

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND: INTRODUCCIÓN PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

David Lillicrap

Department of Pathology and Molecular Medicine
Queen's University, Kingston, Canadá

Paula James

Department of Medicine
Queen's University, Kingston, Canadá



FMH

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia, 2009

© World Federation of Hemophilia, 2009

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Programas y Educación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación está disponible en la plataforma de aprendizaje en línea de la Federación Mundial de Hemofilia en **eLearning.wfh.org**

También pueden solicitarse copias adicionales a la FMH en:

World Federation of Hemophilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y control de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Serie monográfica Tratamiento de la hemofilia

Editor de la serie:

Dr. Sam Schulman

Índice

Introducción	1
Historia de la EVW	1
¿Qué es la EVW?	1
Epidemiología	1
El gene del FVW	2
La proteína del FVW	2
Funciones biológicas del FVW	2
Tipos de la EVW	2
EVW tipo 1	2
EVW tipo 3	2
EVW tipo 2	3
Diagnóstico de la EVW	3
Síntomas de la EVW	3
Historial familiar	4
Pruebas de laboratorio	4
Prevención y tratamiento de hemorragias	5
Terapias coadyuvantes	5
Terapias que incrementan las concentraciones de factor de coagulación	6
Embarazo y EVW	7
Referencias	7

Enfermedad de von Willebrand: Introducción para médicos de atención primaria

David Lillicrap y Paula James

Introducción

La enfermedad de von Willebrand (EVW) es el trastorno de la coagulación más común, que afecta a cerca del 1% de la población mundial. Debido a que a menudo los síntomas son leves, una considerable mayoría de pacientes permanece sin diagnosticar. No obstante, en todos los tipos de EVW los episodios hemorrágicos pueden ser graves y pueden requerir tratamiento, especialmente durante o después de cirugías o trabajos dentales.

El diagnóstico de la EVW es complejo y deberían realizarlo médicos especializados en el tratamiento de trastornos de la coagulación. Sin embargo, el médico de atención primaria puede y debería intervenir para reconocer los signos y síntomas de la EVW y para referir a los pacientes a fin de que reciban tratamiento adecuado.

Historia de la EVW

En 1926, el doctor Erik von Willebrand, médico finlandés, publicó el primer manuscrito que describía un trastorno hemorrágico hereditario con características que indicaban que era diferente a la hemofilia [1]. Este trastorno ahora es conocido con el nombre de su descubridor.

Los estudios del doctor von Willebrand empezaron con la evaluación de una familia que vivía en la isla de Föglö, en el archipiélago Åland, del Mar Báltico. El propositus de esta familia fue una mujer que sangró hasta morir durante su adolescencia debido a su periodo menstrual, y otros cuatro miembros de la familia también murieron antes que ella como resultado de hemorragias no controladas. En estos estudios iniciales, el doctor von Willebrand notó que los pacientes tenían un tiempo de sangrado prolongado a pesar de presentar un recuento plaquetario normal y mostraban un modo de transmisión autosómico dominante del problema hemorrágico.

Durante los años 50 y principios de los 60 quedó demostrado que este trastorno por lo general también

estaba relacionado con un nivel reducido de la actividad procoagulante del factor VIII (FVIII) y que esta deficiencia podía compensarse mediante la infusión de plasma o fracciones de plasma. En 1971, dos grupos de investigadores lograron un importante avance al demostrar, por primera vez, mediante el uso de pruebas inmunológicas, que el FVIII y el factor von Willebrand (FVW) eran proteínas distintas. Este descubrimiento también fue acompañado por una nueva estrategia de laboratorio para evaluar la función plaquetaria en este padecimiento.

La naturaleza diferente del FVW quedó definitivamente demostrada en 1985, cuando cuatro grupos independientes de investigadores caracterizaron al gene del FVW. Subsecuentemente, este descubrimiento ha llevado a una mejor comprensión de la base genética de la EVW y a la posibilidad de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de este trastorno.

¿Qué es la EVW?

La EVW es el trastorno hemorrágico hereditario más común en los seres humanos. La característica central de todos los tipos de EVW es la presencia de cantidades reducidas de FVW o de formas anormales del FVW en el torrente sanguíneo.

Epidemiología

La EVW presenta una distribución a escala mundial y es también común en otras especies animales, como perros y cerdos. Su prevalencia en la población humana varía dependiendo del enfoque utilizado para definir el diagnóstico. En dos grandes estudios prospectivos epidemiológicos se ha encontrado que hasta el 1% de una población predominantemente pediátrica manifiesta síntomas y signos de laboratorio de EVW [2, 3]. En contraste, en diversos países se calcula que la prevalencia de las manifestaciones más graves de la enfermedad (EVW tipo 3) es de entre 1 y 3 por millón [4].

La prevalencia de EVW que se presenta con síntomas hemorrágicos a médicos de atención primaria parece

ser de 1 en 1,000. En todos los estudios sobre la EVW, la prevalencia en mujeres es aproximadamente el doble de la documentada en varones, probablemente debido al potencial único de menorragia entre las mujeres.

El gene del FVW

El FVW es codificado por un gene del cromosoma humano 12. Por lo tanto, el estado del FVW de cada persona constituye el resultado combinado de las copias genéticas del FVW heredadas del padre y la madre. El gene es muy grande (178 kb) y complejo (52 exones), lo que dificulta su análisis genético molecular.

La proteína del FVW

El gene del FVW se sintetiza en dos tipos de células: endotelio vascular y megacariocitos. La proteína del FVW secretada comprende una subunidad repetida de 2,050 aminoácidos que se procesa en grandes polímeros (multímeros) de la proteína. Cada una de estas subunidades tiene sitios de unión al colágeno (en la matriz subendotelial), al FVIII, y a las plaquetas (receptores GPIb y GPIIb/IIIa). La regulación normal del tamaño del multímero del FVW y la preservación de los diversos sitios de unión en la subunidad del FVW son indispensables para la función fisiológica del FVW.

Una vez realizada la síntesis, el FVW es ya sea secretado al plasma o subendotelio, o almacenado en organelas citoplasmáticas en el endotelio (cuerpos Weibel-Palade) y las plaquetas (gránulos alfa). El FVW puede liberarse de estos lugares como respuesta a una variedad de estímulos fisiológicos y farmacológicos.

Funciones biológicas del FVW

En contraste con la mayoría de los otros factores de coagulación, en la hemostasia, el FVW funciona como una proteína adhesiva que se une a varios ligandos que son componentes esenciales del proceso hemostático (figura 1).

El FVW se une a:

1. Plaquetas y al subendotelio, a fin de fomentar la adhesión plaquetaria.
2. Plaquetas activadas, a fin de fomentar la agregación plaquetaria.
3. FVIII, para evitar la degradación prematura de este cofactor de coagulación.

Figura 1

Papel del factor von Willebrand en la hemostasia

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

Tipos de la EVW

La publicación más reciente de las recomendaciones oficiales de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia respecto a la clasificación de la EVW se realizó en el 2006 [5]. En esta clasificación, la EVW es considerada como un rasgo ya sea cuantitativo (tipo 1 y tipo 3) o cualitativo (tipo 2) (figura 2).

EVW tipo 1

Esta es la forma más común de la EVW y representa cerca del 80% de todos los casos. El trastorno es transmitido como rasgo autosómico dominante con penetración incompleta. La enfermedad tipo 1 se caracteriza por una reducción de leve a moderada (0.45-0.05 U/mL) en las concentraciones plasmáticas de FVW. El FVW es normal desde el punto de vista funcional, y la concentración plasmática de la actividad coagulante del factor VIII (FVIII:C) se reduce en proporción a la concentración de FVW. Los pacientes manifiestan un espectro de síntomas de hemorragias mucocutáneas cuya gravedad por lo general está correlacionada con el nivel de su deficiencia de FVW.

EVW tipo 3

La EVW tipo 3 tiene una prevalencia de 1 a 3 personas por millón en la mayoría de las poblaciones, aunque en algunos lugares donde los matrimonios consanguíneos son frecuentes la prevalencia es considerablemente mayor. El trastorno se hereda como rasgo autosómico recesivo y la mayoría de los padres de pacientes con enfermedad tipo 3 muestran pocos, si no es que nulos, síntomas hemorrágicos. En la enfermedad tipo 3, las concentraciones de FVW siempre son menores a 0.05 U/mL y con frecuencia indetectables. La concentración plasmática de FVIII:C se reduce a entre 0.01 y 0.10 U/mL. Estos pacientes manifiestan graves hemorragias mucocutáneas recurrentes, así como frecuentes hemorragias 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 con enfermedad tipo 3 podrían requerir cirugía de reemplazo articular.

EVW tipo 2

La actual clasificación de la EVW reconoce cuatro distintas formas cualitativas del padecimiento: los tipos 2A, 2B, 2M y 2N. Las manifestaciones clínicas de las variantes del tipo 2 de la EVW son similares a las del tipo 1.

EVW tipo 2A

Este padecimiento se caracteriza por una pérdida de la función del FVW dependiente de las plaquetas debida a la ausencia de formas de la proteína con alto peso molecular.

EVW tipo 2B

Este subtipo de la EVW representa un clásico rasgo genético de ganancia de función. Las mutaciones en la EVW tipo 2B incrementan la adherencia del FVW al receptor plaquetario de la glicoproteína Ib y causan interacciones espontáneas entre FVW y plaquetas en el torrente sanguíneo, un fenómeno que no ocurre con el FVW normal. Como resultado de las interacciones plaquetarias anormales, estos pacientes a menudo

Figura 2

Clasificación de la enfermedad de von Willebrand	
Directrices de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia 2006 [5]:	
Tipo 1	Deficiencia leve/moderada de FVW normal desde el punto de vista cualitativo
Tipo 2	Mutaciones cualitativas
	Tipo 2A: disminución de la función dependiente de las plaquetas, con multímeros anormales
	Tipo 2B: incremento de la afinidad para la fijación plaquetaria
	Tipo 2M: disminución de la función dependiente de las plaquetas, con multímeros normales
	Tipo 2N: disminución de la fijación al FVIII
Tipo 3	Deficiencia grave de FVW

presentan trombocitopenia (recuento plaquetario bajo) de leve a moderada.

EVW tipo 2M

Este subtipo de la EVW está caracterizado por la pérdida de función equivalente al tipo 2B de la enfermedad.

EVW tipo 2N

La EVW tipo 2N se hereda como rasgo autosómico recesivo provocado por mutaciones en el sitio de unión del FVIII.

Diagnóstico de la EVW

El diagnóstico de la EVW requiere atención a tres componentes clínicos y de laboratorio (figura 3): un historial personal de hemorragias mucocutáneas excesivas, un historial familiar de hemorragias excesivas, y una evaluación de laboratorio que sea consistente con un defecto cuantitativo y/o cualitativo del FVW.

Figura 3

Crterios de diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand

1. Historial personal de hemorragias mucocutáneas excesivas
2. Pruebas de laboratorio de hemostasia consistentes con la EVW
3. Historial familiar de hemorragias excesivas

Síntomas de la EVW

La evaluación clínica de la EVW se fundamenta en gran medida en la obtención de un historial personal objetivo de hemorragias mucocutáneas excesivas (figura 4). Muchos de los síntomas observados en la EVW también ocurren con frecuencia en la población normal. Por lo tanto, si bien un historial clínico estándar podría identificar a pacientes con una tendencia hemorrágica excesiva, ahora están disponibles cuestionarios de puntuación validados y relativamente cortos que podrían facilitar la identificación y clasificación de personas "clínicamente hemorrágicas" [6, 7].

Los síntomas que con más frecuencia experimentan los pacientes con EVW son:

- Epistaxis recurrentes
- Laceraciones con hemorragias prolongadas
- Propensión a los moretones
- Hemorragia gingival
- Menorragia
- Hemorragias prolongadas posteriores a intervenciones médicas
- Hemorragia abundante o prolongada después del parto

Figura 4

Síntomas diagnósticos de la enfermedad de von Willebrand

- Propensión a los moretones
- Laceraciones con hemorragias prolongadas
- Epistaxis
- Hemorragia de las encías
- Menorragia
- Hemorragia posterior a intervenciones dentales
- Hemorragia posterior a intervenciones quirúrgicas
- Hemorragia posparto excesiva
- Hematomas musculares (EVW tipo 3)
- Hemartrosis (EVW tipo 3)

En algunas mujeres con EVW, la menorragia podría ser la única manifestación hemorrágica. Por ende, es particularmente importante realizar una evaluación detallada del historial menstrual de la paciente [8].

Las hemorragias excesivas y prolongadas a menudo se documentan después de intervenciones quirúrgicas orales tales como amigdalectomía y extracción de últimos molares. En contraste, hemorragias en tejidos blandos, hematomas musculares y hemartrosis rara vez se encuentran en casos de EVW, excepto en la manifestación grave del tipo 3 de la enfermedad, en la que concentraciones muy bajas de FVIII son acompañadas de concentraciones indetectables de FVW.

Debido a que la tendencia hemorrágica de la EVW es relativamente leve en muchos pacientes y solo causará problemas con la provocación de la hemostasia (es decir, con cirugías o traumatismos), podría no haber un historial clínico obvio de problemas hemorrágicos espontáneos. Esto puede ser particularmente cierto en casos de niños pequeños y

varones cuyo sistema hemostático no se ha visto sometido a prueba.

En pacientes con manifestación grave de la EVW (tipo 3), los síntomas típicos de la hemofilia, tales como hemartrosis y hematomas musculares, son resultado de las bajas concentraciones de FVIII concomitantes.

Historial familiar

La mayoría de los casos de EVW son hereditarios y, por ende, a menudo hay pruebas de un historial familiar de hemorragias excesivas (figura 5). No obstante, este aspecto se complica debido al hecho de que algunas formas de la enfermedad muestran una penetración incompleta de los síntomas hemorrágicos. En la mayoría de los casos, la enfermedad se hereda como rasgo dominante. En contraste, la manifestación grave del tipo 3 de la enfermedad presenta un patrón hereditario recesivo, con padres que generalmente no manifiestan síntomas clínicos.

Figura 5

Patrones de herencia de la enfermedad de von Willebrand

EVW Tipo 1	Autosómico dominante ~70% penetración
EVW Tipo 2	2A, 2B y 2M – Autosómico dominante 2N – Autosómico recesivo
EVW Tipo 3	Autosómico recesivo

Los médicos de atención primaria que atienden pacientes con un historial consistente con la EVW deberían:

- Referir al paciente a un centro con médicos experimentados en el tratamiento de trastornos hemorrágicos.
- Evitar iniciar pruebas de detección de la EVW en laboratorios sin experiencia en la evaluación de concentraciones y función de FVW y FVIII.

Pruebas de laboratorio

En el laboratorio de hemostasia, los componentes esenciales del diagnóstico de la EVW incluyen mediciones cuantitativas y cualitativas del FVW y del FVIII (figura 6).

Figura 6**Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand**

Prueba	Propósito
Actividad coagulante del factor VIII (FVIII:C)	Mide la actividad funcional del factor VIII
Antígeno del factor von Willebrand (FVW:Ag)	Mide la cantidad de FVW
Cofactor de ristocetina y/o actividad fijadora del colágeno (FVW:RCo y/o FVW:CB)	Mide la actividad funcional del FVW
Multímeros del factor von Willebrand	Ofrece una visualización de qué tan bien se multimeriza (se une en cadenas) el monómero del FVW
Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA, por sus siglas en inglés)	Mide qué tan sensible a la ristocetina es el FVW (útil para diagnosticar la EVW tipo 2B)

Los médicos de atención primaria deberían conocer los siguientes aspectos sobre las pruebas de laboratorio para la EVW:

- Tanto el FVW como el FVIII son proteínas de fase aguda y por ende sus concentraciones plasmáticas pueden variar considerablemente dependiendo de diversas variables ambientales como estrés, ejercicio, la fase del ciclo menstrual, tratamientos hormonales y embarazo.
- Los factores genéticos, inclusive el grupo sanguíneo ABO, pueden afectar considerablemente las concentraciones plasmáticas de FVW y FVIII.
- La estandarización inter-laboratorio de algunas de las pruebas para la EVW (i. e. FVW:RCo y la prueba del multímero del FVW) ha resultado ser un desafío.

La interpretación de los resultados de laboratorio, necesaria para efectuar el diagnóstico de la EVW es a menudo muy difícil (figura 7). A fin de evitar diagnósticos equivocados, se recomienda enfáticamente que médicos con experiencia en la atención clínica de la EVW lleven a cabo este componente del algoritmo de diagnóstico.

El papel que desempeña el analizador de la función plaquetaria, PFA-100®, en el diagnóstico de la EVW sigue siendo indeterminado. En términos generales, el tiempo de sangrado no debería usarse como una prueba de diagnóstico de la EVW. No obstante, podría haber excepciones geográficas a esta recomendación. Por lo tanto, en donde no se disponga de pruebas específicas para la detección de la EVW (por ejemplo, en algunas regiones de países en vías de desarrollo), bajas concentraciones de FVIII con un tiempo de sangrado prolongado podrían ayudar a identificar a pacientes con EVW tipo 3.

Además de las anomalías de la hemostasia, los pacientes con EVW, y en particular las mujeres con menorragia, también podrían presentar manifestaciones de pérdida de sangre crónica con una anemia por deficiencia de hierro, o simplemente deficiencia de hierro sin anemia.

Prevención y tratamiento de hemorragias

En términos generales, el tratamiento de la EVW puede dividirse en dos tipos: terapias coadyuvantes para proporcionar un beneficio hemostático indirecto, y tratamientos que incrementan las concentraciones plasmáticas de FVW y FVIII [9].

Terapias coadyuvantes

Varias terapias coadyuvantes pueden usarse con importantes beneficios para el tratamiento de la EVW, particularmente en circunstancias tales como cirugías menores e intervenciones dentales, así como para el tratamiento de la menorragia (figura 8). Estas terapias incluyen el uso de agentes antifibrinolíticos, como ácido tranexámico y ácido epsilon aminocaproico, y la aplicación de preparaciones hemostáticas tópicas, tales como cola de fibrina, en los sitios de hemorragia expuestos. En mujeres con menorragia, la administración de una terapia hormonal como una combinación de anticonceptivos (que funcionan, por lo menos parcialmente, elevando las concentraciones de FVW y FVIII) o sistemas intrauterinos con progesterona (tales como Mirena®), con frecuencia aporta beneficios clínicos considerables. Además, la reposición de las reservas de hierro en personas con esta deficiencia puede resultar en una mejor calidad de vida.

Figura 7

Resultados de laboratorio comunes relacionados con los diversos tipos de EVW

	Tipo 1	Tipo 3	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N
FVW: Ag	↓ o ↓↓	ausente (<0.05 U/mL)	↓	↓	↓	normal o ↓
FVW: RCo	↓ o ↓↓	ausente (<0.05 U/mL)	↓↓ o ↓↓↓	↓↓	↓↓	normal o ↓
FVIII:C	normal o ↓	0.01-0.10 U/mL	normal o ↓	normal o ↓	normal o ↓	↓↓ or ↓↓↓
Relación FVW: RCo/FVW:Ag	>0.6	no es útil	<0.6	<0.6	<0.6	>0.6
Multímeros	normal	ausente	pérdida de multímeros de alto peso molecular (y posiblemente también de peso intermedio)	pérdida de multímeros de alto peso molecular	normal	normal

↓: levemente reducido ↓↓: moderadamente reducido ↓↓↓: gravemente reducido

Terapias que incrementan las concentraciones de factor de coagulación

Para incrementar de manera aguda las concentraciones de FVW y FVIII en pacientes con EVW, existen dos métodos ampliamente utilizados: la administración parenteral o nasal de desmopresina y la infusión intravenosa de concentrados de FVW/FVIII derivados de plasma (figura 8).

Desmopresina

La desmopresina (1-deamino-8-D-arginina vasopresina ó DDAVP) es un análogo sintético de la hormona antidiurética vasopresina. En la actualidad se cuenta con más de 25 años de experiencia clínica en el uso de la desmopresina para el tratamiento de la EVW, y sean utilizado ampliamente todas las vías de administración: intravenosa, subcutánea e intranasal [10]. Es importante señalar que la dosis hemostática de desmopresina es mayor que la dosis usada para el control de la enuresis.

Los efectos secundarios de la desmopresina han sido bien descritos y, en la gran mayoría de los casos, son de naturaleza transitoria y menor. Taquicardia ligera, cefalea y enrojecimiento facial son frecuentes, y dado que algunos pacientes experimentan mareos luego de su administración, el agente se administra

mejor con el paciente sentado o recostado. Debido al ligero efecto antidiurético del agente, la ingesta de fluidos debería limitarse para reponer volúmenes solo durante las 24 horas siguientes a su administración. Afortunadamente, los episodios de sobrecarga de fluidos e hiponatremia grave (que puede provocar convulsiones) son poco comunes y por lo general afectan a pacientes muy jóvenes o en periodo posparto. La desmopresina se ha usado con éxito y de manera segura para evitar hemorragias al inicio del embarazo.

La desmopresina desempeña un papel en la prevención o el tratamiento de episodios hemorrágicos en algunos pacientes con EVW tipos 1, 2A, 2M y 2N.

Figura 8

Terapias coadyuvantes para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand	
Agentes antifibrinolíticos	Ácido tranexámico Ácido epsilon aminocaproico
Cola de fibrina	
Estrógenos	

La desmopresina no es eficaz para el tratamiento de pacientes con EVW tipo 3 y podría exacerbar la trombocitopenia que a menudo se presenta en pacientes con EVW tipo 2B.

El efecto hemostático pico de la dosis normal de desmopresina (0.3 µg/kg) ocurre entre 0.5 y 1 hora después de su administración, con un incremento promedio de FVW/FVIII de 3 a 5 veces por arriba de las concentraciones basales. No obstante, dada la relativamente impredecible naturaleza de la respuesta a la desmopresina, todos los pacientes con EVW deberían someterse a una prueba de administración terapéutica a fin de determinar su nivel de respuesta individual. Si se documenta un beneficio hemostático inicial adecuado (incremento de más de tres veces en el FVW:CoR y el FVW:Ag a concentraciones de >0.30 U/mL), este método de tratamiento puede usarse para la prevención de hemorragias relacionadas con cirugías menores e intervenciones dentales, así como para el tratamiento de hemorragias menstruales graves. Si se necesitaran dosis repetidas de desmopresina, éstas no deberían administrarse más de una vez al día y, aun así, es muy probable que los tratamientos subsecuentes den por resultado respuestas reducidas (~70% de los incrementos iniciales de FVW y FVIII)

Concentrado de FVW/FVIII

En pacientes con EVW en quienes la desmopresina no sea eficaz o esté contraindicada, o en casos en los que se anticipa un riesgo de hemorragia elevado, o cuando la duración del apoyo hemostático requerido sea mayor a 2-3 días, las concentraciones de FVW y FVIII pueden restablecerse mediante la infusión de concentrados de estas proteínas derivados de plasma. La imposibilidad de inactivar virus en el crioprecipitado (el hemoderivado que anteriormente se prefería para el tratamiento de la EVW) y la falta de cualquier concentrado de FVW recombinante aprobado ha generado el extenso uso de varios productos de FVW/FVIII derivados de plasma.

Embarazo y EVW

El embarazo en mujeres con EVW representa un desafío médico especial que merece una breve mención. Dado que el FVW es un reactante de fase aguda, la síntesis de la proteína se incrementa durante el embarazo hasta llegar a concentraciones >3.0 U/mL al término de la gestación en una mujer normal. Si

Figura 9

Estrategias para incrementar las concentraciones de factor von Willebrand

1. Liberación de reservas intrínsecas de FVW
Desmopresina (DDAVP) - IV, SC, IN
2. Administración de concentrado de FVW
Concentrados de FVW/FVIII derivados de plasma

IV: intravenosa
SC: subcutánea
IN: intranasal

bien las concentraciones no se incrementan tanto como en personas normales, en la EVW tipo 1 las concentraciones de la proteína a menudo se incrementarán hasta ubicarse dentro del rango normal. Con el objeto de garantizar una atención periparto ideal, deberían medirse las concentraciones de FVW y FVIII durante el tercer trimestre del embarazo a fin de prepararse para una posible anestesia epidural y un parto seguro. Luego del parto, las concentraciones de FVW disminuyen rápidamente, y debería advertirse a todas las mujeres con EVW acerca de la posibilidad de padecer una hemorragia secundaria posparto importante dentro de los 5-14 días posteriores al parto. 📌

Referencias

1. von Willebrand EA. Hereditar pseudohefili. *Finska Lakarsallskapet's Handl* 1926; 67:7-112.
2. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69:454-459.
3. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Schults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: A multiethnic study. *J Pediatr* 1993; 123:893-898.
4. Bloom AL. von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66:743-751.
5. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2103-2114.

6. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1:157-166.
7. Bowman M, Mundell G, Grabell J, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2008; DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03182.x.
8. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Pollard D, Lee CA. Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1999; 5:40-48.
9. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97:1915-1919.
10. Mannucci PM. Desmopressin: A nontransfusional hemostatic agent. *Annu Rev Med* 1990; 41:55-64.

