

CIENCIA BÁSICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Segunda edición

David Lillicrap
Queen's University
Ontario, Canadá

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), 2004; revisado 2008.

© World Federation of Hemophilia, 2008

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 Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
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 manejo 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

Perspectiva histórica de la enfermedad de von Willebrand	1
Ciencia básica de la enfermedad de von Willebrand.....	1
Gen del factor von Willebrand	1
Proteína del factor von Willebrand	1
Ilustración 1	2
Ilustración 2.....	3
Funciones biológicas del factor von Willebrand	3
Ilustración 3.....	4
Características clínicas de la enfermedad de von Willebrand.....	4
Epidemiología de la enfermedad de von Willebrand	4
Clasificación de la enfermedad de von Willebrand	5
Enfermedad de von Willebrand tipo 1	5
Ilustración 4.....	5
Enfermedad de von Willebrand tipo 3	6
Enfermedad de von Willebrand tipo 2	6
Enfermedad de von Willebrand tipo 2A.....	6
Enfermedad de von Willebrand tipo 2B.....	6
Enfermedad de von Willebrand tipo 2M	6
Ilustración 5.....	7
Enfermedad de von Willebrand tipo 2N.....	7
Diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand	7
Evaluación clínica de la enfermedad de von Willebrand	8
Historial familiar en la enfermedad de von Willebrand	8
Pruebas de laboratorio para la enfermedad de von Willebrand.....	8
Enfermedad de von Willebrand durante el embarazo	9
Prevención y tratamiento de hemorragias en la enfermedad de von Willebrand.....	9
Terapias coadyuvantes	9
Ilustración 6.....	10
Desmopresina	10
Concentrados de FVW/FVIII	11
Referencias.....	12

Ciencia básica, diagnóstico y tratamiento médico de la enfermedad de von Willebrand

David Lillicrap

Perspectiva histórica de la enfermedad de von Willebrand

En 1926, el doctor Erik von Willebrand, un médico finlandés, publicó el primer manuscrito describiendo un trastorno hemorrágico hereditario con características que indicaban que era diferente a la hemofilia [1]. Este trastorno es ahora 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 habían muerto 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 conteo 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 también estaba generalmente relacionado con un nivel reducido de la actividad procoagulante del factor VIII (FVIII:C) 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 factor VIII (FVIII) y el factor von Willebrand (FVW) eran proteínas distintas. Este descubrimiento también fue acompañado por una nueva estrategia de laboratorio que usaba ristocetina 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 gen del FVW. Subsecuentemente, este descubrimiento ha llevado a una mejor comprensión de la base genética de la enfermedad

de von Willebrand (EVW) y a la posibilidad de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de este trastorno.

Ciencia básica de la enfermedad de von Willebrand

La característica central de todas las formas de EVW es la presencia de cantidades reducidas de FVW o de formas anormales del FVW en el torrente sanguíneo.

Gen del factor von Willebrand

El FVW es codificado por un gen del brazo corto del cromosoma humano 12. El gen abarca 178 kilobases (kb) de ADN y comprende 52 exones que codifican un ARNm de ~9 kb. Además de su gran tamaño y complejidad genómica, el análisis del gen del FVW se complica todavía más por la presencia en el cromosoma 22 de una copia parcial pseudogénica de los exones 23 al 34 de la secuencia del cromosoma 12. Este remanente evolutivo no funcional muestra una divergencia de secuencia de 3% del gen del cromosoma 12 y parece haber sido generado más o menos durante la época en la que los primates de orden mayor se diferenciaron de los monos.

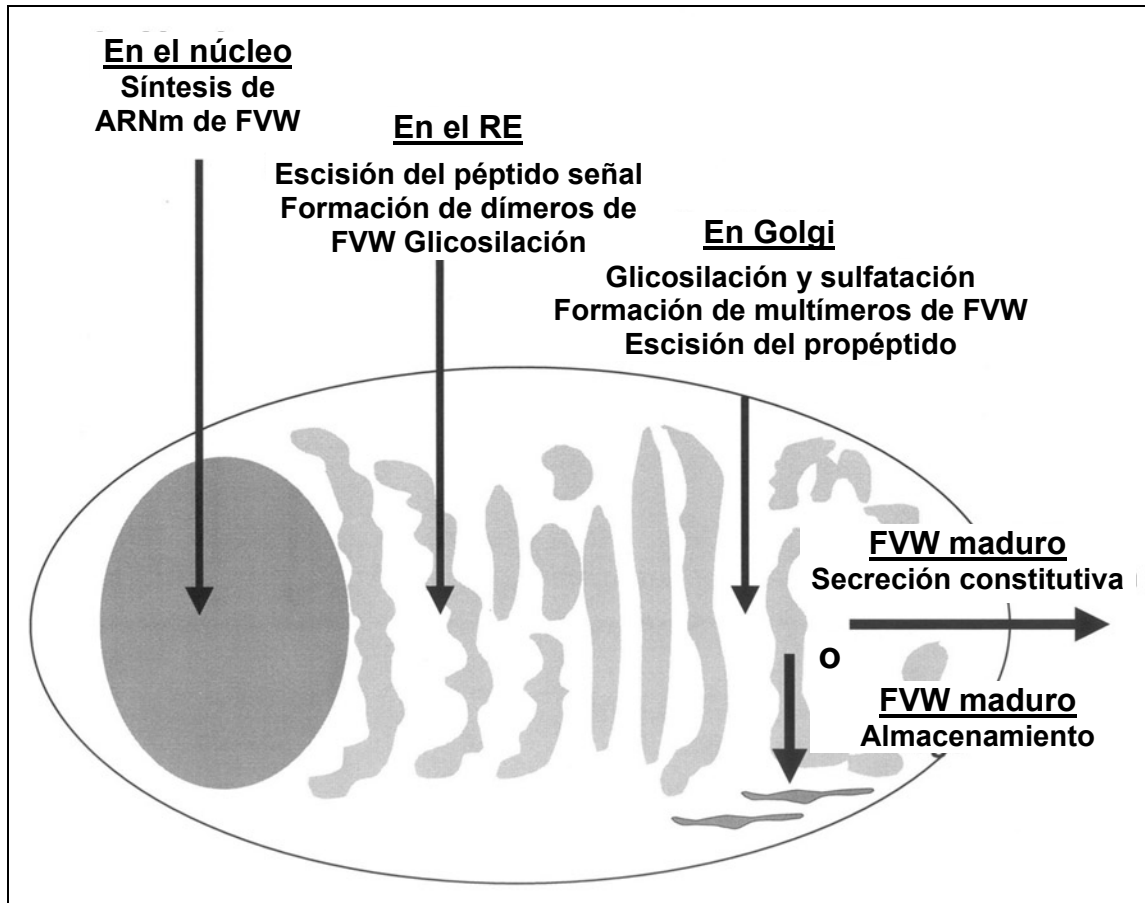
El gen del FVW se expresa exclusivamente en dos tipos de células: endotelio vascular y megacariocitos. La transcripción del gen está regulada por una combinación de factores de transcripción ubicuos y específicos al tipo de célula, incluyendo las proteínas GATA y ETS. También hay varios elementos transcripcionales represivos en la secuencia ascendente del gen.

Proteína del factor von Willebrand

La proteína del FVW naciente comprende 2,813 aminoácidos (AA) que, mediante una serie de complejos eventos post-transcripcionales, son modificados para producir una subunidad de FVW maduro de 2,050 AA (con peso molecular de ~260 kDa) que es secretada de la célula de síntesis (ilustración 1).

Ilustración 1

Un resumen de los cambios post-translacionales que tienen lugar durante la biosíntesis del FVW y su ubicación al interior de la célula de síntesis (RE = retículo endoplásmico).



Muy importante para este proceso biosintético es la eliminación de los dominios pre y pro péptidos de la proteína precursora, la glicosilación ligada a N y a O, y el desarrollo de polímeros (multímeros) de la subunidad madura de FVW. Este último evento inicialmente se logra mediante la formación de puentes disulfuro entre las subunidades en el extremo carboxi terminal de la proteína para formar dímeros de FVW y subsecuentemente mediante otros enlaces disulfuro entre las subunidades, en la región N-terminal, para generar multímeros de FVW, que pueden alcanzar pesos moleculares de ~20 millones de Daltons.

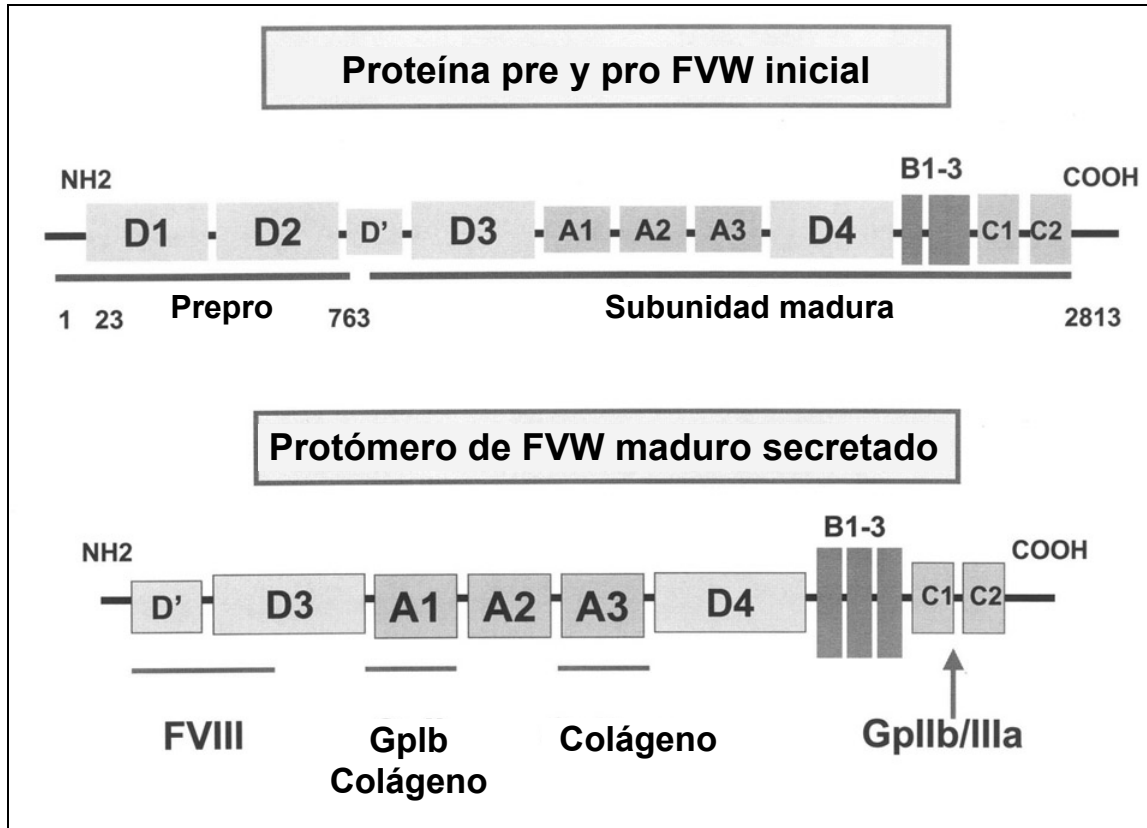
La estructura primaria de la proteína del FVW está formada por varios dominios repetidos designados desde la A hasta la D (ilustración 2). Los dominios D1, D2, D' y D3 participan en la regulación del proceso de formación de multímeros, y las regiones D' y D3 también

median la unión con el FVIII. Tanto el dominio A1 como el A3 poseen propiedades de unión al colágeno. Los sitios donde el FVW se une a las plaquetas son: en el dominio A1 al receptor plaquetario de glicoproteína Ib/IX (GpIb/IX) y en el dominio C2 al receptor de glicoproteína IIb/IIIa (GpIIb/IIIa). Por ende, cada monómero de FVW posee dominios que permiten a la proteína unirse a ligandos de las plaquetas (GpIb/IX y GpIIb/IIIa), en el subendotelio (colágeno) y en el torrente sanguíneo (FVIII).

Una vez que se ha realizado la síntesis, el FVW es secretado a través de una de dos rutas distintas: una ruta de liberación constitutiva o liberación regulada de los sitios de almacenamiento intracelular. En el megacariocito (y la plaqueta) el FVW totalmente multimerizado se almacena en gránulos alfa, mientras que en las células endoteliales la proteína es desviada a los cuerpos Weibel-Palade, en el citosol. El FVW comparte

Ilustración 2

La estructura polipéptida primaria del FVW contiene una secuencia pre-(péptido señal) de 22 aminoácidos y el propéptido de 741 aminoácidos. El protómero de FVW maduro secretado contiene 2,050 aminoácidos y cuenta con sitios de unión para el FVIII, para los receptores plaquetarios de glicoproteína GpIb/IX y GpIIb/IIIa y para colágeno subendotelial.



estos sitios de almacenamiento con varias otras proteínas que se liberan en respuesta a una variedad de estímulos fisiológicos y farmacológicos, incluyendo trombina, fuerza de cizallamiento (shear stress) y desmopresina.

Información reciente indica que, luego de su liberación de la célula de síntesis, multímeros extremadamente grandes de FVW se unen a la superficie de la célula endotelial, por lo menos parcialmente, mediante una interacción con la proteína de la membrana Weibel-Palade, la P-selectina. En este sitio, los multímeros del FVW se ven sometidos a la fuerza de cizallamiento del flujo sanguíneo y tiene lugar una reducción fisiológica del tamaño de los multímeros mediante un evento de fragmentación proteolítica controlado. El sitio de fragmentación en el FVW es en el dominio A2, entre los AA 1605

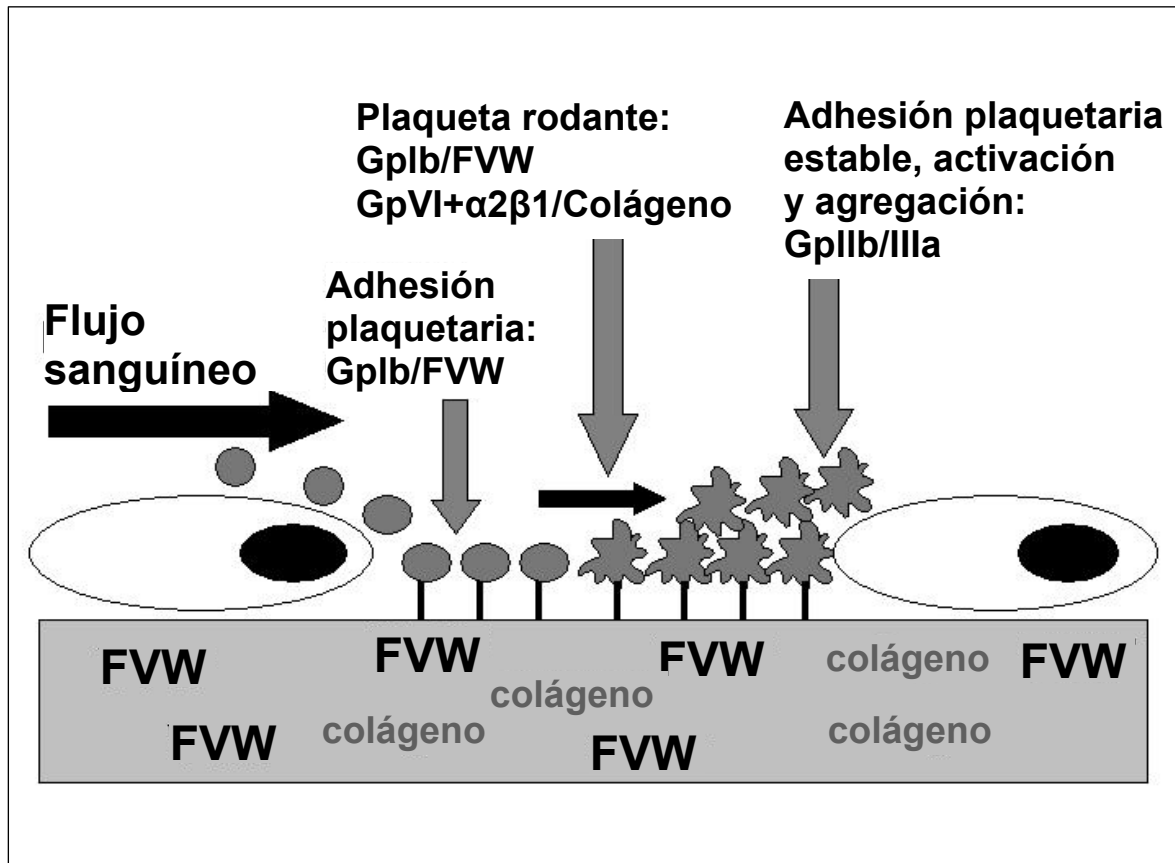
y 1606, y la fragmentación es mediada por la metaloproteinasa, ADAMTS13 [2, 3].

Funciones biológicas del factor von Willebrand

La estructura del FVW indica que su principal papel funcional consiste en su unión con diversos ligandos en el torrente sanguíneo y la pared del vaso dañado (ilustración 3). Por ende, no sorprende que las tres funciones fisiológicas de la proteína sean: mediar la adhesión de las plaquetas a los sitios de lesión vascular por medio de su unión al receptor plaquetario GpIb/IX y al colágeno en el subendotelio vascular; facilitar la agregación plaquetaria por medio de su unión al receptor plaquetario GpIIb/IIIa; así como unirse al FVIII y protegerlo de su degradación proteolítica provocada por la proteína C activada en el torrente sanguíneo.

Ilustración 3

La ilustración muestra una zona de pérdida endotelial celular con la secuencia de eventos ocurridos en el episodio hemostático primario, la formación de un tapón plaquetario. Inicialmente, las plaquetas se adhieren de manera transitoria al FVW subendotelial por medio del receptor Gplb/IX. Este contacto retarda considerablemente el movimiento de las plaquetas que continúan deslizándose a lo largo del subendotelio, conservando una interacción con el FVW y el colágeno por medio de los receptores plaquetarios Gplb/IX y de colágeno, respectivamente. Finalmente, estos contactos alcanzan un umbral que señala el evento de la activación plaquetaria. Entonces, las plaquetas se adhieren de manera estable a la pared del vaso dañado y experimentan una respuesta de agregación a través de un evento mediado por un receptor plaquetario GpIb/IIIa.



Características clínicas de la enfermedad de von Willebrand

Epidemiología de la enfermedad de von Willebrand

La EVW es el trastorno de la coagulación hereditario más común en los seres humanos. El trastorno presenta una distribución mundial y también es común en otras especies animales, inclusive perros y cerdos. Su prevalencia en la población humana varía dependiendo del enfoque que se tome para definir el diagnóstico. En por lo menos dos grandes estudios epidemiológicos prospectivos se ha encontrado que hasta 1% de una población

predominantemente pediátrica presenta síntomas y signos de laboratorio de la EVW [4, 5]. En contraste, en varios países diferentes se ha calculado que la prevalencia de la EVW tipo 3 grave es de entre 1 y 3 por millón, mientras que el número de casos sintomáticos de EVW referidos a centros médicos de atención terciaria es de aproximadamente 10 a 30 por millón en la población [6]. Se cree que la prevalencia de la EVW que se presenta con síntomas hemorrágicos a médicos que suministran cuidados básicos es ahora de aproximadamente 1 por 1 000.

Clasificación de la enfermedad de von Willebrand

La última vez en la que la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia publicó sus recomendaciones respecto a la clasificación de la EVW fue en 2006 [7]. En esta clasificación, la EVW es considerada como un rasgo ya sea cuantitativo (tipos 1 y 3) o cualitativo (tipo 2) (ilustración 4).

Enfermedad de von Willebrand 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 los niveles plasmáticos de FVW:Ag y FVW:CoR. El FVW es normal desde el punto de vista funcional, al igual que el rango de

multímeros de FVW plasmático, y el nivel plasmático de FVIII:C se reduce en proporción al nivel de FVW. Estos pacientes manifiestan un espectro de síntomas de hemorragias mucocutáneas cuya gravedad por lo general está correlacionada con el nivel de su deficiencia de FVW. Los estudios de genética molecular iniciales de la enfermedad tipo 1 indican que muchos casos parecen deberse a mutaciones sustitutivas en el gen del FVW. También hay cada vez más pruebas que indican que es probable que la disminución leve de FVW sea debida a la participación de otros genes, además de los del FVW y del grupo sanguíneo ABO. Si bien parece haber muchas mutaciones diferentes causantes de la enfermedad tipo 1, por lo menos una, la mutación de tirosina a cisteína en el codón 1584, se encuentra en 10 a 20% de los pacientes en América del Norte y Europa [8].

Ilustración 4: Resumen de los descubrimientos de laboratorio habituales en los varios tipos de EVW

	1	3	2A	2B	2M	2N
FVW:Ag	↓	↓↓↓	↓	↓	↓	↗
FVW:CoR	↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↗
VWF:RCo	↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↗
FVIII:C	↘	0.05-0.1	↘	↘	↘	0.1-0.4
FVIII:C Relación FVW:CoR/ FVW:Ag	>0.6	-	<0.6	<0.6	<0.6	>0.6
WFF:Ag ratio						
Multímeros	N	-	Abn	Abn	N	N
RIPA						
RIPA (aareación plaquetaria inducida por ristocetina)	N	-	↓	↑	↓	N

Enfermedad de von Willebrand tipo 3

La EVW tipo 3 tiene una prevalencia de entre 1 y 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, los niveles de FVW:Ag y de FVW:CoR siempre son <0.05 U/mL y con frecuencia indetectables. El nivel plasmático de FVIII:C se reduce a entre 0.01 y 0.10 U/mL. Por lo general no hay multímeros plasmáticos, pero pueden detectarse después de una exposición prolongada al film autorradiógrafo. 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.

Enfermedad de von Willebrand 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.

Enfermedad de von Willebrand 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. Existe ya sea una incapacidad biosintética para producir estos multímeros o bien son producidos, segregados y subsiguientemente degradados de manera prematura en el plasma. La característica típica de la enfermedad tipo 2A es una baja relación entre el FVW:CoR y el FVW:Ag (<0.6), con ausencia de multímeros de FVW de alto peso molecular y afectación de la capacidad de aglutinación plaquetaria inducida por la ristocetina (RIPA por sus siglas en inglés). Las mutaciones sustitutivas que causan el tipo 2A de la enfermedad han sido ubicadas en los dominios D2, D3, A1, A2 y C terminal del gen del FVW.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2B

Este subtipo de la EVW representa un clásico rasgo genético de ganancia de función. El trastorno es el resultado de una variedad de mutaciones sustitutivas dominantes en la región de unión de la GpIb en el dominio A1 del FVW. Estas mutaciones incrementan la capacidad de adherencia del FVW a este receptor plaquetario y causan interacciones espontáneas entre FVW y plaquetas en el torrente sanguíneo, un fenómeno que no ocurre con el FVW normal. En muestras de sangre, esta interacción puede observarse como acumulación de las plaquetas y esta misma anomalía con frecuencia produce trombocitopenia crónica leve. En otras pruebas, la relación entre FVW:CoR y FVW:Ag a menudo será <0.6 , y hay un déficit de multímeros de FVW de alto peso molecular en el plasma porque éstos se han ligado a las plaquetas (ilustración 5). Otra prueba importante para confirmar la presencia del tipo 2B de la enfermedad es la demostración del incremento en la capacidad de aglutinación plaquetaria inducida por la ristocetina (RIPA por sus siglas en inglés), usando plasma rico en plaquetas del paciente y concentraciones de ristocetina de <0.6 mg/mL.

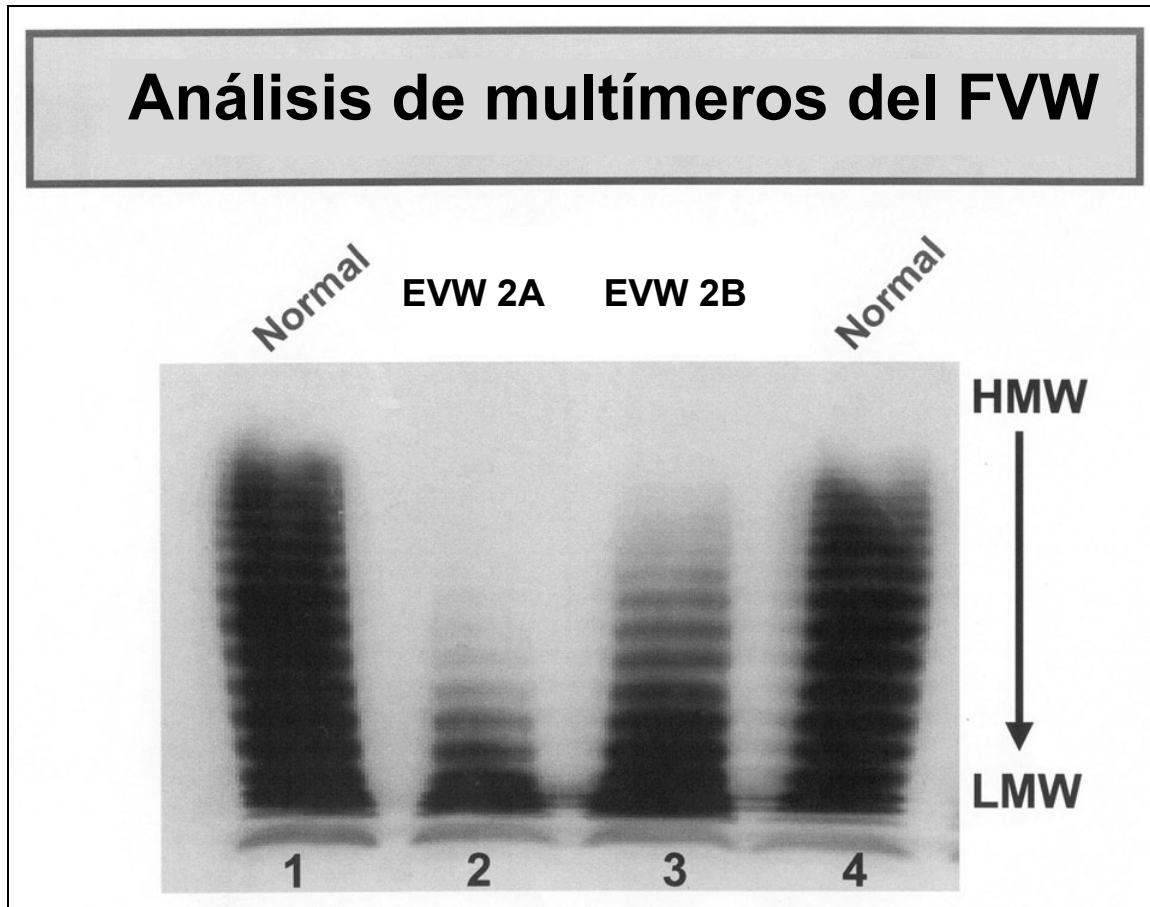
Este conjunto de descubrimientos clínicos y de laboratorio también puede observarse en un trastorno plaquetario hereditario poco común, la pseudo EVW o EVW tipo plaquetario. En este rasgo hereditario dominante, las mutaciones sustitutivas de ganancia de función se encuentran en el gen de la glicoproteína Ib α plaquetaria y causan un incremento en la afinidad de adhesión al dominio A1 del FVW. Para diferenciar el tipo 2B de la EVW del tipo plaquetario de la misma, se necesitan ya sea pruebas de aglutinación inducida por ristocetina de las plaquetas lavadas del paciente y mezcladas con plasma normal (que mostrará una mayor reactividad en el caso de EVW tipo plaquetario, pero no en el tipo 2B) o análisis de los genes del FVW y de la GpIb α .

Enfermedad de von Willebrand tipo 2M

Este subtipo de la EVW se caracteriza por la pérdida de función equivalente al tipo 2B de la enfermedad. La mayoría de las mutaciones sustitutivas que causan el tipo 2M de la EVW también han sido localizadas en el dominio A1 del FVW. En la enfermedad tipo 2M, la relación entre el FVW:CoR y el FVW:Ag es también de <0.6 , pero las características que la diferencian

Ilustración 5

Patrones de análisis de multímeros plasmáticos del FVW en plasma normal (carriles 1 y 4), en plasma tipo 2A (carril 2) y en plasma tipo 2B (carril 3).



del tipo 2B incluyen la ausencia de acumulación de plaquetas (y por ende de trombocitopenia) y la presencia de un patrón normal de multímeros en el plasma.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2N

Esta última forma mutante cualitativa de la EVW es diferente de todas las anteriores en varios aspectos. Su patrón de herencia es autosómico recesivo y frecuentemente la única anomalía de laboratorio es un nivel plasmático reducido de FVIII (por lo general entre 0.10 y 0.40 U/mL). La EVW tipo 2N constituye uno de los diagnósticos diferenciales de un nivel aislado, de leve a moderadamente bajo, de FVIII [9]. Otras posibilidades incluyen hemofilia A moderada o, en mujeres, la condición de portadora de hemofilia A. Las mutaciones responsables de este fenotipo se agrupan en la región del gen del FVW que codifica al dominio D' que une al FVIII (exones

18-25) y todas las personas afectadas muestran uno de tres patrones de la mutación: homocigocidad para una mutación sustitutiva de unión al FVIII; heterocigocidad compuesta para dos mutaciones diferentes de unión al FVIII; o la herencia conjunta de una mutación de unión al FVIII y una mutación de FVW nulo. La confirmación del tipo 2N de la EVW requiere ya sea de demostración directa de la reducción en la capacidad de unión del FVIII o de la documentación de un genotipo correspondiente a la EVW tipo 2N.

Diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand

El diagnóstico de la EVW requiere atención a tres componentes clínicos y de laboratorio: 1) un historial personal de hemorragias mucocutáneas excesivas, 2) un historial familiar de hemorragias

excesivas, y 3) una evaluación de laboratorio que sea consistente con un defecto cuantitativo y/o cualitativo del FVW.

Evaluación clínica de la enfermedad de von Willebrand

La evaluación clínica de la EVW se basa principalmente en la acumulación de un historial personal objetivo de hemorragias mucocutáneas excesivas. Epistaxis recurrentes, hemorragias gingivales, hemorragias prolongadas debidas a laceraciones y propensión a hematomas son frecuentes en la EVW. Dado que la única manifestación de hemorragias excesivas en mujeres con EVW pudiera ser la menorragia, es particularmente importante que se realice una evaluación detallada del historial menstrual de la paciente [10]. Una hemorragia prolongada y excesiva a menudo se documenta después de intervenciones quirúrgicas orales, tales como amigdalectomías y extracciones dentales. En contraste, las hemorragias en tejidos blandos, hematomas musculares y hemartrosis pocas veces se manifiestan en la EVW, con excepción del tipo 3 del padecimiento, en el que los niveles de FVIII son casi siempre <0.10 U/mL.

Debido a que muchos de los síntomas hemorrágicos de la EVW también ocurren con frecuencia en la población normal, la elaboración de un cuestionario formal sobre hemorragias podría resultar un medio eficaz y consistente para identificar pacientes que presentan un incremento en hemorragias, particularmente en el ámbito de la atención básica. El valor de una evaluación detallada como ésta en el ámbito de la atención especializada es menos evidente [11].

Historial familiar en la enfermedad de von Willebrand

La mayoría de los tipos de EVW son heredados como rasgos autosómicos dominantes, por lo que puede haber evidencia de un historial familiar de hemorragias excesivas. No obstante, este aspecto se complica considerablemente debido al hecho de que la mayoría de las formas de la enfermedad muestran penetración incompleta del fenotipo y expresividad variable de los síntomas hemorrágicos en el seno de las familias [12]. En contraste, el tipo 3 de la enfermedad muestra un patrón hereditario recesivo con padres que por lo general no manifiestan

síntomas clínicos. Por último, el tipo 2 de la EVW, en el que se presentan aisladamente bajos niveles de FVIII, también muestra un patrón hereditario recesivo y, por ende, también en este caso es posible que no exista un historial familiar.

Pruebas de laboratorio para la enfermedad de von Willebrand

En el laboratorio de hemostasia, los componentes críticos del diagnóstico de la EVW incluyen la medición cuantitativa y cualitativa del FVW y del FVIII [13].

Si el paciente tiene un historial crónico de pérdida de sangre, puede haber una deficiencia de hierro o anemia concomitante; el tipo 2B de la EVW frecuentemente está acompañado de una leve trombocitopenia crónica. El tiempo de sangrado no debe ser usado como prueba de detección habitual para la EVW, y la función exacta del analizador de la función plaquetaria, el PFA100®, para el diagnóstico de la EVW todavía no se ha aclarado.

Además de estas pruebas de detección de laboratorio, las investigaciones más útiles para el diagnóstico son: una prueba inmunológica para la proteína del FVW, la prueba del antígeno del FVW (FVW:Ag), una prueba funcional para el FVW, la prueba del cofactor de ristocetina (FVW:CoR), y una prueba para la función procoagulante del FVIII (FVIII:C). Deberán establecerse los rangos normales locales para estas pruebas y, debido a la considerable variabilidad temporal de los valores del FVW y del FVIII, las pruebas deberán repetirse por lo menos dos veces antes de establecer el diagnóstico de EVW.

El efecto del grupo sanguíneo ABO en los niveles de FVW y FVIII es ahora bien reconocido, siendo que las personas del grupo sanguíneo "O" tienen niveles de 20 a 25% menores que los observados en personas de grupos sanguíneos "no O" [14]. No obstante, esta observación no requiere de una comparación contra el patrón de plasma ABO.

Por último, al evaluar estos estudios es necesario tomar en cuenta varios factores "ambientales" y adquiridos. El efecto de los estrógenos en la elevación de los niveles de FVW y FVIII debe tenerse en cuenta durante el embarazo y en el caso de pacientes que toman anticonceptivos orales.

Pueden observarse bajos niveles de FVW/FVIII relacionados con hipotiroidismo. Otros trastornos en los que la EVW se adquiere a través de la generación de anticuerpos contra el propio FVW incluyen una variedad de enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas, así como gamopatías monoclonales de significado indeterminado.

En los casos en los que las pruebas de FVW y FVIII muestran una reducción por debajo del rango normal, deben realizarse estudios adicionales a fin de determinar el tipo de la enfermedad. Aproximadamente 80% de los pacientes presentarán el tipo 1 de la enfermedad, en el que se presenta una reducción cuantitativa de leve a moderada del nivel normal de FVW (niveles de FVW entre 0.05 y 0.5 U/mL; rango normal: 0.5-2.0 U/mL).

Cuando la relación entre el FVW:CoR y el FVW:Ag es consistentemente <0.6 , existe una posibilidad considerable para el tipo 2 de la enfermedad y deberá realizarse un análisis del perfil de multímeros del FVW. Debe efectuarse la prueba de aglutinación de plaquetas inducida por ristocetina (RIPA) para definir la presencia de los tipos 2A, 2B ó 2M de la enfermedad (ilustración 4). La prueba de unión al colágeno también se ha utilizado para caracterizar a las variantes del tipo 2 de la enfermedad.

En los casos en los que un bajo nivel aislado de FVIII indica la presencia del tipo 2N de la enfermedad, deben realizarse estudios de unión al FVIII y/o de genotipo del FVW.

El papel actual de las pruebas de genética molecular para el diagnóstico de la EVW sigue siendo limitado. Además de confirmar un diagnóstico del tipo 2N de la enfermedad mediante la identificación de mutaciones en los exones 18-24 y, posiblemente, consolidar un diagnóstico del tipo 2B ó 2M de la enfermedad por medio del estudio de las secuencias del exón 28, la realización de estas pruebas no es provechosa para el diagnóstico habitual. Estudios iniciales de la base molecular genética de la EVW tipo 1 indican que muchas mutaciones sustitutivas diferentes del FVW podrían dar por resultado este fenotipo [15-17]. Además, cerca del 40% de los pacientes no tienen mutaciones evidentes en las regiones promotoras, codificadoras y sitios de corte del

gen del FVW, por lo que podrían tener mutaciones en otros genes que pudieran afectar la biosíntesis o la eliminación del FVW. En resumen, todavía no está claro si cualquier estrategia de genética molecular podría mejorar las pruebas de diagnóstico actualmente disponibles para la enfermedad tipo 1.

Enfermedad de von Willebrand durante el embarazo

El embarazo en mujeres con EVW presenta un desafío clínico especial que merece una breve discusión. Dado que el FVW es un reactante de fase aguda, su síntesis se incrementa durante todo el embarazo para llegar a niveles de >3.0 U/mL al término del mismo, en una mujer normal.

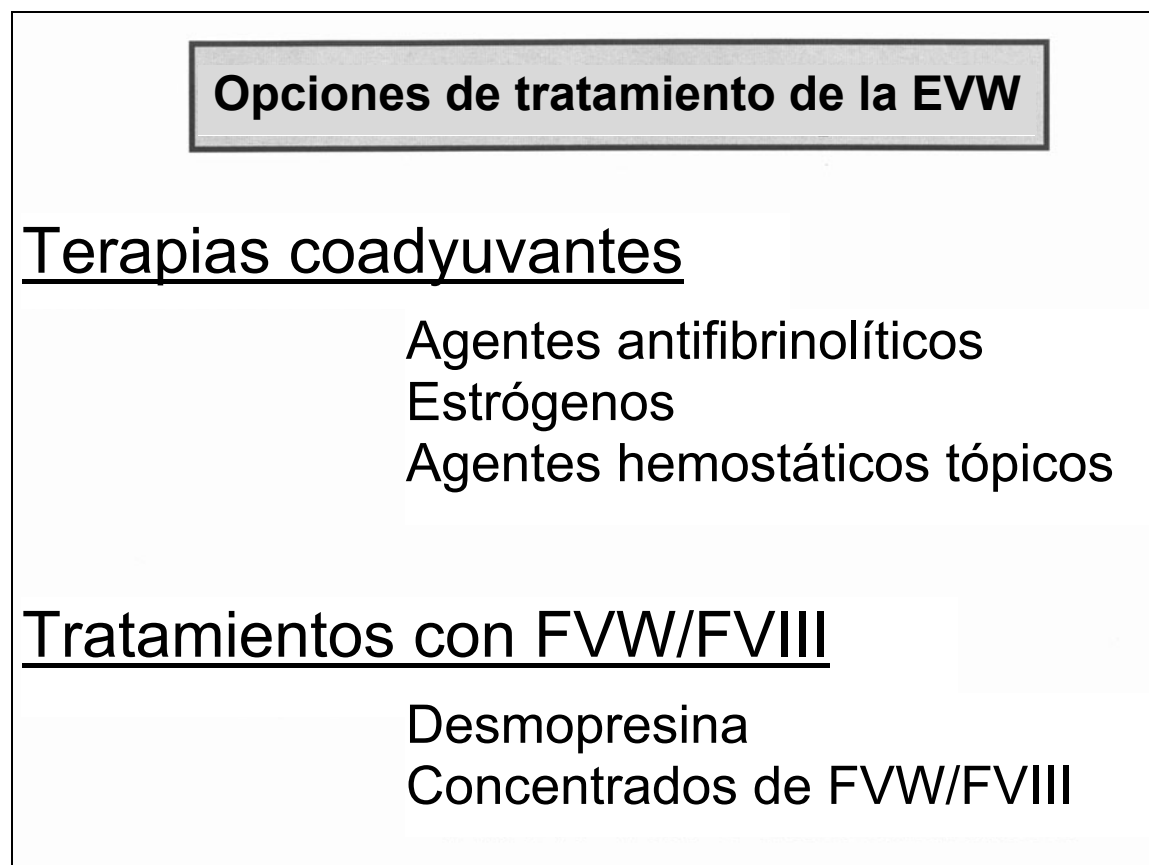
Si bien los niveles no se incrementan tanto como en sujetos normales, en el tipo 1 de la EVW los niveles de la proteína con frecuencia se elevarán hasta estar dentro del rango normal y permitirán la administración segura de anestesia epidural y un parto normal. De manera interesante, el incremento en la síntesis de la proteína con la mutación de ganancia de función (enfermedad tipo 2B) exacerba todavía más la reactividad plaquetaria y la trombocitopenia empeora conforme se acerca el fin del embarazo. Después del parto, los niveles de FVW caen rápidamente y a todas las mujeres con EVW debe advertírseles sobre la posibilidad de desarrollar una hemorragia posparto secundaria considerable entre 5 y 14 días después del parto.

Prevención y tratamiento de hemorragias en la enfermedad de von Willebrand

En términos generales, el tratamiento de la EVW puede dividirse en dos tipos: diversas terapias coadyuvantes para proporcionar un beneficio hemostático indirecto y varios tratamientos que incrementan los niveles plasmáticos de FVW y FVIII (ilustración 6) [18, 19].

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.

Ilustración 6: Potenciales enfoques terapéuticos para la EVW

Estas terapias incluyen el uso de agentes antifibrinolíticos, tales como ácido tranexámico y ácido epsilon aminocaproico, y la aplicación de preparaciones hemostáticas tópicas, tales como goma de fibrina, en los sitios de hemorragia expuestos. En mujeres con menorragia, la administración de estrógenos (que funcionan, por lo menos parcialmente, elevando los niveles de FVW y FVIII) con frecuencia aporta beneficios clínicos considerables.

Para incrementar de manera aguda los niveles 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.

Desmopresina

La desmopresina [1-deamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP)] es un análogo sintético de la hormona antidiurética vasopresina. Si bien aún no se han determinado los detalles precisos de su

mecanismo de acción para elevar los niveles plasmáticos de FVW y FVIII, existen pruebas de que la molécula es un agonista específico del receptor de la vasopresina V2 y que, una vez unida a este receptor en las células endoteliales, se inicia una ruta secretora mediada por AMPc. 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 todas las vías de administración: intravenosa, subcutánea e intranasal han sido ampliamente utilizadas [20]. 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. 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 debe regularse durante las 24 horas siguientes a su administración. Afortunadamente, los episodios de sobrecarga de fluidos e hiponatremia grave (que puede causar ataques epilépticos) son poco

comunes y por lo general ocurren en pacientes muy jóvenes o posparto. El agente se ha usado con éxito y de manera segura para evitar hemorragias al inicio del embarazo.

La desmopresina tiene una función en la prevención o tratamiento de episodios hemorrágicos en algunos pacientes con EVW tipo 1, 2A, 2M y 2N. Es muy poco probable que los pacientes con EVW tipo 3 se beneficien con el uso de la desmopresina ya que la mayoría no sintetiza ningún FVW intrínseco. De hecho, algunos pacientes desarrollarán aloanticuerpos contra el FVW de concentrados terapéuticos. En pacientes con EVW tipo 2B, la desmopresina podría exacerbar la trombocitopenia relacionada con el padecimiento. 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 los niveles basales. No obstante, un reciente estudio prospectivo de gran escala sobre la respuesta biológica a la desmopresina ha demostrado que sólo 27% de los pacientes con EVW tipo 1 y 18% de los pacientes con EVW tipo 2 mostraron un incremento satisfactorio en los niveles de FVW y una disminución en el tiempo de sangrado [21]. Dada la actualmente 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 inicialmente se documentara un beneficio hemostático adecuado (incremento de más de tres veces en el FVW:CoR y el FVW:Ag a niveles de >0.30 U/mL), este método de tratamiento podría utilizarse para la prevención de hemorragias relacionadas con cirugías menores e intervenciones dentales, así como para el tratamiento de hemorragias menstruales graves. Otra observación muy reciente es que la semivida del FVW circulante podría reducirse considerablemente en algunos casos de EVW tipo 1, lo cual provocaría una respuesta abreviada de la desmopresina [22]. Esta observación también apunta al hecho de que es recomendable un punto de evaluación de 4 horas en la prueba terapéutica de la desmopresina.

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 (aproximadamente 70% de los incrementos iniciales de FVW y FVIII) [23].

Concentrados de FVW/FVIII

Para aquellos pacientes con EVW en quienes la desmopresina no sea eficaz o esté contraindicada, o en casos en los que se anticipa que el riesgo de hemorragia es elevado, los niveles de FVW y FVIII pueden restablecerse mediante la infusión de concentrados de estas proteínas derivados de plasma. La incapacidad para eliminar virus del crioprecipitado (el hemoderivado que anteriormente se prefería para el tratamiento de la EVW) y la actual falta de cualquier concentrado de FVW recombinante aprobado ha generado el extenso uso de varios productos de FVW/FVIII derivados de plasma [24-28]. Se ha demostrado que estos productos están libres de agentes infecciosos transmitidos por medio de transfusiones (fuera del poco común parvovirus B19). Hay cierta inquietud respecto al potencial de estos productos para causar trombosis venosa, pero esta complicación también es muy poco frecuente. Cuando se han documentado episodios trombóticos venosos, se ha sugerido que niveles de FVIII superiores a los normales podrían haber desempeñado un papel patogénico en dichos episodios.

Los principales aspectos que todavía no han sido resueltos respecto a la administración de estos concentrados se refieren a la programación de las dosis adecuadas y a la identificación de pruebas de laboratorio que mejor reflejen los beneficios clínicos de estos productos.

La potencia de estos concentrados tiene ahora designaciones variables de acuerdo con su contenido de FVIII:C y FVW:CoR. Aunque hay pruebas de que el nivel plasmático de FVIII:C es el principal determinante de la hemostasia durante una cirugía, el papel para determinar la dosificación del concentrado con base en las unidades de FVW:CoR está menos claro. De manera similar, si bien la medición de los niveles de FVIII:C durante periodos preoperatorios ofrece cierto nivel de confianza en cuanto a la respuesta hemostática, no hay indicios de que el tiempo de sangrado brinde ninguna evaluación útil de la eficacia del tratamiento.

En casos de EVW, la evaluación sistemática de los regímenes de tratamiento profiláctico es limitada [28]. No obstante, se considera que algunos pacientes con EVW tipo 3 o EVW tipo 1 grave presentan suficientes problemas debidos a hemorragias de las mucosas o de articulaciones y tejidos blandos para justificar la terapia profiláctica periódica.

Si bien los tratamientos actuales para la EVW son tanto eficaces como seguros en la mayoría de los casos, es claro que existen oportunidades para avances terapéuticos adicionales. Éstos podrían incluir el uso futuro de interleuquina-11 como complemento a la administración de desmopresina y la producción de un concentrado de FVW recombinante. Parece probable que por lo menos uno de estos productos inicie la fase de pruebas clínicas en un futuro cercano.

Referencias

1. Von Willebrand EA. Hereditar pseudoheemofili. *Finska Lakarsällskapets Handl.* 1926; 67: 7-112.
2. Moake JL. von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2004; 41: 4-14.
3. Tsai HM. Shear stress and von Willebrand factor in health and disease. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29: 479-488.
4. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood.* 1987; 69: 454-459.
5. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr.* 1993; 123: 893-898.
6. Bloom AL. von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clinic Proceedings.* 1991; 66: 743-751.
7. 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.
8. O'Brien LA, James PD, Othman M, Berber E, Cameron C, Notley CR et al. Founder von Willebrand factor haplotype associated with type 1 von Willebrand disease. *Blood.* 2003; 102: 549-557.
9. Mazurier C. von Willebrand disease masquerading as haemophilia A. *Thromb Haemost.* 1992; 67: 391-396.
10. Kouides PA. Females with von Willebrand disease: 72 years as the silent majority. *Haemophilia.* 1998; 4: 665-676.
11. Sramek A, Eikenboom JC, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Usefulness of patient interview in bleeding disorders. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 1409-1415.
12. Miller CH, Graham JB, Goldin LR, Elston RC. Genetics of classic von Willebrand's disease. I. Phenotypic variation within families. *Blood.* 1979; 54: 117-136.
13. Favaloro EJ, Bonar R, Sioufi J, Hertzberg M, Street A, Lloyd J, Marsden K; RCPA Quality Assurance Program in Haematology Haemostasis Committee. Laboratory diagnosis of von Willebrand disorder. Current practice in the southern hemisphere. *Am J Clin Pathol.* 2003; 119: 882-893.
14. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood.* 1987; 69:1691.
15. Goodeve A, Eikenboom JC, Castaman G, Rodeghiero F, Federici AB, Batlle J et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD). *Blood.* 2007; 109: 112-121.
16. James PD, Notley C, Hegadorn C, Leggo J, Tuttle A, Tinlin S et al. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand

- disease: results from a Canadian cohort study. *Blood*. 2007; 109: 245-254.
17. Cumming A, Grundy P, Keeney S, Lester W, Enayat S, Guilliatt A et al. An investigation of the von Willebrand factor genotype in UK patients diagnosed to have type 1 von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2006; 96: 630-641.
 18. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood*. 2001; 97: 915-1919.
 19. Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM, Brown SA, Cumming AM, Dolan GC, Hay CR, Hill FG, Laffan M, Peake IR. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2004; 10: 218-231.
 20. Mannucci PM. Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood*. 1988; 72: 1449-1455.
 21. Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, Lee CA, Scharrer I, Goudemand J et al. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood*. 2004; 103: 2032-2038.
 22. Haberichter SI, Balistreri M, Christopherson P. Assay of the von Willebrand factor (VWF) propeptide to identify patients with type 1 von Willebrand disease with decreased VWF survival. *Blood*. 2006; 108: 3344-3351.
 23. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol*. 1992; 82: 87-93.
 24. Mannucci PM, Tenconi PM, Castaman G, Rodeghiero F. Comparison of four virus-inactivated plasma concentrates for treatment of severe von Willebrand disease: a cross-over randomized trial. *Blood*. 1992; 79: 3130-3137.
 25. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2002; 87: 224-230.
 26. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood*. 2002; 99: 450-456.
 27. Federici AB, Baudo F, Caracciolo C, Mancuso G, Mazzucconi MG, Musso R, Schinco PC, Targhetta R, Mannuccio Mannucci P et al. Clinical efficacy of highly purified, doubly virus-inactivated factor VIII/von Willebrand factor concentrate (Fanhdi) in the treatment of von Willebrand disease: a retrospective clinical study. *Haemophilia*. 2002; 8: 761-767.
 28. Berntorp E. Prophylaxis and treatment of bleeding complications in von Willebrand disease type 3. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 621-625



1425 René Lévesque Blvd. W., Suite 1010 Montréal, Québec H3G 1T7 CANADA
Tel.: (514) 875-7944 Fax: (514) 875-8916
www.wfh.org