

Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento*

Von Willebrand disease. The challenge in the diagnosis and treatment.

Carlos Martínez-Murillo

Resumen

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por un defecto cuantitativo o cualitativo del factor de von Willebrand (FvW). Afecta 0.1-1.3% de la población general; sin embargo, muchos sujetos son asintomáticos a pesar de tener bajas concentraciones del factor de von Willebrand. Los sujetos sintomáticos representan 1 por cada 10,000 nacidos vivos (0.01% de la población). El 5 a 20% de las mujeres son diagnosticadas por antecedente de menorrhagia. La enfermedad se distingue por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable que tiende a ser fluctuante; son más intensas en niños y adolescentes. La determinación del factor de von Willebrand: antígenico (FvW:Ag) y el cofactor de ristocetina (FvW:RiCo) son las pruebas básicas para establecer el diagnóstico de enfermedad de von Willebrand, estudios adicionales, como la agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) y el estudio de los multímeros, permiten caracterizar a la enfermedad de von Willebrand para un tratamiento apropiado. El tratamiento usualmente es para corregir la hemorragia o prevenirla en caso de un procedimiento quirúrgico. La elección del tratamiento depende del subtipo de la enfermedad de von Willebrand y la naturaleza de la diátesis hemorrágica, los de elección son la desmopresina y la terapia transfusional con productos sanguíneos. Entre los tratamientos coadyuvantes están los inhibidores de la fibrinólisis, las preparaciones de estrógenos-progestágenos orales y las fibrinas adhesivas.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de von Willebrand; factor de von Willebrand; desmopresina.

Abstract

Von Willebrand disease (VWD) is a hereditary bleeding disorder characterized by a quantitative or qualitative defect of von Willebrand factor (VWF). It presents from 0.1 to 1.3% of the general population; however, many subjects are asymptomatic despite having low concentrations of von Willebrand factor. Symptomatic subjects are presented in 1 per 10,000 live births (0.01% of the population). Women from 5 to 20% are diagnosed by history of menorrhagia. The disease is characterized by mucocutaneous hemorrhages of variable intensity and tends to be fluctuating, being more intense in children and adolescents. The determination of the von Willebrand factor: Antigenic (FvW: Ag) and the cofactor of ristocetin (FvW: RiCo) are the basic tests for Von Willebrand disease, additional studies such as platelet aggregation induced by ristocetin (RIPA) and the study of multimers allow to characterize the VWD for an appropriate treatment. The treatment is usually to correct the presence of hemorrhage or prevent it in the case of a surgical procedure. The choice of treatment depends on the subtype of the Von Willebrand disease and the nature of the hemorrhagic diathesis; the ones of choice are desmopressin (DDAVP) and transfusion therapy with blood products. Among the adjuvant treatments are fibrinolysis inhibitors, oral estrogen-progestagens preparations and adhesive fibrins.

KEYWORDS: Von Willebrand disease; Von Willebrand factor; Desmopressin.

* Presentado en el LIX Congreso Nacional de Hematología, 25-29 de abril de 2018. Nuevo Vallarta, México.
Servicio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México.

Recibido: 5 de abril 2018

Aceptado: 9 de abril 2018

Correspondencia

Carlos Martínez Murillo
carlosmtzmurillo@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Murillo C. Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento. Hematol Mex. 2018 abril-junio;19(2):61-72.

ANTECEDENTES

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por un defecto cuantitativo o cualitativo del factor de von Willebrand (FvW). Con base en los datos epidemiológicos se considera el trastorno hemorrágico hereditario descrito con más frecuencia.^{1,2}

Esta enfermedad fue descrita en 1924 por Erick A von Willebrand, médico finlandés que describió el primer caso en una paciente de nombre Hjördís de cinco años y nacida en Föglö, en las islas Aland, en el golfo de Botnia, en Finlandia. Su historia clínica se caracterizaba por epistaxis, gingivorragias y pequeños hematomas. Erick investigó los antecedentes heredofamiliares y determinó que un gran número de familiares tenían trastornos similares (11 tenían síntomas similares y 3 habían fallecido por hemorragia gastrointestinal). En su publicación describió una familia de 58 individuos emparentados por cuatro generaciones y de ambas ramas con antecedente de hemorragias mucocutáneas; a este trastorno le denominó "pseudohemofilia", hizo hincapié en diferencias importantes con esta enfermedad, dado que estaban afectados hombres y mujeres y el defecto hemorrágico dañaba principalmente el sistema de la hemostasia primaria.³ En la familia de Hjördís varios hermanos tenían manifestaciones similares, lamentablemente Hjördís falleció en su cuarto periodo menstrual. Trabajos posteriores, en conjunto con varios colegas e investigadores, lograron identificar una nueva proteína que interacciona con las plaquetas y el endotelio, el factor de von Willebrand (**Figura 1**).^{4,5}

La enfermedad de von Willebrand consiste en la disminución del factor de von Willebrand, ya sea en su función (FvW:RCo) o en su concentración (FvW:Ag), lo que define varios subtipos de la enfermedad. Los tipos 1 y 3 son defectos cuantitativos y los subtipos 2 son defectos cualitativos.

Debido a que el factor de von Willebrand es almacenado en los cuerpos de Weibel-Palade en la célula endotelial, al liberarse forma un complejo de unión con el factor VIII de la coagulación (F.VIII:C), de tal suerte que en su forma nativa se encuentra el complejo FvW/FVIII, por esta razón algunos pacientes tienen bajas concentraciones del F.VIII:C y, por consiguiente, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongada.

Epidemiología

La enfermedad de von Willebrand afecta a 0.1-1.3% de la población general, aunque Rodeghiero la identificó en 1% de la población italiana;^{6,7} sin embargo, muchos sujetos son asintomáticos a pesar de tener bajas concentraciones del factor de von Willebrand. Esto parece depender del valor de corte para definir a los pacientes con diagnóstico de enfermedad de von Willebrand, que se considera actualmente < 30 UI. Los sujetos sintomáticos representan 1 por cada 10,000 nacidos vivos (0.01% de la población).¹ El 5 a 20% de las mujeres son diagnosticadas por antecedentes de menorragia.⁸ El tipo más frecuente es el 1 con 70% de los casos, tipo 2 con 20 a 25% y sólo 5% son tipo 3.

Factor de von Willebrand

El factor de von Willebrand se codifica en el cromosoma 12 y es sintetizado en las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas. Consta de diferentes dominios desde la A a la D (D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK). **Figura 2**

El factor de von Willebrand (FvW) es una glucoproteína de alto peso molecular sintetizado y almacenado en megacariocitos y células endoteliales. El gen que codifica el FvW se ha clonado y localizado en el cromosoma 12p13.2. El gen está compuesto de 178 kilobases con 52 exones. La estructura del FvW está compuesta de



Figura 1. Erick A von Willebrand y su publicación original de la enfermedad.

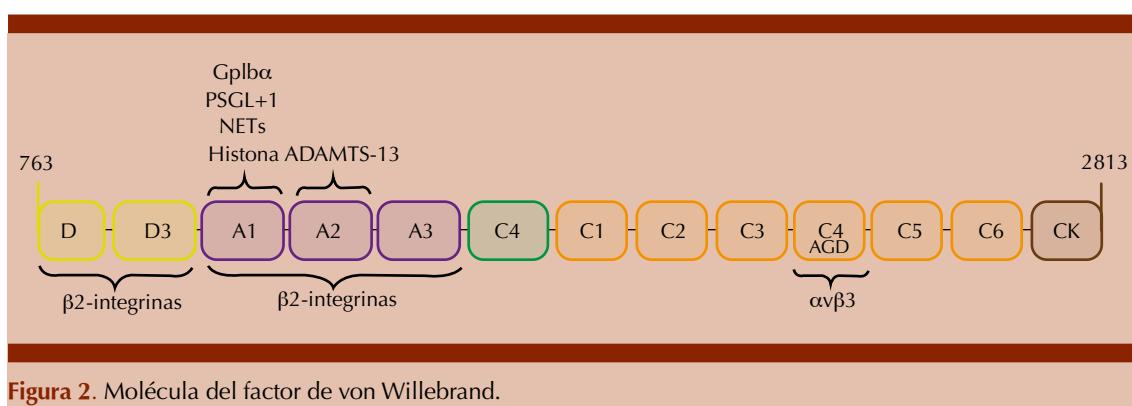


Figura 2. Molécula del factor de von Willebrand.

un polipéptido de 270 kDa con una subunidad que comprende 2050 residuos de aminoácidos, cada subunidad contiene sitios de unión para la colágena y para las glucoproteínas (Gp) Ib y GpIIb/IIIa. En vasos sanguíneos intactos el FvW no interactúa con los receptores de plaquetas, cuando el vaso se daña expone el subendotelio y se une el FvW; esta interacción induce un cambio conformacional en el FvW que expone los sitios de unión para que la Gplb de las plaquetas se una al FvW y se lleve a cabo el

mecanismo de adhesión plaquetaria por medio del dominio A1. El FvW se adhiere a las fibras de colágena de la pared vascular, pero también a otros componentes del subendotelio, por otro lado, en superficies con *high shear stress* se ha demostrado la activación del sitio de unión de la GpIIb/IIIa ($\alpha IIb \beta^3$) sobre la membrana plaquetaria, esta activación es capaz de unir plaquetas (agregación) por medio del FvW, fibrinógeno, vitronectina y otras proteínas que contengan la secuencia Arg-Gly-Asp.

El ARNm codifica para una proteína de alrededor de 2813 aminoácidos (aa) llamada pre-pro-FvW, este producto inicial de 300 a 350 kDa pierde una fracción llamada péptido de señal (SP) que consta de 22 aa, que inicia el proceso de formación de la proteína del FvW, después de esta pérdida el pro-polipéptido de 2791 aa genera dímeros a través de la formación de puentes disulfuro en las porciones carboxi-terminales, posteriormente se lleva a cabo la glucosilación en el aparato de Golgi, lo que resulta en un alto contenido de carbohidratos. La proteína madura de 2051 aa forma puentes de disulfuro en las porciones aminoterminales de los dímeros; se forman series de multímeros de diferente tamaño que van desde una sola unidad fundamental de 225 hasta 120,000 kDa.

Los multímeros del FvW se almacenan en su mayor parte en los cuerpos de Weibel-Palade del endotelio, y bajo ciertos estímulos pasan a circulación y al subendotelio. Los productos que liberan al FvW son: trombina, calcio, fibrina, activador tisular del plasminógeno (t-PA), plasmina, adrenalina, bradicinina, interleucina 1, vasopresina y su análogo sintético, la desamino-D-arginina-vasopresina (DDAVP) o desmopresina. Estos agonistas bajo ciertas circunstancias incrementan las concentraciones plasmáticas del FvW y favorecen su actividad biológica.

El FvW funciona como el acarreador esencial del FVIII permitiendo la estabilidad de este factor en la circulación. El FVIII circula en plasma con el FvW para evitar que el factor VIII, que es lábil, se destruya, por tanto el FvW es la molécula que protege al FVIII de la destrucción de algunas enzimas en plasma y es el factor que le da estabilidad al factor VIII. La unión del factor VIII con el FvW es no covalente y recibe el nombre de complejo FVIII:C/FvW, que es un complejo estable.

Los genes que codifican al factor VIII y al FvW son diferentes; el FVIII se codifica en el cromo-

soma X y el FvW en el cromosoma 12. Cuando existe disminución del FvW se conoce como enfermedad de von Willebrand; en esta enfermedad el FVIII está disminuido a pesar de que su producción es normal, pero el FVIII, al no tener la proteína que lo proteja, se expone a la actividad catalítica de algunas enzimas y por tanto, se encuentra disminuido.

El FvW participa en los mecanismos de la hemostasia, al favorecer la obturación de las lesiones en el endotelio (sistema vascular), esto lo logra mediante su interacción con plaquetas, subendotelio y FVIII:C. Es decir, el FvW participa en la hemostasia primaria y en la secundaria.

El FvW circula en plasma y no se encuentra unido a las plaquetas, su exposición con la matriz subendotelial puede inducir cambios conformacionales en la molécula del FvW e iniciar su participación en los mecanismos de hemostasia.

En la hemostasia primaria, el FvW está directamente implicado en los mecanismos de formación del trombo plaquetario, al favorecer los mecanismos de adhesión y agregación plaquetaria, esto lo efectúa mediante la interacción con complejos glucoproteicos. La plaqueta tiene dos complejos glucoproteicos que interactúan con dominios específicos del FvW. Éste se une a la GPIb-IX y establece el contacto inicial entre las plaquetas y la superficie subendotelial (colágena), es decir, favorece los mecanismos de adhesión plaquetaria, esto ocasiona la activación primaria de la plaqueta. La activación plaquetaria ocasiona la liberación de productos almacenados en los gránulos alfa y cuerpos densos, incluyendo FvW plaquetario y el cambio conformacional de la GPIIb-IIIa. El FvW se une a la GPIb-IIIa y participa en los mecanismos de interacción plaqueta-plaqueta, mediante el mecanismo de agregación plaquetaria, donde participa el fibrinógeno e iones de calcio.

Clasificación

La identificación de varios subtipos de la enfermedad de von Willebrand ha contribuido a su complejidad, además de las variaciones en la herencia, manifestaciones clínicas y resultados de las pruebas de hemostasia, asimismo, el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand en gran medida depende del subtipo de la enfermedad.

Los progresos recientes en la caracterización de las mutaciones que causan la enfermedad de von Willebrand han proporcionado datos suficientes para reorganizar la forma como había sido históricamente clasificada la enfermedad. En 1994 se publicó un nuevo sistema de clasificación de la enfermedad de von Willebrand. Está basada principalmente en el fenotipo de la proteína del FvW que está presente en el plasma y plaquetas del paciente.⁶ Básicamente, la clasificación identifica dos categorías por alteraciones cuantitativas (tipos 1 y 3) o cualitativas (tipo 2) del factor de von Willebrand.

La deficiencia cuantitativa del FvW en plasma, plaquetas o ambas identifica a la enfermedad de von Willebrand tipo 1, mientras que la tipo 3 se encuentra ausente o solamente pequeñas cantidades de factor de von Willebrand en plasma y plaquetas se encuentran presentes. El tipo 1 se diferencia del tipo 3 por la deficiencia leve del factor de von Willebrand (usualmente de 30-40 UI/dL), la herencia autosómica dominante y la existencia de hemorragias leves. Se identifican cuatro subtipos de la enfermedad de von Willebrand tipo 2, éstos reflejan mecanismos fisiopatológicos distintos entre cada uno de ellos. Los tipos 2A y 2B se caracterizan por la ausencia de multímeros de gran tamaño en el plasma; en el tipo 2B hay mayor afinidad del FvW a la Gplba.

La identificación de las variantes cualitativamente anormales del FvW con disminución de la

función dependiente de plaquetas y la existencia de multímeros normales ha caracterizado al subtipo 2M, causado por mutaciones que afectan la función del FvW, pero no afectan la estructura multimérica. En el tipo 2N (Normandy) la estructura multimérica del FvW no está alterada; sin embargo, la región N-terminal sobre el FvW no se une al factor VIII, por lo que solamente se puede identificar por la prueba de unión del FvW/FVIII.

El sistema actual de clasificación establece los siguientes conceptos:

1. Todos los tipos de la enfermedad de von Willebrand se producen por mutaciones en el locus del FvW.
2. La enfermedad de von Willebrand tipo 1 incluye la deficiencia cuantitativa parcial del FvW; la enfermedad de von Willebrand tipo 2 incluye la deficiencia cualitativa del FvW y la tipo 3 incluye la ausencia casi total del FvW.
3. La enfermedad de von Willebrand tipo 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.
4. La enfermedad de von Willebrand tipo 2B designa a las variantes cualitativas con afinidad incrementada por la glucoproteína Ib.
5. La enfermedad de von Willebrand tipo 2M designa a las variantes cualitativas con función relacionada con plaquetas disminuida, no producida por ausencia de multímeros de alto peso molecular.
6. La enfermedad de von Willebrand tipo 2N designa a las variantes cualitativas con afinidad disminuida por el factor VIII.

7. En caso de fenotipo mixto causado por heterocigocidad compuesta, éste se designa indicando la clasificación de cada alelo separado por una diagonal (/).
8. Para la descripción de mutaciones, se sugieren sistemas numéricos para aminoácidos y nucleótidos.

Datos clínicos

En términos clínicos, la enfermedad se caracteriza por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable que tiende a ser fluctuante, es decir, alternan períodos hemorrágicos con períodos asintomáticos, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad. Los síntomas son más intensos en los niños y adolescentes, además, dentro de las familias afectadas existe gran variación en la frecuencia y severidad de la enfermedad. La expresión clínica de la enfermedad de von Willebrand usualmente es leve en el tipo I y la severidad aumenta en los tipos 2 y 3. En general, la severidad de la hemorragia se correlaciona con el grado de reducción del FVIII:C, pero no con la magnitud del tiempo de hemorragia o con su existencia.

La epistaxis es el principal síntoma en estos pacientes con frecuencia de 60%, las metrorragias constituyen el principal síntoma en las mujeres adolescentes, cuya frecuencia puede alcanzar cifras incluso de 75%. Los niños frecuentemente tienen equimosis de aparición espontánea que sugiere la posibilidad de enfermedad de von Willebrand. Asimismo, la enfermedad de von Willebrand puede diagnosticarse después de un procedimiento quirúrgico con hemorragia transoperatoria y posoperatoria, particularmente después de extracciones dentales o amigdalectomía. Por lo general, el factor VIII está discretamente disminuido, por tanto, las manifestaciones hemorrágicas por alteraciones en la hemostasia secundaria son poco frecuentes en la enfermedad de von Willebrand, excepto en el

tipo 3 en el que el factor VIII está muy reducido y los pacientes pueden tener hematomas y hemartrosis, semejante a los pacientes con hemofilia.

La hemorragia después del parto es rara en las pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 1 en el que las concentraciones del FVIII/FvW son casi normales y generalmente se encuentran normales al final del embarazo. En pocos casos, las concentraciones del FVIII/FvW no son normales durante el embarazo y estas mujeres requieren tratamiento profiláctico con desmopresina o concentrados de FVIII/FvW antes del parto. Las pacientes con enfermedad de von Willebrand tipos 2A, 2B y 3 usualmente requieren tratamiento con terapia de reemplazo posparto.

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand manifiestan síntomas hemorrágicos que son típicos de defectos de hemostasia primaria. La enfermedad debe sospecharse en cualquier paciente con antecedente de hemorragia mucocutánea (epistaxis, metrorragias, gingivorragias, etc.) y posoperatoria, especialmente si los antecedentes familiares sugieren un patrón de herencia autosómica. Los pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3 tienen hemorragias que semejan la hemofilia: hemartrosis, hemorragias musculares, etc. (defectos de hemostasia secundaria).

La interpretación de los valores de laboratorio del factor de von Willebrand (FvW) con frecuencia es difícil debido a que el diagnóstico se establece con la imagen global de todas las pruebas de hemostasia. Por regla general, no hay un valor de corte aceptado en el que el padecimiento de un individuo pueda clasificarse como enfermedad de von Willebrand en forma definitiva. Existen, además, variaciones importantes de las concentraciones del FvW plasmático en el mismo paciente. Variables como el ejercicio, el tabaquismo, enfermedad subyacente, fármacos (por ejemplo, los anticonceptivos orales) y el em-

barazo pueden modificar las concentraciones del FvW, el grupo sanguíneo ABO y otros antígenos fuera del sistema ABO, como el Lewis. Debido a la variabilidad biológica de la enfermedad de von Willebrand, el diagnóstico resulta difícil y únicamente logra establecerse después de varias determinaciones de las pruebas de hemostasia. Por tanto, con la variabilidad del FvW un solo valor normal no excluye la enfermedad de von Willebrand en el paciente sintomático, asimismo, los valores anormales deben confirmarse y repetir las pruebas posteriormente.

Diagnóstico

Pruebas de escrutinio

En las pruebas de escrutinio la cuenta de plaquetas (CP) es usualmente normal; la trombocitopenia leve puede ocurrir en pacientes con tipo 2B. El tiempo de hemorragia (TH) usualmente está prolongado, pero puede ser normal en pacientes con formas leves de la enfermedad, como ocurre en el tipo 1. El tiempo de protrombina (TP) es normal y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede estar prolongado de acuerdo con la concentración del FVIII. El FvW: Antigénico (FvW:Ag) y el cofactor de ristocetina (FvW:RiCo) son las pruebas básicas para establecer el diagnóstico de enfermedad de von Willebrand. Estudios adicionales, como la agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) y el estudio de los multímeros, permiten caracterizar a la enfermedad de von Willebrand para un tratamiento apropiado.

FvW:Ag

Varias pruebas inmunológicas miden la concentración del FvW:Ag en plasma: inmunolectroforesis, ELISA, inmunoradiométricas y radioinmunoanálisis. La concentración plasmática del FvW:Ag es aproximadamente de 10 mg/mL. El FvW:Ag no se detecta en la enfermedad de

von Willebrand tipo 3, está disminuido en la enfermedad de von Willebrand tipo 1 y bajo o normal en la tipo 2.

FvW: RCo

Mide la interacción del FvW con la Gplb/IX y es un método que mide la función del FvW, por esta razón la prueba de FvW:RiCo es también conocida como actividad del FvW. Se basa en la propiedad del antibiótico ristocetina para adherirse a las plaquetas en presencia del FvW. Esta prueba es la piedra angular en el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand. En pacientes con una estructura normal del FvW (enfermedad de von Willebrand tipo 1) el valor del FvW:RiCo es similar al FvW:Ag, las concentraciones del FvW:RiCo son más bajas que las del FvW:Ag en el tipo 2 de la enfermedad de von Willebrand. La actividad normal del FvW es de 50-150% o 50-150 UI/dL.

FVIII:C

Estos valores están muy bajos (1-5%) en los pacientes con el tipo 3, en pacientes con tipos 1 o 2 el FVIII puede estar normal o ligeramente disminuido.

Analizador de la función plaquetaria (PFA)

Mide la capacidad de las plaquetas para obstruir una apertura en una membrana biológicamente activa en condiciones de alto flujo (5000-6000/s). La membrana está cubierta con colágeno, ADP o epinefrina. El sistema PFA es una prueba de escrutinio para establecer el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand, es una prueba sensible y específica y es más sensible que el tiempo de hemorragia (88 vs 65%). El PFA está prolongado en todos los subtipos de enfermedad de von Willebrand, excepto el tipo 2N, en el que se encuentra normal. Por otro lado, el PFA vigila los efectos del tratamiento con concentrados de FVIII/FvW o desmopresina.

Para establecer el diagnóstico correcto de los pacientes con enfermedad de von Willebrand se necesitan pruebas adicionales para definir los subtipos:

Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA)

Esta prueba se mide por la mezcla en el agrogómetro de diferentes concentraciones de ristocetina y plasma rico en plaquetas (PRP) del paciente. La mayor parte de los subtipos de enfermedad de von Willebrand tienen disminución en la respuesta a la ristocetina, excepto en los pacientes con tipo 2B, que se caracterizan por aumento en la respuesta a la ristocetina, esto se debe a mayor afinidad del FvW a la Gplb/IX.

Análisis de los multímeros del factor de von Willebrand en plasma

Con gel de agarosa de alta resolución pueden identificarse los tipos 1, 2 y 3 de la enfermedad de von Willebrand.

Factor de von Willebrand plaquetario

El factor de von Willebrand plaquetario juega un papel importante en la hemostasia primaria, porque es liberado de los alfa gránulos directamente al sitio del daño vascular, con base en esta medición se ha logrado subclasicar a la enfermedad de von Willebrand tipo 1 en tres subtipos: tipo 1 "plaquetas normales" con contenido normal de FvW y funcionalmente normal; tipo 1 "plaquetas bajas" con bajas concentraciones de FvW funcionalmente normal; tipo 1 "plaquetas discordantes" con concentración normal de FvW disfuncional. Varios reportes insisten en la importancia de la medición cuantitativa y cualitativa del FvW plaquetario, particularmente porque el FvW plaquetario correlaciona mejor con el TH más que el FvW plasmático.

Prueba de unión al FVIII

Las mediciones de la afinidad del FvW al FVIII permiten diferenciar la enfermedad de von Willebrand tipo 2N de la hemofilia A leve o moderada.

Análisis de ADN. La identificación de las mutaciones del factor de von Willebrand por PCR y la digestión de enzimas de restricción de estas regiones pueden realizarse para identificar con mejor precisión estas mutaciones y clasificar así la enfermedad de von Willebrand e identificar el diagnóstico definitivo del subtipo de enfermedad de von Willebrand.

Tipos de factor de von Willebrand

De acuerdo con la caracterización de la enfermedad de von Willebrand, tenemos las siguientes variedades:

Tipo 1. Es la forma más común (70% de los casos) que se caracteriza por disminución cuantitativa del FvW que es funcionalmente normal y representa un grupo muy heterogéneo de enfermedades. En la mayoría de los tipos 1 no se logra explicar su defecto molecular; clásicamente, el tipo 1 se hereda en forma autosómica dominante, pero existen algunas excepciones. La enfermedad de von Willebrand tipo 1 se caracteriza por hemorragias leves a moderadas, tiempo de hemorragia normal o discretamente prolongado y concentraciones bajas de FvW:Ag, FvW:RiCo y FVIII, con multímeros presentes. Hay muchas dificultades para establecer los criterios diagnósticos estrictos en esta enfermedad, un diagnóstico definitivo requiere concentraciones bajas del FvW en más de una ocasión (usando grupos sanguíneos ajustados al intervalo normal), antecedente de hemorragia y antecedente familiar positivo; sin uno de los dos últimos criterios el diagnóstico debe considerarse probable. Los valores bajos del FvW:Ag y FvW:RiCo son difí-

ciles de evaluar porque entre otros factores las concentraciones dependen del grupo ABO y la concentración de FvW:Ag está disminuida aproximadamente en 25% en personas con grupo sanguíneo O comparado con los otros grupos, en estos casos los pacientes compatibles con el tipo 1 se consideran cuando las concentraciones de FvW:Ag y FvW:RiCo se encuentran dos desviaciones estándar más abajo y debe ajustarse de acuerdo con el grupo sanguíneo.

Tipo 2. Se refiere a deficiencias cualitativas del FvW. No existen datos de la incidencia correcta de esta enfermedad; sin embargo, se estima que de todos los tipos de enfermedad de von Willebrand 20-30% pertenecen al tipo 2. El tipo 2 es muy heterogéneo e incluye cuatro subtipos: 2A, 2B, 2M y 2N.

2A. Se hereda en forma autosómica dominante, las mutaciones ocurren en el dominio A2 que interfiere con el ensamblaje y el transporte intracelular de los grandes multímeros. Estos pacientes se identifican por concentraciones bajas o normales del FvW:Ag y concentraciones marcadamente disminuidas de FvW:RiCo, con un patrón multimérico anormal caracterizado por pérdida de los multímeros de alto peso molecular y aumento en la intensidad de los multímeros de bajo peso molecular. El sitio de multimerización se localiza actualmente en los dominios D3-A1, así que el mecanismo detallado de las mutaciones A2 permanece sin explicación. Otras mutaciones localizadas en el dominio A2 se asocian con elevada sensibilización de los multímeros a la proteólisis en la circulación. Otros pacientes tienen un tipo recesivo de la enfermedad con mutaciones en el dominio D2, que son compatibles con el papel propuesto del propéptido en la unión del puente de disulfuro, que es necesario para el proceso de multimerización.

2B. Se distingue por el aumento de la afinidad del FvW por la GPIb de las plaquetas, se detecta

por la agregación plaquetaria a bajas concentraciones de ristocetina. Al igual que otros subtipos de la enfermedad de von Willebrand también es muy heterogénea en las concentraciones de FvW:Ag, el patrón multimérico se reporta con deficiencia de los multímeros de alto peso molecular y algunas veces trombocitopenia. Las mutaciones están localizadas en el dominio A1, la mayor parte en la región N-terminal del asa de unión del puente disulfuro. Se hereda en forma autosómica dominante.

2M (*multímero*). La unión a plaquetas se encuentra afectada, pero el patrón multimérico es normal. Las mutaciones que se observan en este subtipo están localizadas en la región del exón 28 igual que en el tipo 2B, las mutaciones en este subtipo inactivan el sitio de unión para la unión a plaquetas o colágena. Los resultados de laboratorio son similares al subtipo 2A, pero el patrón multimérico ayuda a diferenciarlas.

2N (*Normandy*). En este subtipo existe disminución de la afinidad por el factor VIII, todas las mutaciones se localizan en la región N-terminal de la subunidad madura que contiene el sitio de unión del FVIII, en el dominio D', aunque algunos casos se encuentran en el dominio D3. La enfermedad se hereda en forma recesiva. La función plaquetaria se encuentra normal, las concentraciones de FvW:Ag y FvW:RiCo son normales, la estructura multimérica es normal, pero las concentraciones de FVIII se encuentran disminuidas. La hemorragia en estos pacientes es causada principalmente por la disminución del FVIII:C y debe diferenciarse de la hemofilia clásica leve.

Tipo 3. La enfermedad de von Willebrand tipo 3 es la variedad que originalmente informó en 1926 Erick von Willebrand y se define como la ausencia de FvW:Ag circulante y concentraciones disminuidas de FVIII:C (1-5%). Se hereda en forma autosómica recesiva y es la forma más

severa de la enfermedad de von Willebrand. La prevalencia se estima en 1:1,000,000 de sujetos. Las hemorragias no sólo son mucocutáneas, sino también hemartrosis y hematomas, como las que se observan en pacientes con hemofilia. Las mutaciones se han encontrado en el exón 18, algunos casos del tipo 3 resultan de delecciones completas o parciales del gen del FvW, estos pacientes tienen predisposición para generar aloanticuerpos (5-8%) por la existencia de delecciones, por tanto, es importante evaluar el riesgo del desarrollo de inhibidores.

En México, se llevó a cabo un estudio con la finalidad de confirmar el diagnóstico y clasificar a pacientes con sospecha de enfermedad de von Willebrand mediante el análisis del patrón multimérico. Se estudiaron 30 pacientes de los que 19 tuvieron tipo 1, 8 de los tipos 2 y 3 la variedad tipo 3.

Muchas de las mutaciones que causan diferentes formas de enfermedad de von Willebrand se han identificado y correlacionan sus efectos en la estructura y función del FvW. Asimismo, otras enfermedades pueden estar relacionadas con defectos cuantitativos o cualitativos del FvW, como la enfermedad de von Willebrand adquirida y la púrpura trombocitopénica trombótica recurrente. El FvW se ha asociado también con la trombosis arterial, además, como un marcador plasmático de la activación endotelial en algunas enfermedades vasculares crónicas, como las angiopatías en los pacientes con diabetes mellitus.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la enfermedad de von Willebrand es corregir el defecto dual de la hemostasia, las anormalidades en la hemostasia primaria (adhesión y agregación plaquetaria) y los defectos de la hemostasia secundaria. El tratamiento habitualmente es para corregir la hemorragia o prevenirla en caso de un procedimiento quirúrgico. A diferencia de la hemofilia, la profilaxis regularmente no se prescribe a los pacientes con enfermedad de von Willebrand porque usualmente las hemorragias son menos severas. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3 tienen hemorragias más graves y hemartrosis recurrentes, lo que ocasiona, al igual que la hemofilia, artropatías, por tanto, en estos pacientes puede estar indicada la profilaxis.

La elección del tratamiento depende del subtipo de la enfermedad de von Willebrand y la naturaleza de la diátesis hemorrágica. A pesar de la prevalencia elevada de la enfermedad de von Willebrand, existen pocos estudios bien controlados de la duración e intensidad del tratamiento. Las concentraciones de FVIII deben tener un nivel hemostático adecuado de 30 UI/dL y el objetivo principal es corregir los defectos de la hemostasia primaria. La corrección del tiempo de sangrado y el incremento de las concentraciones de FvW:RiCo a 50 UI/dL son los parámetros más importantes. En el caso de la enfermedad de von Willebrand tipo 3 en el que el comportamiento es semejante a la hemofilia y los pacientes tienen hemorragia por defectos de hemostasia secundaria, las concentraciones del FVIII deben estar entre 30-50 UI/dL dependiendo del sitio de la hemorragia.

Hay dos tratamientos de elección en la enfermedad de von Willebrand, la desmopresina y la terapia transfusional con productos sanguíneos. Entre los tratamientos coadyuvantes están los inhibidores de la fibrinólisis, las preparaciones de estrógenos-progestágenos orales y las fibrinas adhesivas.

Desmopresina

La desmopresina es un derivado sintético de la hormona antidiurética, originalmente descubierta para el tratamiento de la diabetes insípida.

La desmopresina es un agonista selectivo para el receptor V2 (V2R); es probable que la desmopresina actúe sobre una célula intermedia que excreta una hormona liberadora del FvW, que más tarde actúa sobre la célula endotelial. En pacientes con hemofilia leve y en algunos pacientes con enfermedad de von Willebrand la desmopresina incrementa de manera transitoria las concentraciones plasmáticas del factor VIII y FvW de los cuerpos de Weibel-Palade en las células endoteliales, también libera el factor de plasminógeno tisular (t-PA) e interleucina 8 (IL-8).

Las ventajas de prescribir desmopresina es su costo relativamente bajo, con ilimitada disponibilidad y al ser un medicamento sintético no transmite enfermedades infecciosas.

La desmopresina es administrada en niños y adultos a dosis de 0.3 mg/kg de peso en 20-30 mL de solución en infusión continua durante 30 minutos por vía intravenosa, en promedio aumentará el factor VIII y el FvW tres a cinco veces las concentraciones basales de estos factores en un lapso de 30-60 minutos. La desmopresina también puede administrarse por vía subcutánea a la misma dosis que la intravenosa y por inhalación nasal. La administración subcutánea o intranasal son convenientes para tratamiento profiláctico y tratamiento en casa. La administración oral no se ha evaluado para administración en pacientes con enfermedad de von Willebrand.

Al prescribir la desmopresina es muy importante realizar previamente la prueba a la desmopresina antes de administrarla para fines terapéuticos debido a que hay pacientes que no responden al tratamiento. Una vez que en el paciente se ha comprobado la respuesta al tratamiento, esta respuesta generalmente será consistente. La prueba terapéutica a la desmopresina debe administrarse a la misma dosis anteriormente señalada. Se tiene un valor basal de las concentraciones de

factor VIII y FvW:RiCo o la prueba de unión a la colágena, se administra la desmopresina y 30-60 minutos después se determinan los factores, para conocer las concentraciones máximas de los factores y a las 4 horas para obtener la vida media. En caso de que las concentraciones de factor VIII y FvW se encuentren entre 10-20% de la actividad es suficiente para cubrir hemorragias leves a moderadas; sin embargo, se requieren concentraciones de 30-50% de actividad en caso de extracciones dentales, pero no en cirugía mayor. Por lo que es muy importante evaluar las concentraciones de estos factores después de la administración de la desmopresina para valorar en qué tipo de hemorragia puede prescribirse. La desmopresina puede administrarse cada 12-24 horas, si es necesario. No se recomienda administrarla más de tres días por la liberación del t-PA.

Concentrados de factor de von Willebrand/ FVIII

Para los pacientes en los que no está indicada la administración de desmopresina, la opción terapéutica son productos manufacturados del plasma que contengan una suficiente cantidad de FvW. Los productos que contienen FvW originalmente se prescribieron para el tratamiento de la hemofilia, pero la cantidad de FvW dependía, en gran medida, del proceso de purificación de cada producto.

Los compuestos que eran derivados originalmente del plasma normal requerían una gran cantidad de plasma fresco congelado, trayendo consigo los riesgos de transmisión de enfermedades, principalmente hepatitis. Al utilizar varias técnicas, como la nanofiltración, detergente/solvente, terapia a diferentes temperaturas, el riesgo de transmisión viral ha disminuido. La elección del compuesto se basa en su cantidad de FvW y de FVIII. En situaciones de hemorragia severa se prefieren agentes con mayor cantidad de FVIII seguidos de mantenimiento con compuestos con

Cuadro 1. Tipos de concentrados de factor VIII/factor de von Willebrand

Concentrado	Procedimiento de purificación	Tratamiento de inactivación viral	Relación FvW:Ricof/ FvW:Ag	Relación FvW:Ricof/ FvW:Ag	Fabricante
Wilate	Afinidad por cromatografía	Solvente/detergente-calor seco	1.0	0.8-1.0	Octapharma (Alemania)
Wilfactin	Intercambio iónico y afinidad por cromatografía	Solvente/detergente-nanofiltración-calor seco	0.7	60	LFB (Francia)
Haemate-p	Precipitación polihidroelectrolítica	Pasteurización	0.9	2.5	CSL Behring (Alemania)
Alphanate	Afinidad por cromatografía ligada a heparina	Solvente/detergente-calor seco	0.9	1.2	Grifols (EUA)
Fandhi	Precipitación y afinidad por cromatografía	Solvente/detergente-calor seco	0.8	1.6	Grifols (España)

alta cantidad de FvW (preparados recombinantes de FvW).⁹⁻¹²

Los principales compuestos FvW/FVIII administrados en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand se muestran en el **Cuadro 1**, entre ellos destacan el Haemate P (factor antihemofílico; CSL Bering, Alemania) y el Humate-P (factor antihemofílico/complejo de von Willebrand humano; CSL Behring, Marburg, Alemania).

REFERENCIAS

1. Ng Ch, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood* 2015;26:2029-2037.
2. Leebeek FW, Jeroen C.J. Eikenboom. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2067-2080.
3. Von Willebrand E. Hereditär pseudohemofili. *Fin Lakare-sällsk Handl* 1926;68:87-112.
4. Springer TA. Von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. *Blood* 2014;124:1412-25.
5. Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor 8 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. *J Clin Invest* 1971;50:244-54.
6. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171-232.
7. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454-9.
8. Federici AB, Berntorp E, Lee C. The 80th anniversary of von Willebrand's disease: history, management and research. *Haemophilia* 2006;12:563-572.
9. Windyga J, von Depka-Prondzinski M; European Wilate Study Group. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. *Thromb Haemost* 2011;105(6):1072-1079.
10. Gill JC, Castaman G, Windyga J, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood* 2015;126(17):2038-2046.
11. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012;18(3):e173-87.
12. Mannucci PM, Kempton C, Millar C, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. *Blood* 2013;122:648-57.