



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Facultad de Medicina
División de estudios de postgrado e investigación**

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Características
clínicas de la enfermedad del Von Willebrand en el
Hospital Infantil del Estado de Sonora de 2010 a 2020”**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO EN MÉDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A:
Dra. Alina Salcedo Zayas**

**Hermosillo, Sonora
Enero 2023**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Facultad de Medicina
División de estudios de postgrado e investigación**

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Características clínicas de la enfermedad de Von Willebrand en el Hospital Infantil del Estado de Sonora de 2010 a 2020”

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA**

Presenta:

Dra. Alina Salcedo Zayas

**Dr. Héctor Manuel Esparza
Ledezma
Director General**

**Dra. Alba Rocío Barraza León
Director de Enseñanza, Investigación
y Calidad**

**Dr. Jaime Gabriel Hurtado
Valenzuela
Profesor titular de la especialidad de
Pediatria**

**Dra. María del Carmen González
Pérez
Director de Tesis**

Hermosillo, Sonora Enero 202

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| Introducción..... | 5 |
| Antecedentes..... | 8 |
| Marco teórico..... | 10 |
| Definiciones..... | 10 |
| Epidemiología..... | 10 |
| Etiología..... | 12 |
| Fisiopatología..... | 13 |
| Presentación clínica..... | 19 |
| Diagnostico..... | 20 |
| Tratamiento..... | 24 |
| Profilaxis..... | 26 |
| Planteamiento del Problema..... | 26 |
| Justificación..... | 26 |
| Pregunta de investigación..... | 26 |
| Hipotesis..... | 27 |
| Objetivo General..... | 28 |
| Objetivos especificos..... | 28 |
| Material y métodos..... | 28 |
| Material y metodos..... | 28 |
| Generalidades..... | 28 |
| Universo de Estudio..... | 27 |
| Sitio de estudio..... | 28 |

| | |
|---|----|
| Población de estudio..... | 28 |
| Criterios de selección..... | 27 |
| Criterios de inclusión..... | 28 |
| Criterios de exclusión..... | 29 |
| Tipo y tamaño de la muestra..... | 29 |
| Variables del estudio..... | 29 |
| Plan de analisis estadistico..... | 33 |
| Consideraciones eticas y deseguridad..... | 33 |
| Resultados..... | 34 |
| Discusión..... | 37 |
| Conclusión..... | 38 |
| Bibliografía..... | 39 |

ABREVIATURAS

FvW: Factor de Von Willebrand

EvW: Enfermedad del Von Willebrand

SvWA: Síndrome de Von Willebrand adquirido

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

UMAE: Unidad médica de alta especialidad

GP: Glicoproteínas

RGDS: Arginina-Glicina-Aspartato

ELISA: Enzimoinmunoensayo

LIA: Método inmunoturbidimétrico

BT: Piel del paciente

PT: Tiempo de protrombina

APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activada

DDAVP: Acetato de desmopresina

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es una patología hemorrágica constitucional de transmisión autosómica⁴, con un patrón dominante o recesivo y, por lo tanto, afecta tanto a hombres como a mujeres³. Se trata del trastorno hemorrágico hereditario más frecuente⁴, afecta aproximadamente a 0.1-1.3% de la población mundial, que podrían beneficiarse de un diagnóstico apropiado seguido de reemplazo o terapia farmacológica⁸. Con una prevalencia informada de aproximadamente 1 en 1000 personas¹. Se espera que aproximadamente 1480 a 3580 personas por millón en el mundo en desarrollo estén en riesgo de hemorragia debido a la EvW y que al menos 30 a 100 por millón de personas tengan EvW sintomática¹⁰ y el número real puede ser sustancialmente mayor⁸. Además la prevalencia de casos sintomáticos que requieren transfusiones ocasionales es de una de cada 10 000 personas¹⁰. Se ha reportado elevada prevalencia en países donde los matrimonios consanguíneos son comunes¹⁰. Se debe tomar en cuenta que aún no se dispone de datos precisos sobre su prevalencia en diferentes regiones del mundo³. La magnitud del problema de la EvW en los países en desarrollo no está definida debido a la falta de datos⁸.

La enfermedad consiste en la disminución del factor de von Willebrand, ya sea en su función o en su concentración, lo que define varios subtipos de la enfermedad, basándose principalmente en el fenotipo de la proteína del FvW que está presente en el plasma y plaquetas de la persona afectada. La clasificación establecida por la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) describe tres tipos de EvW⁴: Los tipos 1 y 3 son defectos cuantitativos: En el tipo 1 existe deficiencia cuantitativa del FvW en plasma, plaquetas o ambas, es decir deficiencia parcial del factor de von Willebrand¹ asociada o no a una disminución del factor VIII⁴; en el tipo 3 observamos escasa cantidad o total ausencia de factor de von Willebrand en plasma, asociada con niveles muy bajos de FVIII⁴. Mientras que los subtipos 2 son defectos cualitativos, en esencia caracterizada por una anomalía funcional del VWF asociada o no a una disminución del FVIII⁴: El subtipo 2A designa las variantes cualitativas con función relacionada con plaquetas disminuida, asociada con la ausencia de multímeros de alto peso molecular del Factor de von Willebrand; en el subtipo 2B hay mayor afinidad del FvW a la cadena alfa de la glucoproteína plaquetaria Ib, que origina unión espontánea de plaquetas¹; el subtipo 2M designa a las variantes cualitativas con función relacionada con plaquetas disminuida, no producida por ausencia de multímeros de alto peso molecular, es decir: defectos en la unión del ligando con multímeros intactos¹; la enfermedad de von Willebrand tipo 2N designa a las variantes cualitativas con afinidad disminuida por el factor VIII, es decir defectos en la unión del factor¹. El tipo reportado con más frecuencia es el 1

con hasta 70% de los casos, le siguen el tipo 2 con 20 a 25% y se cree sólo 5% son tipo 3.

Se trata de una enfermedad heterogénea a nivel clínico, fenotípico y genético asociada a numerosas causas de variación fisiológica de los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand, lo que dificulta su diagnóstico⁴. Es responsable de síntomas como el sangrado excesivo y prolongado tras un traumatismo o procedimientos invasivos, pero también puede provocar sangrado gastrointestinal o hemartrosis en las formas más graves de la enfermedad, aunque poco común, puede ocurrir una hemorragia potencialmente mortal y clásicamente se conoce por una predisposición al sangrado mucocutáneo, e incluye aparición de hematomas con facilidad, epistaxis, sangrado gingival, sangrado quirúrgico y menorragia^{1, 2}. Las manifestaciones hemorrágicas afectan principalmente a los tractos mucocutáneos, debido al importante papel que juega el FvW bajo altas tasas de cizallamiento sanguíneo en los vasos sanguíneos pequeños³. El sangrado sintomático es más común en las mujeres, debido a que experimentan desafíos hemostáticos más frecuentes, en particular la menstruación y el parto². Se reconoce que existe una superposición en el espectro de sangrado normal con sangrado atribuible a defectos en el FvW, y el diagnóstico no siempre es sencillo¹. Además, los niños con EvW que no han experimentado desafíos hemostáticos significativos pueden carecer de antecedentes de hemorragia¹. El diagnóstico de EvW se basa en la presencia de un fenotipo hemorrágico, a menudo con antecedentes familiares de síntomas hemorrágicos que pueden estar documentados o tener EvW diagnosticada, y pruebas de laboratorio confirmatorias¹. Sin embargo, en la práctica clínica, el diagnóstico y la subclasificación de la EvW siguen siendo complicados y continúan planteando desafíos importantes², pues se necesitan diferentes ensayos para evaluar los defectos cuantitativos y cualitativos del FvW³. Se espera que con los avances recientes en la cuantificación del sangrado, así como los avances en las pruebas de diagnóstico, mejore nuestra capacidad para diagnosticar a los pacientes correctamente¹. Son necesarios varios pasos para llegar a un diagnóstico de EvW en un paciente que refiere manifestaciones hemorrágicas, como la evaluación del historial de sangrado personal y familiar del paciente, las pruebas de detección de hemostasia, las pruebas de primer nivel para la detección de la EvW, las pruebas de segundo nivel para la tipificación de la EvW y el análisis molecular, que se describen más adelante³. De hecho, el último paso no es esencial para obtener el diagnóstico del paciente si se dispone de todos los análisis bioquímicos, pero en algunos casos puede representar una confirmación importante del diagnóstico bioquímico³.

Se debe tomar en cuenta, la existencia del síndrome de von Willebrand adquirido (SVWA), que se debe a una deficiencia o disfunción del FvW plasmático,

generalmente asociado con un grupo heterogéneo de condiciones clínicas, como enfermedades cardiovasculares, inmunológicas, mieloproliferativas, linfoproliferativas y en tumores sólidos, cuyas manifestaciones hemorrágicas son similares a las asociadas con la EvW y pueden surgir en sujetos mayores sin antecedentes familiares y con antecedentes de hemorragia reciente³.

A pesar de su alta frecuencia, muchos casos de EvW permanecen sin diagnóstico, puesto que la mayoría tienen sangrado de leve a moderado⁸ o los pacientes con EvW grave, acuden a la atención médica, pero los individuos masculinos a veces se clasifican de forma errónea como hemofilia⁸ leve o moderada, esto debido a la complejidad y alto costo de las pruebas diagnósticas, así como a las características propias de la enfermedad⁷. Por tanto, la detección de estos pacientes depende del conocimiento de la enfermedad, un alto índice de sospecha y la disponibilidad de pruebas diagnósticas adecuadas⁸. Cuando faltan, la mayoría de los pacientes con formas comunes de VWD no se detectan⁸. Por lo tanto, la complejidad biológica de la VWD, en comparación con otros trastornos hemorrágicos hereditarios comunes dificulta su reconocimiento y diagnóstico, particularmente en los países en desarrollo⁽⁸⁾.

Este estudio analizará factores epidemiológicos de la enfermedad congénita en la población atendida en el Hospital Infantil del estado de Sonora, edad de presentación, edad al diagnóstico, métodos diagnósticos, frecuencia de los subtipos en nuestra unidad, manejo médico y complicaciones a corto y largo plazo. La importancia de conocer los principales parámetros epidemiológicos de la enfermedad en esta unidad de salud, se basa en la posibilidad de entender mejor el complejo proceso que conduce al diagnóstico, así como de conocer las principales manifestaciones y complicaciones presentadas, lo que nos permitirá brindar la atención necesaria para mejor identificación de los pacientes con este trastorno hemorrágico y conducir a un manejo temprano y apropiado con terapias seguras y eficaces, e incluso lograr una mejor monitorización de la terapia, al tener esta enfermedad una distribución mundial e incidencia en la población elevadas y principalmente que la verdadera prevalencia de EvW probablemente sea mayor de lo que sugieren las estimaciones disponibles hasta el momento.

ANTECEDENTES

Previamente la enfermedad de von Willebrand y hemofilia se consideraban sinónimos. Sin embargo, el doctor Erik von Willebrand observó una serie de casos con descripciones de una forma familiar de diátesis hemorrágica diferente que se presentaba también en mujeres y publicó el primer caso descrito de una mujer que

murió tras una hemorragia durante la adolescencia, asociada a la menstruación, así como otros familiares que fallecieron por hemorragias, todos presentaban tiempos de sangrado prolongados a pesar de tener un conteo plaquetario normal⁶.

Durante las décadas de 1950 y 1960 se demostró que este trastorno se asocia a un nivel reducido de la actividad procoagulante del factor VIII (FVIII) y que esta deficiencia puede compensarse mediante la infusión de plasma o sus fracciones²⁸.

En 1971, la proteína conocida hoy como factor von Willebrand (FvW) se detectó por primera vez inmunológicamente y se denominó, en ese momento, antígeno relacionado con el factor VIII³. La naturaleza diferente del FvW quedó definitivamente demostrada en 1985, cuando cuatro grupos independientes de investigadores, incluyendo a la Facultad de Medicina de Harvard, Brigham and Women's Hospital y el Departamento de Medicina del Instituto del Cáncer Dana Farber, caracterizaron al gen del FvW⁵.

El Subcomité sobre el factor von Willebrand (FvW) publicó las recomendaciones para la clasificación de la enfermedad de von Willebrand (EvW) en 1994, que desde entonces han sufrido modificaciones para incorporar el nuevo conocimiento sobre el funcionamiento del factor. Los diferentes tipos y subtipos de EvW se derivan directamente del dominio funcional de la proteína FvW afectada por la mutación responsable de la enfermedad⁴.

En América Central una de las principales investigaciones fue en el Estado Zulia, Venezuela en 1991 donde se establecieron los primeros datos epidemiológicos de esta entidad nosológica⁹. En nuestro país se realizó un estudio piloto en 2012, cuyo objetivo fue establecer el diagnóstico de EvW en una cohorte de pacientes mexicanos altamente seleccionados con antecedentes crónicos de sangrado sospechoso, prácticamente el único con la que se aborda la prevalencia, cuyos resultados demuestran claramente la presencia de EvW en México y subrayan la importancia de una descripción más detallada de EvW¹⁰.

En las investigaciones llevadas a cabo en tesis para obtener título de postgrado se tiene como primera referencia una publicación de 1997, justamente en este hospital, sin embargo, se logran encontrar en ese momento solo dos pacientes con enfermedad de von Willebrand, enfocándose principalmente en hemofilia, diagnóstico con el que se ubican la mayoría de los pacientes, sin embargo ya se reconocen desde entonces las limitantes en el diagnóstico, atribuidas principalmente a la disposición para realizar estudios de laboratorio¹¹.

En una tesis de postgrado posterior, esta vez realizada en el Hospital Infantil Federico Gómez, se documenta que no se trata ni siquiera de la primer causa de consulta en el servicio de hematología, siendo desplazada por trombocitopenia inmune primaria y hemofilia; sin embargo, destaca una de las observaciones en las que se comenta el empleo de la vitamina k como parte del manejo, atribuido al desconocimiento de la patología por los médicos que atienden pacientes con historia de sangrado crónico¹².

En el 2014, se realizó otra tesis para obtener un título de postgrado, en el Centro Médico Nacional de Occidente, U.M.A.E Hospital de Pediatría, del Instituto Mexicano de Seguro Social, en el cual nuevamente se comenta la importancia de los estudios de laboratorio, pues para la confirmación de los subtipos, principalmente de EvW 2B y 2N, debe recurrirse a pruebas de verificación específicas, con las que no se dispone en todas las unidades de forma rutinaria, además aquí se menciona la obtención de resultados diferentes a lo reportado en otros estudios, siendo el tipo 2 de la enfermedad el que se observa con mayor frecuencia y se atribuye a las características de la población estudiada, dado que se trata de pacientes hospitalizados, con cuadros clínicos mas severos¹³.

El siguiente año, se llevó a cabo una tesis de postgrado en el Hospital Infantil Federico Gómez, donde se plantea el análisis de las características clínicas de la patología, enfrentándose al igual que en investigaciones previas, a la limitante de no contar con los estudios necesarios. A pesar de tener la posibilidad de realizar un diagnóstico, su clasificación se volvía complicada, al no contar con las pruebas específicas, significando un costo para el familiar, además de tener una muestra pequeña, en la que es difícil realizar generalizaciones de la enfermedad¹⁴.

Varios años más tarde, en el 2021, se realiza una investigación para obtener un título de postgrado en el Instituto Mexicano del Seguro Social UMAE Hospital General “Doctor Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional la Raza, en la que se tomaron en cuenta pacientes con sospecha de enfermedad de von Willebrand, así como los que tenían datos de sangrado únicamente, en donde la enfermedad de tipo 1 es la más frecuente, representando más del 80% de los pacientes afectados¹⁵.

En investigaciones recientes a nivel mundial se encontró a Abe K, et al. (2020) quien en su investigación realizada en los centros de atención de Hemofilia en Estados Unidos, quien buscó evaluar las diferencias en las características del sangrado, el tratamiento y el estado de bienestar por sexo y por tipo de EvW utilizando datos de vigilancia con el mayor número informado de niños con diagnóstico de EvW en el mundo, para lo que se estudió a 2712 niños con diagnóstico de EvW de 2 a 12 años, durante 1998 a 2011 en dicho país, utilizando un sistema de recopilación de datos para monitorear la salud de las personas con trastornos hemorrágicos que reciben atención en uno de los 135 Centros, se encontró que la mayoría eran varones, el 76% eran tipo 1, el 60% tenían antecedentes heredofamiliares de algún trastorno

hemorrágico, los sitios más comunes del primer sangrado fueron la epistaxis y el sangrado de la cavidad oral entre todos los niños, los de sexo masculino experimentaron con más frecuencia epistaxis y el sexo femenino sangrado en la cavidad oral, se concluyó que los masculinos muestran proporciones estadísticamente más altas de episodios hemorrágicos, edad de diagnóstico y uso de productos de tratamiento más tempranos que los pacientes femeninos²⁶.

En otra publicación Brandi Dupervil, et al. (2021) realizó un estudio en Estados Unidos, cuyo objetivo fue describir la información de diagnóstico, las características del nacimiento, los episodios de sangrado y las complicaciones experimentadas por los recién nacidos y lactantes con EvW que estaban inscritos en el sistema de vigilancia de recopilación universal de datos de la Red de Centros de Tratamiento de Hemofilia, para lo que se tomó en cuenta 105 pacientes menores de 2 años de edad, se utilizaron formularios de registro y visitas semestrales completados antes de los 24 meses de edad, la mayoría con 68% eran hombres, de acuerdo al tipo se encontró que el 1 fue el más frecuente con 63 %, el 2 representó el 28 % y el 3 el 9 %, además 79% tenían antecedentes familiares de trastornos hemorrágicos, se concluyó que los episodios hemorrágicos iniciales fueron más comúnmente orofaríngeos, intracraneales o extracraneales, relacionados con la circuncisión, y que la mayoría de los episodios hemorrágicos iniciales ocurrieron durante el primer año de vida, datos particularmente importantes, porque esta área no ha sido bien estudiada y se comenta la recomendación de otros estudios de tener un enfoque de atención multidisciplinario para brindar un diagnóstico temprano y una atención óptima para esta población²⁷.

MARCO TEÓRICO

A) DEFINICIONES

Enfermedad de von Willebrand: es el trastorno de la coagulación más común, causado por defectos hereditarios en la concentración, estructura y función del FvW.

Factor von Willebrand: Es una glicoproteína multimérica de alto peso molecular que participa en la hemostasia primaria, apoyando la adhesión y la agregación plaquetaria mediante su unión a los receptores plaquetarios de las glicoproteínas GPIIb/IIIa y GPIIb/IIIa, en condiciones de fuerte cizallamiento en el lugar de la lesión vascular.

B) EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo a lo descrito en investigaciones, la EvW es patología hemorrágica hereditaria autosómica más frecuente. Su prevalencia ha sido estimada en un 1%,

sin embargo la prevalencia de EvW depende en gran medida de los criterios por los cuales los pacientes son identificados. Debido a la penetrancia incompleta y la deficiencia leve de la EvW, algunos pacientes con EvW permanecen asintomáticos y solo se diagnostican si las pruebas se realizan como parte de una enfermedad genética de cribado si un familiar tiene una enfermedad sintomática. La prevalencia de la EvW sintomática es mucho menor, estimada en sólo el 0,01% de la población. Cualquiera de los dos sexos puede verse afectado, ya que las variantes más comunes de la EvW tienen un patrón de herencia autosómico. Comprender esta característica de la epidemiología de la EvW es fundamental para diseñar estrategias de atención de la salud dirigidas a su prevención y tratamiento. En la mayoría de los estudios, la distribución de los tipos de EvW es 60-80% tipo 1, 7-30% tipo 2 y 5-20% tipo 3.

La prevalencia de EvW ha sido estimada a partir del número de pacientes atendidos en centros especializados, dividido por la población total atendida por esos centros, lo que para fines prácticos en la literatura se hace referencia como Prevalencia basada en referencias. Este método identifica poblaciones de pacientes con síntomas hemorrágicos que son lo suficientemente significativos como para merecer la atención de un médico. Por esto enfoque, las estimaciones oscilan entre 23 casos por millón de habitantes para Kagoshima, Japón, a 113 casos por millón en la IX región de Chile. Se han informado valores intermedios para el Reino Unido, Suiza, Jordania, Venezuela y Suecia. La aparente variación en la prevalencia de síntomas de la EvW probablemente se explica en parte por las diferencias en la eficiencia con qué pacientes potenciales son diagnosticados o referidos a especialistas en los centros. Debido a estas dificultades, la verdadera prevalencia de EvW probablemente sea mayor de lo que sugieren las estimaciones disponibles.

Un enfoque alternativo para determinar la prevalencia de EvW es examinar muestras de población utilizando Criterios estandarizados para síntomas, antecedentes familiares y análisis de laboratorio. Varios estudios de éste tipo han llegado a resultados similares, con cifras de prevalencia de EvW de 13.000 a 16.000 por millón. Los datos comparativos disponibles sugieren que la prevalencia de la EvW, según lo determinado por el cribado poblacional, es similar entre varios grupos étnicos o raciales. A diferencia de los casos sintomáticos registrados en los centros de tratamiento especializados, relativamente pocos pacientes identificados por el cribado poblacional tienen hemorragia significativa. El cribado poblacional detecta algunos pacientes con EvW sintomática, pero también identifica a personas asintomáticas o mínimamente sintomáticas con niveles bajos de VWF.

Existen escasos datos en la población de sur y Centroamérica. En un estudio de la epidemiología de la Enfermedad de von Willebrand en el Estado Zulia, Venezuela,

se encontró una prevalencia de EvW de 42.9/106 habitantes en el Estado Zulia y de 73/106 habitantes para la zona metropolitana de Maracaibo. Los pacientes afectados se clasificaron provisionalmente en: Tipo 1, que comprendió el 88.5% de los pacientes, Tipo IIb 2% Y Tipo ID 4.1%. Cinco casos (5.2%) no fueron clasificados. Mientras la incidencia encontrada en Maracaibo es posible que sea cercana a la realidad, teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos se hizo un cuidadoso estudio familiar. es factible que la incidencia para el Estado Zulia haya resultado inferior, debido a que existen zonas sobre todo en el medio rural, donde no hay laboratorios ni centros de salud adecuados que permitan sospechar el diagnóstico y por otro lado, es también probable que los casos con manifestaciones hemorrágicas leves no hayan solicitado atención médica. En otro estudio se realizó una investigación clínica y de laboratorio en 132 pacientes, niños y adultos, durante un período de 3 años: 1983-1985 para evaluar la frecuencia y características clínicas de la EvW en la IX Región de Chile. Dentro de este grupo había 26 familiares cercanos. La prevalencia estimada de EvW en pacientes sintomáticos de la IX Región de Chile es de al menos 113 por millón, lo que la hace 3 o 4 veces más frecuente que la hemofilia.

El cribado de la población indica que algunas personas sintomáticas evaden la detección de rutina por parte de la comunidad médica. Por lo tanto, la verdadera prevalencia de EvW clínicamente sintomática probablemente esté más cerca de 113 por millón y puede ser sustancialmente más alta. En resumen, se estima que el número de personas en riesgo de EvW es de 1.480 a 3.580 personas por millón. Se estima que el número de personas con EvW sintomática es de al menos 100 por millón. Entre todos los pacientes sintomáticos, la terapia médica intensiva y frecuente es requerida principalmente por pacientes con EvW tipo 3, que constituyen 0,55 a 6 por millón. Estos valores se derivan de datos de países desarrollados y en desarrollo, lo que sugiere que la prevalencia de EvW puede ser similar en todo el mundo.

En México se realizó desde julio de 2010 a agosto de 2011, un estudio en el que se incluyó a 133 pacientes adultos y pediátricos, tanto hombres como mujeres, con antecedentes crónicos de diátesis hemorrágica y alta sospecha de EvW. Todos los pacientes fueron reclutados en instituciones de atención terciaria por hematólogos altamente capacitados con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de trastornos hemorrágicos. Se obtuvo muestras de sangre de los pacientes, en 53 se hizo diagnóstico de EvW, 47 que representan el 88,7% con EVW tipo 1, cuatro o 7.5% de los pacientes tenían EvW tipo 2a y dos o 3.8% de los pacientes tenían EvW tipo 3. A pesar de las limitaciones diagnósticas, los datos parecen bastante similares a los que se describen globalmente en los países desarrollados.

ETIOLOGÍA

La Enfermedad está causada por mutaciones que se transmiten de forma autosómica dominante en el gen VWF, localizado en el cromosoma 12p13.3, el ARNm correspondiente codifica pre-pro-vWF, una proteína multimérica VWF, que mediante una compleja serie de pasos se dimeriza a la subunidad madura de FvW en el retículo endoplásmico. El FvW es una glicoproteína plasmática adhesiva grande multimérica, que desempeña importantes funciones hemostáticas, como participar en la hemostasia primaria. El gen mutante tiene múltiples efectos fenotípicos que consisten esencialmente en un tiempo de hemorragia prolongado y una reducción de las actividades relacionadas con antígeno del vWF, actividad del cofactor de ristocetina del vWF, y el complejo factor VIII / vWF, esta última interviniendo en la actividad coagulante del factor VIII. La enfermedad de Von Willebrand es entonces resultante de un defecto cuantitativo o cualitativo de este factor⁽⁴⁾.

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Von Willebrand, resultante de un defecto cuantitativo o cualitativo de este factor⁴, una glicoproteína plasmática adhesiva grande multimérica que participa en la hemostasia primaria³. En condiciones de alta tasa de cizallamiento sanguíneo el FvW es esencial, como en los capilares y las arteriolas, para apoyar la adhesión plaquetaria, porque los receptores de colágeno de las plaquetas solo median la adhesión plaquetaria a bajas tasas de cizallamiento sanguíneo⁽³⁾. También tiene un papel en la hemostasia secundaria, al actuar como portador del factor VIII de coagulación, circulando en el plasma como un complejo, protegiéndolo de la escisión prematura y prolongando así su vida media. Por lo tanto, la deficiencia de FvW puede afectar secundariamente la coagulación de la sangre⁽³⁾.

Una función fundamental en las etapas celulares iniciales del proceso hemostático y al disminuir en cantidad o afectarse su estructura tiene repercusiones por una parte, en las interacciones de las plaquetas con la pared vascular dañada y, por la otra, en el transporte y protección del factor VIII. El gen mutante tiene múltiples efectos fenotípicos que consisten esencialmente en un tiempo de hemorragia prolongado y una reducción de las actividades relacionadas con el complejo factor VIII / vWf (actividad coagulante del factor VIII, antígeno del vWf, actividad del cofactor de ristocetina del vWF).

El proceso de formación del tapón plaquetario iniciado ante una lesión vascular, llevándose a cabo una estrecha interacción entre el endotelio y la plaqueta, se denomina hemostasia primaria. Normalmente las plaquetas no se adhieren al vaso sanguíneo; esto sólo ocurre cuando existe lesión en el vaso sanguíneo y se expone la colágena del subendotelio, permitiendo así la activación de las plaquetas. En la hemostasia primaria existe una serie de mecanismos que se desencadenan durante una lesión vascular y que permitirán la formación del tapón hemostático plaquetario. Dichos mecanismos se ordenan en las siguientes fases: adhesión, activación y secreción, por último agregación, en las cuales el Factor de Von Willebrand juega un papel fundamental.

El FvW se sintetiza en células endoteliales y megacariocitos como una subunidad proteica que sufre una serie compleja de modificaciones postraduccionales, que incluyen dimerización, glicosilación, sulfatación y, en última instancia, multimerización. La proteína completamente procesada luego se libera a la circulación o se almacena en orgánulos especializados: los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales o los gránulos α de las plaquetas.

El FvW se secreta en el plasma, donde circula como una proteína muy grande que tiene un peso molecular que varía según el grado de multimerización de las subunidades. Después de la secreción, bajo la influencia del flujo de cizallamiento, FvW de alto peso molecular (HMW), los multímeros se someten a una proteólisis parcial mediada por la proteasa plasmática ADAMTS-13 (motivo A Disintegrin y metaloproteasa con Thrombospondin tipo 1, miembro 13), y se produce la escisión.

El FvW es una proteína adhesiva multifuncional que desempeña importantes funciones hemostáticas, que incluyen: La unión a colágenos purificados de tipo I, II, III, IV, V y VI, la mayor unión para los colágenos fibrilares está en el dominio A3 del VWF. Dentro del dominio A1 está el sitio de unión para la glicoproteína Ib de la membrana plaquetaria y un sitio de unión menor para los colágenos. El VWF se une al complejo receptor de la glucoproteína plaquetaria (GP) Ib/IX para iniciar la adhesión plaquetaria y al colágeno en el subendotelio en los sitios de daño vascular. Una secuencia de Arginina-Glicina-Aspartato (RGDS) cerca del extremo carboxilo del dominio C2 del VWF interactúa con la glicoproteína IIb-IIIa de las plaquetas activadas. Esta interacción parece contribuir a la agregación de las plaquetas al subendotelio vascular y a las superficies recubiertas con colágeno o VWF en condiciones de alto cizallamiento. Entonces, para formar un tapón hemostático o un trombo, las plaquetas deben unirse a la pared del vaso a pesar de la fuerza opuesta de la tensión de cizallamiento del fluido, y se requiere VWF para este proceso. Después de la absorción al subendotelio, el VWF se vuelve capaz de unirse a la

glicoproteína Ib plaquetaria con una afinidad moderadamente alta, formando así un puente entre dos superficies que, de otro modo, tendrían dificultades para interactuar en las condiciones de alto esfuerzo cortante. Esta interacción inicial rápida y reversible parece ralentizar la plaqueta para que pueda ser inmovilizada por la unión mediada por integrinas que tiene una mayor afinidad pero también una cinética de unión mucho más lenta. Estas últimas interacciones incluyen la unión de la integrina $\alpha_2\beta_1$ plaquetaria a colágenos subendoteliales y la glicoproteína IIb-IIIa plaquetaria a ligandos que contienen sitios RGD como VWF, fibrinógeno o fibrina. Por último la unión del VWF al factor VIII es necesaria para estabilizar el factor VIII en la circulación y protegerlo de la degradación proteolítica provocada por la proteína C activada en el torrente sanguíneo. El factor VIII purificado infundido en pacientes con EvW de tipo 3 grave, que carecen de FvW, se elimina con una vida media de 2 horas, mientras que el complejo de factor VIII-VWF infundido en los mismos pacientes tiene una vida media normal de aproximadamente 12-20 horas. El sitio de unión para el factor VIII está dentro de los 272 residuos de aminoácidos del extremo amino de la subunidad madura del FvW.

En presencia de defectos cuantitativos parciales o completos o defectos cualitativos en el FvW se presenta como alteraciones en la hemostasia primaria, manifestándose como hemorragia mucocutánea o “de tipo plaquetario”.

Tipo 1: Se refiere a una deficiencia cuantitativa parcial del FvW, abarca el 65 al 75% de los casos, su fenotipo es muy heterogéneo con niveles de VWF que oscilan entre 5 y 40% según el defecto molecular. La distribución de los multímeros de VWF es normal o casi normal y el VWF residual en el plasma tiene una función aparentemente normal. La herencia es autosómica dominante y se han detectado mutaciones en alrededor en 65% de los casos. A mayor severidad, mayor es la posibilidad de encontrar una mutación. En muchas familias afectadas, la posesión de un solo alelo mutante no causa síntomas de manera constante, por lo que algunos transmisores de la enfermedad son asintomáticos. El grupo sanguíneo O es más prevalente en este tipo de VWD. Se ha sugerido que el diagnóstico de EvW tipo 1 se reserve para las personas que tienen reducciones significativas del FvW a menos de 0,15 UI / ml que representaría el 15%.

Tipo 2: La EvW tipo 2 se caracteriza por una deficiencia cualitativa de la actividad del VWF y se clasifica además en las variantes cualitativas que afectan las interacciones VWF-plaquetas o por una unión defectuosa del VWF al FVIII. Abarca el 10-20% de los casos⁴. La presentación clínica de la EvW tipo 2 es similar a la EvW tipo 1 en que los pacientes presentan hemorragia mucocutánea excesiva; sin embargo, a diferencia de los antecedentes familiares positivos variables en la EvW

tipo 1, los pacientes que tienen EvW tipo 2 suelen presentar antecedentes familiares claramente positivos. Subclasificación:

- Tipo 2A: Incluye a pacientes con adherencia plaquetaria defectuosa dependiente de VWF causada por un cambio en la distribución de multímeros del VWF, de modo que los multímeros grandes hemostáticamente efectivos están ausentes y los multímeros pequeños que no son hemostáticamente efectivos, son abundantes. Se producen variantes tanto dominantes como recesivas de la EvW tipo 2A¹⁸. La EvW dominante tipo 2A representa la mayoría de las EvW tipo 2. Se sabe que al menos 24 mutaciones sin sentido y una pequeña delección en marco causan la EvW dominante tipo 2A. Veinte de estas mutaciones están dentro del dominio A2 del VWF y cuatro mutaciones sin sentido están en el dominio A1 del VWF. Una mutación de sentido erróneo en el dominio CK carboxilo-terminal interrumpe un enlace disulfuro que se requiere para la formación de dímeros, causando así una forma dominante rara de VWD tipo 2A. del dominio A2.

Las mutaciones del FvW producen EvW tipo 2A mediante al menos dos mecanismos: Las mutaciones de grupo 1 están dadas por el defecto en la síntesis de los multímeros de mayor peso molecular, que es causada por un transporte intracelular defectuoso de VWF y altera el ensamblaje, almacenamiento y secreción de grandes multímeros de VWF en los compartimentos de plasma y plaquetas y las mutaciones del grupo 2 se originan por la síntesis de multímeros que son más susceptible a la escisión por ADAMTS-13, que hace que los multímeros sean más sensibles a la proteólisis en plasma¹⁸. Recientemente se identificó y se purificó parcialmente una proteasa plasmática que puede ser responsable de esta proteólisis en la posición 842 en el FvW maduro. Para ambos grupos de mutaciones de la EvW de tipo 2A, la subunidad mutante causa la pérdida característica de los grandes multímeros del VWF.

- EvW tipo 2B: Es el resultado de mutaciones de ganancia de función dentro del sitio de unión de Gplb en el VWF, se caracteriza por una mayor afinidad del VWF mutante para plaquetas, que conduce a un aumento de las interacciones entre las plaquetas y el FvW que resultan en el agotamiento selectivo de los multímeros. Esto provoca la unión espontánea de grandes multímeros del VWF a las plaquetas, seguida de la eliminación tanto del VWF como de las plaquetas⁴. Los multímeros restantes no son hemostáticamente efectivos y los pacientes tienen una diátesis hemorrágica. El aumento de la unión del VWF mutante a las plaquetas también da como resultado la formación de agregados de plaquetas circulantes y la posterior

trombocitopenia. La EvW tipo 2B se hereda como rasgo dominante. La trombocitopenia en la EvW tipo 2B puede ser intermitente y exacerbarse por la cirugía o la administración de acetato de desmopresina (DDAVP)¹⁸.

La EvW tipo 2B ha sido mal diagnosticada y tratada como trombocitopenia autoinmune. Los multímeros del FvW de alto peso molecular suelen faltar en el plasma en la EvW tipo 2B. Se han identificado al menos veintiuna mutaciones sin sentido y todas estas mutaciones se limitan al dominio VWF A1, que contiene el sitio de unión a GPIb.

- EvW tipo 2M, emplea "M" para "multímero", es una variante menos común de este grupo que tiene una herencia de autosómica dominante y se caracteriza por un defecto cualitativo que no se debe a la disminución de multímeros de alto peso molecular (HMWM). Las mutaciones implicadas en este fenotipo alteran las interacciones vWF-plaqueta, específicamente las que están ubicadas dentro del dominio A1 y alteran la unión a la glicoproteína Ib plaquetaria⁴. Entonces, son variantes con una adhesión plaquetaria defectuosa dependiente de VWF que está asociada con una distribución de multímeros del VWF normal o casi normal. En este tipo, se observa ausencia de acumulación de plaquetas y por ende de trombocitopenia, así como la presencia de un patrón normal de multímeros en el plasma. Se trata de una variante cualitativa con disminución de la función plaquetaria¹⁸. En las pruebas de laboratorio, habrá un patrón multimérico normal y una sensibilidad reducida de agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA). Es importante señalar que se puede observar una unión reducida de colágeno de vWF, especialmente con mutaciones en los dominios A1 o A3 de vWF que son importantes para la interacción vWF-colágeno. Este subtipo comúnmente se presenta con hemorragia mucocutánea de moderada a grave¹⁸.
- EvW tipo 2N: Emplea la " N " que se refiere a Normandía, donde se notificaron los primeros casos. Es una variante rara con una herencia autosómica recesiva caracterizada por un defecto en el vWF que interfiere con su unión al FVIII⁴. Debido a que la unión del factor VIII al VWF es necesaria para la supervivencia normal del factor VIII, las mutaciones que inactivan selectivamente el sitio de unión del factor VIII del VWF provocan una imitación autosómica heredada de la hemofilia A, cuyo patrón de herencia es ligada al cromosoma X. El diagnóstico de EvW tipo 2N debe considerarse en cualquier paciente con deficiencia de factor VIII en el que la afección no esté obviamente ligada al cromosoma X, por lo que un pequeño

porcentaje de los pacientes con hemofilia A leve aparente en realidad tienen EvW tipo 2N¹⁸.

El patrón de multímeros del VWF es normal y las funciones dependientes de las plaquetas se conservan, pero los niveles de factor VIII disminuyen, por lo general a <25% de lo normal. Los pacientes pueden ser homocigotos para los alelos de Normandía idénticos (2N / 2N), para mutaciones de sustitución o heterocigotos compuestos para 2 mutaciones diferentes (2N / tipo 1). También pueden tener mutaciones en el sitio de unión o una mutación nula. Cerca de 20 mutaciones han sido descritas. La mayoría de ellas se localizan en el dominio D0 -D3, entre los exones 18 y 20, que afectan el dominio de unión al FVIII y dan como resultado una afinidad reducida del vWF por el FVIII. Se han descrito otras mutaciones en los exones 17 y del 21 al 27 que están fuera del sitio de unión al FVIII, y también son responsables de la disminución de la capacidad de unión entre VWF y FVIII. La mutación R854Q es la más frecuentemente reportada. El patrón de multímeros del FvW en 2N es normal.

En los resultados de las pruebas de laboratorio, una disminución característica en los niveles de FVIII en relación con los niveles de vWF (relación reducida de FVIII / vWF: Ag) se observó, con un tiempo tromboplástico parcial prolongado (PTT) y disminución de la unión de vWF: FVIII, a pesar de un perfil multimérico normal. Clínicamente, se observan hemorragias tanto de tipo plaquetario como de hemofilia. Este subtipo puede imitar la hemofilia A, por lo que, además de los niveles de FVIII, se requieren ensayos de vWF cualitativos y cuantitativos, incluidos los ensayos de unión de vWF: FVIII, para establecer un diagnóstico.

EvW Tipo 3: Es un subtipo poco común, que representa menos del 5% de los casos, aunque en algunos lugares donde los matrimonios consanguíneos son frecuentes la prevalencia es considerablemente mayor se hereda como un rasgo autosómico recesivo por lo que la mayoría de los padres de pacientes con enfermedad tipo 3 muestran pocos, si no es que nulos, síntomas hemorrágicos; sin embargo, en los individuos afectados es la forma más severa de la enfermedad. Se caracteriza por la ausencia virtual de vWF⁴.

Las mutaciones asociadas con la EvW de tipo 3 se encuentran en toda la región codificante del gen de vWF, las más comunes son deleciones totales o parciales del VWF, sin sentido, empalme que se presentan en los exones 2-52, el 80% de los casos tienen 2 alelos nulos. Un caso raro son las mutaciones en los dominios D1-D2, que previenen la formación de dímeros y multímeros y, por lo tanto, la

retención intracelular de todos los vWF sintetizados. En los resultados de las pruebas de laboratorio, la virtual ausencia de vWF Se observaron multímeros y antígeno de vWF indetectables, PTT prolongado y niveles de FVIII marcadamente reducidos de <10 UI / L.

Estos pacientes manifiestan hemorragias mucocutáneas recurrentes graves desde la primera infancia, aunque existe heterogeneidad clínica, así como hemorragias frecuentes musculoesqueléticas, y en tejidos blandos. Con el transcurso del tiempo, si el tratamiento no es adecuado, se presenta daño musculoesquelético crónico y los pacientes de edad mediana podrían requerir cirugía de reemplazo articular, presentando cuadros clínicos similares a las de los pacientes con hemofilia A, debido a la reducción proporcional de los niveles plasmáticos de FVIII. Pueden desarrollarse aloanticuerpos contra el FvW que hacen ineficaz la terapia de reemplazo con fracciones de plasma que contienen FvW. Se ha calculado que la prevalencia de anticuerpos es de 7,5% - 9,5%.

Además de la deficiencia hereditaria, se han informado trastornos hemorrágicos por deficiencia adquirida, ya comentada, cuyos mecanismos subyacentes pueden incluir síntesis reducida, interferencia funcional mediada por anticuerpos o aclaramiento acelerado, formación de complejos con proteínas plasmáticas, absorción en la superficie de las células circulantes o plaquetas y mayor lisis bajo un mayor estrés como se observa en la estenosis aórtica.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La EvW debe sospecharse en personas con hemorragias mucocutáneas excesivas, tales como: hematomas sin traumas reconocidos, la aparición espontánea, 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, y las pacientes de sexo femenino afectadas también suelen experimentar menorragia que por lo general ocurre desde la menarquia. También es importante tomar en cuenta diferentes factores, algunos de los cuales aumentan la concentración del VWF: ejercicio, trauma, cirugía, edad; y su nivel es mayor en

individuos del grupo sanguíneo A, que en el O. En cambio, otros causan su disminución: hipertiroidismo, falla renal, enfermedad hepática, aterosclerosis, estados inflamatorios, cáncer, diabetes e hipotiroidismo¹⁶. Las angiodisplasias digestivas se describen en la EvW tipo 2 y 3. Las hemartrosis con artropatía se notifican casi exclusivamente en la EvW tipo 3, ya que se asocian con una deficiencia grave de FVIII⁴.

DIAGNÓSTICO

Según Federici se necesitan tres criterios para realizar un diagnóstico correcto de VWD: Primero la historia personal de sangrado desde la infancia, seguido de disminución de la actividad del VWF en plasma, así como historia familiar de sangrado, para poder establecer si la herencia es dominante o recesiva¹⁸.

Los resultados de laboratorio deben correlacionarse con las manifestaciones clínicas, lo que brinda mayor posibilidad de un diagnóstico certero y un tratamiento adecuados¹⁶.

Las pruebas se dividen en básicas, las que nos permiten tener un panorama general acerca de la condición del enfermo. Se consideran pruebas básicas el recuento de plaquetas, el tiempo de sangrado, el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de trombina. Las 2 primeras exploran la hemostasia primaria, mientras que las 3 restantes evalúan la hemostasia secundaria. Su normalidad, salvo en raras excepciones, descarta los trastornos hemostáticos con significado clínico. Su alargamiento puede ser debido a deficiencia de un factor o a la existencia de un anticuerpo, inhibidor de proteínas de la coagulación. La corrección, o no, de la prueba, al mezclar plasma del paciente con plasma normal, informará si se trata de una deficiencia o de un inhibidor. Posteriormente, las pruebas que estudian la hemostasia primaria, secundaria y la fibrinólisis, encaminadas al diagnóstico de problemas trombóticos¹⁶.

La detección de defectos primarios de hemostasia se puede realizar evaluando el recuento de plaquetas, el tiempo de sangrado de la piel del paciente o el tiempo de cierre del analizador de función plaquetaria (PFA 100). Se debe prestar especial atención al recuento de plaquetas, porque en el tipo 2B puede presentarse una trombocitopenia leve. En muchos laboratorios se ha sustituido la evaluación del BT por el PFA 100. El tiempo de cierre de PFA 100 a menudo se prolonga en los trastornos graves de la función plaquetaria y en la VWD grave. Sin embargo, normalmente no realizamos la PFA 100 porque la prueba no puede detectar todas las formas de VWD y, por lo tanto, preferimos basarnos directamente en las pruebas

de primer nivel. La detección de defectos de hemostasia secundarios se puede realizar utilizando el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada. El PT es normal en la VWD, pero el APTT puede prolongarse debido al nivel reducido de FVIII que podría estar presente. Sin embargo, esta prueba a menudo no es informativa para el diagnóstico, debido a los niveles normales de FVIII en las formas leves más comunes de EvW, en las variantes tipo 2 y también debido al posible efecto compensatorio de otros factores de coagulación involucrados en la prueba APTT (es decir, factor (F)IX, FXI y FXII). Por estas razones, la evaluación de las pruebas de primer nivel debe realizarse independientemente de los resultados obtenidos con las pruebas de tamizaje de hemostasia. Con el primero podemos confirmar la presencia de la enfermedad, con el segundo podemos caracterizar las variantes del VWF y, por lo tanto, identificar los diferentes tipos de EvW²⁰.

Las pruebas específicas permiten cuantificar factores individuales. Se utilizan cuando una o más pruebas básicas aparecen alteradas, o aun siendo normales, cuando existe sospecha clínica de una coagulopatía sistémica. Los métodos inmunológicos, mediante anticuerpos, valoran la concentración del antígeno de la proteína pero no su función. La discrepancia entre los niveles obtenidos por métodos funcionales e inmunológicos revela la existencia de anomalías moleculares. Dentro de las pruebas específicas se encuentran la actividad del VWF como cofactor de la ristocetina (VWF:RCo), que depende de la presencia de los multímeros grandes, VWF antigénico (VWF:Ag), FVIII coagulante (FVIII:C), aglutinación de plasma rico en plaquetas con ristocetina (RIPA por sus siglas en inglés); la mayoría de los subtipos tienen una disminución en la respuesta a la ristocetina, este es un agonista del receptor de la Gplb-IX y el VWF. Además, se pueden incluir la capacidad de unión del VWF al colágeno y al FVIII:C (VWF:CB y VWF:VIII) y el análisis de función plaquetaria. Este último podría sustituir en un futuro al tiempo de sangrado, cuyo empleo es controvertido¹⁶.

Se sugieren como pruebas específicas a realizar en primer nivel, la determinación de Factor VIII, VWF Antígeno plasmático, VWF:R Cofactor de ristocetina¹⁸.

Factor VIII: En pacientes con VWD 2A, 2B y 2M el factor VIII suele ser normal. El VWF es el transportador y estabilizador del factor VIII, y el cociente FVIII:C/VWF:Ag normal es 1. Un cociente FVIII:C/VWF:Ag >1 sugiere VWD1 y <1 sugiere VWD2N¹⁸.

VWF:Ag: Se utilizan anticuerpos anti-VWF. Originalmente se utilizaba el método de Laurell pero actualmente se prefiere el enzoinmunoensayo (ELISA) de mayor

sensibilidad. También se puede utilizar un método inmunoturbidimétrico (LIA) menos sensible¹⁸.

VWF:Rco: El cofactor de ristocetina es el método standard para medir la actividad del VWF. Se basa en la propiedad de un antibiótico, la ristocetina, de aglutinar plaquetas frescas o fijadas en presencia del VWF que interacciona con la GPIb plaquetaria. El método no es muy sensible y no resulta confiable por debajo de 15U/dL. Es poco reproducible con un coeficiente de variación del 8 al 15%. También puede utilizarse un ELISA con GPIb derivada del plasma o recombinante con mayor sensibilidad y menor coeficiente de variación. Hay ensayos automatizados de unión VWF-GPIb sin presencia de ristocetina con resultados promisorios¹⁸.

Agregación con ristocetina (RIPA) Se utilizan en principio dos concentraciones de ristocetina, 1,2mg/mL y 0,7 mg/mL. Evalúa el VWF plasmático y la función de la GP1b. En el VWD 3 la agregación con ristocetina suele estar ausente o disminuida. Pero no siempre coincide el valor del VWF con el resultado de la agregación ya que la prueba es poco sensible. La agregación con dosis bajas de ristocetina (<0,8mg/dL) se utiliza para la detección del VWD2B que presenta hiperrespuesta por ganancia de función del VWF. También se observa hiperagregación en el von Willebrand plaquetario. Cuando se observa hiperagregación con ristocetina, es importante descartar que el paciente no hiperagregue con otros agonistas como ADP, por ejemplo. La hiperagregación no debe ser global sino exclusiva con ristocetina¹⁸.

Se proponen como pruebas a realizar en segundo nivel el estudio de multímeros: La estructura multimérica puede ser analizada por electroforesis en gel de agarosa de baja o alta resolución. Los multímeros pueden ser de bajo, intermedio o alto peso molecular. El estudio de los multímeros es útil para el diagnóstico de los tipos 2A, 2B y 2M, por lo que se considera que esta técnica permite el diagnóstico con certeza de los diferentes tipos de la enfermedad de von Willebrand según su patrón de multímeros y tiene lugar solo en los laboratorios de referencia¹⁷, pero no sirven para hacer diagnóstico de EvW que no se haya realizado previamente con las determinaciones clásicas. En el VWD1, VWD2M y VWD2N todos los multímeros están presentes. En el VWD2A faltan los multímeros de peso alto e intermedios¹⁸.

Otro estudio en segundo nivel de atención médica a realizar es la Unión al colágeno o VWF:CB, que es un ensayo sensible a la ausencia de los multímeros grandes. Puede resultar una alternativa para distinguir entre VWD2A y 2M utilizando el cociente VWF:CB/Ag en reemplazo del estudio multimérico. En algunos escasos pacientes con mutaciones en el dominio A3 con VWF:RCo normal y multímeros normales, el VWF:CB es anormal. No es claro cuando se justificaría realizar esta

prueba; se podría incluir en aquellos casos con historia de sangrado que quedan sin diagnóstico¹⁸.

Unión al factor VIII (VWF:FVIII B), Permite el diagnóstico del VWD2N para diferenciarlo de la hemofilia A. La técnica presenta dificultades, es poco reproducible¹⁸.

Própeptido (VWFpp), El VWFpp y el VWF unidos en forma no covalente están depositados en los gránulos alfa de las plaquetas y megacariocitos y en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales. En plasma se disocian y circulan en forma independiente, con distinta vida media. El cociente VWFpp/VWF:Ag >1 permitiría identificar pacientes VWD1 con sobrevida acortada y también sería útil para el diagnóstico de VWD adquirido¹⁸.

Respuesta a la desmopresina que desde el lado clínico es muy importante verificar que el paciente responde adecuadamente a la desmopresina, que corrige fundamentalmente el valor del factor VIII y del VWF:RCo y que esta corrección dura por lo menos dos horas, que es la duración promedio de las cirugías habituales. En general los VWD1 responden pero puede haber respuesta transitoria en aquellos con depuración acelerada. En el VWD2A el VWF:RCo suele no aumentar y en el VWD2B puede empeorar la trombocitopenia, Pero se aconseja hacer la prueba igual antes de descartar el beneficio de la desmopresina. En el VWD2N la respuesta es variable y el VWD3 no responde. No conviene evaluar la respuesta en niños a menos que el paciente requiera una cirugía¹⁸.

La utilidad del diagnóstico genético es manifiesta en los VWD tipo 2, especialmente cuando el fenotipo es confuso. En cambio, no se justifica el estudio genético en el VWD1 considerando que solo en el 35% de los casos habrá una mutación "candidata". Cuando el VWF:Ag es <20UI/dL es más probable encontrar una variación en la secuencia⁽¹⁸⁾. Tanto el genotipo como el fenotipo de la VWD son muy complejos debido a los múltiples ligandos funcionales del VWF y al impacto combinatorio de los diversos componentes fisiológicos implicados en la EvW⁽¹⁹⁾.

Anti-VWF, son anticuerpos que inhiben el VWF y pueden detectarse en pruebas de mezcla con plasma normal. Son de utilidad en aquellos pacientes en tratamiento profiláctico con concentrados de FVIII/VWF con respuesta clínicamente inadecuada¹⁸.

- Particularidades en edad pediátrica

Aunque los síntomas y los criterios de diagnóstico de la VWD no son específicos de la edad, existen factores específicos en la población pediátrica que merecen una

mención adicional. Primero, la falta de desafíos hemostáticos significativos a menudo puede hacer que el cuestionario de sangrado sea falsamente bajo en niños pequeños. Se recomienda el empleo de cuestionarios de sangrado en la población pediátrica validados. Considerar el riesgo de realizar pruebas a una edad temprana, tal vez antes de la aparición de los síntomas. En la situación en la que se descubre que un niño tiene niveles bajos de FvW, antecedentes familiares sólidos, pero sin síntomas sangrado, las pautas publicadas de la ISTH sugieren que estas personas se etiquetan como si tuvieran una posible EvW¹⁷.

En términos de estudios de laboratorio, es fundamental señalar que el VWF es un reactivo de fase aguda y puede aumentar en momentos de ejercicio, estrés o inflamación. Si persiste una fuerte sospecha de EvW a pesar de los niveles normales de FvW, se debe considerar repetir la prueba una o dos veces para garantizar el conocimiento de los niveles iniciales de VWF/Ag y actividad de VWF del paciente¹⁷.

En cuanto a los síntomas clínicos que se destacan en la población pediátrica, la epistaxis y la menorragia suelen ser síntomas de presentación, y estos suelen causar la mayor morbilidad. La propensión de la VWD a afectar áreas de tejido mucoso contribuye al aumento de la morbilidad que se puede observar con estos procedimientos comunes⁽¹⁷⁾.

TRATAMIENTO

La terapia encaminada al aumento del factor de von Willebrand, con el empleo de DDAVP (acetato de desmopresina) que es una versión sintética de la vasopresina que se puede administrar por vía intravenosa o intranasal. DDAVP estimula las células endoteliales para que liberen VWF de los cuerpos de Weibel-Palade, lo que aumenta la concentración plasmática de VWF. Las respuestas a la DDAVP suelen ser de 2 a 4 veces el nivel basal de FvW en plasma, y la DDAVP se puede utilizar para manejar con seguridad situaciones en las que se necesitan aumentos a corto plazo del FvW para necesidades hemostáticas de leves a moderadas; es decir, extracciones dentales simples, hemorragias nasales y menorragia. Debido a su función principalmente como una señal para liberar VWF, las dosis repetidas de DDAVP pueden causar taquifilaxia. Los efectos secundarios de la DDAVP incluyen hiponatremia por retención de agua (se deben seguir estrictas precauciones en la ingesta de líquidos y se debe orientar a los pacientes sobre los signos o síntomas de hiponatremia, particularmente en niños), así como enrojecimiento facial y dolores de cabeza. por lo general, se recomienda que las personas que son candidatas para usar DDAVP como opción terapéutica se sometan a un desafío o prueba de DDAVP

para garantizar que haya una respuesta adecuada a DDAVP en términos de aumento de VWF, hay que tomar en cuenta que el 10% de los pacientes no responde y para garantizar que el efecto no se disipe rápidamente como se observa en la EvW tipo 1C. Finalmente, los médicos y los pacientes deben saber que la concentración utilizada para uso intranasal en la EvW es más alta que la utilizada para el tratamiento de la enuresis¹⁷.

Se recomienda la administración de concentrados de VWF a pacientes que no responden a DDAVP o a pacientes que necesitan niveles normales sostenidos de VWF en situaciones como traumatismos o cirugías¹⁷.

Aunque el crioprecipitado contiene FVW, se prefieren los concentrados comercialmente disponibles enriquecidos con FVW debido a su portabilidad, menor riesgo de transmisión viral y dosificación más consistente. Casi todos los concentrados de VWF son derivados de plasma y tienen cantidades variables de VWF en comparación con FVIII en su producto. Muchos de estos productos pueden tener doble aprobación para el tratamiento de la EvW y la hemofilia A. Cuando se usa un producto que contiene tanto FVIII como FVW, la dosificación en la EvW debe basarse en el FVW/RCo estandarizado disponible en el producto y no en el FVIII. Debido a que diferentes productos tienen diferentes proporciones de VWF/FVIII, es imperativo que los médicos que utilizan estos productos estén familiarizados con las proporciones generales de cada producto para evitar confusiones y niveles subterapéuticos o supratrapéuticos en diversas situaciones clínicas¹⁷.

El uso de concentrados intravenosos y DDAVP ha mejorado drásticamente la capacidad de corregir rápidamente las deficiencias de VWF y lograr la hemostasia; sin embargo, se debe tener precaución al usar dichos medicamentos para no llevar los niveles de VWF, así como los niveles de FVIII, a niveles supratrapéuticos que puedan potenciar la trombosis. Esto es particularmente relevante para los adultos mayores.⁴³ Por lo tanto, al usar estos medicamentos, se debe considerar la dosis y la frecuencia y, si es necesario, las evaluaciones de laboratorio de seguimiento, para garantizar que los niveles de FvW/FVIII estén en los niveles apropiados. distancia¹⁷.

Terapias complementarias: Aunque la corrección de la deficiencia cuantitativa o cualitativa de VWF se centra en aumentar la cantidad de VWF funcional, existen otras terapias que son beneficiosas en el tratamiento de la EvW. Los principales entre ellos son los agentes antifibrinolíticos ácido aminocaproico y ácido tranexámico. Ambos agentes son análogos del aminoácido lisina e inhiben la activación del plasminógeno a plasmina en el sitio de formación activa del coágulo. Los usos comunes de los agentes antifibrinolíticos son situaciones de sangrado leve

a moderado, como epistaxis, sangrado oral leve o menorragia. A menudo se usan como terapia adyuvante además de DDAVP o concentrados de VWF en momentos de cirugía o parto⁽¹⁷⁾.

PROFILÁXIS

Los programas profilácticos regulares y la extensa investigación colaborativa han demostrado que las personas con fenotipos hemorrágicos significativos, especialmente aquellos con EvW tipo 3 o tipo 2 grave, pueden beneficiarse de las infusiones regulares de concentrados de VWF. La dosis y el programa óptimos de profilaxis no se han definido claramente; sin embargo, se están realizando grandes ensayos clínicos metacéntricos para evaluar esta cuestión¹⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de von Willebrand, debido a su variabilidad clínica, es una entidad subdiagnosticada. Es poca la información de esta enfermedad a nivel nacional acerca de la frecuencia con la que se presenta y principales manifestaciones clínicas en población pediátrica. En los estudios realizados en la población mexicana se concluye que no se puede inferir la verdadera prevalencia de enfermedad en el país, incluso subestimando la importancia de EvW en México¹¹. Solo se cuenta con un estudio en nuestro estado en el que se reporta únicamente un paciente con el diagnóstico, y se explican las limitaciones para el diagnóstico a lo que se atribuye la ausencia de pacientes¹². Requiriendo estudiar los parámetros clínicos y epidemiológicos de la enfermedad en pacientes atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en el periodo de tiempo comprendido entre 2010 a 2020, al ser un centro de atención médica que recibe pacientes para protocolo diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, es de importancia contar con información que nos permita conocer cuáles son los signos y síntomas en la caracterización clínica de la enfermedad de von Willebrand.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de von Willebrand es uno de los trastornos hemorrágicos más frecuentes, sin embargo el diagnóstico es difícil debido a la variabilidad clínica de la enfermedad. El amplio espectro de presentación de las manifestaciones no

es el único factor que lleva a un subdiagnóstico, pues el abordaje de esta entidad requiere la realización de un protocolo que incluye pruebas confirmatorias con un costo elevado. Aunque habitualmente las manifestaciones clínicas no son severas, es importante diagnosticar esta patología debido a la existencia de situaciones como traumatismos o procedimientos quirúrgicos, en los que el sangrado puede ser importante poniendo en riesgo la vida del paciente. Por lo anterior, los resultados de la presente investigación contribuirán al conocimiento de los principales signos y síntomas que presentan los pacientes, pues el conocimiento de las características más frecuentes de presentación, y la frecuencia con la que la enfermedad de von Willebrand se presenta en nuestra población, nos permitirá realizar un diagnóstico oportuno, para poder brindar un manejo óptimo tanto al paciente como a sus familiares al tener implicaciones genéticas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas en población pediátrica con enfermedad de von Willebrand en el Hospital Infantil del Estado de Sonora de 2010-2020?

HIPÓTESIS

Se espera encontrar que la mayoría de los pacientes sean del sexo femenino, los síntomas sean leves como epistaxis y gingivorragia, y que el tipo 1 sea predominante.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas de los pacientes con Enfermedad de von Willebrand en el Hospital Infantil del Estado de Sonora de 2010-2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir edad al diagnóstico y sexo y la edad en que predominan las manifestaciones de la enfermedad de von Willebrand.
2. Describir el tipo de sangrado y los factores precipitantes frecuentes en los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) GENERALIDADES:

Se trata de un diseño de estudio de tipo observacional, descriptivo y serie de casos en el que se revisarán todos los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de von Willebrand, atendidos en el Hospital infantil del Estado de Sonora y que cumplan con los criterios de selección y se analizarán los datos de acuerdo a la hoja de captura. Es un estudio factible, se precisa del empleo de expedientes clínicos de los pacientes, material que se encuentra disponible en la unidad de salud.

b) UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los pacientes atendidos en el Hospital infantil del Estado de Sonora

c) SITIO DE ESTUDIO

El presente estudio se realizará en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

d) POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad, con el diagnóstico de enfermedad de von Willebrand, con atención en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

e) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de von Willebrand establecido en nuestro Hospital que esté comprendido en el periodo de tiempo determinado
- Pacientes mayores de uno y hasta 17 años que se trate de enfermedad de von Willebrand congénita

Criterios de Exclusión

- Pacientes con deficiencias de la coagulación distintas a EvW
- Pacientes con diagnóstico de EvW adquirida
- Expediente clínico incompleto para los fines del estudio

f) TIPO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestra obtenida mediante un muestreo no probabilístico de todos los casos consecutivos en el periodo señalado

OPERACIONABILIDAD DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

| VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADOR |
|---|-----------------------|---|-------------------------------|
| Sexo | Cualitativa Nominal | Género de los pacientes | Masculino Femenino |
| Edad de presentación del cuadro clínico | Cuantitativa Continua | Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha de presentación del cuadro clínico registrada en expediente | Meses, Años |
| Edad al diagnóstico | Cuantitativa continua | Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha al momento del diagnóstico | Meses, Años |
| Lugar de origen | Cualitativa Nominal | Lugar de origen registrado en el expediente en el momento del diagnóstico | Municipio de estado de Sonora |
| Sin síntomas de hemorragia | Cualitativa Nominal | Ausencia de datos de sangrado | Positivo, negativo |
| Equimosis | Cualitativa Nominal | Cambio de coloración de la piel por depósitos de sangre extravasada | Positivo, negativo |
| Petequias | Cualitativa Nominal | Lesión por extravasación | Positivo, negativo |

| | | | |
|-----------------------------|-----------------------|--|---|
| | | sanguínea, en puntilleo sanguíneo, hasta del tamaño de la cabeza de un alfiler | |
| Gingivorragia | Cualitativa Nominal | Sangrado a nivel de mucosa oral | Positivo, negativo |
| Epistaxis | Cualitativa Nominal | Sangrado nasal | Positivo, negativo |
| Hematomas | Cualitativa Nominal | Lesión por extravasación sanguínea asociada tumefacción | Positivo, negativo |
| Hemartrosis | Cualitativa Nominal | Sangre a nivel de articulaciones | Positivo, negativo |
| Menorragia | Cuantitativa Nominal | Sangrado uterino anormalmente intenso o prolongado | Positivo, negativo |
| Hemorragia gastrointestinal | Cualitativa Nominal | Sangrado a nivel de tracto digestivo | Positivo, negativo |
| Hemorragia intracerebral | Cualitativa Nominal | Presencia de sangre en sistema nervioso central | Positivo, negativo |
| Hemoglobina | Cuantitativa Continúa | Gramos de hemoglobina | Valor en gramos por decilitro |
| Hematocrito | Cuantitativa Continúa | Porcentaje de glóbulos rojos con relación al total de la sangre | Valor en porcentaje |
| Plaquetas | Cuantitativa Continúa | Recuento plaquetario | Valor en unidades de plaquetas por microlitro |

| | | | |
|--------------------------|-----------------------|--|-------------------------------|
| | | cuantificado por métodos automatizados durante el análisis de la biometría hemática | |
| Tiempo de protrombina | Cuantitativa continua | Tiempo obtenido al identificarse la formación del coágulo en un aparato de luminiscencia con reactivo de protrombina | Tiempo reportado en segundos |
| Tiempo de tromboplastina | Cuantitativa continua | Tiempo obtenido al identificarse la formación del coágulo en un aparato de luminiscencia al agregar tromboplastina | Tiempo reportado en segundos |
| FVIII | Cuantitativa continua | Valor del factor VIII mediante pruebas coagulométricas | Valor expresado en porcentaje |
| FvW/Ag | Cuantitativa continua | Valor plasmático del antígeno de FvW | Valor expresado en porcentaje |
| Tipo EvW | Cuantitativa continua | Clasificación de EvW de acuerdo a características de laboratorio | Tipo 1, Tipo 2, Tipo 3 |

| | | | |
|--------------------------------|--------------------------|---|-------------------------------|
| FvW:Rco | Cuantitativa continua | Porcentaje del FvW dependiente de las plaquetas medida como actividad en presencia del cofactor ristocetina | Valor expresado en porcentaje |
| Historia Familiar de Sangrado | Cuantitativa Nominal | Familiares de primera y segunda línea con antecedentes de trastornos hemorrágicos o sangrados | Positivo, negativo |
| Requerimientos transfusionales | Cualitativa Nominal | Necesidad de administración de hemoderivado | Positivo, negativo |
| Terapéutica: Serie de fármacos | Cualitativa Nominal | Manejo empleado | FVIII, Desmopresina |
| Neonato | Cuantitativa continua | Periodo entre el nacimiento a 28 días de vida | Frecuencia |
| Lactante | Cuantitativa continua | Periodo entre los 28 días y 23 meses de vida | Frecuencia |
| Preescolar | Cuantitativa continua | Periodo entre 24 meses y 5 años de vida | Frecuencia |
| Escolar | Cuantitativa continua | Periodo entre 6 y 9 años de vida | Frecuencia |
| Adolescencia | Cuantitativa continua | Periodo entre 10 y 17 años | Frecuencia |
| Anemia | Cualitativa nominal | Concentración de hemoglobina inferior a - 2 Desviaciones estándar de lo que corresponde por edad, sexo y | Si, no |

| | | | |
|--|--|------------------------------|--|
| | | altura a nivel que se habita | |
|--|--|------------------------------|--|

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó una hoja de recolección de datos y Excel para realizar medidas de tendencia central y frecuencias relativas. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22 para calcular la media y desviación estándar de las variables cuantitativas y para las variables cualitativas frecuencia y porcentaje.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE SEGURIDAD

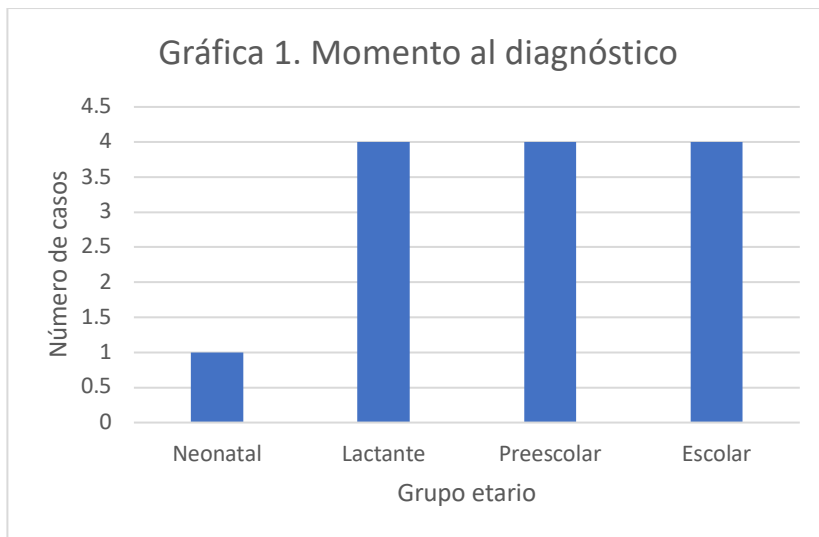
Dado que el estudio es retrospectivo, con base a la revisión de expedientes clínicos, se considera una investigación de riesgo nulo para el paciente y no es necesario pedir el asentimiento y/o consentimiento informado de participación de los pacientes y sus padres.

De acuerdo a los aspectos éticos a considerar en el protocolo de investigación en seres humanos, empleando el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, de acuerdo al artículo 17, se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, clasificándose como Investigación sin riesgo, pues se emplea una técnica y método de investigación documental retrospectivos, no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

RESULTADOS

Para este estudio se encontraron 60 pacientes con diagnóstico de EvW atendidos por lo menos en una ocasión en esta unidad, sin embargo se contó con 16 expedientes, de los cuales se excluyeron 3 por no contar con el expediente completo para su revisión. Se incluyeron en total 13 pacientes, de los cuales 8 (61.5%) son masculinos, 5 (31.5%) de sexo femenino. Solo en 4 (30.7%) expedientes se encontraron antecedentes familiares de trastornos hemorrágicos; de estos, 2 (15.3%) tenían antecedentes familiares de EvW conocida. La edad media de

presentación, en los pacientes sintomáticos fue 2 años (rango de 0 a 7 años), de los cuales 4 (30.7%) se presentaron antes de completar el primer año de vida, el resto (53.8%) se manifestaron después de un año de edad. Al estratificar en grupos etarios para establecer el periodo al momento del diagnóstico, encontramos que en 1 (7.6%) paciente se realizó el diagnóstico en el periodo neonatal y se encontraron 4 (30.7%) en cada uno de los siguientes grupos: lactantes, preescolares y escolares, no se reportó ningún paciente diagnosticado en la adolescencia. Gráfica 1. La edad media a la que se realizó el diagnóstico de la enfermedad fue 6 años (rango de 0 a 9 años). Las características generales de los pacientes se muestran en el cuadro 1. Se realizó diagnóstico únicamente basado en la sospecha en 2 (15.3%) pacientes.



En cuanto a las manifestaciones clínicas, el tipo de sangrado más frecuente fue la epistaxis, presentada en 8 (61.5%) pacientes, seguida de equimosis reportada en 3 (23%) casos, en tercer lugar se encuentran gingivorragia, hemartrosis, metrorragia y hemorragias a nivel de sistema nervioso central, reportadas en 2 (15.3%) pacientes cada una, el tipo de hemorragia menos frecuente fueron los hematomas, solo en 1 (7.6%) paciente. No se reportó ningún caso con petequias ni sangrado a nivel gastrointestinal. Gráfica 2.

También se observó que 8 (61.5%) pacientes tuvieron anemia. Solo se tuvo acceso a resultados en las pruebas de coagulación de 11 pacientes, de los cuales 10 (76.9%) tuvieron alteraciones. Se encontró TP prolongado en 1 (7.6%) paciente, TTP prolongado en 8 pacientes (61.5%). Se reportó trombocitopenia en 1 (7.6%) individuo. Los resultados se reportan en el cuadro 2. Se realizaron pruebas confirmatorias a 11 individuos. En FvW Ag se cuantificó en 7 pacientes, de los cuales 5 (71.4%) tenían niveles menores a 0.50 UI/dL; el valor de FvW RcO se midió

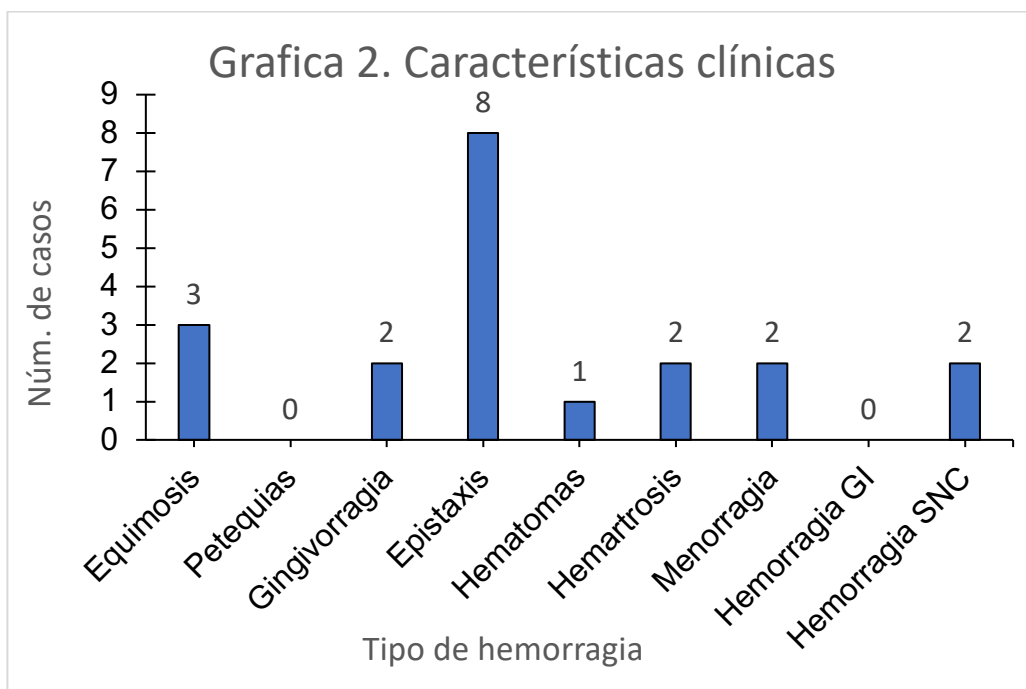
en 12 pacientes, 9 (81.8%) tuvieron rangos menores a 0.50 UI/dL; el Factor VIII se vio afectado en 8 (72.7%) pacientes.

Los que tuvieron diagnóstico de enfermedad tipo 1 fueron: 3 (23%) pacientes, tipo 2 fueron 7 (53.8%), del tipo 3 no se encontró presente y sin clasificar fueron 3 (23%) casos.

En el manejo, se encontró 7 (53.8%) pacientes que requirieron hospitalización, tres de ellos en más de una ocasión. Solo 4 (30.7%) pacientes tuvieron requerimientos transfusionales; se administró FvW y FVIII en 9 (69.2%); 5 (38.4%) fueron manejados con desmopresina intranasal; en 2 (15.3%) se emplearon otros fármacos.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes pediátricos con enfermedad de Von Willebrand, HIES 2010-2020

| Variable | n | % |
|--|----|------|
| Edad 1er síntoma | | |
| < 1 | 4 | 30.7 |
| 1-> | 7 | 53.8 |
| Sin síntomas | 2 | 15.5 |
| Edad al diagnóstico | | |
| < 1 | 2 | 15.4 |
| 1-> | 11 | 84.6 |
| Tiempo entre 1er síntoma y el diagnóstico | | |
| < 1 | 2 | 15.4 |
| 1-> | 9 | 69.2 |
| No dato | 2 | 15.4 |
| Sexo | | |
| Masculino | 8 | 61.5 |
| Femenino | 5 | 38.5 |



Cuadro 2. Resultados de laboratorio de los pacientes pediátricos con enfermedad de Von Willebrand, HIES 2010-2020

| Variable | n | % |
|---------------------------------|----|------|
| Hemoglobina | | |
| Normal | 5 | 38.5 |
| Anemia | 8 | 61.5 |
| Hematocrito | | |
| Normal | 10 | 76.9 |
| Alterado | 3 | 23.1 |
| Plaquetas | | |
| Normal | 12 | 92.3 |
| Trombocitopenia | 1 | 6.7 |
| Tiempo de protrombina | | |
| Normal | 12 | 92.3 |
| Prolongado | 1 | 6.7 |
| Tiempo de tromboplastina | | |

| | | |
|-------------|---|------|
| Normal | 4 | 30.8 |
| Prolongado | 8 | 61.5 |
| No dato | 1 | 7.7 |
| Fibrinógeno | | |
| Normal | 9 | 69.2 |
| Alterado | 3 | 23.1 |
| No dato | 1 | 7.7 |

DISCUSIÓN

En resultados obtenidos en esta investigación encontramos coincidencia con Sampson ME, 2021²⁵ y Abe K 2020²⁶ quienes realizaron estudios recientes en poblaciones pediátricas; el sexo con mayor frecuencia fue el masculino. Sin embargo, no concuerda con el resto de la información obtenida en años previos en investigaciones en México; en donde la niñas fue el más frecuentemente.

En todas las fuentes citadas se tiene que un porcentaje mayor al 50% con antecedentes familiares de trastornos hemorrágicos, lo cual no coincide con lo encontrado en este estudio donde solo el 15.3% lo presentó. Se acepta la hipótesis de que lo más frecuente sean síntomas leves, encontrando que las manifestaciones principales fueran epistaxis y equimosis, similar a lo descrito por Fernandez Nolasco R. M (2021)¹⁶ y Abe K (2020)²⁶, quienes coinciden en que el tipo de sangrado más frecuente es la epistaxis, pero el segundo tipo más frecuente es la gingivorragia.

En cuanto a la edad en la que se observó la aparición de síntomas encontramos un rango de 0 a 7 años con la mayor cantidad de casos, lo cual se asemeja a lo reportado por López Montejó M P (2014)¹⁴ con un rango de 3-6 años y Pulido Sánchez S. G (2015)¹⁵ de 5-9 años. No se cuenta con más información puesto que el resto de los estudios no especifica el momento de aparición de los síntomas.

En cuanto al diagnóstico y el grupo etario en el que se realizó, se encontraron el mismo número de pacientes en etapa de lactante, preescolar y escolar, siendo el menos frecuente en el periodo neonatal con 1 paciente; lo cual no coincide con Abe K (2020)²⁶ quien encontró que el grupo de edad más frecuente fue el preescolar, seguido del escolar. La edad media a la que se realizó el diagnóstico fue de 6 años, la cual está dentro del rango de 7.6 +/- 2.5 encontrada por Fernández Nolasco R. M (2021)¹⁶.

De las fuentes revisadas, López Montejó M P (2014)¹⁴ y Pulido Sánchez S. G (2015)¹⁵ comentan la presencia de anemia. El primero encontró al igual que en este

estudio, que en más del 50% de los pacientes presentaron anemia; sin embargo, el segundo reporta que se observa únicamente en el 14.8%.

Se esperaba encontrar que la alteración más frecuente de la coagulación fuera la prolongación de TTP superando el 85% del total de los pacientes, sin embargo, aunque representa la mayoría de los pacientes, el porcentaje obtenido fue de 61.5%, a diferencia de lo que Fernández Nolasco R. M (2021)¹⁶ describe, donde hasta el 96.2% presentaron alargamiento de TTP.

La mayoría de los trabajos coinciden en que el tipo más frecuente de EvW es el 1; sin embargo, en nuestra unidad se encontró que el tipo 2 fue el más registrado. Hallazgo reportado solo por una publicación de López Montejo M P (2014)¹⁴.

En el manejo de esta entidad nosológica, se observó que el 30.7% de los pacientes tuvo necesidad de transfusión de hemoderivados, similar a lo descrito por Majluf-Cruz A (2012)¹¹ quien encontró requerimientos transfusionales en el 33% de los pacientes, siendo que el resto de los estudios no describe esta variable. Sin embargo; supera el 10% que se esperaba encontrar como máximo de acuerdo a la asociación de la EvW con síntomas leves. También, hay coincidencia con Dupervil B (2021)²⁷ en que <15% requirieron desmopresina. A diferencia de Sampson ME (2021)²⁵ y Fernández Nolasco R. M (2021)¹⁶ que reportan un porcentaje de administración de FVIII inferior a 20, en este estudio el 69.2% la requirieron.

CONCLUSIÓN

Aunque se encontró similitudes con otras investigaciones como el tipo y edad a la que aparecieron los síntomas, así como la edad al momento del diagnóstico, hay ciertas variables que no guardan cercanía como el sexo y sobre todo el tipo más frecuente, esto se atribuye a condiciones comentadas previamente en la epidemiología donde se explica que de acuerdo al abordaje llevado a cabo para la investigación de esta enfermedad se obtendrá distintos resultados y se atribuye la frecuencia definitivamente mayor al tipo 2 en nuestra unidad, a que la mayoría de los pacientes que se tomaron en cuenta para el estudio fueron pacientes con cuadros clínicos más severos al requerir mayor aplicación de FVIII, transfusiones de hemoderivados que lo que se reporta en otra literatura.

No se descarta la relevancia de los antecedentes familiares de trastornos hemorrágicos, a pesar de ser positivos en pocos pacientes, porque se trata de una enfermedad genética cuya transmisión es principalmente autosómica dominante; por lo que se concluye que los familiares de los pacientes pudieron encontrarse sin diagnóstico al momento de la obtención de los datos para el expediente clínico o incluso pasar desapercibidos con síntomas leves.

Es necesario contar con una base de datos con todos los pacientes con trastornos hemorrágicos, incluyendo pacientes de consulta externa y hospitalizados de la institución y otras unidades hospitalarias del estado, que permitan la obtención información más específica, y con ello mejorar el seguimiento de las complicaciones para optimizar su manejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood*. 2017;130(22):2386–91.
2. Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. *Br J Haematol*. 2020;191(3):329–39.
3. Baronciani L, Peyvandi F. How we make an accurate diagnosis of von Willebrand disease. *Thromb Res*. 2020;196:579–89.
4. Calmette L, Clauser S. Von Willebrand disease. *Rev Med Internet*. 2018; 39(12):918–24.
5. Bauer, K. H., Wehefritz, E. Gibt es eine Hämophilie beim Weibe? *Archiv für Gynäkologie*, 1924; 121(3), 462–501.
6. Collins CJ, Underdahl JP, Levene RB, Ravera CP, Morin MJ, Dombalagian MJ, et al. Molecular cloning of the human gene for von Willebrand factor and identification of the transcription initiation site. *Proc Natl Acad Sci*. 1987;84(13):4393–7.
7. Von Willebrand EA. Hereditary pseudohaemophilia. *Haemophilia*. 1999; 5(3):223–31; discussion 222.

8. Guadalupe M, Padilla-Romo Z, Jaloma-Cruz AR, Rebeca A, Cruz J. Algoritmo diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand (EvW) en población mexicana. *Gac Med Mex.* 2015;151:399-402.
9. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2000;84(2):160–74.
10. Ewald MD, Vizcaíno G, Vizcaíno MA, Fernández N, Medina JW, Gómez O. Epidemiología de la enfermedad de von Willebrand en el Estado Zulia. Venezuela. *Investigación Clínica.* 1991;32(4).
11. Majluf-Cruz A, Velez-Ruelas MA, Gonzalez-Avila AI, Garcia-Chávez J, Berges A, Lopez-Santiago N, et al. von Willebrand's disease in Mexico: a pilot study. *Haemophilia.* 2013;19(2):231–5.
12. Mosqueira Molina R. Hemofilia Enfermedad de von Willebrand Experiencias en el Hospital Infantil del Estado de Sonora 1989 -1996 [Tesis de titulación en especialidad de Pediatría médica]. Hermosillo, Sonora, México: Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital Infantil del estado de Sonora; 1997.
13. Morales Aguirre J. J. Incidencia y características clínicas de la Enfermedad de von Willebrand [Tesis de titulación en especialidad de Pediatría médica]. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital Infantil de México Federico Gómez; 1999.
14. López Montejó M P, Escrutinio clínico-laboratorial de enfermedad von Willebrand y su confirmación diagnóstica ponderada por grupo sanguíneo y análisis de multímeros de FvW en población pediátrica del CMNO [Tesis de

titulación en subespecialidad de Hematología pediátrica]. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Centro Médico Nacional de Occidente, U.M.A.E Hospital de Pediatría, IMSS; 2014.

15. Pulido Sánchez S. G. Características clínicas de pacientes con enfermedad de von Willebrand atendidos en el hospital infantil de México Federico Gómez de 2010 a 2014 [Tesis de titulación en especialidad de Pediatría médica]. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital Infantil de México Federico Gómez; 2015.
16. Fernández Nolasco R. M. Incidencia de enfermedad de von Willebrand en la consulta externa del servicio de hematología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza [Tesis de titulación en especialidad de Pediatría médica]. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza; 2021.
17. Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Quintana-González S, Reyes-Maldonado E. Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico. *Cir Cir.* 2015;83(3):255–64.
18. Ng CJ, Di Paola J. von Willebrand Disease: Diagnostic Strategies and Treatment Options. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(3):527–41.
19. Meschengieser SS, De E, De Von Willebrand E. Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y hemofilia adquirida en nuestro país. *HEMATOLOGÍA*, 19(Extraordinario): 25 – 31

20. Zavelia Padilla-Romo MG, Ornelas-Ricardo D, Luna-Záizar H, Rebeca Jaloma-Cruz A. Diagnosis of von Willebrand disease in Western Mexico. *Haemophilia*. 2021;27(1):e78–87.
21. Luciano Baronciani and Flora Peyvandi. *Thrombosis Research*. 2020;196: 579-589
22. Cabrera ME, Artigas CG, Páez E, Monsalve V, Zolezzi P, Arauco G, Espinoza R, Hevia C, Villegas J. Enfermedad de von Willebrand en la IX Region de Chile. *Rev Med Chil*. 1989;117(4):423-30.
23. Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Viveros-Sandoval ME, et al. Determinación de los multímeros del factor von Willebrand en población mexicana. *Cir Cir*. 2014;82(6):607-618.
24. Laursen ASD, Rasmussen TB, Chiu GR, Brouwer ES, Poulsen LH, Mikkelsen EM. Incidence of von Willebrand disease in Denmark, 1995-2016: A cohort study. *Haemophilia*. 2021;27(2):277-282.
25. Sampson ME, Cheng D, Recht M, Fargo JH. The effect of age at diagnosis of type 1 von Willebrand disease on diagnostic laboratory values: A paediatric perspective. *Haemophilia*. 2021; 27(3):e412-e414.
26. Abe K, Dupervil B, O'Brien SH, et al. Higher rates of bleeding and use of treatment products among young boys compared to girls with von Willebrand disease. *Soy J Hematol*. 2020;95:10–17.
27. Dupervil B, Abe K, O'Brien SH, et al. Characteristics, complications, and sites of bleeding among infants and toddlers less than 2 years of age with VWD, *Blood Adv* 2021; 5 (8): 2079–2086

28. Zimmerman T, Ratnoff OD, et al. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor viii deficiency) and von Willebrand's disease with observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor v) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. The Journal of Clinical Investigation. 1971; 50: 244-254.

DATOS DEL ALUMNO

Autor: Dra. Alina Salcedo Zayas
Teléfono: 2281578050
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad: Medicina
Número de cuenta:
Asesor de Tesis: Dra. María del Carmen González Pérez
Titulo: CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA DE 2010 A 2020

Palabras clave: Enfermedad de Von Willebrand
Numero de Paginas: -