

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE



**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND SOMETIDOS A PROCEDIMIENTOS
QUIRÚRGICOS EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

Dr. Daniel Armando Santamaria Briones
Residente de segundo año del curso de especialización en Hematología Pediátrica
UMAE Hospital de pediatría CMNO

Director de tesis:

Dra. Janet Margarita Soto Padilla
Hematólogo Pediatra adscrito al servicio de Hematología Pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría CMNO

Asesor Metodológico:

Doctor en Ciencias Juan Carlos Barrera de León
Pediatra Neonatólogo. Doctor en Ciencias Médicas
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Pediatría CMNO

Guadalajara, Jalisco; Marzo del 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE



**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND SOMETIDOS A PROCEDIMIENTOS
QUIRÚRGICOS EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

Dr. Daniel Armando Santamaria Briones
Residente de segundo año del curso de especialización en Hematología Pediátrica
UMAE Hospital de pediatría CMNO

Director de tesis:

Dra. Janet Margarita Soto Padilla
Hematólogo Pediatra adscrito al servicio de Hematología Pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría CMNO

Asesor Metodológico:

Doctor en Ciencias Juan Carlós Barrera de León
Pediatra Neonatólogo. Doctor en Ciencias Médicas
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Pediatría CMNO

Guadalajara, Jalisco; Marzo del 2021

IDENTIFICACION DE AUTORES:

TESISTA:

Dr. Daniel Armando Santamaria Briones.
Médico Residente de segundo año especialidad hematología pediátrica.
Hospital de Pediatría. Unidad Médica de Alta Especialidad.
Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.
Guadalajara Jalisco, México.
Dirección: Belisario Domínguez #735, Colonia Independencia.
Correo electrónico: dan_santamaria@hotmail.com Tel: 6142448053

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Janet Margarita Soto Padilla
Hematóloga Pediatra adscrita al servicio de Hematología.
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría.
Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.
Guadalajara, Jalisco, México.
Dirección: Belisario Domínguez #735, Colonia Independencia.
Correo electrónico: sirenajanet@hotmail.com. Teléfono 3668-3000.

ASESOR METODOLÓGICO:

Dra. Rosa Ortega Cortes.
Pediatra. Jefe de División de Educación en Salud.
Unidad Médica de Alta Especialidad.
Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.
Guadalajara, Jalisco, México.
Dirección: Belisario Domínguez #735, Colonia Independencia.
Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com.
Teléfono y fax: 3331378280. Ext 32696

AGRADECIMIENTO

A Dios porque solo él sabe cómo fue camino que recorrí para tener el lugar tan privilegiado en el que estoy hoy en día.

A mis padres y hermanos de los que siempre tuve el apoyo incondicional, en los momentos más difíciles y que nunca dejaron de creer en mí. A mi madre una especial mención por cada sacrificio que hizo, pues ahora ha valido completamente la pena... estaré en deuda para siempre.

A mis maestros que además de compartirme sus conocimientos me ayudaron a ser un mejor médico, un mejor ser humano, gracias por ser mi segunda familia.

A los padres de mis pacientes que por años me han cambiado la forma de ver la vida ante la adversidad, gracias por permitirme palpar lo más valioso que tienen: la vida de sus hijos.

Y por último a mis pacientes, que finalmente son los que me han hecho llegar tan lejos, cumpliendo uno de mis sueños más deseados.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	6
Resumen	7
Marco teorico	9
Antecedentes	9
Planteamiento del Problema	21
Pregunta de investigacion	21
Justificacion.....	22
Hipotesis	24
Objetivos	24
Material y métodos	25
Diseño y universo de trabajo	25
Criterios de inclusion y exclusion	26
Descripcion operativa de variables	27
Operacionalización de Variables	28
Desarrollo del proyecto	31
Consideraciones éticas	31
Análisis estadístico	32
Recursos e infraestructura	33
Experiencia del grupo	34
Resultados	35
Discusión	39
Conclusiones	44
Bibliografía.....	45
Anexos.....	49

ABREVIATURAS

FvW – Factor de von Willebrand.

EvW – Enfermedad de von Willebrand.

MAPM - Multímeros de alto peso molecular.

RIPA - Aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina

TP – Tiempo de protrombina

TTPa – Tiempo parcial de tromboplastina

TS – Tiempo de sangrado

FvW: Ag – Determinación de FvW antigénico

FvW: RCo – Cofactor de ristocetina de FvW

DDAVP – Desmopresina

FVIII – Factor VIII de la coagulación.

RESUMEN.

Título: Caracterización clínica de pacientes pediátricos con enfermedad de von Willebrand sometidos a procedimientos quirúrgicos en una unidad de tercer nivel.

Autores: Santamaria-Briones Daniel Armando, Soto-Padilla Janet Margarita, Ortega-Cortes Rosa. Hospital de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara; Jalisco, México.

Antecedentes: La enfermedad de von Willebrand es la enfermedad hemorrágica hereditaria más común en humanos. Más del 1% de la población, predominantemente pediátrica tiene síntomas manifiestos y datos de laboratorio de EvW. El diagnóstico de EvW requiere atención a tres componentes de la clínica y de laboratorio: una historia personal de sangrado mucocutáneo excesivo, una historia familiar de sangrado y una evaluación de laboratorio que sea consistente con un defecto cualitativo o cuantitativo en el FvW. El tratamiento en enfermedad de von Willebrand tiene dos indicaciones: la hemorragia ya sea espontánea o traumática y prevenir sangrado en procedimientos invasivos. Las estrategias para el manejo peri-operatorio de los pacientes con EvW dependen del tipo de EVW, los niveles iniciales de VWF y FVIII, conocimiento de la respuesta del paciente a DDAVP y finalmente al sitio y tamaño del procedimiento planificado.

Objetivo General. Describir las características clínicas, tratamiento y complicaciones de pacientes pediátricos con enfermedad de von Willebrand sometidos a procedimientos quirúrgicos en una unidad de tercer nivel.

Desarrollo de estudio: Estudio descriptivo-retrospectivo. Se realizó la recolección de datos generales de los pacientes, los datos específicos de la enfermedad como el subtipo de la enfermedad así como las características bioquímicas, se analizó el fenotipo hemorrágico del paciente y que tipo de manejo tuvo hasta antes del momento de la cirugía. Posteriormente se realizó una descripción de la evolución clínica, del manejo farmacológico ofrecido posterior al evento invasivo. El análisis de datos fue descriptivo con frecuencias y porcentajes o media y desviación estándar.

Resultados: El estudio incluyó a 12 pacientes. La edad promedio de los pacientes fue de 11.7 años, una proporción igual de niños y niñas. La mitad de los pacientes se reportan con alteración cualitativa leve, un caso de alteración cualitativa severa (8%) y el resto como anormalidades en su función (41%). La mayoría de los pacientes tenían instaurado un manejo farmacológico base para su patología y tuvo un régimen de acondicionamiento previo a su intervención. Después de someter a estos pacientes al reto hemostático correspondiente, el 75% de ellos requirieron manejo posterior. El 92% de los pacientes se mantuvo estable durante su estancia sin presentar complicación debido a la intervención o asociado al tratamiento. Los días de estancia hospitalaria promedio fueron de 4 días.

Conclusiones: En cirugías mayores o pacientes con tendencia hemorrágica severa, nuestra unidad reporta la utilización de un esquema de profilaxis prequirúrgica con uso de concentrados de factor de von Willebrand o Desmopresina acorde a las recomendaciones internacionales, reportando en este trabajo ausencia de complicaciones severas en el periodo postquirúrgico.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

La enfermedad de von Willebrand es la enfermedad hemorrágica hereditaria más común en humanos. Su prevalencia en la población varía dependiendo el abordaje realizado para realizar el diagnóstico. Se ha encontrado en grandes estudios epidemiológicos que más del 1% de la población, predominantemente pediátrica tiene síntomas manifiestos y datos de laboratorio de EvW. La prevalencia de presuntos casos más severos referidos a centros de tercer nivel es aproximadamente 10 a 30 por millón.¹ En México existen pocos trabajos relacionados con la enfermedad, debido a su complejidad, a la dificultad diagnóstica y a la poca conciencia de su existencia, es por ello que su prevalencia aún no se ha determinado.²

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno que se caracteriza por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable, que afecta primordialmente la hemostasia primaria en la interacción plaquetaria, factor de von Willebrand (von Willebrand factor, VWF) y endotelio.³

El factor de von Willebrand es una glucoproteína multimérica de gran tamaño que promueve la adhesión plaquetaria una vez se encuentra expuesto el subendotelio, contribuye a la agregación y acompaña al factor VIII de la coagulación en el plasma protegiéndolo de la degradación proteolítica. Por lo tanto, los defectos cualitativos y cuantitativos pueden causar hemorragia alterando la adhesión plaquetaria o reduciendo la concentración de factor VIII.⁴

El FvW se sintetiza en el endotelio vascular (almacenado en los cuerpos de Weibel-Palade y se liberan en respuesta al estrés o a la vasopresina) o en los megacariocitos de la médula ósea (almacenados en los gránulos alfa y liberados en respuesta a señales de activación plaquetaria). Después de que los multímeros se

secretan en la sangre, estos están sujetos a la proteólisis, tanto por las fuerzas de cizallamiento como por la metaloproteasa ADAMTS13. ⁵

Los niveles de FvW en plasma en individuos normales varía desde 40 a 240 UI/dL. Existen varios factores genéticos y ambientales que influyen en su concentración, por lo que es probable que la presencia de la enfermedad y su severidad se determinen por la combinación de estos factores, lo cuales a su vez pueden enmascarar el diagnóstico en algunos casos. ⁶

Patogenia

Enfermedad de Von Willebrand Tipo 1: Comprende el 65-75% de los casos en la mayoría de los estudios. El fenotipo en el Tipo 1 es extremadamente heterogéneo con niveles que varían desde 5 a 40%. Los mecanismos patogénicos involucran mutaciones de manera frecuente los efectos dominantes con una penetrancia específica. Estas mutaciones se encuentran presentes en aproximadamente 65% de los casos y de estos el 70% son sustituciones sin sentido. Además, entre más severa sea la deficiencia de FvW mayor la posibilidad de encontrar una mutación clara. 35% de los casos no tienen mutación identificable.⁷

Enfermedad de Von Willebrand Tipo 2A: Esta variedad con pérdida de la función dependiente de plaquetas comprende del 20 al 25% de los casos. Los hallazgos hemostáticos claves son una relación baja de FvW: Ag y FvW: RCo con un índice RCo: Ag menor a 0.6 en asociación con un perfil de multímeros FvW que muestra la pérdida multímeros de alto y en ocasiones de intermedio peso molecular (MAPM). Este patrón puede ser similar a lo observado en el tipo 2B pero la diferencia más crucial es la que la prueba de aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina RIPA, la cual muestra una falta de respuesta en la enfermedad tipo 2A y una hiperreactividad en la EVW tipo 2B. La falta en los MAPM se debe a una amplia gama de anomalías durante y posterior a la síntesis de estos, lo que genera una proteólisis de la proteína.⁸

Enfermedad de Von Willebrand Tipo 2B: Esta variante con ganancia de la función es el resultado de mutaciones sin sentido del dominio de unión A1 del FvW con la

GPIIb α . El fenotipo se transmite como un rasgo dominante altamente penetrante y la evidencia en modelos clínico y de ratón indica que la gravedad del sangrado y la trombocitopenia acompañante están relacionadas predominantemente a la mutación específica de tipo 2B heredada. Esta enfermedad tiene una genocopia en la enfermedad de VW tipo plaquetaria en la que la mutación en el gen de la GPIIb α resulta en una unión aumentada al FvW. Estas dos condiciones se pueden diferenciar ya sea por estudios con mezclas de plasma/plaquetas o más específicamente por análisis genético.⁹

Enfermedad de Von Willebrand Tipo 2M: Se caracteriza por mutaciones con pérdida de la función que afectan ya sea GPIIb α o su unión a colágeno. Los pacientes con mutación en el sitio de unión de GPIIb α muestran disminución en los índices FvW: RCo/FvW: Ag menores a 0.6 en asociación con un patrón de multímeros normales, mientras que las variantes en el sitio de unión a colágeno pueden mostrar anormalidades únicamente en ensayos específicos para uniones de colágeno. Las sustituciones del sitio de unión de la GPIIb α se localizan en el dominio A1 mientras que las variedades de unión a colágeno también se han identificado en dominio A3. Mientras que el fenotipo clásico tipo 2M se ha asociado con pobre unión a GPIIb α y una conocida falta de respuesta a la Desmopresina, el comportamiento de los mutantes en la unión a colágeno permanece menos claro.¹⁰

Enfermedad de Von Willebrand Tipo 2N: Esta variante se presenta como una forma autosómica de deficiencia severa de factor VIII. En contraste con las otras dos variantes de EVW el tipo 2N se transmite de manera autosómica recesiva con una variedad de homocigotos y genotipos heterocigotos compuestos que resultan en niveles de FVIII entre 5 y 40%. En cualquier caso, los niveles de FVIII se encuentran desproporcionadamente bajos comparados con los de FvW. Todas las mutaciones responsables de este fenotipo se localizan ya sea en la N-terminal del ensamble D'D3 de la unión a FVIII (más del 95% de los casos) o en el sitio de anclaje furina del pro péptido de FvW.¹¹

Enfermedad de Von Willebrand Tipo 3: Variante cuantitativa de herencia autosómica recesiva en donde los niveles de VWF: Ag y de FvW: RCo siempre son < 0.05 U/ml, y con frecuencia indetectables. El nivel plasmático de FVIII: C se reduce

a entre 0.01 y 0.10 U/ml. Por lo general no hay multímeros plasmáticos. Estos pacientes manifiestan hemorragias mucocutáneas recurrentes graves, así como hemorragias frecuentes musculo esqueléticas, y en tejidos blandos. Con el transcurso del tiempo, si el tratamiento no es adecuado, se presenta daño musculo esquelético crónico.¹²

Existen algunos fenotipos hemorrágicos con diferente espectro a pesar de tratarse de la misma enfermedad o algunos casos en los que no se encuentra alteración que explique la patogenia, por lo que se han investigado algunos otros factores propios del paciente que alteran la expresión. El modificador genético mejor documentado y que más influye en los niveles de FVW es el Sistema ABO del grupo sanguíneo. Se sabe desde hace décadas que los sujetos con sangre O positivo tienen niveles de FVW 25% más bajos que sujetos con otros grupos sanguíneos. Este efecto también se ha visto como el principal responsable en casos leves de FVW tipo 1 en donde la herencia del grupo O juega un papel importante en la patogenia. El mecanismo subyacente de la influencia del glicano ABO se explica con el hecho de que 13% de la estructura la terminación N en FVW poseen antígenos ABO. Esta modificación postrasduccional a su vez influye en el aclaramiento del FVW siendo los de grupo O los que se aclaran de manera más rápida en comparación con los del grupo no O.¹³

Es importante además describir algunos factores adquiridos que influyen sobre el FVW. El factor de von Willebrand es una de las diversas proteínas hemostáticas (FVIII, fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo I, entre otros), que responder como reactantes de fase aguda. Se incrementa aproximadamente tres veces sus niveles en plasma en sujetos que sufren de infecciones virales y bacterianas con niveles que persisten elevados por 1 a 2 semanas durante los periodos de infección. Elevaciones a largo plazo del FvW puede acompañar también a desordenes en donde existe un daño crónico endotelial como ocurre en la diabetes. En contraste elevaciones transitorias del FvW (entre 2 a 4 veces más) puede verse en periodos de actividad física y posterior a infusiones de epinefrina,

un fenómeno que refleja una respuesta secretora/liberadora mediada por los receptores beta-adrenérgicos. Elevaciones crónicas se pueden observar en pacientes con hipertiroidismo, en donde de igual manera se ha implicado como mecanismo a un receptor beta-adrenérgico. En contraste el hipotiroidismo se asocia con una reducción del FvW (del 15 al 45%) que revierte hacia la normalidad con la terapia de remplazo con hormona tiroidea. El FvW presenta incrementos en respuesta a elevación en los niveles de estrógenos como se observa en terapia de remplazo hormonal y durante el embarazo, situación en la que usualmente existe un aumento de 300 a 400% al término. Detalles del mecanismo molecular de estos cambios significativos en la síntesis de FvW permaneces poco explicados. ¹⁴

Otro factor significativo que influye en los niveles plasmáticos del FvW es la edad. A través de la vida se incrementa gradualmente de 1-2% por año. Este incremento se ha documentado en grandes poblaciones de sujetos y también observado en algunos pacientes con EvW tipo 1 en quienes un aumento dependiente de la edad resulta en una eventual resolución de su estado de deficiencia cuantitativa que los caracteriza. Nuevamente los mecanismos subyacentes a estos cambios relacionados con la edad permanecen desconocidos. ¹⁵

Diagnóstico

El diagnóstico de EvW requiere atención a tres componentes de la clínica y de laboratorio: una historia personal de sangrado mucocutáneo excesivo, una historia familiar de sangrado y una evaluación de laboratorio que sea consistente con un defecto cualitativo o cuantitativo en el FW. El abordaje clínico de FvW se basa fuertemente en tener un antecedente de sangrado excesivo. Así el desarrollo de un cuestionario formal para evaluar el sangrado ha probado que es eficiente identificando pacientes con sangrados excesivos, especialmente en ambientes de atención primaria. La historia personal en pacientes con enfermedad de von Willebrand muchas veces es poco clara; debe sospecharse en personas con hemorragias mucocutáneas excesivas, tales como: hematomas sin traumas

reconocidos, o con mínimos traumatismos; también la hemartrosis es siempre anormal e indica la existencia de una coagulopatía grave. Lo mismo puede decirse de los hematomas musculares espontáneos. Ambos constituyen el síntoma primordial de la hemofilia, y su aparición es muy rara en otras diátesis hemorrágicas, salvo en la enfermedad de von Willebrand severa, sobre todo la de tipo 3. Asimismo, hemorragias prolongadas de nariz recurrentes y hemorragias en cavidad bucal, incluyendo sangrado de las encías después de cepillarse los dientes o usar hilo dental o sangrado prolongado después de la limpieza dental o extracciones. Puede incluso presentarse hematuria, sangrado excesivo o prolongado después de una cirugía o trauma. Dado que la única manifestación de un sangrado excesivo en una mujer con EVW puede ser la menorragia, es especialmente importante realizar una evaluación detallada de su historia menstrual, además de sangrados excesivos o prolongados después del parto. Es necesario tener claro que mientras que una historia familiar positiva es de ayuda para aclarar el diagnóstico, una historia familiar negativa no excluye la posibilidad de una anomalía hemorrágica congénita. Incluso, en ocasiones la historia familiar puede no proporcionar evidencias concluyentes.¹⁶

En recientes estudios se han empleado diferentes estrategias para determinar el fenotipo hemorrágico en los sujetos. Sin embargo, en los últimos 10 años se ha realizado algunos avances con este objetivo, desarrollando algunos sistemas de puntaje para evaluar el sangrado mucocutáneo, de modo que el diagnóstico se hace más objetivo y cuantificable, además de estimar la severidad del fenotipo. Mientras estas herramientas fueron ideadas inicialmente para adultos, recientes evidencias sugieren que pueden ser útiles en niños. Si bien el impacto en el diagnóstico permanece reservado, al menos provee una manera objetiva de la tendencia hemorrágica que se puede comunicar fácilmente entre profesionales de la salud.¹⁷ En los estudios realizados en niños para realizar sistemas de puntaje para clasificar el fenotipo hemorrágico, los síntomas clínicamente significativos, se definen como un evento tan grave que requiera valoración médica, intervención médico/quirúrgica o transfusión sanguínea. Es más común que se obtengan mayores puntajes en aquellos sujetos que se someten a cirugía o extracciones dentales, así como en

niñas que alcanzan la menarca; los sangrados de cavidad oral y gastrointestinales, así como hematomas y hemartrosis tienen una frecuencia de aproximadamente el 17%. A pesar de la gran heterogeneidad que se ha reportado acerca de estos sistemas de clasificación existen algunos factores que se relacionan con puntuaciones y por lo tanto tendencia hemorrágica más severa, como son aquellos pacientes con diagnóstico de EVW tipo 2 y 3, así como los pacientes de menos de 6 años, sin encontrar diferencias entre ambos sexos. ¹⁸

El abordaje de laboratorio para EVW es muy amplio para lograr un diagnóstico certero. Existe una considerable variabilidad entre las pruebas disponibles dependiendo de la experiencia de cada laboratorio, el equipo utilizado o bien si es un centro de referencia o se realizan estas pruebas de rutina. Las pruebas se pueden clasificar como aquellas de tamizaje, las confirmatorias y aquellas que se realizan por laboratorios especializados.

Pruebas de tamizaje

Aquí se encuentran las pruebas globales de coagulación, que incluyen el tiempo de protrombina (TP), el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa), el fibrinógeno, la cuenta plaquetaria y en algunas ocasiones el tiempo de sangrado (TS). La alteración de estas pruebas no son de ninguna manera indicativos de un defecto primario de la hemostasia, sino más bien para descartar otros defectos de la coagulación. Una cuenta plaquetaria baja en la mayoría de los casos indican un desorden de origen plaquetario pero puede ser un signo de una EVW tipo 2B. Las limitaciones de las pruebas de la hemostasia primaria en detectar casos leves de EVW y el distinguir sujetos normales con bajos niveles de FVW de aquellos verdaderos casos leves de EVW aún existen. ¹⁹

Pruebas confirmatorias

Actividad del factor VIII: Aunque el FVIII se relaciona de manera indirecta en la mayoría de los tipos de EVW, la disminución en sus niveles es característica de la variedad 2N.

Factor de Von Willebrand antigénico (FVW: Ag): Es la medida cuantitativa más común; usa un análisis inmunológico, más frecuentemente ELISA. Esta prueba es esencial para el diagnóstico de EVW tanto que el 80% de los pacientes tienen niveles reducidos de FVW: Ag. Durante situaciones de estrés estos niveles pueden alcanzar niveles normales en pacientes con formas leve de la enfermedad tipo 1.

Actividad del Cofactor de Ristocetina: La habilidad funcional del FVW de unirse a la GP Ib/IX en la presencia de ristocetina es medida usando el ensayo cuantitativo FVW: Cofactor de Ristocetina (FVW: RCo). Es ampliamente utilizada como una manera de evaluar la función adhesiva del FVW, por lo que permite identificar anomalías cualitativas. Desafortunadamente esta prueba está sujeta a una variabilidad considerable inter- e intra-ensayo. El valor diagnóstico de este ensayo es el mismo que el de FVW: Ag. Sin embargo, en formas leves de EVW el FVW: RCo detecta más pacientes. Un rasgo característico de los pacientes con EVW tipos 2A, 2B y 2M es el más alto nivel de antígeno comparado con el FVW: RCo.²⁰

Cuando la relación entre el FVW: RCo y el FVW: Ag es consistentemente <0.6 , existe una posibilidad considerable para el tipo 2 de la enfermedad y deberá realizarse un análisis del perfil de multímeros del FVW. Debe efectuarse la prueba de aglutinación de plaquetas inducida por ristocetina (RIPA) para definir la presencia de los tipos 2A, 2B o 2M de la enfermedad. La prueba de unión al colágeno también se ha utilizado para caracterizar a las variantes del tipo 2 de la enfermedad.

Tratamiento

Las terapias para prevenir o controlar el sangrado en pacientes con enfermedad de Von Willebrand siguen tres aspectos generales. La primera estrategia es elevar la concentración plasmática del FvW por liberación de sus sitios de almacenamiento a través de la estimulación de las células endoteliales con DDAVP (Desmopresina). El segundo abordaje es remplazar el FvW usando concentrados derivados de plasma humano. La tercera estrategia involucra uso de agentes que promueven la

hemostasia y la cicatrización de heridas pero que no cambian la concentración plasmática del FvW. Las tres opciones terapéuticas no son mutuamente excluyentes, y los pacientes pueden recibir cualquiera o todas ellas al mismo tiempo. Lo apropiado de la elección terapéutica depende del tipo y gravedad de la EvW, la severidad del desafío hemostático y la naturaleza del sangrado real o potencial.²¹

DDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopresina)

Es un derivado sintético de la hormona antidiurética o vasopresina. DDAVP estimula la liberación del FvW de los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales a través de un efecto agonista en los receptores V2 de la vasopresina. El mecanismo por el cual eleva la concentración es probablemente a través de un mecanismo mediado por AMP cíclico. Cuando se administra de manera intravenosa a personas normales, así como a pacientes con EvW o hemofilia leve, la DDAVP incrementa el FvW y el FVIII de dos hasta más de cinco veces más de los valores basales. Los niños menores de dos años tienen una respuesta significativamente menos que los niños más grandes.²² La dosis estándar es 0.3 microgramos/kilogramo administrado de manera intravenosa en 30 a 50 ml de solución salina normal en 30 minutos con un incremento pico de FvW y FVIII a los 30 a 90 minutos de pos infusión. La administración nasal de altas dosis de acetato de Desmopresina es usualmente efectiva para sangrados menores, pero la vía intravenosa se prefiere para profilaxis de sangrados quirúrgicos y el tratamiento de hemorragias graves. Infusiones únicas de DDAVP para episodios de sangrado comunes como la epistaxis, extracciones dentales y la menorragia no requieren monitorización con exámenes de laboratorio. Aquellos pacientes que se someten a cirugías mayores o eventos de sangrados mayores deben monitorizarse por medio de la actividad de ristocetina así como actividad de FVIII. Para procedimientos de este tipo, los pacientes con EvW deben de ser referidos a hospitales con disponibilidad de pruebas de laboratorio de manera diaria. La decisión de si la terapia con DDAVP es adecuada para la profilaxis previa a la cirugía o para el tratamiento de eventos hemorrágicos en personas que tienen EVW tipo 1 depende de la gravedad del desafío hemostático y el tiempo requerido

para la curación. La cirugía mayor requiere hemostasia durante 7-14 días, mientras que las cirugías menores se pueden tratar adecuadamente en 1-5 días. Si el tratamiento es necesario por más de 3 días, usual concentrado de VWF generalmente se administra para complementar la terapia con DDAVP.²³

Terapia de Reemplazo

Los crioprecipitados derivados del plasma se han usado históricamente para el tratamiento de Hemofilia A y EVW. Aunque no se requiere que el crioprecipitado tenga un nivel específico de FvW, el producto final debe tener en promedio al menos 80 unidades de FVIII por unidad. El uso de crioprecipitados ha sido abandonado de manera universal a excepción de situaciones que amenacen la vida, cuando no se encuentren disponibles concentrados de FvW, debido a que los crioprecipitados no han sido sometidos a inactivación viral.²⁴

Los concentrados de VWF se dosifican principalmente sobre la base de unidades de VWF: RCo y sobre la base de unidades de FVIII. El objetivo de la profilaxis quirúrgica es lograr un nivel terapéutico de 100 UI/dL VWF: RCo y, al menos durante los primeros 3 días de tratamiento, un nadir de 50 IU/dL VWF: RCo, con objetivos similares para FVIII. Una hemostasia quirúrgica exitosa se ha logrado también con el uso de infusión continua de FvW después de un bolo inicial, a velocidades de 1-2 U/kg/h de VWF: RCo. La terapia de reemplazo, utilizando un concentrado de FvW está indicada para episodios hemorrágicos significativos o cirugía mayor en pacientes con EVW tipos 2 y 3, así como en pacientes con EVW tipo 1 y que no responden a DDAVP o requieren una duración prolongada de la terapia, o donde DDAVP está contraindicado. La cirugía mayor requiere hemostasia durante 7-14 días, mientras que las cirugías menores se pueden realizar tratados adecuadamente en 1-5 días. Ciertos procedimientos pueden ser manejados adecuadamente usando una sola infusión de 20-40 U / kg VWF: RCo antes del procedimiento. La idoneidad de la terapia de reemplazo de VWF por lo general deben ser vigilada mediante la evaluación de laboratorio de los niveles de VWF:

RCo y FVIII, aunque el monitoreo de infusiones individuales para el tratamiento de pacientes ambulatorios puede no ser necesario.²⁵

Las plaquetas contienen 10-15% del porcentaje total del FvW de la sangre y la transfusión de concentrados plaquetarios ha sido usada de manera exitosa para tratar pacientes con EvW. Esta terapia puede considerarse de manera adyuvante especialmente en pacientes con EvW tipo 3 y en el tipo plaquetario de la enfermedad, para controlar el sangrado que no responde o responde pobremente a la terapia de reemplazo con los concentrados de FvW. ²⁶

Antifibrinolíticos. Las drogas antifibrinolíticas ácido aminocaproico y ácido tranexámico son agentes que inhiben la conversión de plasminógeno a plasmina, inhibiendo la fibrinólisis y por lo tanto ayudando para estabilizar los coágulos que se han formado. Los medicamentos pueden usarse por vía oral o intravenosa para tratar una hemorragia mucocutánea leve en pacientes que tienen VWD. En pacientes con EVW de leve a moderada, se ha utilizado ácido tranexámico administrado tópicamente en la cavidad oral cada 6 horas como profilaxis en cirugía dental, en combinación con presión aplicada, otros agentes tópicos y sutura de sitios quirúrgicos. Cuando se indican DDAVP y/o concentrados de VWF/FVIII, el uso de agentes antifibrinolíticos como adyuvantes han resultado útiles para controlar el sangrado, sobre todo en la cavidad oral, así como en el tracto gastrointestinal y genitourinario.²⁷

Agentes Tópicos. La trombina bovina tópica se puede utilizar como una ayuda para terapia tópica hemostática de sangrados menores de capilares y vénulas pequeñas. Selladores de Fibrina (Trombina humana, concentrado de fibrinógeno y aprotinina bovina) está indicado como un complemento a la hemostasia en ciertas cirugías, sobre todo dental, pero no es efectivo para el tratamiento de sangrado arterial masivo. Las esponjas tópicas de colágeno también se encuentran aprobadas para el control de heridas sangrantes.²⁷

La enfermedad de von Willebrand es un complejo trastorno de sangrado congénito que se distingue por diferentes defectos cuantitativos y/o cualitativos en el factor de von Willebrand. Su identificación sigue siendo un reto para el médico debido a la variabilidad clínica y de laboratorio. Muchos pacientes son oligosintomáticos y no hay una sola prueba de laboratorio totalmente diagnóstica, por lo tanto, debe utilizarse una combinación de la historia médica del paciente, así como varias pruebas de laboratorio para diagnosticar y definir con precisión la enfermedad.²⁸

Muchos de los tratamientos estándar para VWD tienen soporte experimental limitado. Por ejemplo, la intensidad y duración de la terapia necesaria para controlar sangrado no se han establecido para muchas clínicas situaciones y, a menudo se han extrapolado de experiencia anecdótica en hemofilia. Las indicaciones para la profilaxis de la hemorragia también no están bien definidas. Por lo anterior descrito es necesario realizar estudios para conocer el comportamiento en las distintas poblaciones, además de que es imperativo la capacitación de profesionales en el área de la hemostasia.²⁹

A pesar del hecho que la enfermedad de von Willebrand es el trastorno hemorrágico hereditario más prevalente, existen relativamente pocos datos disponibles en la literatura que describen el manejo de pacientes con EvW sometidos a cirugía, y de hecho en México no existen trabajos que evalúen la eficacia y seguridad de las terapias empleadas. Las publicaciones mundiales se han enfocado en el análisis del uso de concentrados de FVIII/FvW, de los cuales las dosis que se han encontrado ser las más efectivas son dosis de carga de 60UI/kg para cirugías mayores y 40UI/kg para cirugías menores, con dosis de mantenimiento que dependen de la severidad de la EvW y del tipo de cirugía. Michiels y colaboradores encontraron que a estas dosis el 96% de los pacientes tienen un excelente perfil hemostático el día de la cirugía.³⁰

En la mayoría de los estudios se destaca la importancia de la monitorización de los niveles de FvW: RCo, estudio que se considera como el método estándar para

determinar la actividad del FvW, esto con el objetivo de personalizar el tratamiento y poder disminuir las dosis, logrando una buena hemostasia. Franchini et al siguiendo este lineamiento encontraron una respuesta clínica excelente en el 98% de los casos, con solo una complicación hemorrágica en un paciente con múltiples extracciones dentales, por lo cual se atribuyó a la enfermedad periodontal más que a una dosis inadecuada de factor previo a la cirugía. ³¹

Es importante además considerar el potencial riesgo trombótico asociado con niveles elevados de FVIII en los pacientes que se someten a profilaxis quirúrgica. En algunos estudios como el de Gill y colaboradores se han corroborado acumulación de FVIII, especialmente en pacientes que se dosifican cada 8 horas (determinado por la vida media de FvW: RCo de algunos sujetos). Sin embargo no se reportaron eventos de trombosis en ninguno de los pacientes estudiados. Los niveles plasmáticos de factor VIII son una función no solo del FVIII exógeno sino también de la tasa de producción endógena de FVIII y de su estabilidad en presencia de FvW. Una correlación exacta entre niveles específicos de FVIII y riesgo trombótico no se ha determinado, aunque se han propuesto niveles de 270UI/dl para individuos sin otro factor de riesgo adicional. ³²

El manejo con Desmopresina se reserva para aquellos pacientes respondedores (Generalmente aquellos con EvW tipo 1 y algunos pacientes con EvW tipo 2A), con la ventaja de su bajo costo y que no conlleva la transmisión de virus relacionados a transfusión. Sin embargo, la efectividad de esta modalidad terapéutica en los estudios realizados es considerablemente menor, con requerimiento de mayor cantidad de dosis y con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Nitu-Whalley y colaboradores encontraron que la efectividad de la Desmopresina se consideró adecuada en el 91% de los pacientes, encontrando una falta de respuesta relacionado sobre todo a cirugías mayores. Por lo tanto, el rol que tiene la DDAVP es limitado en aquellos procedimientos que tiene mayor riesgo de sangrado y por lo tanto su uso dependerá de la experiencia en el centro, del tipo de cirugía y de la prueba de reto que previamente se le habrá realizado al paciente. ³³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hereditario más frecuente de las proteínas de la coagulación en los seres humanos. La enfermedad de von Willebrand es infra diagnosticada por comportarse de manera heterogénea con distintos fenotipos clínicos y de laboratorio. No todos los subtipos de esta entidad responden al mismo manejo y estos pacientes con dicho diagnóstico que se someterán a algún tipo de procedimiento quirúrgico debería de ser valorado por un médico hematólogo experto para establecer la mejor conducta. En México existen pocos trabajos relacionados con esta enfermedad, y la mayoría de los esquemas de profilaxis prequirúrgica son extrapolados de guías europeas y estadounidenses por ello es fundamental realizar trabajos que evalúen el éxito de estas terapias en pacientes de nuestro país. El hospital de pediatría de CMNO es un hospital de referencia para la realización de procedimientos de cirugía mayor y menor en pacientes con EvW, sin embargo no hay estudios que reporten las características clínicas y la evolución de estos pacientes. Esto serviría para un mejor abordaje prequirúrgico, crear guías de manejo aplicadas a nuestra entidad y predecir cuáles son las complicaciones más frecuentes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características clínicas de pacientes pediátricos con enfermedad de von Willebrand sometidos a procedimientos quirúrgicos en una unidad de tercer nivel?

JUSTIFICACIÓN

Lograr una adecuada hemostasia en pacientes con enfermedad de von Willebrand que se someten a procedimientos quirúrgicos constituye un reto para el especialista, ya que un adecuado abordaje y planeación de manejo con la terapia sustitutiva son parte fundamental para tener un buen desenlace, evita complicaciones trans y postoperatorias, disminuye días de hospitalización, y evita gastos excesivos para el paciente y/o institución. Es necesario realizar un análisis de nuestra población y el tratamiento ofrecido para valorar ajustes y tratar de realizar guías de manejo en pacientes de nuestra unidad.

Magnitud

La enfermedad de von Willebrand constituye el padecimiento hemorrágico hereditario más frecuente a nivel mundial, con una prevalencia global que va de 0.1 a 1%. Sin embargo el espectro clínico con grados variables de hemorragia depende mucho primero de un diagnóstico correcto y posteriormente en la penetrancia de las alteraciones genéticas heredadas. Es una de las patologías más frecuentemente vista en la consulta externa de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría, ya que este es un centro de referencia del Occidente del país. Los pacientes con esta enfermedad tienen mayor riesgo de complicaciones en caso de requerir manejo quirúrgico, además de que existen pocos centros con especialistas con experiencia e infraestructura capaces de actuar ante tal escenario.

Trascendencia

En México los protocolos de manejo con tratamiento sustitutivo se basan en trabajos publicados en Europa y existe una gran variabilidad en el manejo de los pacientes, la información es muy limitada acerca de los desenlaces de los pacientes, por lo que es importante realizar una descripción de la evolución de estos pacientes. El conocimiento obtenido servirá para analizar y mejorar esquemas de tratamiento,

para prevenir complicaciones en estos pacientes y disminuir gastos a la institución derivados de estas.

Factibilidad

Se cuenta en la unidad hospitalaria con profesionales especialistas para realizar el diagnóstico clínico de la enfermedad así como apoyo de estudios de gabinete para confirmarlo. Además, se cuenta con apoyo del servicio de Genética del centro de investigación biomédica de occidente quien realiza algunas pruebas de biología molecular como complemento diagnóstico. En la institución se encuentran disponibles las diferentes modalidades del tratamiento de la enfermedad de von Willebrand. Contamos con el servicio de archivo clínico para obtener los datos necesarios para completar el estudio.

Vulnerabilidad

Por ser un estudio de tipo retrospectivo, observacional está sujeto a la disponibilidad de la información disponible en el expediente clínico, lo que implica que pueda existir omisión de datos fundamentales para la inclusión de sujetos. Dado el tipo de diseño no es posible realizar comparación de grupos. Los hallazgos serán basados en la población intrahospitalaria, no pudiendo ser extrapolados a los de la población en general de nuestro país.

HIPOTESIS

No requiere de hipótesis por tratarse de un estudio descriptivo.

OBJETIVOS

General

Describir las características clínicas, tratamiento y complicaciones de pacientes pediátricos con enfermedad de von Willebrand sometidos a procedimientos quirúrgicos en una unidad de tercer nivel.

Específicos.

1. Describir tipo de enfermedad de von Willebrand, parámetros de laboratorio así como fenotipo hemorrágico de los pacientes sometidos a cirugía.
2. Determinar cuál es el manejo específico de los pacientes con enfermedad de von Willebrand antes y después de someterse a un procedimiento quirúrgico.
3. Determinar la posología de las diferentes opciones terapéuticas y describir por cuanto tiempo fue necesario su administración.
4. Reportar días de hospitalización y complicaciones presentadas durante su evolución, relacionadas directamente con el procedimiento quirúrgico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo, transversal.

Lugar de estudio: Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco, México.

Población de estudio: Pacientes pediátricos de 0 a 15 años 11 meses con diagnóstico enfermedad de von Willebrand.

Temporalidad: Una vez obtenida la aprobación por parte del Comité de Ética y Comité de Investigación del hospital, se revisaron expedientes clínicos y estudios de laboratorio de la totalidad de los pacientes pediátricos con diagnóstico clínico y molecular de enfermedad de von Willebrand que se sometieron a procedimientos quirúrgicos desde enero 2005 hasta enero 2018 en el hospital de pediatría CMNO.

Tamaño de la muestra: No se realizó cálculo de la muestra ya que se incluyeron a todos los pacientes pediátricos de 0 a 15 años 11 meses con diagnóstico de EvW que se sometieron a procedimiento quirúrgico desde enero 2005 hasta enero 2018 en el hospital de pediatría CMNO.

Tipo de muestreo: No probabilístico, por conveniencia de casos consecutivos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Haberse sometido a procedimiento quirúrgico en esta unidad incluyendo cirugía mayor o menor.
- Haber requerido hospitalización para la preparación prequirúrgica y la vigilancia y tratamiento posterior.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad de von Willebrand que no cuenten con expediente clínico completo.
- Pacientes en los que el procedimiento quirúrgico se haya realizado fuera de la institución.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE DEPENDIENTE

Diagnóstico de enfermedad de von Willebrand en pacientes pediátricos sometidos a procedimientos quirúrgicos.

VARIABLE INDEPENDIENTE

Sexo

Edad

TTPa

Grupo Sanguíneo

Recuento Plaquetario

Tiempos de Sangrado

Factor VIII

Cofactor de Ristocetina

FvW Antigénico

Relación CoR/FvWAg

Multímeros de von Willebrand

Tipo de EvW

Tendencia Hemorrágica

Tratamiento de Base

VARIABLES INTERVINIENTES

Tipo de tratamiento en el prequirúrgico

Dosis de tratamiento en el prequirúrgico

Tipo de tratamiento en el postquirúrgico

Dosis de tratamiento en el postquirúrgico

Numero de dosis administradas en el postquirúrgico

Tratamientos coadyuvantes

Complicaciones

Días de estancia

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Definición conceptual	Tipo de Variable y Escala	Indicador	Estadística
Sexo	División del género según características biológicas.	Diferencia de género	Cualitativo. Nominal	Femenino, masculino	Frecuencias y porcentajes
Edad	Edad es el tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el evento quirúrgico	Cuantitativa. De Razón	Años	Medidas de tendencia central
Tiempo de tromboplastina parcial activado	Tiempo en el cual los fosfolípidos en presencia de un activador y calcio promueven la formación de trombina del plasma en estudio.	Tiempo en segundos que transcurre hasta que se produce el coágulo en un tubo de ensayo	Cuantitativa. De Razón	Segundos	Medidas de tendencia central
Grupo Sanguíneo	Sistema que se usa para agrupar la sangre humana en diferentes tipos de acuerdo con la presencia o ausencia de ciertos marcadores en la superficie de los glóbulos rojos.	Clasificación de la sangre de acuerdo con las características de los antígenos presentes en la superficie de los eritrocitos.	Cualitativo. Nominal	A, B, AB, O	Frecuencias y porcentajes
Recuento Plaquetario	Examen de sangre que determina el número de plaquetas que tiene una persona circulando en sangre, expresada en concentración.	El recuento plaquetario es una medida de la cantidad de plaquetas circulantes en sangre.	Cuantitativa. De Razón	Miles/ μ l.	Medidas de tendencia central
Tiempo de sangrado	Prueba que sirve para evaluar la hemostasia primaria al valorar la integridad de los vasos, plaquetas y la formación del coágulo.	El tiempo desde en el cual se realiza una incisión superficial en piel de antebrazo hasta que la herida para de sangrar.	Cuantitativa. De Razón	Segundos	Medidas de tendencia central
Factor VIII	Prueba coagulométrica que consiste en mezclar plasma problema con solución tampón y un reactivo que contiene todos los factores pero es deficiente en FVIII.	La actividad funcional plasmática de factor VIII expresada como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal).	Cuantitativa. De Razón	Porcentaje	Medidas de tendencia central
Cofactor de ristocetina	Prueba que evalúa la capacidad del factor de von Willebrand de un individuo de inducir la agregación de plaquetas fijadas con formalina.	Técnica cuantitativa para determinar la actividad del factor de von Willebrand.	Cuantitativa. De Razón	Porcentaje	Medidas de tendencia central

FvW Antigénico	Evaluación que consiste en la estimación de la concentración del VWF en plasma por medio de técnicas inmunológicas.	Cuantificación de niveles plasmáticos de FvW por medio de técnicas de radioinmunoanálisis.	Cuantitativa. De Razón	UI/dl	Medidas de tendencia central
Relación FvW RCo/FvW Ag.	Relación discriminativa para considerar el diagnóstico de los subtipos cualitativos de la enfermedad.	Índice que se utiliza para considerar el diagnóstico de los subtipos 2A, 2B y 2M. En el tipo 1 y en los sujetos normales este valor es mayor a 0.6	Cuantitativa. De Intervalo	Índice	Medidas de tendencia central
Multímeros de FvW	Técnica que evalúa de manera precisa la composición multimérica del factor de von Willebrand por medio de electroforesis en gel de poliacrilamida.	Técnica de laboratorio en la que se logra precisar la composición multimérica del FvW.	Cualitativa. Nominal	Multímeros de alto peso molecular (MAPM), multímeros de peso molecular intermedio (MPMI) y multímeros de bajo peso molecular (MBPM).	Frecuencias y porcentajes
Tipo de EvW	Características clínico-laboratoriales de la enfermedad al diagnóstico, que incluyen pruebas de escrutinio y específicas.	Tipo de enfermedad diagnosticada y registrada en expediente.	Cualitativa. Nominal	EvW Tipo 1, EvW Tipo 2A, EvW Tipo 2B, EvW Tipo 2M, EvW Tipo 2N y EvW Tipo 3.	Frecuencias y porcentajes
Tendencia Hemorrágica	Clasificación de la severidad de la enfermedad según la presencia de síntomas y su patrón de aparición.	Gravedad del fenotipo hemorrágico de los pacientes clasificado por medio de un score validado para pacientes con EvW	Cualitativa. Ordinal	Leve, Moderado, Severo.	Frecuencias y porcentajes
Tratamiento Base de EvW	Conjunto de medios de cualquier clase: quirúrgicos, fisiológicos, farmacológicos, etc., que tiene por objetivo paliar o curar los síntomas hemorrágicos.	Medidas utilizadas por el paciente con EvW para el manejo habitual de su enfermedad.	Cualitativa. Nominal	Concentrado plasmático, Desmopresina, antifibrinolíticos, etc.	Frecuencias y porcentajes
Tipo de tratamiento en el prequirúrgico	Modalidad de tratamiento usado para la preparación del paciente con EvW previo a someterse a procedimiento quirúrgico.	Modalidad de tratamiento administrado al paciente con EvW antes de someterse a procedimiento quirúrgico.	Cualitativa. Nominal	Concentrado plasmático, Desmopresina, antifibrinolíticos, etc.	Frecuencias y porcentajes
Dosis de tratamiento en el prequirúrgico	Cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administrará de una vez previo a	Cantidad de principio activo calculado por unidad de peso aplicado de una sola vez, antes del procedimiento quirúrgico.	Cuantitativa. De Razón	Unidades, microgramos, miligramos.	Medidas de tendencia central

	procedimiento quirúrgico.				
Tipo de tratamiento en el postquirúrgico	Modalidad de tratamiento usado en el paciente con EvW posterior a someterse a procedimiento quirúrgico.	Modalidad de tratamiento administrado al paciente después del procedimiento quirúrgico.	Cualitativo. Nominal	Concentrado plasmático, Desmopresina, antifibrinolíticos, etc.	Frecuencias y porcentajes
Dosis de tratamiento en el postquirúrgico	Cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administrará posterior al procedimiento quirúrgico.	Cantidad de principio activo calculado por unidad de peso aplicado de una sola vez, después del procedimiento quirúrgico.	Cuantitativa. De Razón	Unidades, microgramos, miligramos.	Medidas de tendencia central
Numero de dosis administradas en el postquirúrgico	Es el número de aplicaciones requeridas para obtener el efecto terapéutico posterior al procedimiento quirúrgico.	Es el número de aplicaciones requeridas para lograr una adecuada hemostasia con cicatrización completa de herida quirúrgica.	Cuantitativa. De Razón	Numero de dosis	Medidas de tendencia central
Tratamientos coadyuvantes	Es el conjunto de medios farmacológicos, médicos o quirúrgicos cuya finalidad es la recuperación del evento quirúrgico o sus complicaciones.	Uso concomitante de otras medidas terapéuticas distintas a la terapia principal	Cualitativo. Nominal	Concentrado plasmático, Desmopresina, antifibrinolíticos, hemoderivados, etc.	Frecuencias y porcentajes
Complicación	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento	Problema médico presentado por el paciente durante la hospitalización en la cual se realiza el procedimiento quirúrgico.	Cualitativo. Nominal	Infección de herida, colección, sangrado persistente, etc.	Frecuencias y porcentajes
Días de estancia	Sumatoria de los días transcurridos desde el ingreso del paciente al servicio de hospitalización hasta su egreso.	Número de días durante los cuales se alojó el paciente desde su ingreso hasta el egreso en la institución.	Cuantitativa. De Razón	Días.	Medidas de tendencia central

DESARROLLO DEL PROYECTO

Previa autorización del personal correspondiente, se tomaron los expedientes que se encuentren en archivo de esta institución Hospital de Pediatría CMNO de pacientes pediátricos menores de 15 años 11 meses quienes cuenten con el diagnóstico de Enfermedad de Von Willebrand, y quienes durante su seguimiento se realizó algún procedimiento quirúrgico que representara un reto hemostático con riesgo de sangrado importante y en quienes requerían un manejo en conjunto por el servicio de hematología pediátrica y el servicio quirúrgico tratante (Cirugía pediátrica, otorrinolaringología, traumatología y ortopedia, cirugía maxilofacial). Se realizó la recolección de datos generales de los pacientes, los datos específicos de la enfermedad como el subtipo de la enfermedad así como las características bioquímicas incluyendo tiempos de coagulación, conteo plaquetario, medición de FVIII y FvWAg, Actividad Cofactor de Ristocetina, grupo sanguíneo y análisis de multímeros de von Willebrand. Se analizó según la escala de Tosseto et al, el fenotipo hemorrágico del paciente y que tipo de manejo ha tenido hasta antes del momento de la cirugía. Posteriormente se realizó una descripción de la evolución clínica, del manejo farmacológico ofrecido posterior al evento invasivo, tomando en cuenta tipo de tratamiento, dosis y duración del mismo, así como de cualquier complicación presentada durante la hospitalización. El análisis de las variables se realizó mediante el programa estadístico SPSS, los resultados son expresados en forma de gráficas, tablas y redacción.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo de investigación que se llevará a cabo, se sujetó al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, de acuerdo al artículo 17 de esta Ley, es considerada como tipo I o Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las

variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. La presente investigación no requiere de consentimiento bajo información debido a lo expresado anteriormente. Dentro de las consideraciones éticas se respetarán lineamientos importantes como lo son el anonimato y la confidencialidad. El estudio se encuentra dentro de las consideraciones éticas de acuerdo con el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2012.

Confidencialidad

Los datos obtenidos de cada uno de los participantes fueron utilizados única y exclusivamente para la realización de la presente investigación, asegurando que los pacientes no podrán ser identificados en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio, y los datos respecto a su privacidad serán tratados de una forma confidencial.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de la hoja de recolección se obtuvieron en el programa Excel de Microsoft Office Profesional 2013 y posteriormente, los datos recabados fueron capturados en el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences para Windows (SPSS versión 21.0). Se analizó con estadística descriptiva las variables nominales con frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas con media y desviación estándar.

RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS

RECURSOS HUMANOS

El Dr. Daniel Armando Santamaría Briones realizó la recopilación de la información en el archivo médico y en hoja de recolección de datos, analizar los resultados, preparar un trabajo de tesis y un artículo para publicación. La Dra Janet Margarita Soto Padilla, hematóloga pediatra adscrita al servicio de hematología del HP CMNO se encargó del análisis de la información y asesoramiento clínico durante el desarrollo de la investigación. La metodología fue asesorada por la Dra. Rosa Ortega Cortés, maestra en Ciencias Médicas adscrita a la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO. Pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente que reúnan los criterios de inclusión a este estudio.

RECURSOS MATERIALES.

Expediente clínico, hojas de máquina blancas, carpetas, computadora tipo HP Pavilion con programa SPSS y Windows; laboratorio de análisis clínicos; todo está disponible en la institución donde se desarrolló el estudio.

FINANCIAMIENTO.

Este trabajo no requiere financiamiento externo.

EXPERIENCIA DEL GRUPO

La Dra. Janet Margarita Soto Padilla investigadora principal cuenta con un posgrado en hematología pediátrica; con más de 15 años de experiencia en el manejo de pacientes con EvW; ha sido invitada como ponente en congresos nacionales e internacionales para compartir su experiencia en el tema; actualmente labora en el servicio de hematología en el hospital de pediatría.

El Dr. Juan Carlos Barrera De León pediatra neonatólogo adscrito a la unidad, encargado de la jefatura de la división de educación en salud, cuenta con doctorado en ciencias médicas; amplio conocimiento en la realización de protocolos de investigación, presentación en foros de investigación a nivel nacional y publicación de trabajos en revistas científicas; así como apoyo en tesis a múltiples médicos.

El Dr. Daniel Armando Santamaria Briones concluyó estudios de pediatría médica en el 2016 con título emitido por la Universidad de Monterrey, y actualmente concluyo dos años de la subespecialidad de hematología pediátrica en la CMNO Hospital de pediatría avalada por Universidad Nacional Autónoma de México.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 12 pacientes. La Tabla 1 muestra que los pacientes tenían edad entre 8.1 y 14.6 años (promedio de 11.7 años), una proporción igual de niños y niñas.

Tabla 1. Características de 12 pacientes pediátricos con enfermedad de Von Willebrand sometidos a procedimientos quirúrgicos en una unidad de tercer nivel. Los resultados se describen como valor absoluto (porcentaje) o promedio \pm desviación estándar (mínimo –máximo).

Variable	Resultado
Edad (años)	11.7 \pm 2.1
Sexo	
Femenino	6 (50%)
Masculino	6 (50%)

Los procedimientos quirúrgicos en estos niños fueron: apendicetomía (n = 2, 17%), extracción (n = 2, 17%), y en los siguientes 1 de cada uno: extracción de férula dental, extracción dental, extracción de órganos dentales, facoemulsión y colación LIO, hernioplastía inguinal, liberación posteromedial y tenoplastía de tibial posterior y orquiectomía.

Las características hematológicas de los pacientes se describen en la Tabla 2. En su mayoría tipo sanguíneo O+, seguido de B+ y solo un caso era A+.

De los estudios de tamizaje para estos pacientes los valores se describen a continuación. Se midieron los tiempos de coagulación a estos pacientes teniendo una media de 43.7 segundos, un conteo plaquetario de 248,000 y un tiempo de hemorragia de 6.6 segundos.

Así mismo se reportan valores de niveles de actividad de factor VIII promedio de 86.9%, con una medición de antígeno de von Willebrand de 59.7% y una actividad funcional valorado por el Cofactor de ristocetina de 44.9% como valor medio. La

relación de FvW CoR/FvW Ag se reportó en promedio de 0.7 con un 58.7% de pacientes alcanzando un valor arriba del punto de cohorte 0.6. Las características de los multímetros en estos pacientes fueron normales en un 42.7% presentando anomalía en la electroforesis alguna afectación en su estructura.

Como muestra la tabla 2, la mitad de los pacientes se reportan con alteración cualitativa leve, un caso de alteración cualitativa severa (8%) y el resto como anomalías en su función (41%).

Al ser interrogados acerca de su tendencia hemorrágica, la media de los pacientes alcanzaron 5.2 puntos, con valor mínimo de 1 y un valor máximo de 11 puntos.

Tabla 2. Características hematológicas de 12 pacientes pediátricos con enfermedad de Von Willebrand sometidos a procedimientos quirúrgicos en una unidad de tercer nivel. Los resultados se describen como valor absoluto (porcentaje) o promedio \pm desviación estándar (mínimo – máximo).

Variable	Resultado
Grupo sanguíneo	
O+	9 (75%)
B+	2 (17%)
A+	1 (8%)
Tiempo de tromboplastina parcial activado (s)	43.7 \pm 12.1
Recuento plaquetario (miles/ μ l)	248 \pm 92
Tiempo de sangrado (minutos)	6.6 \pm 2.4
Factor VIII (%)	86.9 \pm 46.5
Cofactor de ristocetina (%)	44.9 \pm 26.7
FvW Antigénico (UI/dl)	59.7 \pm 22.5
Relación FvW RCo/FvW Ag.	0.77 \pm 0.38
Relación FvW RCo/FvW Ag \geq 0.6	7 (58%)
Relación FvW RCo/FvW Ag < 0.6	5 (42%)
Multímetros de FvW	
Normales	5 (42%)
Ausencia MAPM	5 (42%)
Normal bajo	1 (8%)
Muy bajo	1 (8%)

Tipo de EvW	
Tipo 1	6 (50%)
Tipo 2A	4 (33%)
Tipo 2N	1 (8%)
Tipo 3	1 (8%)
Tendencia hemorrágica (puntaje)	5.2 ± 3.5

La Tabla 3 muestra las características del tratamiento de base, prequirúrgico y posquirúrgico de los pacientes. La mayoría de los pacientes (92%) tenían instaurado un manejo farmacológico base para su patología con Desmopresina y únicamente un paciente estaba siendo manejado desde su diagnóstico con concentrados de FvW.

Previo a su intervención correspondiente y de manera programada por su médico tratante se aplicó un manejo con concentrados de FvW en un 75% de los casos, un 17% recibieron Desmopresina y 8% no requirieron manejo antes de la cirugía. Se usaron dos marcas diferentes de concentrados de FvW requiriendo una dosis promedio de 32.7UI/kg cuando se usó Hemate P y 47.8UI/kg cuando se administró Inmunate. Las dosis de Desmopresina fue la misma para los dos pacientes que requirieron su uso antes de la cirugía, dos disparos intranasales que equivalen a 178mcg totales.

Después de someter a estos pacientes al reto hemostático correspondiente, el 75% de ellos requirieron manejo posterior. En estos casos nuevamente la administración de concentrados de factor de von Willebrand fue el tratamiento de elección (58%). Las dosis medias de administración para ambas marcas fueron: Hemate P 52UI/kg e Inmunate 55UI/kg. También el número de dosis fue variable, siendo un promedio de 13 dosis para Hemate P y 9 dosis para Inmunate.

Tabla 3. Características del tratamiento de base, prequirúrgico y posquirúrgico en 12 pacientes pediátricos con enfermedad de Von Willebrand sometidos a procedimientos quirúrgicos en una unidad de tercer nivel. Los resultados se

describen como valor absoluto (porcentaje) o promedio \pm desviación estándar (mínimo – máximo).

Variable	Resultado
Tratamiento Base de EvW Desmopresina Hemate P	11 (92%) 1 (8%)
Tipo de tratamiento en el prequirúrgico Desmopresina Hemate P Inmunate Ninguno	2 (17%) 3 (25%) 6 (50%) 1 (8%)
Dosis de tratamiento en el prequirúrgico Desmopresina (mcg) Hemate P (UI/Kg) Inmunate	178 \pm 0 32.3 \pm 17.2 47.8 \pm 11.4
Tipo de tratamiento en el postquirúrgico Desmopresina Hemate P Inmunate Ninguno	2 (17%) 1 (8%) 6 (50%) 3 (25%)
Dosis de tratamiento en el postquirúrgico Desmopresina (mcg) Hemate P (UI/Kg) Inmunate	178 \pm 0.0 52.0 \pm 0.0 55.0 \pm 17.4
Número de dosis administradas en el postquirúrgico Desmopresina Hemate P Inmunate	4 \pm 1 (3 – 4) 13 \pm 0 9 \pm 5
Tratamientos coadyuvantes Ninguno AAC Plasma fresco congelado	10 (83%) 1 (8%) 1 (8%)
Complicaciones Ninguna Eritrocituria	11 (92%) 1(8%)
Días de estancia	4 \pm 4

El 17% de los pacientes se manejó únicamente con Desmopresina en una dosis promedio de 178mcg en un promedio de 4 veces. El 25% de estos tuvo una evolución satisfactoria y solo requirieron vigilancia postquirúrgica. Por otro lado debido a la severidad del cuadro, un paciente requirió ácido aminocaproico como tratamiento coadyuvante y un paciente recibió plasma fresco congelado.

El 92% de los pacientes se mantuvo estable durante su estancia sin presentar complicación debido a la intervención o asociado al tratamiento. De la muestra de pacientes únicamente se reporta un paciente con eritrocituria descrita como complicación.

Los días de estancia hospitalaria promedio para este grupo de pacientes estudiados fueron de 4 días, reportándose una estancia mínima de 24 horas, hasta una máxima de 13 días de hospitalización.

DISCUSIÓN

Como lo reporta Majluf y colaboradores,² la gran heterogeneidad de la enfermedad de von Willebrand, la falta de conocimiento de ella, así como su diagnóstico basado en datos clínicos y de laboratorio, hace que en México estos pacientes sigan sin diagnóstico hasta el momento en que se someten a un reto hemostático.

El hospital de pediatría de CMNO corresponde a un centro de referencia, en donde se reciben pacientes para el diagnóstico, manejo y seguimiento de la enfermedad, y de los cuales solo una proporción se someterá a algún procedimiento quirúrgico de cualquier índole. Para este trabajo encontramos que las edades promedios de los pacientes fue de 11.7 años, recalcando que todos ellos ya llevaban un seguimiento por un experto hematólogo correspondiente y por lo tanto con diagnóstico previo de meses o años.

Nuestra muestra de pacientes se caracterizó por una cantidad equivalente de hombres y mujeres, así como lo describe la literatura mundial, esto esperado por el tipo de herencia autosómica.³⁴ Sin embargo, conforme estos pacientes pediátricos pasan a la vida adulta pueden ser más fácil diagnosticar la enfermedad en pacientes mujeres que manifiestan sangrados excesivos durante la menstruación y al momento del parto¹⁶. En pacientes varones muchas veces la intervención quirúrgica y sus complicaciones hemorrágicas asociadas obligan al médico a iniciar un abordaje en búsqueda de coagulopatías hereditarias.¹²

Se tomó en cuenta el grupo sanguíneo como un factor de gran relevancia ya que como se ha descrito los pacientes con esta característica tiene una tendencia a tener valores más bajos en la cuantificación del factor de von Willebrand dado por el aclaramiento plasmático mayor¹³. Hasta el 75% de nuestros pacientes tienen esta característica, un rasgo genético que contribuye a la presentación clínica diversa incluso en pacientes con el mismo subtipo de la enfermedad.

En nuestro estudio se tomaron en cuenta tres exámenes de laboratorio de tamizaje para denotar la relevancia de que su normalidad no corresponde a la ausencia de la enfermedad. De estos estudios se demuestra que el estudio afectado con mayor frecuencia es el tiempo parcial de tromboplastina, mostrándose prolongado en la mayoría de estos pacientes con un valor promedio de 43.7 segundos. El valor en el conteo plaquetario es de relevancia para detectar alteraciones en la hemostasia primaria y que pudiera explicar los síntomas hemorrágicos. El conteo plaquetario en todos los pacientes se mostró dentro de la normalidad, la cifra más baja demostrada fue de 83,000 y en este paciente no se correlaciono con su diagnóstico final (EvW 2A). Existe un subtipo de esta enfermedad caracterizado por disminución del conteo plaquetario por mutación del gen de la G1b plaquetaria resultando en una ganancia de la función plaquetaria y unión al FvW con aclaramiento posterior⁹ En nuestra muestra de pacientes ninguno de los pacientes tuvo este diagnóstico. Por último el tiempo de sangrado se reportó en promedio de 6.6 segundos, es decir se mostró dentro de la normalidad en la mayoría de los pacientes.

Al demostrar la enfermedad con pruebas confirmatorias tenemos resultados concordantes con los reportados a nivel mundial. Se demostró que los niveles de factor VIII se encontraron dentro de la normalidad o con muy leve disminución, misma que iba relacionada a los niveles de FvW. Se reportan 2 casos de relevancia: un caso de enfermedad tipo 2N en donde los niveles de actividad de factor VIII se reportó en 11.6% y un caso de enfermedad tipo 3 en donde la deficiencia severa es lo esperado, encontrando niveles de 0.9%.^{11,12} En nuestra muestra se evaluó la funcionalidad adhesiva de la proteína de von Willebrand por medio del ensayo de Cofactor de ristocetina encontrando una cifra de 44.9%, por lo que únicamente en

aquellos tipos 2A y 2N se mostraron alterado en relación al FvW antigénico. El FvW Ag se describió en todos los casos, y su valor medio fue de 59.7 con una gran variabilidad, siendo más bajo en los casos de enfermedad tipo 1. La relación FvWCoR/FvWAg representa un punto de cohorte para orientar el diagnóstico hacia un trastorno cualitativo o funcional: la media en estos pacientes se encontró en 0.77, es decir la mayoría de estos pacientes tuvieron índices mayores a 0.6 que corresponde a subtipos cuantitativos²⁰. La descripción de los multímeros de esta proteína es necesaria para la adecuada clasificación de la enfermedad, encontrando que la mitad de los pacientes tenían una proteína estructuralmente normal o casi normal correspondiendo acertadamente con la cantidad de casos de enfermos tipo 1. Los defectos cuantitativos severos y los subtipos graves de alteración funcional son muy raros y en nuestro trabajo representan solo el 16% (1 paciente con EvW tipo 3 y un paciente con EvW tipo 2N).

Como se ha mencionado previamente se ha tratado de correlacionar el tipo de enfermedad con la tendencia hemorrágica de la enfermedad y así poder predecir el comportamiento del paciente ante un procedimiento quirúrgico. Llama la atención la gran variabilidad en la manifestación hemorrágica de estos pacientes, los cuales como grupo tuvieron un valor de 5.2 puntos en la escala de Tosseto Bleeding Score;³³ es decir la predominancia fue una severidad moderada. En nuestro estudio no se pudo correlacionar que aquellos que tuvieron un fenotipo previo con mayor puntaje tuvieran más días de estancia hospitalaria o que tuvieran mayor frecuencia de complicaciones.

En nuestro estudio se encontró que todos los pacientes se encontraban con manejo farmacológico previo a su intervención quirúrgica, la mayoría a demanda en caso de un evento hemorrágico con Desmopresina (92%) y un paciente (8%) a base de concentrados de FvW, esto explicado por el tipo y la severidad de su diagnóstico (EvW tipo 3), ya que el valor de Factor VIII/FvW es prácticamente nulo, requiriendo manejo con profilaxis como lo sugiere Nichols et al. 21

Con respecto al manejo con Desmopresina, la modalidad de tratamiento para estos pacientes puede ofrecerse por vía intravenosa y por vía intranasal. La literatura

recomienda que en casos de preparación para cirugías mayores se administre de manera intravenosa con medición subsecuente de niveles de FVIII y la realización de FvWCoR26. En nuestro estudio únicamente en 2 casos se utilizó como terapia previa y postquirúrgica sin embargo se trataron de procedimientos menores, que lograron egreso en menos de 24 horas sin justificación de realización más estudios de monitorización.

Antes de la realización del procedimiento quirúrgico correspondiente el 92% de los pacientes requirieron algún tipo de intervención farmacológica, siendo la más frecuente el uso de concentrados de FvW. Dentro de la institución contamos con varias presentaciones de este fármaco, encontrando en que la principal diferencia es la proporción entre FvW/FVIII, siendo en imunate de 0.8/1 y en hemate P de 2.4/1, encontrando de manera esperada que el beneficio será mayor en aquel que tenga más concentración de FvW se disponga y no solo eso, si no que el riesgo de complicaciones trombóticas será menor en este mismo.³¹ En nuestro trabajo Se observó esto a través de la dosis promedio menores aplicadas cuando se utilizó Hemate P (dosis media de 32.3 UI/Kg) en comparación con la dosis promedio (dosis media de 47.8UI/Kg). Sin embargo, al tratarse de un estudio descriptivo no se puede confirmar por completo esta primicia.

En el periodo postquirúrgico el 75% de los pacientes requirieron continuar con algún tipo de terapia para evitar eventos hemorrágicos. El 58% continuaron con manejo a base de concentrados de FvW, requiriendo un aumento en la dosis comparada con la prequirúrgica encontrando dosis medias de 52UI/Kg y 55UI/Kg en Hemate P e imunate respectivamente. Como hallazgo relevante fue que el número de dosis fue variable a pesar de tener el mismo diagnóstico, encontrando una media de 9 dosis requeridas para lograr un control hemostático adecuado (con un mínimo de tres dosis y un máximo de hasta 18 dosis). Los pacientes que se manejaron con Desmopresina no requirieron cambios en su dosis y siempre se manejaron por menos de 24 horas (menos de cuatro aplicaciones). Tres de los casos no requirieron manejo posterior al procedimiento.

Como se refiere en la literatura ninguna modalidad de tratamiento de esta enfermedad es excluyente de la otra y por lo tanto se pueden utilizar otras medidas que promuevan la hemostasia y la cicatrización.²⁴ En esta serie de casos se manejó un paciente con un agente antifibrinolítico y en otro paciente se utilizó plasma fresco congelado.

En la revisión de nuestros casos únicamente un paciente tuvo complicación sin embargo no resultó fatal: eritrocituria. Este paciente fue sometido a una cirugía mayor de urgencia (Apendicectomía) sin lograr tener tiempos de preparación adecuado (arriba de 80 a 100% de actividad). Este mismo paciente fue el que tuvo un requerimiento más alto en la dosis ponderal (83UI/kg) así como una estancia más prolongada (13 días).

Así como se sugiere por Gill y colaboradores,³² es conveniente dar seguimiento a los niveles de FVIII y FvWCoR, por el riesgo de acumulación de Factor VIII a niveles potencialmente desencadenantes de trombosis (270UI/Kg). En nuestro hospital aún no se realiza un perfil farmacocinético de dicho factor de manera rutinaria en cada uno de los pacientes, pero en un futuro sería un área de oportunidad para una vigilancia más estrecha y un manejo más personalizado. En nuestro estudio ningún paciente se reportó con complicaciones trombóticas.

En general la profilaxis prequirúrgica va dirigida a una menor incidencia de complicaciones y una estancia hospitalaria más corta. Según lo reportado por la literatura mundial³⁰ las dosis profilácticas aplicadas que van de 40 a 60UI/Kg muestra un perfil hemostático adecuado del 96%, mismo que se ha seguido en nuestra unidad obteniendo adecuados resultados. Los días promedio de estancia en nuestros pacientes fue de 4 días, requiriendo mayor tiempo de hospitalización únicamente aquellos pacientes que se sometieron a cirugías mayores.

Para nuestro conocimiento en nuestro país aún no existe un estudio que describa el comportamiento de los pacientes mexicanos manejados con el esquema sugerido a nivel mundial.

CONCLUSIONES

La enfermedad de von Willebrand es de difícil diagnóstico por la heterogeneidad de su presentación clínica, el desconocimiento de la enfermedad y el difícil acceso a las pruebas especiales para su caracterización.

De acuerdo al diagnóstico específico, todos los pacientes tienen manejo a demanda o profiláctico instaurado por un médico hematólogo experto en enfermedad de von Willebrand.

El uso de Desmopresina es eficaz como esquema terapéutico para cirugías menores en pacientes pediátricos.

En cirugías mayores o pacientes con tendencia hemorrágica severa, nuestra unidad reporta la utilización de un esquema de profilaxis prequirúrgica con uso de concentrados de factor de von Willebrand acorde a las recomendaciones internacionales, reportando en este trabajo ausencia de complicaciones severas en el periodo postquirúrgico.

El riesgo potencial asociado a un régimen de uso de concentrados FvW/FVIII es la trombosis, por lo cual sería ideal contar con estudios de farmacocinética para poder predecir esta potencial complicación.

Debido al tamaño de la muestra no es posible reportar indicadores clínicos o de laboratorio que describan con significancia el riesgo de complicaciones o que predigan cual es el mejor esquema de profilaxis en estos pacientes. Se requieren estudios multicéntricos o estudios epidemiológicos a gran escala que caractericen a esta población.

BIBLIOGRAFIA

1. Favarolo EJ, Lillicrap D, Lazzari MA, Cattaneo M. von Willebrand disease: laboratory aspects of diagnosis and treatment. *Haemophilia* 2004;10:164–168.
2. Majluf-Cruz A, Vélez-Ruelas MA, Gonzalez-Avila AI. Von Willebrand disease in Mexico: a pilot study. *Haemophilia*. 2013; 19:231-235.
3. Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Quintana-González S, Reyes Maldonado E. Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico. *Cirugía y Cirujanos* 2015; 83(3):255-264.
4. Montgomery RR, Gill JC, DiPaola J. Haemophilia and von Willebrand Disease. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 7th Ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009:1500-1512.
5. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008; 14(2):171-232.
6. Laffan M, Brown SA, Collins PW, Cumming AM. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Haemophilia* (2004), 10, 199–217.
7. James PD, Notley C, Hegadorn C, et al. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: Results from a Canadian cohort study. *Blood*. 2007; 109(1):145–154.
8. Jacobi PM, Gill JC, Flood VH, et al. Intersection of mechanisms of type 2A VWD through defects in VWF multimerization, secretion, ADAMTS-13 susceptibility, and regulated storage. *Blood*. 2012; 119(19):4543–53.
9. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: A cohort study of 67 patients. *Bloom*. 2008; 113:526–534.

10. Flood VH, Gill JC, Christopherson PA, et al. Critical von Willebrand factor A1 domain residues influence type VI collagen binding. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(7):1417–24.
11. Mazurier C, Goudemand J, Hilbert L, et al. Type 2N von Willebrand disease: clinical manifestations, pathophysiology, laboratory diagnosis and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001; 14(2):337–347.
12. Laffan M, Brown SA, Collins PW, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Haemophilia.* 2004; 10: 199–217
13. Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M, et al. A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. *Blood* 2008; 111:3540–3545.
14. James PD, Lillicrap D. von Willebrand disease: Clinical and laboratory lessons learned from the large von Willebrand disease studies. *American Journal of Hematology* 2012, 87:S4–S11.
15. Kumari M, Marmot M, Brunner E. Social determinants of von Willebrand factor: The Whitehall II study. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1842–1847.
16. Federici AB. Clinical diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia* 2004; 10: 169–176.
17. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:157–166.
18. Biss TT, Blanchette VS, Clark DS. Quantitation of bleeding symptoms in children with von Willebrand disease: Use of a standardized pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost* 2010; 8:950–956.
19. Budde U. Diagnosis of von Willebrand disease subtypes: implications for treatment. *Haemophilia.* 2008; 14:27–3
20. Lillicrap D. The Basic Science, Diagnosis, and Clinical Management of von Willebrand Disease. *World Federation of Hemophilia. Treatment of Hemophilia.* 2008 Number 35.

21. Nichols WL. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008; 14, 171–232.
22. Revel-Vilk S, Schmugge M, Carcao MD. Desmopressin (DDAVP) responsiveness in children with von Willebrand disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25:874–879.
23. Nitu-Whalley IC, Griffioen A, Harrington 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.
24. Robertson J, Lillicrap D, James PD. Von Willebrand disease. *Pediatric Clinics of North America*. 2008, 55:377-392.
25. Michiels JJ, Berneman ZN, van der Planken M. Bleeding prophylaxis for major surgery in patients with type 2 von Willebrand disease with an intermediate purity factor VIII-von Willebrand factor concentrate (Haemate-P). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004; 15:323–330.
26. Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2004; 10: 218–231.
27. Federici AB, Sacco R, Stabile F. Optimizing local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia*. 2000; 6: 71–77.
28. Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Viveros-Sandoval M. Determinación de los multímeros del factor von Willebrand en población mexicana. *Cir Cir*. 2014; 82:607-618.
29. The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute. 2007. Publication No. 08-5832.
30. Michiels JJ, van Vliet H, Berneman Z. Managing Patients with von Willebrand Disease Type 1, 2 and 3 with Desmopressin and von Willebrand Factor-Factor VIII Concentrate in Surgical Settings. *Acta Haematol* 2009;121:167–176

31. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A. Efficacy and safety of factor VIII/von Willebrand factor concentrate (Haemate-P®) in preventing bleeding during surgery or invasive procedures in patients with von Willebrand's disease. *Haematologica*. 2003; 88:1279-1282.
32. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2011; 17:895–905.
33. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeders, bleeding rates, and bleeding score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11: 142–150.
34. Sadler J, Mannucci P, Berntorp E. Impact, Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2000; 84: 160–74.

ANEXO. Hoja de Recolección de datos

CARACTERIZACION CLINICA DE PACIENTES PADIATRICOS CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND SOMETIDOS A PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL

Nombre: _____ NSS: _____

Edad: años meses Género: M F

Tipo de Enfermedad de von Willebrand

Tipo 1 Tipo 2B Tipo 2M

Tipo 2A Tipo 2N Tipo 3

Tratamiento base de la Enfermedad de von Willebrand: _____

Tendencia Hemorrágica.

Puntaje _____ Clasificación: Leve Moderada Severa

Parámetros Bioquímicos:

Hemotipo.

A AB

B O

Conteo Plaquetario _____ miles/ μ l.

Tiempo de tromboplastina parcial activado _____ segundos

Tiempo de Sangrado _____ segundos

Determinación de FVIII _____ %

Actividad de Cofactor de Ristocetina _____ %

Factor de von Willebrand antigénico _____ UI/dl

Relación FvW RCo/FvW Ag. _____

Multímeros de Alto Peso Molecular de von Willebrand.

Normal Muy Bajo

Normal Bajo Ausentes

Procedimiento Quirúrgico Realizado _____

Tipo de tratamiento en el prequirúrgico

Concentrado de FVIII/FvW Antifibrinolíticos

Desmopresina Otros

Especificar _____

Dosis de tratamiento en el prequirúrgico _____

Tipo de tratamiento en el postquirúrgico

Concentrado de FVIII/FvW Antifibrinolíticos

Desmopresina Otros

Especificar _____

Dosis de tratamiento en el prequirúrgico _____

Numero de dosis administradas en el postquirúrgico _____

Tratamientos coadyuvantes

Hemoderivados Antifibrinolíticos

Desmopresina Otros

Especificar _____

Complicaciones.

Infección de Herida Colección hemática

Sangrado persistente Otros

Especificar _____

Días de estancia hospitalaria _____