferentes episodios de sangrado se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 5. Promedio de las dosis recomendadas del FVIII y FvW para pacientes con fenotipos de la EvW asociados con reducción severa de los niveles de factor (10% o menos de los niveles normales)³

Tipo de Hemorragia	Dosis (IU/kg)	Frecuencia de infusiones	Meta
Cirugía mayor	50	Diario	Nivel mínimo de FVIII > 50% del nivel normal hasta que la curación sea completa (usualmente, 5-10 días)
Cirugía menor	40	Diario o cada tercer día	Nivel mínimo de FVIII > 30% del nivel normal hasta que la curación sea completa (usualmente, 2-4 días)
Extracción dental	30	Dosis única	Nivel del FVIII > 50% del nivel normal por 12 horas
Episodio hemorrágico espontáneo	25	Diario	Nivel del FVIII > 30% del nivel normal hasta que se detenga en sangrado (usualmente, 2-4 días)
Parto y puerperio	40	Diario antes del parto y en el periodo posparto	Nivel del FVIII > 50% del nivel normal por 3-4 días

Dado que existe poca cantidad de estudios retrospectivos que hayan calculado la efectividad de estas dosificaciones, el grado de evidencia que sustenta estas recomendaciones es relativamente bajo. Las dosificaciones en la tabla anterior están expresadas en unidades internacionales por kilogramo de peso corporal para el factor VIII de actividad coagulante, debido a que la mayoría de los concentrados están etiquetados únicamente en estos términos. Las dosis aquí presentadas están indicadas para pacientes con deficiencias severas de ambos factores, VIII y FvW (aproximadamente 10% o menos sobre los niveles normales) y por lo tanto deben ser reducidas proporcionalmente en pacientes con deficiencias menos severas, con objeto de alcanzar los mismos niveles diana de los factores. Hoy en día se está volviendo más frecuente que los concentrados con licencia para ser utilizados en el tratamiento de la EvW sean etiquetados con respecto a su potencialidad del FVIII y de la actividad del cofactor de la ristocetina. La dosis recomendada del cofactor de la ristocetina es similar a aquellas del factor VIII, porque el recubrimiento de las dos porciones es similar in vivo

(aproximadamente 2% de incremento en plasma por cada unidad por kilogramo administrada).³

2.3 Monitoreo del laboratorio

Cuando un paciente es sometido a cirugía o está recibiendo dosis terapéuticas de concentrados repetidamente, la actividad del factor VIII debe ser monitoreada cada 12 horas en el día que fue administrada la dosis y cada 24 horas los días subsecuentes. Esto es necesario, no solamente debido a que el factor VIII es el principal predictor de la hemostasia transoperatoria, sino también para evitar que se alcancen niveles supranormales (200 % o mayores); lo cual podría incrementar el riesgo de tromboembolismo venoso. El tratamiento puede monitorearse mediante la prueba del cofactor de la ristocetina, como una medida de la actividad de la actividad del FvW. Los niveles plasmáticos máximo y mínimo del cofactor de la ristocetina que se necesitan para mantener una hemostasia transoperatoria efectiva son similares a los del factor VIII. Sin embargo, monitorear solamente el cofactor de la ristocetina podría ser inapropiado durante el tratamiento prolongado, porque los niveles plasmáticos de esta fracción descienden rápidamente; con una vida media de 8 a 10 horas; mientras que el factor VIII continua ascendiendo a niveles innecesariamente altos como resultado de la producción endógena del FVIII; con una vida media de 24 a 26 horas, en lugar de las 10 a 14 horas que ocurre en la hemofilia A. La medición del tiempo de sangrado no es necesaria en el periodo posoperatorio; ya que se ha observado regularmente que este mecanismo no se ha normalizado o siquiera reducido en pacientes que son tratados con crioprecipitados o concentrados. A pesar de este hecho, la hemorragia asociada con procedimientos quirúrgicos y el sangrado de tejidos

blandos pueden ser controlados exitosamente si los niveles de FVIII se mantienen en los niveles recomendados.

Cuando la hemorragia no se controla a pesar de que se presenten niveles adecuados del FVIII, pueden administrarse concentrados plaquetarios junto con productos plasmáticos, a dosis de 4x10 a 5x10 plaquetarios, lo cual regularmente controla el sangrado. Se piensa que la transfusión de plaquetas normales es hemostáticamente efectiva porque éstas localizan y transportan el FvW desde el rápido flujo sanguíneo a los sitios de daño vascular.^{3,34,35,42,43,44}

3. Aloanticuerpos

Existen anticuerpos que inactivan al FvW y forman complejos inmunocirculantes; éstos se desarrollan en 10 a 15% de los pacientes con enfermedad de tipo 3, quienes han recibido transfusiones múltiples de concentrados plasmáticos; particularmente en portadores de grandes deleciones genéticas. Está contraindicado el uso de concentrados que contiene FvW después de que ha ocurrido esta complicación, ya que éstos provocan reacciones anafilácticas que ponen en riesgo la vida del paciente debido a la activación del complemento por los complejos inmunes. Se tiene poca, pero favorable experiencia en el uso del FVIII recombinante, el cual se encuentra completamente desprovisto del FvW, por lo cual no produce la formación de complejos autoinmunes. Ya que la vida media del FVIII en ausencia de su acarreador es muy corta (de 1 a 2 horas aproximadamente), en pacientes con aloanticuerpos; el FVIII recombinante debe administrarse de forma continua por vía intravenosa a muy altas dosis, con el objeto de mantener el FVIII a niveles hemostáticamente eficientes hasta que el sangrado se detenga.

Se ha obtenido experiencia favorable con el uso del FVII recombinante activado. Los estudios demuestran que a dosis de 90 µg/kg administrados cada 2 horas, ó 20 µg/kg administrados cada hora por infusión intravenosa continua proveen hemostasia quirúrgica.^{3,17,18,33,34}

Tabla 6. Tratamiento de la EvW según el tipo

Tipo de EvW	Tratamiento de Elección	Tratamiento Secundario
1	Desmopresina (DDAVP)	Concentrado de FVIII-FvW Crioprecipitados Estrógenos Antifibrinolíticos
2A, 2M	Desmopresina (DDAVP)	Concentrado de FVIII-FvW Crioprecipitados
2B	Concentrado de FVIII-FvW Crioprecipitados	Desmopresina (DDAVP)?????
2N	Concentrado de FVIII-FvW	Desmopresina (DDAVP)
3	Concentrados de FVIII-FvW Crioprecipitados	Transfusión de plaquetas

4. Consideraciones especiales en el tratamiento de la mujer con EvW

4.1 Salud reproductiva

La EvW no interfiere con la fertilidad, y los abortos no ocurren con una frecuencia incrementada como consecuencia de la enfermedad. No obstante, la enfermedad tiene un efecto negativo en la salud y calidad de vida de la mujer, principalmente debido a la gran ocurrencia de menorragia entre las

mujeres que padecen la enfermedad y al excesivo sangrado al momento del parto.

4.2 Menorragia

La menorragia no es una manifestación rara en mujeres con niveles del FvW bajos. Por ejemplo, en un estudio se encontró que 69 de 130 mujeres con enfermedad de tipo 3, quienes se encontraban en edad reproductiva, tenían pérdidas de sangrado menstrual suficientes para causar anemia por deficiencia de hierro. En mujeres con tipo 3 de la EvW , tenían un rango de éxito tan alto como del 88% en relación a la disminución de la pérdida de sangre durante la menstruación, probablemente debido a que estos fármacos presentan mecanismos que vuelven al endometrio menos susceptible al sangrado. La administración nasal o subcutánea de desmopressin o aminoácidos antifibrinolíticos, o de ambos, también es recomendable; aún cuando existen pocos estudios que demuestren su eficacia, así como de su seguridad y aceptabilidad. A diferencia de los agonistas tipo 1, el desmopressin tiene poco o nada de actividad oxytocica, por lo tanto puede usarse en mujeres embarazadas antes de cirugía o procedimientos diagnósticos invasivos, tales como la obtención de muestras de vellosidades coriónicas y amniocentesis.^{3,20}

4.3 Manejo del parto

Durante y después del parto, las medidas dirigidas en el momento de la contracción rápida compleja del útero son de extrema importancia para prevenir el sangrado excesivo. En mujeres con enfermedad tipo 1, los niveles del FVIII y del FvW tienden elevarse espontáneamente durante el curso del embarazo, y con frecuencia se alcanzan niveles normales al término de éste.

Ya que los niveles del FVIII son el mejor indicador del sangrado durante y después del parto, deben ser cuantificados después del parto y por dos semanas de ahí en adelante, que es el tiempo cuando los niveles del FVIII descienden rápidamente y se puede presentar hemorragia. El riesgo de sangrado después del parto vía vaginal o cesárea, es mínimo cuando los niveles del FVIII en plasma son al menos de 30 a 40% de los niveles normales, pero el riesgo se torna clínicamente significativo cuando los niveles están por debajo de estos porcentajes. En estas condiciones será necesaria la administración de desmopressin en pacientes candidatas o de concentrados plasmáticos en las que no lo son, durante el parto y por 3 o 4 días después. El monitoreo de los niveles de FVIII en plasma durante el embarazo no se realiza con frecuencia durante el embarazo o el parto en mujeres con EvW tipo 3, ya que en la mayoría de los casos los niveles se mantienen bajos. En este tipo de pacientes, es necesaria la administración de niveles de concentrados de factor durante y después del parto para prevenir el sangrado.^{3,45}

5. Coadyuvantes terapéuticos

5.1 Hemostáticos locales

En la actualidad uno de los objetivos principales en el tratamiento de hemorragias abiertas en pacientes con alteraciones de la coagulación hereditarios o adquiridos es utilizar cantidades mínimas de productos sanguíneos; esto ha contribuido a desarrollar tratamientos alternativos con la finalidad de evitar las complicaciones de los productos de la sangre.

Desde 1909 se utilizan hemostáticos locales. El objetivo de éstos hemostáticos locales es imitar la última fase de la coagulación sanguínea. Inicialmente se usaron monoterapias: trombina tópica, cementos, colágena, etc., pero actualmente se pueden usar combinaciones de sustancias.¹⁸ Las drogas y las técnicas para interrumpir una hemorragia pueden clasificarse según los mecanismos por los cuales actúan.

Disminución de la presión de escape de la sangre. Técnicas como la aplicación de un torniquete, la sutura de una herida o la presión ejercida sobre la superficie que sangra, interrumpen la hemorragia permitiendo que tenga lugar el proceso de coagulación y cierran los vasos sanguíneos rotos. La administración sistemática de ciertas drogas para producir "hipotensión controlada" en el campo quirúrgico tiene el mismo fin. La aplicación de drogas vasoconstrictoras, tópicamente o bien infiltrando una zona o un área de hemorragia capilar, facilita la coagulación haciendo más lenta la circulación sanguínea; las drogas utilizadas con este fin incluyen adrenalina, noradrenalina y felipresina. Se pueden usar soluciones concentradas de catecolamina sobre todo por dentistas, aplicándolas tópicamente a los alvéolos dentales después de una extracción. El remedio casero para la hemorragia nasal, o sea la aplicación de frío al dorso de la nariz, puede actuar produciendo vasoconstricción.

Estimulación de la coagulación. La aplicación de algodón en rama, gasas y materiales similares proporciona un área hidrófila amplia que estimula la coagulación. La gasa preparada con *alginato cálcico* resulta absorbible y puede quedar colocada dentro de dos cavidades corporales. La *esponja de gelatina* absorbible también se emplea en cirugía para apaciguar hemorragias capilares. La masa esponjosa capta volúmenes de sangre varias veces superiores al suyo y actúa como matriz dentro de la cual se produce la coagulación; toda la masa se adhiere a la superficie herida. La

espuma de fibrina humana se prepara tratando una solución de fibrinógeno con trombina; se usa sobre todo para evitar la hemorragia en la cirugía de cerebro y pulmón. La *trombina* preparada de protrombina bovina o humana añadiendo tromboplastina Ca^{2+} , se aplica tópicamente para controlar la hemorragia al estimular la formación del coágulo. Muchas veces se impregna en gelatina o espuma de fibrina, que puede aplicarse ejerciendo presión sobre la zona que sangra y dejarse colocada; estos preparados son absorbidos gradualmente. El *veneno de víbora de Russel* contiene una tromboplastina poderosa; se ha empleado tópicamente para parar la hemorragia después de extracciones dentales, amigdalectomías y técnicas similares, particularmente en pacientes con hemofilia A y EvW.

Coagulación por otros procesos que no son el normal. La gasa preparada de *oxicelulosa* o *celulosa oxidada* forma un coágulo artificial reaccionando con la hemoglobina. El material puede dejarse colocado ya que se absorbe completamente; el proceso requiere de una a seis semanas. Puede utilizarse en la mayor parte de lugares y aplicarse directamente en grandes vasos, pero no debe emplearse para taponar fracturas, ya que inhibe la regeneración de hueso; tampoco debe usarse en heridas cutáneas pues inhibe el crecimiento epitelial. Se aplican sustancias astringentes y estípticas en pequeños puntos que sangran en la piel, con el fin de interrumpir la hemorragia coagulando las proteínas de la sangre; substratos empleados frecuentemente de este tipo incluyen *alumbre*, *nitrate de plata*, *cloruro férrico*, *cloruro de cinc*, *permanaganato potásico*, *ácido tánico*. La coagulación de las proteínas con calor es un método antiguo, su empleo persiste en forma de *electrocauterio*, en el cual un borde de bisturí calentado eléctricamente cierra la herida al efectuar una incisión. Una innovación moderna y elegante estriba en utilizar un haz láser para cortar los tejidos y simultáneamente interrumpir el flujo de sangre.^{15,33,34,35}

5.2 Aminoácidos antifibrinolíticos

Los fármacos antifibrinolíticos se deben utilizar idealmente, solo en aquellas situaciones donde se detecte un proceso de hiperfibrinólisis. Las manifestaciones de sangrado que son más frecuentemente observadas en la EvW; tales como epistaxis y menorragia, están sustentadas en parte por la alta actividad fibrinolítica de los tractos mucosos. La actividad fibrinolítica local en la mucosa bucal y en las encías también compromete la hemostasia durante las extracciones dentales. Estos hallazgos son la base para el uso terapéutico de aminoácidos antifibrinolíticos en la EvW, así como en otras enfermedades hereditarias de la coagulación.

La transformación del plasminógeno en plasmina, se basa en su unión a la fibrina en los sitios de unión a lisina. Los análogos de la lisina se unen reversiblemente al sitio de unión de la lisina sobre el plasminógeno, por lo tanto inhiben la transformación del plasminógeno en plasmina sobre la superficie de la fibrina. El ácido aminocapróico (también conocido como ácido aminocapróico epsilon o EACA) y el ácido tranexámico son dos análogos sintéticos de la lisina con actividad antifibrinolítica en humanos. El ácido aminocapróico ha estado disponible desde hace más tiempo y es más barato que el ácido tranexámico, pero también es siete veces menos potente que este último. Existe una amplia experiencia en el uso de ambas drogas en la práctica clínica. El ácido aminocapróico se ha usado en cirugía de corazón desde 1950, así mismo los dos fármacos han mostrado buenos resultados en cirugía de trasplante de hígado, en cirugía ortopédica y cirugía prostática.

El ácido aminocapróico a una dosis de 50 a 60 mg/kg de peso corporal cada 4 a 6 horas o ácido tranexámico a una dosis de 10 a 15 mg/kg cada 8 a 12 horas pueden ser administrados oralmente, intravenosamente ó tópicamente. Los aminoácidos antifibrinolíticos deben ser suficientes para

tratar las formas de sangrado mucoso menos severas. Frecuentemente estos agentes son prescritos como coadyuvantes en la terapia con desmopresin y concentrados plasmáticos durante cirugía mayor y menor. Los aminoácidos antifibrinolíticos se asocian con raros efectos adversos como son náusea y diarrea. Están contraindicados en pacientes con hematuria gruesa debido a que los coágulos que no se lisan pueden causar obstrucción uretral.



Fig. 23 Tabletas de EACA⁵⁹



Fig. 24 Enjuague oral de EACA⁵⁹

5.3 Estrógenos

Los preparados de estrógenos tienen diversos efectos sobre el sistema hemostático. Aunque los mecanismos específicos por medio de los cuales, estas sustancias ejercen sus efectos son desconocidos, existe evidencia de que éstos elevan los niveles de factor XII, del factor VII y del FvW. Puede ser que también eleven los niveles de los inhibidores fisiológicos de la coagulación, como la antitrombina. Clínicamente, el uso de los estrógenos produce acortamiento del tiempo de sangrado especialmente en pacientes con uremia. La dosis recomendada para estos pacientes es de 0.6 mg/kg diarios por 4 a 5 días, lo cual producirá un acortamiento en el tiempo de sangrado aproximadamente del 50%. Se utilizan con frecuencia en

pacientes con EvW para controlar el sangrado excesivo durante la menstruación. Existen pocos estudios que determinen la efectividad de los estrógenos en el control de la pérdida de sangre durante cirugía.^{3,15,31,33,35,46,47}

6. Profilaxis a largo plazo

Los pacientes afectados con EvW tipo 3 presentan síntomas que no solo se deben a un defecto en la hemostasia primaria, sino también un defecto en la coagulación plasmática. Las consecuencias de esto, pueden ser, como en el caso de los hemofílicos, el sangrado en las articulaciones. Por lo tanto, se sugieren las infusiones profilácticas de concentrados que contengan FvW, para prevenir tal sangrado y el subsecuente desarrollo de artropatía. En un estudio realizado con 39 pacientes que fueron sometidos a profilaxis de largo plazo, se reportó que los pacientes que tenían menos de 5 años de edad que empezaron la profilaxis para prevenir epistaxis, tuvieron pocos o no presentaron episodios hemorrágicos; y ninguno presentó signos de artropatía o hemorragia articular. Por otro lado, aquellos pacientes que se sometieron a profilaxis para prevenir hemartrosis a la edad de 15 años, reportaron una reducción sustancial en el sangrado de articulaciones, pero aún tenían signos clínicos y radiográficos de artropatía, y en algunas ocasiones necesitaron cirugía ortopédica. Por estas razones se recomienda ampliamente que la profilaxis en pacientes con EvW tipo 3, se comience desde edad temprana para evitar el desarrollo de artropatía.⁴

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

7. Tratamiento a futuro

Debido a las complicaciones que pueden surgir con cualquiera que sea el tipo de tratamiento (desmopressin o concentrados), los investigadores están en un constante desarrollo de nuevas opciones terapéuticas que sean eficaces y seguras que ayuden a disminuir riesgos. A continuación se explican brevemente las opciones de tratamiento que están siendo evaluadas para su uso en un futuro cercano.

7.1 Factor de von Willebrand recombinante

Una preparación nueva de FvW recombinante que contiene una estructura multimérica intacta y modificaciones post-translacionales adecuadas está siendo sometida a estudios para determinar si es posible utilizarla en humanos. Hasta el momento se ha demostrado que esta preparación corrige los defectos plasmáticos en perros con EvW.³

7.2 Interleucina 11

En un estudio se observó que en perros con EvW, la interleucina 11 lleva a la elevación gradual y sostenida de FVIII y de FvW, lo cual se distingue del rápido y poco duradero aumento de estos factores, después de la administración del desmopressin. Un estudio anterior demostró que la citocina interleucina 11 incrementaba los niveles plasmáticos de FVIII y de FvW en ratones y humanos. Si la citocina demuestra su efectividad y seguridad en ensayos clínicos más profundos; probablemente proveería de una nueva forma de tratamiento que complementaria al desmopressin, con la elección de éste último cuando sea necesario un efecto hemostático a corto

plazo o la utilización de la interleucina 11 cuando sea necesario un efecto hemostático sostenido.⁴⁸

7.3 Terapia genética

Aunque la terapia genética está siendo evaluada para la hemofilia A y B en estudios clínicos de fase I; esta propuesta es menos atractiva como tratamiento para la enfermedad de von Willebrand. A pesar de que la enfermedad de von Willebrand tiene una incidencia mayor que la hemofilia, generalmente no es tan severa como ésta, además están disponibles opciones terapéuticas adecuadas para su manejo. Adicionalmente, el tamaño excesivo del DNA complementario dificulta su inserción dentro de los vectores virales disponibles en la actualidad, además la sobreexpresión masiva del alelo normal es necesario en las formas dominantes más frecuentes de la enfermedad (tipo 1, tipo 2A, tipo 2B).^{3,31}

CAPÍTULO 5

IMPLICACIONES ODONTOLÓGICAS

El manejo dental de los pacientes con coagulopatías hereditarias ha causado un número considerable de problemas en la práctica dental. Existe una necesidad por simplificar el proceso e identificar que puede llevarse a cabo sin problemas en una atención compartida basada en la práctica dental general o en el servicio dental comunitario.

Los pacientes con trastornos de la coagulación representan un grupo con necesidades específicas en la planeación del cuidado dental. Por definición, muchos de ellos tienen un riesgo incrementado de presentar hemorragia significativa tras procedimientos dentales invasivos y por lo tanto requieren una cobertura preoperativa apropiada.

El odontólogo debe ser capaz de diferenciar entre las condiciones de hemorragia excesiva que puede prevenir y controlar en el consultorio dental y aquellas que necesiten de atención hospitalaria. Por lo tanto es necesario evaluar al paciente por medio de una historia clínica completa, y si ésta revela antecedentes de hemorragia que haya necesitado tratamiento, será conveniente, antes de realizar un plan de tratamiento odontológico, realizar una interconsulta con el hematólogo que mandará a realizar las pruebas de laboratorio convenientes para descartar cualquier enfermedad de la coagulación.⁴⁹

1. Manifestaciones en cavidad oral

Los pacientes con EvW pueden presentar hemorragia de la mucosa oral. Ésta puede ser leve o moderada dependiendo de la severidad de la enfermedad. Se ha observado sangrado excesivo después de extracciones dentales y cuando se realiza el sondeo periodontal ligero.^{1, 2,3,4,5,9,10,11}

2. Cuidado dental

Las enfermedades estomatológicas más frecuentes son la caries dental y la enfermedad periodontal. El manejo de estas condiciones en un paciente con EvW puede requerir el uso de desmopressin o de concentrados de factores de coagulación. Ambas enfermedades son susceptibles de prevenirse, por ello es importante que el cuidado de la salud dental este dirigido a reforzar la prevención y a fomentar de esta manera el cuidado dental. El cuidado dental preventivo lo inicia el paciente en casa, instruyendo los hábitos de higiene como la técnica de cepillado; ésta no soluciona sus problemas dentales pero si ayuda en gran medida a controlar la caries y los problemas periodontales.

Los componentes esenciales del cuidado dental preventivo son:

- Cepillado de dientes y encías dos veces al día usando una pasta dental con fluoruro.
- Control de la dieta: limitar la ingesta de azúcares y de entrecomidas y bebidas que contengan ácidos.
- Asistir a chequeos dentales regulares.
- Uso de suplementos dietéticos de fluoruro si fuera necesario y si el dentista lo recomienda.⁴⁹

Los pacientes deben entender la importancia de dichos cuidados ya que de esta manera evitan la formación de cálculo dentario y como consecuencia la hemorragia gingival. Es necesario adiestrar al paciente para que realice una técnica de cepillado adecuada, como elegir un cepillo dental correcto, el uso de pastillas reveladoras de la placa dentobacteriana, el uso de hilo dental en forma adecuada, o el uso de elementos de irrigación de agua a nivel interproximal (water pick).¹⁷

Todas estas medidas preventivas deben fundarse en las citas de chequeo dental regulares. Una historia dental adecuada y la examinación bucal así como el diagnóstico oportuno podrán ayudar a minimizar el tratamiento.^{17,49}

3. Tratamiento dental encaminado al manejo y prevención de episodios de sangrado

Una minuciosa historia médica e historia clínica dental, así como una examinación detallada son elementos indispensables en el manejo del paciente. Éstas aseguran que la provisión de los instrumentos y materiales dentales sea apropiada para la situación. Las áreas de la historia clínica que sean inciertas para el odontólogo se deben consultar con el hematólogo.^{5,49}

3.1 Consejo preventivo

El consejo preventivo debe ser reforzado en cada visita e incluye la revisión de la higiene oral, reforzamiento de la técnica de cepillado y

frecuencia, información nutricional y el uso de suplementos de fluoruro si así estuviera indicado.^{17,49}

3.2 Profilaxis

Es recomendable que el paciente acuda cada seis meses con el odontólogo para realizarse profilaxis dental, ya que el cálculo dental predispone a hemorragias gingivales y movilidad de las piezas dentales así como halitosis. Es poco probable que una odontoexesis y pulido de rutina utilizando escareadores ultrasónicos, cause hemorragia excesiva en pacientes con enfermedad leve. Si la salud gingival es pobre, puede ser necesario controlar el sangrado empleando como coadyuvante la aplicación de hemostáticos locales. Se debe considerar el uso de enjuagues bucales antibacteriales y antibióticos, y procurar realizar dicho procedimiento en una sola cita.^{17,49,50}

3.3 Anestesia local

Actualmente se puede realizar la infiltración de los diferentes tipos de anestésicos a nivel local sin el problema de provocar sangrado o formación de hematomas en los tejidos bucales. La terapia de reemplazo para evitar estos eventos, normalmente solo se necesita cuando se va a realizar la infiltración del nervio dentario inferior o del nervio lingual; las cuales requieren valores mínimos de factor de la coagulación de 20% a 30%. La necesidad de concentrados de factores de la coagulación varían dependiendo del tratamiento que se va a llevar a cabo. La anestesia intrapulpar es segura y eficaz después del acceso para extirpación pulpar.

Las inyecciones del ligamento periodontal y papilares pueden hacerse con poco riesgo cuando se aplican con lentitud y volumen mínimo. Siempre que sea posible deben utilizarse soluciones anestésicas con vasoconstrictores, como adrenalina. En pacientes con afección leve a moderada puede intentarse la infiltración vestibular, labial y del paladar duro para dientes maxilares, con inyección lenta y presión local en el sitio por tres a cuatro minutos. Si se presenta un hematoma, deben aplicarse compresas de hielo en el área.^{17,49,51}

3.4 Tratamiento restaurativo y prostodóncico

Los procedimientos restauradores y prostodóncicos no suelen provocar hemorragia importante. Se aconseja aislar con dique de hule el área de operación, prefiriendo siempre el hule delgado porque tiene menor tendencia a retorcer la grapa del dique y evita la abrasión gingival; las grapas deben colocarse con cuidado para evitar que se deslicen y laceren la papila gingival; el dique de hule sirve también para separar las mejillas, los labios y la lengua debido a que estas áreas son altamente vascularizadas y su laceración accidental con la pieza de mano de alta velocidad puede presentar un problema peligroso. Pueden utilizarse con cautela matrices, cuñas e hilo retractor de encía hemostático, a fin de proteger los tejidos blandos y mejorar la observación cuando se requiere una extensión subgingival. Los eyectores de saliva y aspiradores quirúrgicos deben de usarse con cuidado para que no se formen hematomas sublinguales y de preferencia los aspiradores con puntas redondeadas y de hule desechables. Es posible elaborar sin complicaciones dispositivos de prótesis removibles. Debe reducirse al mínimo el traumatismo por dentaduras mediante el ajuste rápido y cuidadoso después de su inserción.^{17,49,50}

3.5 Tratamiento endodóntico

Con frecuencia la terapéutica endodóntica es el tratamiento de elección en pacientes con un trastorno hemorrágico grave, en especial cuando existe un aloanticuerpo. Este tratamiento se prefiere a la extracción de un diente, ya que esto conlleva un tratamiento complicado y el riesgo de sangrado profuso. En muchas ocasiones los pacientes con EvW acuden al consultorio dental por primera vez con caries profundas con exposición de la pulpa en la primera y segunda dentición por lo que es recomendable realizar inicialmente en la dentición temporal pulpotomías o pulpectomías y tratamiento de conductos en la dentición permanente preferente a la extracción dentaria. En cualquiera de los casos anteriores se debe utilizar bloqueo dental con anestésico; generalmente la pulpa dentaria se encuentra necrosada pero algunas de las veces se encuentra pulpa vital, por lo que puede haber sangrado y causar dolor. El sangrado a nivel del conducto radicular es mínimo y se puede controlar mediante la aplicación de presión o de algún agente hemostático o formocresol en una torunda. Así mismo el uso de hipoclorito de sodio para la irrigación y de hidróxido de calcio parecen minimizar el problema. Es conveniente que el odontólogo que realice este tratamiento tenga cuidado con los instrumentos para evitar perforar el ápice radicular y la sobreobturación del canal mediante control radiográfico, debiendo de obturar a 3 mm antes del ápice.^{17,49,50}

3.6 Tratamiento periodontal

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand que sufren diátesis hemorrágicas en encías son extraordinariamente propensos a ser negligentes con la higiene bucal por temor a originar una hemorragia por el

cepillado dental. Es necesario hacerles la indicación de que por el contrario, puede llevarse a cabo fisioterapia bucal sin riesgo de hemorragia importante, además de que una buena higiene dental evitará la inflamación gingival así como el acúmulo de cálculo dental, entidades que causan sangrado del tejido gingival. Los procedimientos periodontales como los detartrajes, se pueden llevar a cabo en los pacientes con EvW sin mayor riesgo de provocar sangrado importante. A la fecha se pueden realizar el raspado y pulido dental supragingival y subgingival utilizando escareadores ultrasónicos y como coadyuvantes el uso de hemostáticos locales. Se recomienda realizar dicho procedimiento en una sola sesión para evitar la posibilidad de sangrados posteriores en forma intermitente.

Si es necesario llevar a cabo tratamientos quirúrgicos en estos pacientes, deben tomarse estrictas medidas preoperatorias y posoperatorias para el control del sangrado. El tipo de tratamiento, ya sea la infusión de desmopresin o de concentrados de factores deben llevarse a cabo siguiendo las recomendaciones del hematólogo. Por lo tanto es de suma importancia la interconsulta con el hematólogo cuando se va a tratar quirúrgicamente a un paciente que presenta sangrado prolongado. Como se ha comentado anteriormente el tipo de tratamiento para la prevención o control del sangrado se basa en la severidad de la enfermedad que presente el paciente.^{5,17,50}

3.7 Tratamiento ortodóntico

No está contraindicado ningún tratamiento de ortodoncia en los pacientes con EvW, siempre y cuando sea para mejorar la estética y apariencia bucal; todos los dientes se pueden movilizar siempre y cuando sea con cuidado y con tiempo adecuado. Se deben aplicar los mismos

principios que en cualquier otro paciente normal. Los diagnósticos tempranos pueden evitar tratamientos costosos y con mayores riesgos; tanto en la ortodoncia como preventiva o interceptiva, como el procedimiento en sí, se efectúan sin riesgos de sangrados.

La decisión de extraer los primeros premolares o cualquier otro diente se determina en forma individual, debiendo el cirujano dentista realizarla con la preparación y cuidados correspondientes para cada caso.

La adaptación y colocación de las bandas se debe realizar con extremo cuidado para evitar que los tejidos sean lastimados e irritados con bordes puntiagudos. En pacientes con gran probabilidad de hemorragia por irritación tisular crónica se prefieren los dispositivos ortodónticos fijos manejados de manera adecuada a los dispositivos funcionales removibles. El uso de fuerza extrabucal y los tratamientos más cortos disminuyen adicionalmente las complicaciones hemorrágicas.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la encía inflamada por acúmulo de placa dentobacteriana puede provocar episodios de sangrado, por lo que otra de las indicaciones para los pacientes con EvW es el uso de irrigadores de agua, ya que el chorro de agua que producen, facilita el retirado de los sobrantes de alimentos de entre las bandas y los brackets. También es importante recomendar el uso de cepillos dentales específicos para este tipo de paciente portador de dicha aparatología.^{17,50}

3.8 Cirugía bucal y extracciones dentales

Los procedimientos quirúrgicos de la boca tienen la mayor posibilidad de hemorragia de todos los procedimientos dentales. En el pasado la

extracción dental en pacientes con enfermedad de von Willebrand y hemofilia requería de hospitalización y transfusión prolongada. La terapia de reemplazamiento con concentrados de factores de la coagulación mejoraron esta situación, pero con el riesgo de la transmisión de infecciones virales y la formación de inhibidores del factor. En la actualidad, los productos recombinantes (no derivados de plasma) reducen este riesgo. El tratamiento farmacológico con desmopresin, el cual induce la liberación de FvW y de FVIII en pacientes con EwW y hemofilia A leve, es una alternativa en lugar de la transfusión de concentrados de factores de la coagulación, y también es efectivo en las disfunciones plaquetarias.

Los objetivos actuales de la extracción dental en pacientes con enfermedades hemorrágicas son: prevenir el sangrado, evitar el uso de productos derivados de la sangre cuando sea posible, acortar la estancia del paciente en el hospital, y reducir el costo total del tratamiento.

Las necesidades de restitución del factor para hemostasia quirúrgica y la selección de un concentrado plasmático o terapéutica farmacológica pueden determinarse mediante consulta con el hematólogo del paciente. El grado de actividad del factor necesario para hemostasia varía en relación con factores locales. Se requieren valores hemostáticos de factor más altos en cavidades de heridas grandes originadas por la extracción de múltiples dientes o multirradiculares, o cuando existe inflamación gingival, hemorragia, movilidad dental o lesiones apicales.

Anestesia. La anestesia general con intubación endotraqueal o una máscara laríngea, pueden inducir un hematoma laríngeo, y la infiltración troncular de un nervio podría causar un hematoma laríngeo. Estas formas de hematoma son muy difíciles de controlar y pueden provocar la obstrucción de la vía aérea superior. Cuando el procedimiento quirúrgico necesita la aplicación de

de este tipo de anestesia, los niveles plasmáticos de FVIII deben elevarse a 50 UI/dL para prevenir la aparición de hematomas. La anestesia local no está contraindicada, y el único riesgo de sangrado es en el sitio de la extracción, lo que se puede controlar normalmente por medio de hemostáticos locales. Por lo tanto la terapia de reemplazamiento no es absolutamente necesaria. En pacientes con EvW tipo 3, que se caracteriza por ser la forma más grave de la enfermedad, así como en algunos casos tipo 2, puede ser necesaria la terapia preventiva con concentrados plasmáticos aún en anestesia local.^{5,51}

Terapia de reemplazamiento. La infusión de concentrados de factores de la coagulación tiene por objeto elevar los niveles plasmáticos de factor a 50 UI/dL y mantenerlos así durante la cirugía y la fase posoperatoria para lograr un proceso hemostático adecuado. En los pacientes con EvW que no responden al desmopressin se recomienda la infusión intravenosa de concentrados, doce horas y una hora antes de la intervención quirúrgica. Si la hemorragia no se logra controlar con estas dosis preventivas, entonces será necesario aplicar una dosis continua, o a las 12 horas después de la cirugía.

Tratamiento con desmopressin. El desmopressin induce la liberación de FVIII y de FvW desde sus sitios de almacenamiento. En los pacientes con EvW tipo 1, los niveles plasmáticos del FVIII y de FvW se elevan después de la infusión de desmopressin. Sin embargo, algunos pacientes con EvW tipo 2 pueden responder al desmopressin después de una dosis de prueba, por esta razón siempre que esté indicado se puede realizar una dosis de prueba con desmopressin para analizar el grado de respuesta individual de cada paciente y seleccionar a aquellos que reaccionen exitosamente. Debido a que el desmopressin también acorta el tiempo de sangrado en las disfunciones plaquetarias, esta indicado en los defectos de origen plaquetario. Se recomienda la infusión de una dosis de 0.3 µg/kg de cuerpo

diluido en 50 ml de solución salina en un periodo de 30 minutos, realizándose las extracciones en los siguientes 30 a 60 minutos después de la infusión. La dosis se puede repetir a intervalos de 24 horas. Cuando este fármaco es utilizado en pacientes que han mostrado con anterioridad una buena respuesta, no se presentan mayores complicaciones. Se han reportado pacientes que han presentado sangrado importante en el periodo posoperatorio que fueron tratados con desmopressin, pero parece que estas fallas se relacionan más con la cantidad de dientes extraídos (más de 5) que con la respuesta del paciente al desmopressin.

Agentes y técnicas hemostáticas locales.

Se recomienda la utilización de agentes y técnicas hemostáticas locales como coadyuvantes en el tratamiento. Éstos incluyen la presión, apósito quirúrgico, vasoconstrictores, suturas, férulas quirúrgicas, trombina tópica, adhesivo de fibrina y el uso de materiales hemostáticos absorbibles. Aunque no tiene efecto directo en la hemostasia, el cierre primario de la herida contribuye, disminuye el tamaño del coágulo sanguíneo y lo protege del traumatismo de la masticación y una hemorragia subsecuente. Se recomienda el uso de sutura no reabsorbible para prevenir la respuesta inflamatoria, la cual tiene acción antifibrinolítica. La colágena microfibrilar, ayuda a la hemostasia cuando se coloca contra la superficie ósea con hemorragia del alveolo de extracción bien aseado. La trombina tópica que convierte directamente el fibrinógeno de la sangre en fibrina, es un coadyuvante eficaz cuando se lleva al sitio de extracción en un medio no ácido en celulosa oxidada. El gel foam es una esponja de gelatina absorbible con propiedades hemostáticas intrínsecas. Pueden ser útiles las férulas quirúrgicas de acrílico si se elaboran de manera cuidadosa para evitar irritación traumática en el sitio quirúrgico. La dieta líquida durante las 24 a 48 horas iniciales, seguida de alimentos blandos durante una o dos semanas,

protegen adicionalmente el coágulo al reducir el grado de masticación y las alteraciones resultantes del tejido blando.^{17,49,50,51,52}

Agentes antifibrinolíticos. En la cavidad bucal, la pulpa dental y el alvéolo tienen un alto contenido de plaminógeno, lo cual puede contribuir al sangrado después de exodoncias. El uso profiláctico de antifibrinolíticos reduce o evita el sangrado post-exodoncia en pacientes con defectos de plaquetas o en la coagulación.¹⁷

Se pueden utilizar ácido aminocaprónico épsilon y el ácido tranexámico, los cuales inhiben la fibrinólisis por bloqueo de la conversión del plasminógeno en plasmina y originan la estabilización del coágulo. Se administra ácido tranexámico por vía oral en una dosis de 20 µg/kg de peso cada 8 horas por 10 días, o ácido aminocaprónico de 50 µg/kg en enjuague bucal al 25% cada 6 horas durante 7 a 10 días. Se encontró que los enjuagues bucales de ácido tranexámico son 10 veces más potentes que los de ácido aminocaprónico para prevenir la hemorragia posextracción en pacientes con EvW, con menos efectos secundarios.⁵⁰

CONCLUSIONES

La enfermedad de von Willebrand es el trastorno de la coagulación más frecuente, con una incidencia del 1% en la población mundial. El tipo de transmisión genética es autosómica dominante, aunque se pueden observar casos en los que la herencia sigue un patrón autosómico recesivo. La manifestación clínica más común es el sangrado mucocutáneo prolongado, ya sea espontáneo o post-traumático, aunque puede cursar asintomática, ya que se caracteriza por ser una enfermedad heterogénea con un fenotipo variable. Es causada por defectos cualitativos o cuantitativos del factor de von Willebrand; el cual es la glucoproteína plasmática más grande que existe. Esta proteína tiene dos funciones biológicas importantes para la coagulación sanguínea. Interviene en la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular, sirviendo como puente de unión entre estos dos elementos por medio de dominios específicos. La segunda función es la de ser el portador plasmático del factor VIII de la coagulación, protegiéndolo de la degradación y transportándolo a los sitios de daño vascular; por lo tanto estas dos moléculas circulan en la sangre como un complejo.

La clasificación actualmente vigente, divide a la enfermedad en tipo 1, tipo 2, la cual se subdivide en tipo 2A, 2B, 2M y 2N; y el tipo 3. El tipo 1 se refiere a una deficiencia cuantitativa parcial del FvW y suele ser la forma más leve. Los subtipos 2 son causados por deficiencias funcionales o defectos de la síntesis del FvW. La enfermedad de tipo 3 es la forma más grave, caracterizándose por herencia recesiva. Los pacientes que padecen este tipo pueden sufrir sangrado en articulaciones con el subsecuente desarrollo de artropatía.

En México, los casos registrados de EvW son muy pocos, y quizá sea por ello que esta enfermedad no se tome en cuenta en el diagnóstico de

presunción, cuando se encuentra una alteración hemorrágica en la historia clínica. Sin embargo la incidencia verdadera se desconoce, así que no debe descartarse completamente cuando nos encontremos ante un caso de sangrado prolongado.

En muchas ocasiones la EvW se diagnostica después de traumatismos o procedimientos quirúrgicos, lo cual conlleva un riesgo latente para el odontólogo. El sangrado prolongado después de trauma oral menor o subsecuente a una extracción dental es bastante común, y ésta última representa la manifestación hemorrágica posoperativa más frecuente. Por esto es importante realizar una historia clínica completa que incluya antecedentes familiares de sangrado, que puede ser de gran ayuda para realizar un diagnóstico oportuno. Esto es significativamente importante en la práctica dental, ya que los procedimientos que se llevan a cabo diariamente en el consultorio pueden ser lo suficientemente traumáticos como para causar sangrado de mucosas. Cuando la historia clínica aporte antecedentes de alteraciones de la coagulación, antes de planear cualquier tratamiento, se deben realizar pruebas de escrutinio como son, el tiempo de sangrado, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de protrombina. Si las pruebas están disminuidas será necesario realizar una interconsulta con el hematólogo, quién mandará realizar los estudios confirmatorios.

El tratamiento del paciente con EvW depende del grado de la severidad del fenotipo. En pacientes con EvW tipo 1 el tratamiento de elección es el desmopressin, que es un análogo sintético de la vasopresina que induce la liberación de FvW desde sus sitios de almacenaje. Sin embargo este medicamento no parece ser efectivo en pacientes con tipo 2 y 3, salvo en casos excepcionales. De cualquier forma se recomienda realizar una dosis de prueba para verificar su eficacia. El tratamiento de elección en los pacientes que no responden al desmopressin, es la administración

intravenosa de concentrados de factor de la coagulación. El más recomendado es el Humate P, ya que contiene mayor cantidad de FvW que de FVIII. La atención de estos pacientes es una tarea en equipo con el hematólogo; es el quién recetará el tipo de tratamiento más apropiado.

El uso de agentes y técnicas hemostáticas en el consultorio dental suele ser de gran ayuda para controlar la hemorragia posextracción; sin embargo éstos son solo coadyuvantes de la terapia con desmopressin o concentrados plasmáticos, por lo que antes de realizar un procedimiento quirúrgico en pacientes con trastornos de la coagulación, no debe olvidarse llevar a cabo la interconsulta con el hematólogo para minimizar riesgos. Generalmente se pueden atender en el consultorio, con seguridad a los pacientes con EvW tipo 1 y 2, pero los procedimientos quirúrgicos en pacientes con el tipo 3 se deben realizar en un centro hospitalario exclusivamente.

La actividad fibrinolítica local en la mucosa bucal y en las encías también compromete la hemostasia durante las extracciones dentales. Estos hallazgos son la base para el uso terapéutico de aminoácidos antifibrinolíticos en la EvW, así como en otras enfermedades hereditarias de la coagulación.

Finalmente, es de suma importancia que el odontólogo cuente con los agentes hemostáticos en el consultorio dental, tales como el gel foam, antifibrinolíticos en enjuague, fibrina adhesiva, sutura, solo por mencionar algunos. Estos agentes tópicos, no solo son indispensables para tratar a los pacientes con EvW, sino para manejar cualquier proceso de sangrado en cualquier tipo de paciente.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Scriver C, Beaudet, Sly, Valle. *The Metabolic and Molecular Bases of inherited disease*. 17a. ed. USA: McGraw Hill, 1995. Volume III. Pp. 3269-3280.
2. Castaman G, Federici A, Rodeghiero F, Manucci P. *Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment*. *Haematologica* 2003; 88(01): 94-108.
3. Mannucci PM. *Treatment of von Willebrand's Disease*. *N Engl J Med* 2004; 351: 683-944.
4. News from the XIX ISTH Congress. *Bleeding disorders: Von Willebrand Factor*. *Thromb Haemost* 2003; 90(3): VII-X.
5. Izumi Y, Taniguchi T, Maruyama Y, Sueda T. *Effective Periodontal Treatment in a Patient UIT Type IIA von Willebrand's Disease: Report of a case*. *J Periodontol* 1999; 70: 548-553.
6. Ruiz A. G. J. *Fundamentos de Hematología*. 2ª. ed. México: Editorial Médica Panamericana, 1998. Pp. 323-329
7. Sadler J E. *New concepts in von Willebrand disease*. *Annu. Rev. Med.* 2005; 56: 173-91
8. Braunwald E, Isselbacher K. *Principios de Medicina Interna de Harrison*. 13ª.edición. Madrid: Interamericana, 1994.

9. Jenkins V, Pasi J, Perkins S. *Molecular Modeling of Ligand and Mutation Sites of the Type A Domains of Human von Willebrand Factor and Their Relevance to von Willebrand's Disease*. Blood, Vol 91, No 6, 1998: 2032-2044
10. Rose L. *Medicina interna en Odontología*. 2ª. ed. Barcelona: Salvat editores, 1992. Tomo I. Pp. 431-443
11. Paper R. *¿Puede reconocer la enfermedad de von Willebrand y responder frente a ella?* Nursing 2004; 22 (2): 42-44
12. Cassonato A, Grazia M, Soldera C. *A new L1446P mutation is responsible for impaired von Willebrand factor synthesis, structure, and function*. J Lab Clin Med 2004; 144(5): 254-259
13. Guidetti G, Bartolini B, Bernardi B, Tira M, Berndt M. *Binding of von Willebrand factor to the small proteoglycan decorin*. FEBS Letters 2004; 574: 95-100
14. Rao AK. *Inherited defects in platelet signaling mechanisms*. J Thromb Haemost 2003; 1: 671-681
15. Bowman W, Rand M. *Farmacología, Bases bioquímicas y patológicas; Aplicaciones clínicas*. 2ª. ed. México: Editorial Interamericana 1984. Pp. 21.1-21.7
16. <http://www.odontología-online.com>
17. Martínez C, Quintana S, Ambriz R, Kaspes C. *Hemofilia*. México: Editorial Prado, 2001. Pp. 93-396

18. Martínez C, Quintana S. *Manual de hemostasia y Trombosis*. México: Editorial Prado, 2001. Pp. 189-404
19. http://www.cmht.org/temas_hemofilia.html
20. ACOG committee opinion. *Von Willebrand disease in gynecologic practice*. Int J Gynecol Obst 2001; 263: 336-337
21. Díaz A. *Enfermedad de von Willebrand adquirida. Aspectos generales*. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2004; 20: 20-31
22. Favaloro EJ, Lillicrap D, Lazzari A, Cattaneo M, Mazurier C. *Von Willebrand disease: laboratory aspects of diagnosis and treatment*. Haemophilia 2004; 10 (suppl 4): 164-168
23. Favaloro EJ. *Detection of von Willebrand Disorder and Identification of Qualitative von Willebrand Factor Defects*. Am J Clin Pathol 2000, 114: 608-618
24. <http://www.precisionhaemostatics.com>
25. Thompson A, Harker L. *Hemostasia y trombosis*. México: Editorial El Manual Moderno, 1985. Pp. 195-208
26. <http://www.thephlebotomytutorial.com>
27. Favaloro EJ. *Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefits and limitations*. Haemophilia 2001, 7: 170-179

28. James A, Lukes A, Brancazio L, Thames E, Ortel T. *Use of a new platelet function analyzer to detect von Willebrand disease in women with menorrhagia*. Am J Obst Gynecol 2004; 191: 449-55
29. <http://pathology.mc.duke.edu/coag/TestDes.htm>
30. Harmening D. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. 3a. ed. USA: Davis Company, 1997. Pp. 657-696
31. Mannucci MP. *How I treat patients with von Willebrand disease*. Blood 2001; 97(7): 1915-19
32. Kaufmann JE, Vischer UM. *Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP)*. J Thromb Haemost 2003; 1: 682-689
33. Porte RJ, Leebeek F. *Pharmacological Strategies to Decrease Transfusion Requirements in Patients Undergoing Surgery*. Drugs 2002; 62(15): 2193-2211
34. Nitu-Whalley I, Griffioen A, Harrington C, Lee C. *Retrospective Review of the Management of Elective Surgery With Desmopressin and Clotting Factor Concentrates in Patients With von Willebrand Disease*. Am J Hematol 2001; 66: 280-284
35. Martlew VJ. *Peri-operative management of patients with coagulation disorders*. Br J Anaesth 2000; 84: 446-55
36. Levy JH. *Prevention and management of bleeding*. Rev Mexicana de Anestesiología 2004; 27(1): 52-53

37. Gill JC, Ottum M, Schwartz B. *Evaluation of high concentration intranasal and intravenous desmopressin in pediatric patients with mild hemophilia A or mild-to-moderate type 1 von Willebrand disease.* J Pediatrics 2002; 140(5): 595-599
38. Nolan B, White B, Smith J, O'Reily C, McMahon C, Fitzpatrick B, Smith OP. *Desmopressin: therapeutic limitations in children and adults with inherited coagulation disorders.* Br J Haematol 2000; 109: 865-869
39. Federici AB, Manzurier C, Berntrop E, Lee C. *Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study.* Blood 2004; 103(6): 2032-38
40. César JM, Avello AG, Vecino A, Cerveró C, Laraña JG. *Enfermedad de Von Willebrand: características y respuestas a desmopresina. Estudio de 103 casos.* Medicina Clínica 1998; 111(16): 601-603
41. Goodman, Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 9ª. ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996. Vol. I Pp. 767-781
42. Lillicrap D, Poon C, Walker I, Xie F, Schwartz B. *Efficacy and Safety of the Factor Concentrate, Haemate-P/Humate-P: Ristocetin Cofactor Unit Dosing in Patients with von Willebrand Disease.* J Thromb Haemost 2002; 87: 224-30
43. Srivastava A. *Successful Surgical Hemostasis in Patients with von Willebrand Disease following Infusion of Koate DVI.* J Thromb Haemost 2002; 87: 541-3

44. Kristien M, Huub DM, Mies C. *In vitro studies, pharmacokinetic studies and clinical use of a high purity double virus inactivated FVIII/VWF concentrate (Immunate) in the treatment of von Willebrand disease.* J Throm Haemost 2004; 92: 67-74
45. Boyer-Neumann C, Dreyfus M, Wolf M, Veyradier A, Meyer D. *Multi-therapeutic approach to manage delivery in an alloimmunized patient with type 3 von Willebrand disease.* J Thromb Haemost 2003; 62: 190-193
46. Katzung BG. *Farmacología básica y clínica.* 6ª. ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1996. Pp. 615-630
47. Wellington K, Wagstaff AJ. *Tranexamic Acid. A review of its Use in the Management of Menorrhagia.* Drugs 2003; 63(13): 1417-1433
48. Olsen E, McCain A, Merricks E, Fischer T. *Comparative response of plasma VWF in dogs to up-regulation of VWF mRNA by interleukin-11 versus Weibel-Palade body release by desmopressin (DDAVP).* Blood 2003; 102(2): 436-441
49. Brewer AK, Roebuck EM, Donachie M, Hazard A, Gordon K, Fung D, Clarkson J. *The dental management of adult patients with haemophilia and other congenital bleeding disorders.* Haemophilia 2003; 9: 673-677
50. Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS. *Medicina bucal de Burket.* 9ª. ed. México: McGraw-Hill Interamericana editores, 1996. Pp. 556-563

51. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaert M, Mercier J. *Management of dental extractions in patients with bleeding disorders.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 93: 247-50
52. Schardt-Sacco D, Hill C. *Update on coagulopathies.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 90: 559-63
53. <http://www.cx.unibe.ch/dkf2/Thromboselabor/pictures>
54. http://www.allaboutbleeding.com/vwd_and_you.asp
55. <http://www.biogenesislaboratories.com>
56. <http://www.pharmacynetwork.com>
57. <http://www.grifols.com>
58. <http://www.bayer.com>
59. <http://www.versapharm.com>