



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E
HISTOPATOLÓGICO**

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Laboratorio Clínico e Histopatológico**

**Título: Caracterización clínica y de laboratorio en la enfermedad de Von
Willebrand**

**Autor:
Becerra Guevara Juan José**

**Tutor:
Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos**

Riobamba, Ecuador. 2023

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Juan José Becerra Guevara, con cédula de ciudadanía 0603966326, autor del trabajo de investigación titulado: Caracterización clínica y de laboratorio en la enfermedad de Von Willebrand, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta sesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor de la obra referida será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

Riobamba, 15 de marzo de 2023



Juan José Becerra Guevara

C.I: 0603966326

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR

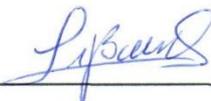
Mgs. Mercedes Balladares Saltos, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo.

CERTIFICO:

Que durante la elaboración y desarrollo del presente proyecto de investigación titulado “Caracterización clínica y de laboratorio en la enfermedad de Von Willebrand”, he acompañado al estudiante Juan José Becerra Guevara, en calidad de tutora, de conformidad a lo que determina el reglamento académico de la Universidad Nacional de Chimborazo.

Ante tal consideración, sugiero se proceda con los tramites respectivos a fin de que el señor Juan José Becerra Guevara, lleve a cabo la defensa del presente proyecto investigativo.

Riobamba, 15 de marzo de 2023



Mgs. Mercedes Balladares Saltos

TUTORA

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Caracterización clínica y de laboratorio en la enfermedad de Von Willebrand**, presentado por Juan José Becerra Guevara, con cédula de identidad número 0603966326, bajo la tutoría de la Mgs. Mercedes Balladares Saltos; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 15 de marzo de 2023

Mgs. Ximena Robalino Flores.
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Eliana Martínez Durán
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



MgSc. Aida Mercedes Balladares Saltos
TUTOR





CERTIFICACIÓN

Que, **BECERRA GUEVARA JUAN JOSÉ** con CC: **0603966326**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLINICO E HISTOPATOLOGICO, NO VIGENTE**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO EN LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND**", cumple con el 10 %, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **URKUND**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 06 de marzo de 2023

Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos
TUTOR(A) TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DEDICATORIA

Dedico con todo mi corazón este trabajo a Dios por ser mi guía y mi fortaleza para lograr mi anhelo de ser un profesional de bien, y a mi familia, pues sin su apoyo no habría logrado llegar a materializar este objetivo de vida.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por permitirme cumplir esta meta, por darme el ímpetu necesario para continuar. A mis padres por su amor, su apoyo, por creer en mí, por guiarme con su ejemplo de trabajo, humildad, superación y fomentar en mí valores y principios que me motivaron a triunfar en la vida. A mis docentes de la Universidad Nacional de Chimborazo, por haber compartido sus valiosos conocimientos con amor y dedicación a lo largo de mi preparación profesional, de manera especial, a la Mgs. Mercedes Balladares Saltos, tutora de mi proyecto de investigación quien fue la artífice para concluir con éxito el presente trabajo y me formo como todo un profesional.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS¹⁰

RESUMEN¹¹

CAPÍTULO I.....	13
INTRODUCCIÓN.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
JUSTIFICACIÓN.....	20
OBJETIVOS.....	22
General.....	22
Específicos.....	22
CAPÍTULO II.....	23
MARCO TEÓRICO.....	23
Epidemiología.....	24
Biosíntesis.....	24
El Factor de Von Willebrand.....	25
Función del Factor de Von Willebrand.....	26
Clasificación de la Enfermedad de Von Willebrand.....	27
Alteraciones cuantitativas.....	27
Alteraciones cualitativas.....	28
Factores que modifican los niveles de factor de Von Willebrand.....	29
Bases para el diagnóstico.....	29
Historial personal.....	30
Historial familiar.....	30
Exámenes clínicos.....	30
Caracterización Clínica y de Laboratorio de la Enfermedad de Von Willebrand.....	31

Caracterización del Laboratorio.....	34
Avances en el tratamiento.	38
Enfermedad de Von Willebrand y calidad de vida.	39
CAPÍTULO III.	41
METODOLOGÍA.....	41
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	45
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	61
BIBLIOGRAFÍA	64
ANEXOS	68

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Clasificación de los diferentes tipos de enfermedad de Von Willebrand.....	27
Tabla 2. Factores capaces de modificar los niveles de FVW ¹²	29
Tabla 3. Clasificación y Características de la Enfermedad de Von Willebrand.....	45
Tabla 4. Caracterización Clínica de la EVW	47
Tabla 4. Factores predisponentes asociados a la Enfermedad de Von Willebrand.	50
Tabla 5. Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de EVW.	55
Tabla 6. Hallazgos de laboratorio esperados en cada tipo de EVW.....	57
Tabla 7. Número de pacientes registrados coagulopatías a nivel Nacional.....	59

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1 Erick A Von Willebrand y su publicación original de la enfermedad.	23
Figura 2. Molécula de la proteína Von Willebrand	25

RESUMEN

El presente trabajo está basado en una revisión bibliográfica del trastorno hemorrágico ocasionado por alteraciones del factor de Von Willebrand, se lo ha realizado con referencia a las características clínicas, hallazgos de ensayos por laboratorio y su relación con otras patologías, ha tenido un diseño documental porque permitió el estudio del tema propuesto para ampliar, profundizar y correlacionar con otros estudios similares de publicaciones previas con avances científicos/tecnológicos de hasta 5 años atrás, es de cohorte transversal, para el desarrollo de este trabajo, se lo realizó con una población de 91 y una muestra de 56 revisiones bibliográficas comprendidas entre revistas digitales, publicaciones científicas y estudios de casos clínicos; publicadas en Google Académico, Scientific Electronic Library Online (Scielo, Scopus, Pubmed, Medline, Elsevier). La técnica que se empleó en el presente trabajo fue, la observación y como instrumento la recolección y procesamiento de la información. Como resultados relevantes de este trabajo se pudo indicar que la EVW tipo 1 con déficit cuantitativo del FVW de sintomatología leve que afecta al 70%-80% de la población, además están los factores de edad, raza, grupos sanguíneos a otros criterios clínicos como son el embarazo, COVID 19, procedimientos quirúrgicos con grandes hemorragias entre otras, según la base de datos del Programa Nacional de Sangre, en el Ecuador se registran pacientes con trastornos hemorrágicos en la que se incluye la enfermedad de Von Willebrand

Palabras claves: Hemorragia, aloinmunización, coagulación, trombosis.

ABSTRACT

This work is based on a bibliographic review of the bleeding disorder caused by alterations of the Von Willebrand factor. It has been carried out concerning the clinical characteristics, resolution of laboratory tests, and its relationship with other pathologies. It has had a documentary design because it allowed the study of the proposed theme to expand, deepen and correlate with similar studies from previous publications with scientific/technological advances up to 5 years ago. It is a cross-sectional research work. It was carried out with a population of 91 and a sample of 56 bibliographical reviews exposed between digital magazines, scientific publications, and clinical case studies; published in Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (Scielo, Scopus, Pubmed, Medline, Elsevier). The technique used in this work was observation and, as an instrument, collecting and processing information. As relevant results of this work, it was possible to indicate that VWD type 1 with a quantitative deficit of VWF with mild symptoms that affects 70%-80% of the population, in addition to factors such as age, race, blood groups and other clinical criteria such as pregnancy, COVID 19, surgical procedures with extensive hemorrhages among others, according to the database of the National Blood Program, in Ecuador, there are patients with bleeding disorders, which include von Willebrand disease.

Keywords: Hemorrhage, alloimmunization, coagulation, thrombosis.



BLANCA NARCISA
FUERTES LOPEZ

Abstract translation reviewed by

Dr. Narcisa Fuertes, PhD

Professor at Competencias Lingüísticas UNACH

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se realiza una revisión bibliográfica de la enfermedad de Von Willebrand, existen numerosas investigaciones a nivel mundial, por ello se hace una revisión de información actualizada de 5 años atrás hasta la presente fecha, con la ayuda de publicaciones actualizadas y de relevancia en donde se describen las características del trastorno hemorrágico, así como de su diagnóstico y relación con otros episodios clínicos, se plantea un objetivo general de estudio, el cual es identificar al trastorno hemorrágico de esta enfermedad, por las características clínicas y los ensayos de laboratorio, por lo que se describe a la (EVW) como la alteración hemorrágica hereditaria más común.

En los últimos años han ocurrido grandes avances en su entendimiento, diagnóstico y tratamiento¹. El cual afecta hasta el 1 % de la población y comprende un espectro de subtipos heterogéneos, se caracteriza por mutaciones con una disminución en el nivel o deterioro en la acción de este factor¹. La enfermedad de Von Willebrand (EVW) consiste en la alteración del FVW, ya sea en su función o en su concentración, lo que conlleva a una clasificación de esta enfermedad en varios subtipos².

La enfermedad, está ligada al cromosoma 12, ocasionada por el déficit cuantitativo o funcional de este factor, causando afectaciones a ambos géneros, sin embargo, en las mujeres existen riesgos de complicaciones de hemorragia debido a eventos obstétricos y su ciclo menstrual³.

El 5 a 20% de las mujeres son diagnosticadas por antecedente de menorragia^{1,2}. Entre las principales manifestaciones de esta patología están los sangrados trans quirúrgicos, epistaxis, metrorragia que es común en la trombocitopenia y las hemorragias uterinas anormales por estar ligada a esta patología⁴.

Al factor de Von Willebrand, se le describe como una glicoproteína plasmática multimérica fundamental en el proceso de coagulación. Su función es mediar en la adhesión plaquetaria y estabilizar el factor VIII circulante, una alteración funcional o cuantitativa este, dando

lugar a la enfermedad de Von Willebrand. El Factor de VW es sintetizado en células endoteliales, megacariocitos y plaquetas².

Es almacenado en cuerpos de Weibel-Palade (WPBs) y gránulos alfa plaquetarios, respectivamente. En el aparato de Golgi se forman multímeros y adquieren una conformación tubular en los WPBs, luego, al fusionarse con la membrana plasmática de las células endoteliales, estos multímeros ultra largos son cribados en su dominio A2 por la metaloproteasa ADAMTS13 a hebras más pequeñas que circulan en el plasma⁵.

En la descripción de los objetivos de estudio, se hace referencia a detallar las manifestaciones clínicas en los tipos de enfermedad de Von Willebrand y los ensayos de laboratorio en el diagnóstico diferencial, describir el manejo clínico y de tratamiento de esta y su relación con otras enfermedades, determinar la frecuencia de la población en el Ecuador con trastornos hemorrágicos en las que se incluyen a personas con esta enfermedad².

Se manifiestan clínicamente por hemorragias de localización e intensidad variable, gingivorragia 26 % - 35 %, epistaxis 38 % - 63 %, sangrado posoperatorio 20 % - 28 %, sangrado gastrointestinal 14 %, sangrado intraarticular 6 % - 8 %, SUA 74 % - 92 %, entre otros. Esta enfermedad hace parte de las causas de SUA, según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, pertenece al grupo de coagulopatías, se ha visto que aproximadamente el 13 % de las mujeres que presentan SUA pueden tener una alteración en el factor de Von Willebrand⁶.

Existen varios estudios de la enfermedad de Von Willebrand, a nivel mundial así también de los nuevos avances para la identificación oportuna, mediante nuevas tecnologías de ensayos, del manejo clínico y de su tratamiento, también se puede evidenciar otras patologías que se asocia a esta enfermedad. A nivel nacional existen registros de pacientes por provincias que han sido atendidas, diagnosticados y tratados por la EVW.

Es por ello por lo que se ha recopilado información de fuentes bibliográficas actualizadas y de relevancia que permitan conocer los avances tecnológicos de diagnóstico por ensayos de laboratorio en asociación a su características clínicas, la evaluación clínica está basada en tres pilares como son; la historia personal, la historia familiar y la evaluación paraclínica. En la Historia Clínica, es necesario indagar específicamente por síntomas hemorrágicos como

sangrados mucocutáneos excesivos, hematomas sin motivo aparente, epistaxis y laceraciones con hemorragias excesivas o de difícil control, en las mujeres es fundamental hacer una detallada descripción de los periodos menstruales ya que esta puede ser la única manifestación de la enfermedad^{7,8}.

En la historia familiar, se deben evaluar los antecedentes familiares de hemorragias excesivas, si bien es común encontrar antecedentes familiares, dejar de hallarlos no descarta la patología, ya que existen algunas presentaciones de la enfermedad que tienen un patrón hereditario autosómico recesivo^{7,8}.

En los exámenes paraclínicos, el tamizaje de la EVW es limitado, por la baja fiabilidad de los exámenes utilizados. El tiempo de tromboplastina parcial puede encontrarse normal en casos de EVW de tipo 1 leve o prolongado en caso de niveles bajos de FVIII, lo que restringe su uso como herramienta de cribado⁹.

Los criterios diagnósticos se basan en: Antecedentes familiares de hemorragias excesivas o con el diagnóstico. Manifestaciones clínicas de los tipos 1 y 2, como epistaxis-gingivorragia menorragia-hemorragia de las vías digestivas, sangrados abundantes en procedimientos quirúrgicos al que hayan sido enfrentados, manifestaciones clínicas en el tipo 3, como hemartrosis o hematomas⁴. La confirmación de esta se establece con exámenes de laboratorio complementarios; con la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial (PTT) vía extrínseca de la coagulación; el recuento plaquetario, que usualmente es normal y con exámenes para clínicos especiales:

Actividad del cofactor de ristocetina o actividad fijadora del colágeno, el cual evalúa la facilidad del FVW para aglutinar plaquetas uniéndose al receptor de la glicoproteína plaquetaria, en la presencia de actividad fijadora de colágeno; los niveles de antígeno de Von Willebrand, la actividad del FVIII y la agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA). En conclusión, se mide la actividad funcional del FVW. Los niveles normales del FVIII y el cofactor fijador del colágeno son mayores a 50 UI/dl., y los niveles diagnósticos son < 30 UI/dl^{1,4}.

Considerando que no se cuenta con una prueba sencilla y aislada que permita diagnosticar la enfermedad de Von Willebrand, se debe utilizar una batería de pruebas de laboratorio, cuyos hallazgos varían dependiendo del tipo de esta enfermedad que padece el paciente,

adicionalmente, se encuentran disponibles pruebas de laboratorio específicas que contribuyen a confirmar el tipo y subtipo de EVW^{1,4}.

Su diagnóstico temprano no siempre se da en los inicios de la enfermedad, sin embargo son la variabilidad de síntomas y signos que ponen en alerta al paciente, lo que conlleva a la necesidad de la visita médica, esta debe ser tratada y monitorizada, por un especialista ya que este trastorno tiene una expresión variable que puede estar asociado con otras manifestación y alteraciones clínicas, las manifestaciones clínicas, antecedentes familiares y la diversidad de pruebas del laboratorio forman parte estructural en el diagnóstico^{1,4}.

La enfermedad de Von Willebrand también se relaciona con otras enfermedades; por ello se recomienda la revisión constante en avances científicos y de estudio de casos, la infección SARS-CoV-2 / COVID 19, deja secuelas clínicas, es por ello que se cita a la importancia de una valoración clínica oportuna y de especialidad junto con todos los recursos tecnológicos que oriente al diagnóstico y tratamiento.

La experiencia con FVW y ADAMTS13 en COVID-19 continúa creciendo, lo que sugiere su papel potencial en la identificación de pacientes en riesgo de malos resultados clínicos después de la hospitalización, existe estudios donde se identificó niveles elevados de FVW en especial en aquellos pacientes que necesitaron UCI, la mortalidad fue del 25% y el 16,7% respectivamente^{1,4,10}.

En el planteamiento del problema se hace referencia a la caracterización clínica y su diagnóstico por laboratorio y como impacto, se describe que, en el Ecuador, el número de casos registrados en el año 2019 fue de 814 pacientes con coagulopatías congénitas; 59 con HA, 78 pacientes con HB, 116 con Enfermedad de Von Willebrand; 21 pacientes con hemofilia fueron reportados con desarrollo de inhibidores durante el año 2019. En tal sentido, al ser patologías crónicas e infrecuentes, muchos pacientes no han logrado ser diagnosticados oportunamente por el desconocimiento en la población a nivel nacional, y a su vez es poco abordada y estudiada¹⁰.

En la provincia del Guayas se reporta 167 pacientes con trastornos hemorrágicos, en la provincia de Pichincha, se registra un total de 39 pacientes con Von Willebrand, siendo esta

la población más alta con este trastorno hemorrágico, la estructura de salud en tecnología y recursos humanos se centraliza en las provincias con mayor número de habitantes y de movimiento económico, estas 2 provincias están clasificadas y ubicadas geográficamente por la cobertura de atención de salud como zonas 8 y 9 respectivamente, en las demás provincias y zonas de salud.

No se cuentan con los recursos antes descritos que permitan una mejor captación y manejo de este tipo de pacientes lo que conlleva que muchos de ellos no tengan el acceso a su diagnóstico ni mucho menos a su tratamiento, generando un impacto de salubridad nacional. La Fundación Hemofílica Ecuatoriana (FUNDHEC), fue reconocida como tal el 02 de agosto de 1996, con acuerdo ministerial N-1194, es una organización sin fin de lucro, creada para brindar asistencia a los pacientes con hemofilia (PCH) y otras coagulopatías de todo el País. Su objetivo es luchar para que las personas que presentan estas coagulopatías tengan una mejor calidad de vida³.

En el Ecuador debería existir censos actualizados que amplíen las estadísticas de personas que cruzan trastornos hemorrágicos, con la proyección de implementar en la cartera de servicio la atención a pacientes con trastornos de la coagulación, esta implementación debe considerarse en las unidades hospitalarias provinciales y zonales de todo el país, incorporando para efecto de este, personal médico especializado, recursos de apoyo de diagnóstico y terapéutico que permitan un acceso inmediato y oportuno.

Como aporte en las conclusiones y recomendaciones de este trabajo se cita a que su diagnóstico temprano no siempre se da en los inicios del trastorno, sin embargo son la suma de síntomas y signos que ponen en alerta al paciente, lo que conlleva a la necesidad de la consulta médica, esta debe ser tratada y monitorizada por un especialista ya que este trastorno tiene una expresión variable que puede estar asociado con otras alteraciones y manifestaciones clínicas, los antecedentes personales, familiares con la diversidad de las pruebas del laboratorio forman parte estructural en su diagnóstico.

En el Ecuador, existen pacientes con trastornos hemorrágicos, en los reportes de la página del ministerio de salud pública a través del Programa Nacional de sangre en el año 2019, se reporta un total de 814 pacientes con trastornos hemorrágicos, de estos 73.6% son

diagnosticados hemofilia “A” 9.6%, hemofilia “B” 14.2% pacientes con Von Willebrand 2.6% con otros trastornos de coagulación, por lo expuesto la característica clínica en los tipos y subtipos de la EVW, así como de sus ensayos de laboratorio, son los pilares del diagnóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Von Willebrand (EFV), es el trastorno hemorrágico hereditario más común y desafiante a nivel mundial que afecta a hombres y mujeres¹¹. En los últimos años han ocurrido grandes avances en su entendimiento, diagnóstico y tratamiento que afecta hasta el 1 % de la población¹. Las nuevas opciones para el diagnóstico, incluido el uso de herramientas de evaluación de hemorragias y nuevos ensayos pueden ayudar a aliviar algunos de estos desafíos y su gran impacto en la calidad de vida del paciente, dado que las mujeres embarazadas con este trastorno tienen un mayor riesgo de hemorragia posparto y las opciones de tratamiento deben planificarse al comienzo del embarazo¹³.

La Fundación Hemofílica Ecuatoriana (FUNDHEC), fue reconocida como tal el 02 de agosto de 1996, con acuerdo ministerial N-1194, es una organización sin fin de lucro, creada para brindar asistencia a los pacientes con hemofilia (PCH) y otras coagulopatías en todo el país su objetivo es luchar para que las personas que presentan estas coagulopatías tengan una mejor calidad de vida³.

En el Ecuador, según la base de datos del Programa Nacional de Sangre del Ministerio de Salud Pública, hasta diciembre del año 2019, fueron reportados 814 pacientes de los cuales 599 tienen hemofilia A, 78 tienen hemofilia B, 116 tienen enfermedad de Von Willebrand y 21 han desarrollado inhibidores; estos pacientes son atendidos en 17 hospitales de las provincias de: Imbabura, Esmeraldas, Pastaza, Tungurahua, Santo Domingo, Manabí, Bolívar, Santa Elena, Azuay, Loja, El Oro, Guayas y Pichincha¹⁴.

En tal sentido, al ser patologías crónicas e infrecuentes con diagnóstico lento, muchos pacientes no han logrado ser diagnosticados oportunamente por el desconocimiento en la población a nivel nacional, y a su vez son poco abordadas y estudiadas³.

Al considerar la importancia del diagnóstico temprano, oportuno como de su tratamiento y seguimiento, existen hospitales de referencia para pacientes con coagulopatías, estos centros de atención son: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, en otras provincias no cuentan con este tipo de hospitales en su estructura tecnológica y de personal calificado, es por ello que deben salir, a otras provincias para que puedan hacer atendidos en su diagnóstico y tratamiento, lo que genera dificultades con el traslado en estos pacientes, por las condiciones clínicas y económicas³.

Existen varios estudios de la enfermedad de Von Willebrand, a nivel mundial así también de los nuevos avances para la identificación oportuna, mediante nuevas tecnologías de ensayos, del manejo clínico y de su tratamiento, también se puede evidenciar otras patologías que se asocia a la enfermedad Von Willebrand. A nivel nacional existen registros de pacientes por provincias que has sido atendidas, diagnosticados y tratados por (EVW). Por lo que el presente trabajo recopila información de fuentes bibliográficas actualizadas y calificadas que permitan conocer los avances tecnológicos de diagnóstico por ensayos y su característica clínica.

Por lo antes descrito se plantea la siguiente pregunta de investigación ¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio en el diagnóstico de este trastorno hemorrágico denominado enfermedad de Von Willebrand?

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Von Willebrand, es un trastorno hereditario que afecta entre el 0.1-1.3% de la población en general². Cursa con hemorragias de intensidad variable, causado por alteraciones cuantitativas, cualitativas o funcionales del factor del FVW, este es esencial para la unión de las plaquetas al subendotelio de vasos lesionados y para el transporte del factor VIII⁸.

Las manifestaciones de la enfermedad de Von Willebrand son sangrados, en especial de áreas cutáneas y de mucosas, en su diagnóstico desempeñan un papel primordial los estudios de coagulación y la determinación de los multímeros del Von Willebrand³. En las pruebas de escrutinio se describen al contaje de plaquetas, el tiempo de hemorragia (TH) tiempo de protrombina (TP) el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), concentración del FVIII, el FVW: Ag y el cofactor de ristocetina (Fvw: RiCo) como pruebas básicas para establecer el diagnóstico de enfermedad de EVW².

En Ecuador, según la base de datos del Programa Nacional de Sangre hasta diciembre 2019 fueron reportados 814 pacientes de los cuales 599 tienen hemofilia A, 78 tienen hemofilia B, 116 tienen enfermedad de Von Willebrand y 21 han desarrollado inhibidores; estos pacientes son atendidos en 17 hospitales de las provincias de: Imbabura, Esmeraldas, Pastaza, Tungurahua, Santo Domingo, Manabí, Bolívar, Santa Elena, Azuay, Loja, El Oro, Guayas y Pichincha.

No se cuenta con censos actualizados que amplíen las estadísticas de personas que cruzan trastornos hemorrágicos, con la proyección de implementar en la cartera de servicio la atención a pacientes con trastornos de la coagulación, esta implementación considerarse en las unidades hospitalarias provinciales y zonales de todo el país, incorporando para efecto de este, personal médico especializado, recursos de apoyo de diagnóstico y terapéutico que permitan un acceso inmediato y oportuno.

La provincia del Guayas reporta 167 pacientes con trastornos hemorrágicos y en la provincia de Pichincha, se registra un total de 39 pacientes con Von Willebrand, siendo esta la

población más alta con este trastorno, la infraestructura de salud en tecnología y recursos humanos se centraliza en las provincias con mayor número de habitantes y de movimiento económico, estas 2 provincias están clasificadas geográficamente por la cobertura de atención de salud como zonas 8 y 9 respectivamente¹⁴.

OBJETIVOS

General

Deducir la enfermedad Von Willebrand mediante la caracterización clínica y pruebas de laboratorio para el correcto diagnóstico

Específicos.

- Analizar las características clínicas de los pacientes con la enfermedad de Von Willebrand para determinar las posibles causas de esta coagulopatía.
- Determinar factores predisponentes asociados a la enfermedad de Von Willebrand mediante la recolección de información en bases científica.
- Destacar las pruebas de laboratorio aplicadas para la determinación del factor de Von Willebrand

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Esta enfermedad fue descrita en 1924 por Erick A Von Willebrand, médico finlandés que hace referencia en una paciente de nombre Hjordis de cinco años y nacida en Folgo, en las islas Aland, en el golfo de Botnia, en Finlandia². Su historia clínica se caracterizaba por epistaxis, gingivorragias y pequeños hematomas, Erick investigó los antecedentes heredo familiares y determinó que un gran número de familiares tenían trastornos similares, 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 pseudohemofilia².

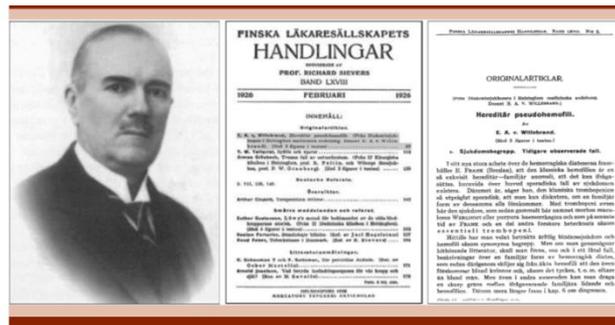


Figura 1 Erick A Von Willebrand y su publicación de la enfermedad².

La enfermedad de Von Willebrand, es un trastorno hereditario, esta es una patología de carácter autosómico, generada por mutaciones en el cromosoma doce⁵.

Cursa con hemorragias de intensidad variable, causado por alteraciones cuantitativas, cualitativas o funcionales del factor de Von Willebrand, este factor es esencial para la unión de las plaquetas al subendotelio de vasos sanguíneos lesionados y para el transporte del factor FVIII. La EVW, se debe al déficit o disfunción de la proteína o del factor de Von Willebrand⁸.

Este factor es una glicoproteína plasmática que media la adhesión plaquetaria, así como se une al FVIII circulante, contribuyendo entonces a la hemostasia primaria y a formar el coágulo de fibrina¹⁷

Epidemiología

Es la coagulopatía hereditaria más frecuente, resulta muy difícil calcular su prevalencia. Distintas publicaciones la estimaron entre 1:100 y 1:10.000. Aproximadamente 1-2 x 1.000 son formas clínicamente relevantes que llevan a consultar. Entre 1 y 6 x 1.000.000 son formas severas con sangrado mayor. Entre 0.5 y 2% de la población presenta valores del factor de Von Willebrand, algo disminuidos: estos casos de “bajo Von Willebrand” tienen una relevancia clínica incierta. Muchos son asintomáticos, con baja heredabilidad y sin evidencia de alteración en el gen FVW. Se discute si el “bajo FVW” es en realidad EVW, aunque estudios recientes muestran un mayor riesgo relativo de sangrado¹⁷.

En términos de mecanismos patogénicos, la VWD puede considerarse como el equivalente hemostático de las patologías de la globina responsables de las enfermedades cuantitativas observadas en las talasemias (es decir, tipos 1 y 3 VWD) y las hemoglobinopatías cualitativas (tipo 2 VWD)¹⁸.

Biosíntesis

La estructura del FVW está compuesta de un polipéptido de 270 kDa². Con una subunidad que comprende 2050 residuos de aminoácidos, cada subunidad contiene sitios de unión para el colágeno, para las glucoproteínas (Gp) Ib y GpIIb/IIIa². 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 cambios en este factor que expone los sitios de unión para que la GpIb de las plaquetas²

Existen diferencias entre el FVW plaquetario y plasmático, el plasmático deriva principalmente de la síntesis endotelial y su vida media es de 9 a 15 horas². En condiciones normales, no hay unión de este factor a las plaquetas circulantes, cuando se produce injuria vascular, el FVW se une al colágeno expuesto mientras que el aumento del “shear rate” de

la microcirculación induce un cambio que facilita la unión con la glicoproteína plaquetaria, causando la adhesión y activación de la plaqueta, funcionando como el acarreador esencial del FVIII permitiendo la estabilidad de este factor en la circulación⁶.

El FVIII circula en plasma con el FVW, la unión del factor VIII con el FVW es no covalente y recibe el nombre de complejo FVIII:C/FVW, que es un complejo estable². Los genes que codifican al factor VIII y al FVW son diferentes; el primero se codifica en el cromosoma X y el segundo 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 al no tener la proteína que lo proteja, se expone a la actividad catalítica de algunas enzimas y por tanto se encuentra disminuido^{2,17}.

El Factor de Von Willebrand.

El FVW, es una proteína multimérica que se sintetiza en células del endotelio vascular en un 85% y en el megacariocito/ plaqueta en un 15% con una vida media de 12 a 16 horas⁷. Es codificado en un gen de 52 exones (178 Kilobase) localizado en la región 12p13.2, en la cual se conocen más de 160 variantes normales en la estructura de dicho gen^{17,19}.

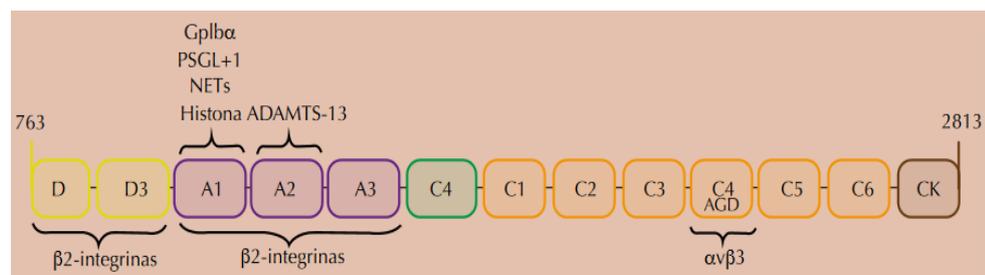


Figura 2. Molécula de la proteína Von Willebrand².

La estructura de la glucoproteína del FVW está formada por varios dominios². Durante los años cincuenta y principios de los sesenta se demostró que este trastorno estaba relacionado con un nivel reducido de la actividad procoagulante del factor VIII y que mejoraba con la infusión de plasma pero solo hasta 1971 se demostró que el factor VIII y el factor Von Willebrand son proteínas distintas⁴.

Hay dos vías involucradas en su secreción: La vía constitutiva, la cual se relaciona con la síntesis plasmática y la vía regulada en la que se la liberación del FVW almacenado en los gránulos alfa de las plaquetas¹⁵.

Función del Factor de Von Willebrand.

Una de las funciones es participar de la hemostasia primaria, dada por su capacidad de unión al colágeno subendotelial (principalmente del dominio FVW-A3), propiciando la adhesividad plaquetaria a través de la unión a la glicoproteína 1b α (GPIb α) que forma parte del complejo Ib-IX-V, a través del dominio del factor de Von Willebrand-Auno²⁰.

También participa en la hemostasia secundaria, al transportar al FVII-I:C y protegerlo de la proteólisis por sus inhibidores naturales. Además, favorece la agregación plaquetaria mediante su capacidad de unión a la integrina α 2b- β 3 a través del péptido Arg-Gly-Asp, en el dominio FVW-C4, la actividad adhesiva de este factor depende del tamaño de sus multímeros y la organización multimérica, es fundamental para la funcionalidad del factor de Von Willebrand^{20,21}.

El factor de Von Willebrand desempeña un rol en la trombosis y un factor de riesgo en enfermedad coronaria aun cuando la elevación es >200 UI/dl, sea por exceso de medicación para controlar el sangrado²¹.

Otra función de este factor al unirse al colágeno expuesto en los sitios de lesión, lo que requiere pruebas específicas, la mayoría de los paneles de diagnóstico de VWD no incluyen ninguna evaluación de la unión al colágeno, existen diferentes colágenos vasculares que interactúan con el FVW y requieren pruebas específicas, el colágeno tipo I y III se une al dominio factor de Von Willebrand A3, el colágeno tipo IV y VI también se une al FVW, pero a través del dominio FVW Auno²².

El factor de Von Willebrand, se sintetiza y polimeriza en multímeros de FVW de alto peso molecular (HMW) en células endoteliales y se almacena en los cuerpos intracelulares, se libera a la sangre por exocitosis como glicoproteína plegada que presenta sitios de unión

para el colágeno. Al entrar en contacto con el colágeno en los sitios de lesión endotelial, cada subunidad multimérica de FVW expone sus sitios de unión a los receptores de glicoproteínas plaquetarias, cuanto más grandes sean los multímeros de FVW, más eficaz será la unión al colágeno y las plaquetas, este es el mecanismo principal de la hemostasia primaria²³.

Clasificación de la Enfermedad de Von Willebrand.

<p><i>Deficiencia cuantitativa de VWF</i></p> <p>Tipo 1 Deficiencia cuantitativa parcial de VWF</p> <p>Tipo 3 Deficiencia virtualmente completa de VWF</p> <p><i>Deficiencia cualitativa de VWF</i></p> <p>Tipo 2 Deficiencia cualitativa de VWF</p> <ul style="list-style-type: none">- Tipo 2A Variantes cualitativas con función dependiente de plaquetas disminuida asociada con la ausencia de multímeros de VWF de peso molecular alto e intermedio- Tipo 2B Variantes cualitativas con mayor afinidad por plaquetas GPIb- Tipo 2M Variantes cualitativas con disminución de la función dependiente de plaquetas no causada por la ausencia de multímeros de VWF de alto peso molecular- Tipo 2N Variantes cualitativas con afinidad marcadamente disminuida por el factor VIII

Tabla 1. Clasificación de los diferentes tipos de enfermedad de Von Willebrand

Alteraciones cuantitativas.

La EVW de Tipo uno, es la forma más frecuente, se caracteriza por una disminución en la cantidad del factor de Von Willebrand en la sangre²⁴, así como una menor actividad plaquetaria dependiente de este, es heredado de manera autosómica dominante con mutaciones que afectan la producción en las etapas de empaquetamiento y secreción, lo que lleva a una disminución del FVW sérico útil²⁴.

El Tipo 1C.- Es una forma extremadamente rara de la enfermedad, en la cual hay una producción adecuada del factor; sin embargo, se metaboliza de manera ultrarrápida, lo que lleva a una disminución en las concentraciones séricas y a una vida media corta de la proteína^{2,24}.

El Tipo 3.- En esta forma de la enfermedad hay una depleción casi completa o completa del factor, se acompaña de la deficiencia del factor VIII, esto genera formas muy intensas de

la enfermedad, como sangrados articulares o musculares profundos, es la forma menos prevalente y la mayoría de los pacientes con este tipo de la enfermedad muestran mutaciones recesivas o heterocigotas compuestas^{24,25}.

Alteraciones cualitativas.

El Tipo 2A.- Esta forma la causa una deficiencia en la formación de factor de Von Willebrand funcional, que se da por una disminución o ausencia de multímeros de alto peso molecular o por la formación de multímeros anormales previo a la liberación de la proteína, si bien el problema no se encuentra en la cantidad de FVW, este se puede encontrar disminuido²⁴.

El Tipo 2B.- Se caracteriza por una mutación que genera mayor unión entre el dominio A1 del FVW y la GPIIb-alfa. In vivo la unión exagerada de estas dos moléculas aumenta su barrido y lleva a una disminución en la cantidad de FVW. En esta forma de la enfermedad, algunos pacientes cursan con trombocitopenia, lo que se consolida como un factor de riesgo adicional para sangrado. Un fenómeno que no ocurre con el FV, normal, por lo mismo se puede apreciar acumulación de las plaquetas en muestras de sangre¹⁵.

El Tipo 2M.- Este subtipo de la enfermedad se caracteriza por una mutación de la herencia autosómica dominante en la cual el FVW, posee todos sus multímeros; pero tiene una baja afinidad, lo que impide la unión plaquetaria²⁴. Clínicamente, se ha visto que este tipo puede ser equivalente al tipo IIB, pero aquí hay una ausencia de conglomerado de plaquetas y la presencia de un patrón normal de multímeros en el plasma, es autosómica dominante¹⁵.

El Tipo 2N.- Es autosómico recesivo, caracterizado por una disminución de fijación al factor VIII, se han descrito cerca de 20 mutaciones que afectan el dominio de unión al factor VIII y son responsables en la disminución de la capacidad de unión entre FVW y FVIII, la mutación codificada como: R854Q es la más frecuentemente reportada¹⁵.

Factores que modifican los niveles de factor de Von Willebrand

Aumento	Disminución
<ul style="list-style-type: none">• Edad (neonatos y ancianos)• Raza africana (vs. caucásicos)• Incremento agudo: ejercicio, estrés, adrenalina, hemorragia, inflamación (IAM, trauma, cirugía), infección (hasta 2 semanas después)• Incremento crónico: daño endotelial (DBT), estrógenos, hipertiroidismo. En el embarazo aumenta 3-5 veces el basal luego del primer trimestre	<ul style="list-style-type: none">• Hipotiroidismo• Ácido valproico• Grupo sanguíneo 0• Anticuerpos anti VWF

Tabla 2. Factores capaces de modificar los niveles de FVW ¹²

Diferentes factores ambientales y adquiridos pueden modificar los niveles de factor de Von Willebrand, como se describe en la tabla 2. Esto deberá tenerse en cuenta al momento de obtener una muestra para diagnóstico. El nivel de FVW depende en un 65% de la genética (locus FVW y otros locis) y en un 30% con el grupo sanguíneo AB0: los individuos del grupo sanguíneo 0 muestran valores de FVW, más bajos. En estos casos una historia personal y familiar de sangrado va a favor de VWD real¹⁷.

Bases para el diagnóstico.

Un diagnóstico clínico apropiado de la enfermedad de Von Willebrand, puede ser un desafío debido a un patrón de sangrado variable y un fenotipo de laboratorio. La genotipificación es una poderosa herramienta de diagnóstico y puede tener un papel esencial en el campo de diagnóstico de la VWD²⁶.

Una de las características fisiopatológicas de COVID-19 está asociada con la activación de las células endoteliales vasculares (EC) que conducen a la interrupción de la integridad vascular, la coagulación y la inflamación. Se ha informado un mecanismo de interconexión entre la coagulación y las vías inflamatorias en COVID-19. Múltiples componentes están involucrados en estas vías patológicas.

De todos, el factor Von, es uno de los componentes principales de la vía de la coagulación y también un mediador de la inflamación vascular que desempeña un papel importante en la tromboinflamación que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Las comorbilidades trombo inflamatorias como hipercoagulación, trombosis, ARDS, se han

convertido en la principal causa de mortalidad en los pacientes de COVID-19 ingresados en la UCI²⁷.

Es muy característico en las mujeres periodos de hipermenorrea o sangrado abundante después del parto¹⁵. Hacer un correcto diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand es fundamental por lo que es necesario basar la evaluación clínica en base a tres aspectos específicos como son, la historia personal, la historia familiar y la evaluación paraclínica⁸.

Historial personal.

Es necesario indagar específicamente por síntomas hemorrágicos como sangrados mucocutáneos excesivos, hematomas sin motivo aparente, epistaxis y laceraciones con hemorragias excesivas o de difícil control. En las mujeres es fundamental hacer una detallada descripción de los ciclos menstruales, ya que esta puede ser la única manifestación de la enfermedad^{8,15}. En un embarazo de evolución normal se evidencian cambios fisiológicos, y dentro de estos hay alteraciones de la hemostasia, causada por un aumento en la concentración de algunos factores de la coagulación como son el FVIII y el FVW, así como la disminución de la actividad fibrinolítica²⁸.

Historial familiar.

Se deben evaluar los antecedentes familiares de hemorragias excesivas. Si bien es común encontrar antecedentes familiares, dejar de hallarlos no descarta la patología, ya que existen algunas presentaciones de la enfermedad que tienen un patrón hereditario autosómico recesivo y grados de penetrancia variable^{15,17}.

Exámenes clínicos.

No existe en los ensayos de laboratorio ni se pueda aplicar una sola prueba que permita confirmar el diagnóstico de la EFW, al momento de la toma de muestra deben asegurarse condiciones preanalíticas adecuadas que eviten aumentos espurios del nivel de factor de Von

Willebrand que enmascaren el diagnóstico ¹⁷. El tamizaje de la FVW, es limitado, por la baja fiabilidad de los exámenes utilizados, se debe considerar pruebas de laboratorio de hemostasia consistente con la enfermedad de Von Willebrand¹⁵.

Caracterización Clínica y de Laboratorio de la Enfermedad de Von Willebrand

La diátesis hemorrágica generalmente ocurre bastante tarde en la vida en personas sin antecedentes ni antecedentes familiares de hemorragia ²⁹. Ya sea congénita o adquirida, hay una disminución del factor de Von Willebrand, se caracteriza por cursar con sangrados frecuentes; sin embargo, usualmente médicos y pacientes desatienden este síntoma y así se pueden tardar años en obtener el diagnóstico correcto; por esto, se debe tener una alta sospecha clínica de la enfermedad si se presentan sangrados a repetición.

Especialmente mucocutáneos como: epistaxis, de la mucosa oral, púrpuras, petequias, sangrados gastrointestinales, y en las mujeres jóvenes en edad reproductiva, sangrados menstruales abundantes¹. En la evaluación clínica de esta enfermedad se caracteriza por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable, es decir, alternan periodos hemorrágicos con periodos asintomáticos, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad².

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 factor VII pero no con la magnitud del tiempo de hemorragia o con su existencia².

La epistaxis es el principal síntoma en estos pacientes con una frecuencia del 60%, las metrorragias constituyen el síntoma principal, en las mujeres adolescentes, cuya frecuencia puede alcanzar cifras del 75%, en los niños frecuentemente tienen equimosis de aparición espontánea que sugiere la posibilidad de enfermedad de Von Willebrand². 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 a excepción como se presenta en el tipo 3, aquí el que el factor VIII está muy reducido y los pacientes pueden tener hematomas y hemartrosis muy semejante a los pacientes con hemofilia².

El sistema ABO en relación con los niveles del factor de Von Willebrand también se ve implicado en eventos con tendencia al sangrado; investigaciones muestran que los pacientes con grupo sanguíneo tipo O presentan niveles más bajos del FVW y con un aumento de las complicaciones hemorrágicas. Es el caso de un estudio realizado por Maiké Kahr, con el fin de observar la magnitud de la pérdida de sangre posparto entre maternas tipo O y No-O; se encontró que las mujeres con grupo sanguíneo O mostraron una pérdida de sangre posparto significativamente mayor en comparación con las mujeres con grupo sanguíneo No-O (529.2 mL \pm 380.4 mL y 490.5 mL \pm 276.4 mL, respectivamente¹⁹.

En un embarazo de evolución normal se evidencian cambios fisiológicos y dentro de estos hay alteraciones de la hemostasia, causada por un aumento en la concentración de algunos factores de la coagulación como son el FVIII y el FVW, así como la disminución de la actividad fibrinolítica, estos cambios mantienen la función placentaria, pero pueden predisponer a trombosis y complicaciones vasculares de la placenta. Los factores de la coagulación mencionados aumentan a partir del segundo trimestre, hasta llegar a concentraciones > 30,0 UI/dl. y se mantienen hasta el término del embarazo^{30,31}.

El sangrado durante el embarazo se puede observar hasta en un 33% de las pacientes antes de las 13 semanas con un 21% de abortos de primer trimestre, no se ha descrito mayor frecuencia de metrorragias de segundo y tercer trimestre, la hemorragia posparto precoz ocurre en un 15%-22% y la hemorragia posparto tardía entre un 20% y 28%⁹.

Las mujeres experimentan eventos fisiológicos naturales (menstruación, embarazo y parto) que pueden causar sangrado excesivo incluso en ausencia de un trastorno hemorrágico específico. El embarazo se considera como una condición hipercoagulable porque varios factores hemostáticos aumentan a lo largo. El factor VII, el factor X, el fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 aumentan, mientras que la proteína S libre disminuye. Estos cambios se consideran adaptativos en preparación para el desafío

hemostático del parto. El FVW y el FVIII aumentan significativamente durante el embarazo en mujeres normales alcanzando el nivel más alto durante el tercer trimestre, con niveles que superan las 100 U/dL. en el momento del parto³³.

Sin embargo, en el momento del parto, varias complicaciones obstétricas pueden causar sangrado con o sin alteraciones hemostáticas asociadas. La hemorragia posparto (HPP) es una de las principales causas de complicaciones y muertes maternas, especialmente en países de bajos ingresos. Una definición estándar de hemorragia posparto (HPP) considera el umbral de > 500 mL de pérdida de sangre para parto vaginal y de >1.000 mL para cesárea. La atonía uterina sigue siendo la principal causa de hemorragia durante el parto y representa aproximadamente el 75 % de todos los casos de hemorragia posparto (HPP) y provoca una alta tasa de transfusiones o incluso la muerte en mujeres por lo demás sanas.

Estas complicaciones pueden aumentar el riesgo inherente de sangrado en mujeres con un trastorno hemorrágico hereditario y no deben pasarse por alto como una posible causa de sangrado resistente al tratamiento específico^{28,33}. El sangrado articular espontáneo también es una característica en pacientes con VWD tipo 3 el sangrado sintomático es más común en las mujeres, debido a que experimentan desafíos hemostáticos más frecuentes, especialmente la menstruación y el parto³⁴.

La asociación de niveles elevados de factor de Von Willebrand con inflamación y daño endotelial observados en glomerulonefritis, arteritis, diabetes y sepsis condujo a la caracterización temprana del FVW. La inflamación es una respuesta biológica compleja, comienza con la activación de las células inmunitarias residentes, principalmente macrófagos tisulares, y la liberación de mediadores inflamatorios que incluyen interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral.

Estas citocinas se unen a los receptores y activan potentemente las células endoteliales, que liberan el contenido de las WPB y exponen simultáneamente la P-selectina en la superficie endotelial activada. La secreción de WPB eleva el nivel del FVW en circulación, lo que hace que este factor, circulante sea un marcador de la activación endotelial y el inicio de la inflamación vascular.

Por lo tanto, se ha demostrado que los niveles elevados de FVW en plasma se asocian con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la sepsis y se correlacionan de forma independiente con la mortalidad. Debido a que las células endoteliales también responden a agonistas además de los liberados por los macrófagos tisulares activados, los niveles elevados de FVW, no son biomarcadores exclusivos de inflamación³⁵.

El síndrome de Von Willebrand adquirido (AvWS) es un trastorno hemorrágico raro, pero probablemente, caracterizado por hallazgos de laboratorio y presentaciones clínicas similares a las de la enfermedad de Von Willebrand hereditaria (VWD). El AvWS generalmente ocurre con mayor frecuencia en adultos sin antecedentes personales o familiares de diátesis hemorrágica.

El AvWS ha ganado un renovado interés en los últimos años debido a su asociación con trastornos cardiovasculares relativamente frecuentes, incluidos los defectos cardíacos congénitos, estenosis aórtica y el uso de dispositivos de asistencia ventricular izquierda. Varios mecanismos están implicados en la fisiopatología del AvWS, la mayoría de los cuales conducen a una mayor degradación o eliminación del FVW circulante³⁶.

Caracterización del Laboratorio.

En la evaluación por exámenes de laboratorio del factor de Von Willebrand, con frecuencia su valor es bajo ya que el diagnóstico se establece con la imagen global de todas las pruebas de hemostasia, no hay un único valor 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. como el ejercicio, el tabaquismo, enfermedad subyacente, fármacos como los anticonceptivos orales y el embarazo pueden modificar las concentraciones del FVW.

El grupo sanguíneo ABO y otros antígenos fuera del sistema ABO, como es el sistema Lewis². 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 lo tanto, con la variabilidad del FVW un solo valor normal

no excluye la enfermedad en el paciente sintomático, los valores anormales deben confirmarse y repetir las pruebas posteriormente².

En las pruebas de escrutinio la cuenta de plaquetas es usualmente normal, la trombocitopenia leve y puede ocurrir en pacientes con tipo 2B, el tiempo de hemorragia 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 es normal y el tiempo de tromboplastina parcial activado puede estar prolongado de acuerdo con la concentración del factor VIII².

El Ag FVW 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 apropiado².

Varias pruebas inmunológicas miden la concentración del FVW en plasma mediante inmunoelectroforesis, 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 EFW tipo 1 y bajo o normal en el tipo 2^{2,8}.

El analizador de la función plaquetaria, mide la capacidad de las plaquetas para obstruir una apertura en una membrana biológicamente, la membrana está cubierta con colágena, ADP o epinefrina, el PFC, 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/factor de Von Willebrand o desmopresina^{2,8,18}.

En la agregación plaquetaria inducida por ristocetina, esta prueba se mide por la mezcla en el agregómetro de diferentes concentraciones de ristocetina y plasma rico en plaquetas del paciente, la mayor parte de los subtipos de EVW, tienen disminución en la respuesta a la

ristocetina, a excepción de 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 GpIb/IX^{2,8,37}.

El análisis genético es más útil en la VWD tipo 2. Muchas variantes del tipo 2, particularmente el tipo 2B, han sido bien caracterizadas y la confirmación de una variante genética conocida en el factor de Von Willebrand confirmará el diagnóstico. Además, muchas pruebas de plasma confirmatorias no están disponibles en muchos centros, mientras que las pruebas genéticas pueden ser más fáciles de realizar.

Sin embargo, nuevamente se debe tener precaución con las variantes nuevas, ya que pueden representar o no las verdaderas causas de la enfermedad. El análisis de pacientes con VWD tipo 3 también puede ser útil para el diagnóstico prenatal de hermanos potencialmente afectados. El análisis genético, ya sea específicamente para la variante pD1472H o del exón 28 del FVW, es útil cuando la relación FVW:RCo/FVW:Ag está disminuida en el marco de una distribución normal de multímeros. La secuenciación puede verificar que la razón baja es causada por p.D1472H o, en pacientes con sospecha de VWD tipo 2M, revelar una variante causal²².

Se cree que la enfermedad de Von Willebrand de tipo 2M clásica tiene una secreción normal de FVW, con un defecto específico en la función del factor, típicamente con una unión plaquetaria deficiente. Los ensayos ELISA sobre la proteína secretada mostraron que tres de las cinco variantes no secretaron bien³⁸.

Avances en las pruebas de laboratorio para la enfermedad de Von Willebrand cuantitativa

La VWD cuantitativa (que incluye la VWD tipo 1 y tipo 3) representa la mayoría de los casos clínicos. Durante muchos años, la concentración FVW: Ag en plasma circulante se ha determinado mediante la metodología de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Este ensayo es preciso y permite la detección incluso de niveles muy bajos de FVW: Ag, sin embargo, la realización del ELISA para el FVW: Ag, requiere mucho tiempo. En consecuencia, recientemente se han desarrollado inmunoensayos de látex automatizados

para FVW: Ag. Los datos sugieren que estos ensayos no solo tienen tiempos de respuesta más cortos, sino que también producen resultados comparables a los obtenidos por ELISA estándar, sin embargo, cabe destacar que se han observado niveles falsamente elevados de FVW: Ag utilizando los nuevos ensayos de látex en presencia de factor reumatoid³⁹.

Avances en las pruebas de laboratorio para la enfermedad de Von Willebrand

Cualitativa

En vista del hecho de que la EVW puede ser de naturaleza cuantitativa o cualitativa, las pruebas de laboratorio también deben incluir ensayos que evalúen las diferentes actividades funcionales del factor de Von Willebrand (en particular, sus interacciones con la GpIb plaquetaria, el colágeno y el FVIII, respectivamente). Es importante tener en cuenta que las variables preanalíticas (incluida la metodología de recolección, la temperatura durante el transporte y la congelación y descongelación) tienen el potencial de tener un impacto significativo en la evaluación funcional del FVW³⁹.

Factores que pueden afectar los niveles de factor de Von Willebrand en plasma.

Durante muchos años se ha establecido que una serie de variables diferentes pueden influir en los niveles plasmáticos del FVW: Ag. El grupo sanguíneo ABO tiene un efecto importante, con niveles significativamente más bajos de factor de Von Willebrand en el grupo O en comparación con los individuos no O. Los niveles plasmáticos de FVW: Ag también se elevan significativamente por el uso de píldoras anticonceptivas orales combinadas. Desde una perspectiva de diagnóstico, también es importante enfatizar que los niveles de FVW, en plasma en individuos normales aumentan significativamente con la edad de hecho, para muchos pacientes con niveles en el rango bajo de factor de Von Willebrand, este efecto de la edad suele provocar que los niveles de FVW: Ag aumenten por encima de 50 UI/dL.^{38,39}

Avances en el tratamiento.

De acuerdo con los antecedentes fisiopatológicos, el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand requiere la corrección del defecto hemostático dual (FVIII bajo y FVW bajo/anormal). Estos objetivos se pueden lograr aumentando las concentraciones plasmáticas de estos factores a través de su liberación de las células endoteliales con desmopresina (DDAVP) o mediante el uso de terapia de reemplazo con concentrados de FVIII-FVW de baja pureza derivados de plasma humano (pd) o un producto de FVW de alta pureza³³.

La dosificación típica es 1 pulverización para pacientes <50 kg y 2 pulverizaciones para pacientes >50 kg. Los efectos secundarios incluyen enrojecimiento, dolor de cabeza y taquifilaxia después de dosis repetidas debido al agotamiento de las reservas. Además, existe la posibilidad de convulsiones hiponatrémicas. Se recomienda que los pacientes tengan restringida la ingesta total de líquidos durante las 24 horas posteriores a cada dosis, y los pacientes de alto riesgo pueden requerir un control de los niveles de sodio. Aproximadamente el 80 % de los pacientes con diabetes tipo 1 tendrán una buena respuesta, pero algunos pacientes con diabetes tipo 1 no responderán, particularmente aquellos con niveles <30 UI/dL.⁴⁰.

Desmopresina.

El tratamiento actual de la VWD se resume en el Anexo 1. La desmopresina es eficaz en el tratamiento de la VWD porque provoca la liberación del factor de Von Willebrand almacenado en las células endoteliales. Se recomienda realizar pruebas FVW al inicio del estudio, luego 1 y 4 horas después de la administración para garantizar que los pacientes tengan una buena respuesta (definida como un aumento del triple y niveles hemostáticos)^{22,37}.

La administración (intra venosa, subcutánea o intranasal) de este derivado sintético de la hormona antidiurética vasopresina actúa de manera mecánica al liberar transitoriamente en el plasma del paciente FVW y FVIII desde los sitios de almacenamiento endotelial, siendo así una forma autóloga de terapia de reemplazo. Las ventajas de la desmopresina son la disponibilidad ilimitada, el costo relativamente bajo y la evitación de productos derivados

de plasma alogénicos que, aunque rara vez, pueden causar reacciones de hipersensibilidad y la aparición de aloanticuerpos anti-factor de Von Willebrand,

Es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 1, quienes en 80% de los casos alcanzan transitoriamente niveles plasmáticos adecuados de FVIII:C y FVW:RCo después del tratamiento, de 30 a 40 U/dl. o más⁴¹. La desmopresina se considera una terapia de primera línea en el manejo de la Enfermedad de Von Willebrand en casos de hemorragia aguda y como profilaxis antes de cirugías menores⁴².

Productos que contienen factor de Von Willebrand/FVIII

Originalmente fabricado y autorizado para tratar pacientes con hemofilia “A”, con deficiencia de FVIII, la copurificación de plasma humano de FVW con FVIII se puede usar en la EVW para reemplazar las deficiencias en casos que no responden o responden inadecuadamente a la desmopresina. Hasta hace poco, estos productos eran la base del tratamiento en pacientes con tipos 3, 2 (2A, 2B, 2M) y en los casos relativamente raros de tipo 1 que responden a la desmopresina con niveles plasmáticos insuficientes; en aquellos que muestran un rápido aclaramiento plasmático de FVIII y FVW y en aquellos que necesitan infusiones repetidas, particularmente en el contexto quirúrgico ⁴¹.

Concentrado solo de FVW derivado de plasma.

Autorizado en varios países europeos para la prevención y el tratamiento de episodios hemorrágicos en la VWD, se fabrica mediante un método de purificación basado en el intercambio iónico y la cromatografía de afinidad y una triple red de métodos de inactivación viral (detergente solvente, calentamiento en seco y nanofiltración)⁴¹.

Enfermedad de Von Willebrand y calidad de vida.

La calidad de vida relacionada con la salud es una construcción multidimensional para cuantificar el bienestar y el funcionamiento percibidos por el paciente en términos de componentes físicos, emocionales, mentales y sociales⁴³. Para definir que la VWD es un

trastorno hemorrágico leve en la mayoría de los casos, se debe considerar dos herramientas fundamentales para su manejo⁴⁴.

El primero y principal es el manejo clínico de los pacientes, porque muchos pacientes con enfermedad de Von Willebrand reciben seguimiento en centros especializados. Los profesionales de la salud que manejan a los pacientes son hematólogos altamente capacitados y el mayor reconocimiento de morbilidades significativas asociadas a FVW, especialmente cuando se relacionan con la salud reproductiva de las mujeres^{44,45}.

La segunda herramienta para evaluar la gravedad de la enfermedad son los estudios de calidad de vida relacionada con la salud. El estudio más grande en los Países Bajos utilizando informó una disminución de la vitalidad tanto en hombres como en mujeres con VWD⁴⁵.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

La investigación fue de tipo descriptivo, se realizó una revisión bibliográfica de la población con trastorno hemorrágico ocasionado por alteraciones del FVW, causante de la enfermedad llamada Von Willebrand lo que permite documentar las características clínicas de esta enfermedad, su clasificación, pruebas de laboratorio, tratamiento y asociación con otras alteraciones clínicas, información que se obtiene de revistas científicas, artículos y publicaciones de carácter clínico hematológico, estudios de casos clínicos y demás datos obtenidos de sitios web.

Esta investigación tuvo, un diseño documental porque permite el estudio del tema propuesto para ampliar, profundizar y correlacionarse con otros estudios similares de publicaciones previas con avances científicos/tecnológicos, que han sido citados por diversos medios, la información que ha servido para la propuesta de este tema se buscó en varias fuentes bibliográficas, actualizadas y de relevancia con carácter científico de hasta 5 años atrás de publicación.

Es de cohorte transversal, debido a que se trata de un estudio descriptivo con la finalidad de dar a conocer las características en las manifestaciones clínicas y de los ensayos del laboratorio presentados en la enfermedad de Von Willebrand, la revisión de publicaciones científicas y de los casos clínicos de relevancia forman parte estructural del presente estudio.

La cronología de este trabajo fue de tipo retrospectivo por motivos de que el estudio tuvo inicios posteriores a los hechos, los Datos de varios estudios se encuentran registrados en varios artículos científicos, revistas y publicaciones reconocidas y asociadas al tema de investigación presentada.

Para el estudio del presente trabajo se lo realizó con una población de 91 revisiones bibliográficas comprendidas entre revistas digitales, publicaciones científicas y estudios de casos clínicos; en la que se detalla la epidemiología, biosíntesis, manifestaciones clínicas, clasificación, ensayos de laboratorio, tratamiento, publicadas en el lapso de 5 años atrás, para

ello se buscó información en Google Académico, Scientific Electronic Library Online (Scielo, Scopus, Pubmed, Medline, Elsevier,) las que proporcionan información veraz acerca del tema.

La técnica empleada en esta investigación bibliográfica es la observación y se emplea como instrumento la recolección y procesamiento de la información científica obtenida de publicaciones y casos clínicos. La muestra estuvo conformada por 56 publicaciones del tema investigado, seleccionado por conveniencia y relevancia científica, de estas 14 en Scielo, 34 en Pubmed, 8 en Elsevier.

En lo referente a los criterios de inclusión para el presente trabajo se consideró los reportes de carácter científico publicados en un periodo de 5 años atrás a la fecha de investigación para estas publicaciones se toma en cuenta las que estaban generadas en el idioma español, portugués e inglés, por tales motivos de qué son los idiomas de mayor frecuencia en lo que se respecta a las publicaciones científicas en salud.

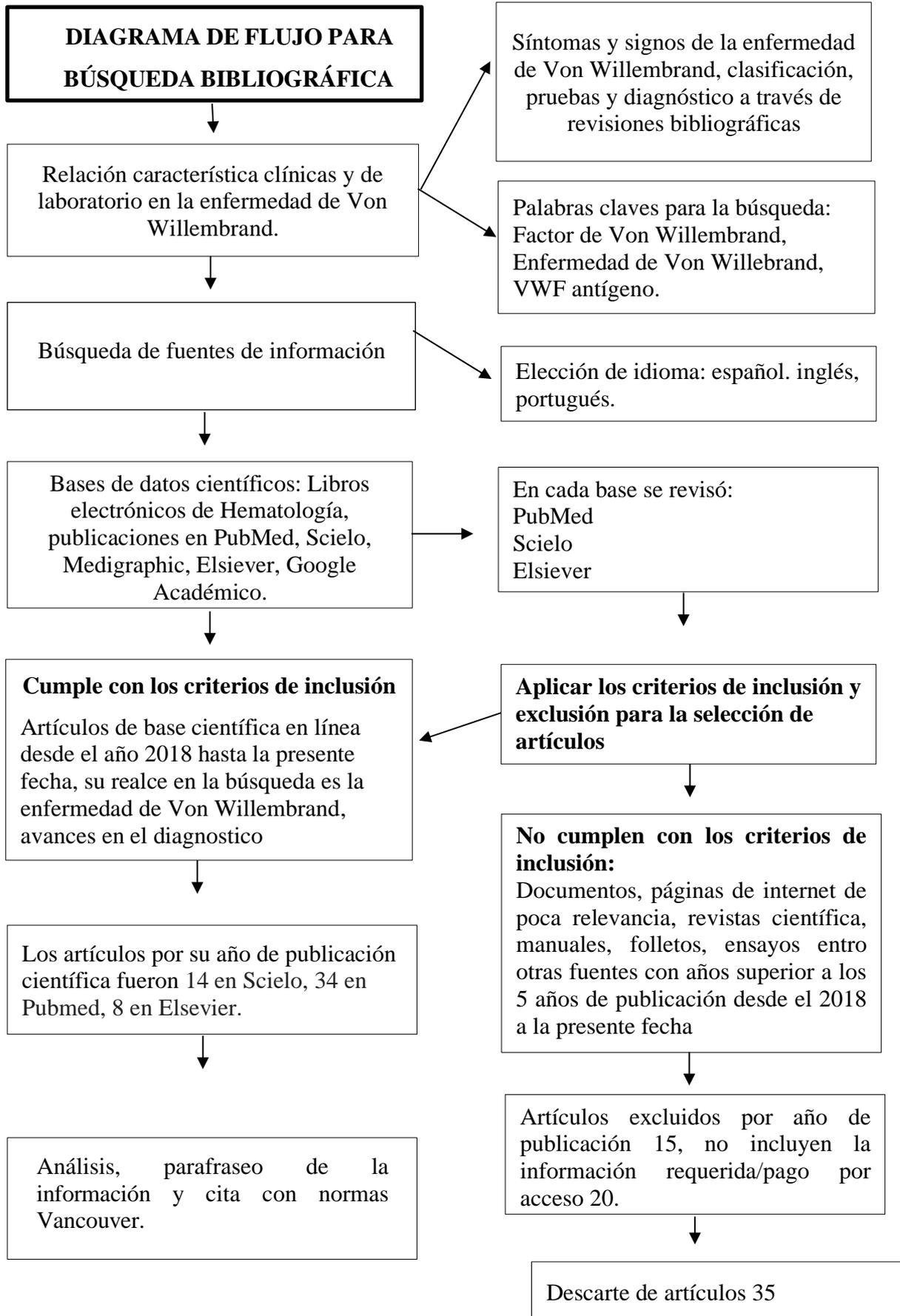
Para los criterios de exclusión se descartó la documentación de páginas de internet que carecen de relevancia científica, así como también de aquellos artículos mayores a 5 años de publicación a la fecha de investigación del tema no se consideró aquellas publicaciones que requieren ser pagadas para su acceso, también se descartaron libros manuales, folletos, publicaciones ensayos con carencia técnica y científica y demás información que superaban los 5 años de publicación.

Para el desarrollo del presente estudio, se realizó una búsqueda minuciosa en los diferentes motores de búsqueda para la enfermedad de Von Willebrand, varias fueron las publicaciones e informaciones que se pudo tener en primeras instancias, procediendo a una selectividad en las páginas oficiales de búsqueda períodos de no mayor a 5 años de publicación, en las primeras búsquedas se obtuvo alrededor de 4. 200 resultados, aplicando la búsqueda con la selectividad de años y de relevancia se tuvieron alrededor de 2.400 resultados para esta investigación.

Los análisis realizados en los estudios de la enfermedad de Von Willebrand, se consideró la etiología, la biosíntesis, su clasificación y la relación con las pruebas de laboratorio que han

permitido clasificar a la diversidad de tipos de enfermedad de Von Willebrand, también se encontró otras patologías que conllevaban una relación a la enfermedad de Von Willebrand y sus alteraciones clínicas en la que se suman otros ensayos de laboratorio para establecer un diagnóstico diferencial.

Por lo expuesto esta investigación se desarrolló mediante revisión bibliográfica en documentos publicados en idiomas español, portugués e inglés, la información es obtenida en páginas oficiales en los que se respeta los principios bioéticos por lo cual no se requiere de un comité de bioética para su desarrollo y ejecución.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

- Analizar las características clínicas de los pacientes con la enfermedad de Von Willebrand para determinar las posibles causas de esta coagulopatía.
- Determinar factores predisponentes asociados a la enfermedad de Von Willebrand mediante la recolección de información en bases científica.
- Destacar las pruebas de laboratorio aplicadas para la determinación del factor de Von Willebrand

Tabla 3. Clasificación y Características de la Enfermedad de Von Willebrand.

Clasificación	Defecto del FVW	Síntomas	Incidencia	Tratamiento
Tipo 1	Déficit cuantitativo parcial	Leves	70% a 80%	Desmopresina
Tipo 2	Estructural o funcional	Moderados	20% a 30%	Se trata con Desmopresina para la mayoría de los tipos y subtipos de la EVW.
Subtipo 2A	Agregación plaquetaria normal			
Subtipo 2B	Aumento de la unión plaquetaria			
Subtipo 2M	Disminución de la agregación plaquetaria			
Subtipo 2N	Afinidad por el factor VIII disminuida			
Tipo3	Déficit absoluto	Severos	Infrecuente	Factor VIII y reemplazos del FVW

Objetivo: Analizar las características clínicas de los pacientes con la enfermedad de Von Willebrand para determinar las posibles causas de esta coagulopatía.

Discusión.

La enfermedad de Von Willebrand afecta del 0.1 al 1.3% de la población en general, algunas persona son asintomáticos en referencia con bajas concentraciones del factor de Von Willebrand²⁴. Las personas que presentan sintomatología representan 1 por cada 10,000 nacidos vivos, considerados entre el 0.01% de la población; la población comprendida del 5% al 20% de las mujeres son diagnosticadas por antecedentes de menorragia²⁴.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la EVW, se caracteriza por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable, es decir alternan periodos hemorrágicos con periodos asintomáticos, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad, en general la severidad de la hemorragia se correlaciona con el grado de reducción del factor VIII, pero no con la magnitud del tiempo de hemorragia o con su existencia²⁴.

La epistaxis es el principal síntoma en estos pacientes con frecuencia de un 60%, las metrorragias constituyen el principal síntoma en las mujeres adolescentes, cuya frecuencia puede alcanzar cifras incluso del 75%, en los niños frecuentemente tienen equimosis de aparición espontánea que sugiere la posibilidad de EVW, también puede diagnosticarse después de un procedimiento quirúrgico con hemorragia transoperatoria y posoperatoria, particularmente después de extracciones dentales o amigdalectomía²⁴.

La EVW se caracteriza por cursar con sangrados frecuentes, sin embargo, usualmente médicos y pacientes desatienden este síntoma y así se pueden tardar años en obtener el diagnóstico correcto; por esto, se debe tener una alta sospecha clínica de la enfermedad si se presentan sangrados a repetición²⁴.

Tabla 4. Caracterización Clínica de la EVW

AUTORES	TIPO	GRUPO SANGUINEO	Manifestaciones en pacientes masculinos con EFW	Manifestaciones en pacientes femeninas con EFW
Martínez-Murillo C	TIPO 1	GRUPO ABO	Sangrados Frecuentes	Formación de coágulos mayor diámetro y menorragias
Martínez-Murillo C	TIPO 1	GRUPO O	Epistaxis	Menorragias de larga duración
Benítez Y	TIPO 1 Y 2	GRUPO O	Purpuras	cansancio, fatiga o disnea y
Lancheros-Silva AM	TIPO 2	GRUPO O	Petequias	hemorragias, trastornos de la
Díaz-Chaves E	TIPO 1	GRUPO O	Sangrados gastrointestinales	coagulación causante de otras
Mehmet Akin, et al.	TIPO 1 Y 2	GRUPO ABO	Problemas para cicatrizar heridas y detener sangrados	patologías ²⁴

Objetivo: Determinar factores predisponentes asociados a la enfermedad de Von Willebrand mediante la recolección de información en bases científica.

Discusión

Martínez-Murillo C.² describe, al Tipo 1, se caracteriza por disminución cuantitativa del FVW en el 70% a 80% de los casos que es funcionalmente normal y representa un grupo muy heterogéneo de enfermedades, en la mayoría de la EFW tipo 1 no se logra explicar su defecto molecular, pero existen algunas excepciones². 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 y FVIII con multímeros presentes².

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, antecedente de hemorragia y antecedente familiar positivo; sin uno de los dos últimos criterios el diagnóstico debe considerarse probable. Los valores bajos del FVW y son difíciles de evaluar porque entre otros factores.

Las concentraciones dependen del grupo ABO y la concentración de FVW 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, se encuentran dos desviaciones estándar más abajo y debe ajustarse de acuerdo con el grupo sanguíneo².

El tipo 2, se refiere a deficiencias cualitativas del FVW, no existen datos de la incidencia correcta de esta enfermedad, se estima que de todos los tipos de EVW en un 20%-30% pertenecen al tipo 2, este tipo de enfermedad se incluye cuatro subtipos: 2A, 2B, 2M y 2N².

En el Tipo 3 que originalmente se informó en 1926 por Erick Von Willebrand, se define como la ausencia de FVW y las concentraciones del FVIII están disminuidas, en un es la forma más severa de la enfermedad, la prevalencia se estima en 1:1,000,000 de sujetos, se manifiesta con hemorragias mucocutáneas, hemartrosis y hematomas, como las que se observan en pacientes con hemofilia, estos pacientes tienen predisposición para generar aloanticuerpos en un 5%-8%, de los casos, por la existencia de delecciones es importante evaluar el riesgo del desarrollo de inhibidores².

Un estudio de Mehmet Akin, et al⁵⁶ relacionado con población infantil evidenció la influencia del tipo de grupo sanguíneo ABO con los niveles del FVW en población sin sintomatología de sangrado, concluyendo que se observaba menor nivel del factor en niños del grupo sanguíneo O, así mismo sugirieron que los valores normales del FVW basados en el grupo sanguíneo ABO, puede influir en el diagnóstico clínico de la EVW y que, si bien el

enfoque de usar rangos del grupo ABO para un nivel de FVW:Ag inferior a 50 UI/dl es científicamente sólido, podría no ser útil para ayudar al médico a identificar personas con mayor riesgo de sangrado⁵⁶.

Mehmet Akin, et al⁵⁶ describe que se han realizado varios estudios para evaluar los niveles plasmáticos del factor de Von Willebrand en pacientes con diferentes tipos sanguíneos ABO. Lograron determinar que los individuos con grupo sanguíneo O tienen menos niveles del factor de Von Willebrand en plasma que los tipos B y A, independientemente del género o raza. La diferencia global en la concentración media del factor de Von Willebrand entre sujetos de tipo O y aquellos con grupo sanguíneo B fue del 31,7%.

Esta diferencia fue significativamente mayor entre los sujetos de ascendencia africana (AA) con un 32,3% para mujeres y 32,5% para hombres, que en los americanos de ascendencia Europa (AE) con un 29,8% y 29,1% para las mujeres y los hombres, respectivamente. Para sujetos con tipo A y B, los niveles de antígeno del factor de Von Willebrand fueron $123 \pm 45\%$ y $135 \pm 46\%$ para los sujetos AO y BO, significativamente más bajos que aquellos homocigotos para los alelos A ($144 \pm 52\%$,) y B ($160 \pm 53\%$) respectivamente⁵⁶.

En un embarazo de evolución normal se evidencian cambios fisiológicos y dentro de estos hay alteraciones de la hemostasia, causada por un aumento en la concentración de algunos factores de la coagulación como son el FVIII y el FVW, así como la disminución de la actividad fibrinolítica, estos cambios mantienen la función placentaria, pero pueden predisponer a trombosis y complicaciones vasculares de la placenta. Los factores de la coagulación mencionados aumentan a partir del segundo trimestre, hasta llegar a concentraciones $> 30,0$ UI/dl. y se mantienen hasta el término del embarazo^{30,31}.

La terapia transfusional es un procedimiento médico cuyo objetivo es corregir la deficiencia de un componente específico de la sangre, para mejorar la capacidad de transporte de oxígeno (eritrocitos) o la función hemostática (plaquetas y/o factores de coagulación). El crioprecipitado es un concentrado preparado a partir del plasma fresco, también contiene ADAMTS13 (una enzima que es deficiente en la púrpura trombocitopénica trombótica congénita), fibronectina y factor XIII⁴⁶.

Tabla 5. Factores predisponentes asociados a la Enfermedad de Von Willebrand.

Aumento del FVW		Disminución del FVW	
Edad	Neonatos	Cuando el paciente padece de Hipotiroidismo	
	Ancianos		
Raza	Africana	En presencia de Ácido Valproico presente en algunos fármacos	
		Sistema de grupo sanguíneo ABO.	Grupo O presenta menor cantidad de FVW
	Caucásicos	Anticuerpos anti FVW	
Incremento agudo	Ejercicio		
	Estrés		
	Adrenalina		
	Hemorragia		
	Inflamación (Trauma cirugía)		
Incremento crónico	Infección hasta 2 semanas después		
	Daño endotelial (DBT)		
	Estrógenos		
	Hipertiroidismo		
	En el embarazo 2 a 3 veces el basal luego del primer trimestre		

Objetivo

- Destacar las pruebas de laboratorio aplicadas para la determinación del factor de Von Willebrand

Discusión.

Martínez-Murillo C² describe a EVW como un trastorno hemorrágico hereditario con disminución del FVW ya sea en su función o en su concentración, afectan entre el 0.1% al 1.3% de la población en general, muchos sujetos son asintomáticos a pesar de tener bajas concentraciones del FVW².

Como alteraciones del FVW se describe en aumento y en disminución como se detalla en la tabla 5, en disminución de este factor se toma en cuenta a personas del sistema de grupo sanguíneo ABO, este sistema de grupo sanguíneo sus genes se codifican en el cromosoma 9 combinándose 2 antígenos importantes el A y el B, la presencia, ausencia o combinación de estos antígenos genera los grupos sanguíneos: A, B, AB y O¹⁹.

Las concentraciones plasmáticas de factor de Von Willebrand podrían variar ampliamente entre los individuos, investigaciones realizadas han reportado la relación evidente que existe entre los niveles del factor de Von Willebrand y el tipo de grupo sanguíneo ABO, el 66% de las variaciones en los niveles plasmáticos de factor de Von Willebrand se asocian con mutaciones y el 30% con el efecto del grupo sanguíneo ABO¹⁹.

Se ha identificado que las personas con grupo sanguíneo tipo O tienen una menor concentración de factor de Von Willebrand seguidos por los grupos A y B, finalmente las personas tipo AB son quienes presentan mayor concentración de dicho factor. Los adultos con sangre de tipo O tienen aproximadamente entre el 25% al 30% menos de concentración de factor de Von Willebrand con respecto a adultos con grupos sanguíneos tipo A, B, o AB. Estas diferencias fisiológicas no se logran detectar durante el primer año de vida, probablemente debido al desarrollo lento postnatal de los sistemas de grupos sanguíneos⁵⁶.

Además, se encontró que los niveles del factor de Von Willebrand difieren significativamente entre los genotipos A1, A1A2 y A2 en general y para los 8 grupos de género por raza menor a 0,0001. Esta información muestra como el sistema ABO influye diferencialmente entre el factor de Von Willebrand, FVIII y la relación FVIII/factor de Von Willebrand, además de cómo la raza y el género pueden modificar estas influencias. Los datos también sugieren que la influencia del sistema ABO en la variabilidad del FVIII puede ser mayor para los sujetos que tienen niveles basales bajos de factor de Von Willebrand^{19,56}.

Un estudio de Mehmet Akin, et al⁵⁶ relacionado con población infantil evidenció la influencia del tipo de grupo sanguíneo ABO con los niveles del FVW en población sin sintomatología de sangrado, concluyendo que se observaba menor nivel del factor en niños del grupo sanguíneo O, así mismo sugirieron que los valores normales del FVW basados en el grupo sanguíneo ABO, puede influir en el diagnóstico clínico de la EVW y que, si bien el enfoque de usar rangos del grupo ABO para un nivel de FVW inferior a 50 UI/dl es científicamente sólido, podría no ser útil para ayudar al médico a identificar personas con mayor riesgo de sangrado⁵⁶.

Esta información muestra como el sistema ABO influye diferencialmente entre el factor de Von Willebrand, FVIII y la relación FVIII/factor de Von Willebrand, además de cómo la raza y el género pueden modificar estas influencias. Los datos también sugieren que la influencia de ABO en la variabilidad del FVIII puede ser mayor para los sujetos que tienen niveles basales bajos de factor de Von Willebrand⁵⁶.

Durante el embarazo existen cambios fisiológicos hematológicos evidentes, que se ven reflejados desde el primer trimestre con incremento del volumen eritrocitario, así como la disminución de la hemoglobina y el hematocrito⁵⁰. La cuenta de glóbulos blancos está elevada durante el transcurso de la gestación e incluso puede elevarse más, a causa de los granulocitos durante el trabajo de parto⁵⁰.

Las plaquetas suelen estar dentro de parámetros normales, pero puede existir una disminución al avanzar la gestación, en general el embarazo induce un estado de hipercoagulación con un marcado incremento en la sangre total y niveles plasmáticos de

fibrinógeno, factores VII, VIII, X y XII y productos de degradación de la fibrina. Dada la amplia heterogeneidad de los fenotipos y de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes asociados con el trastorno, el embarazo y el parto en la enfermedad de Von Willebrand representan un desafío clínico significativo ⁵⁰.

En el nacimiento ante un riesgo elevado de hemorragia debido a que el FVW, es un reactante de fase aguda, la síntesis de la proteína se incrementa durante el embarazo hasta el término en una mujer sana⁴⁹. En la EFW, los valores séricos de este factor se consumen rápidamente en el posparto, esta es la razón por la que la enfermedad predispone un riesgo potencial de hemorragia para la embarazada⁴⁹.

El embarazo y parto son desafíos hemostático en las mujeres portadoras de trastornos hemorrágicos, con la deficiencia de ciertos factores procoagulantes se relaciona con pérdida gestacional temprana, el desprendimiento de placenta y muerte fetal⁴⁹. Investigaciones de gran magnitud han demostrado que las mujeres con EVW, tienen mayor probabilidad de ser diagnosticadas con hipertensión, cardiomiopatía, anemia y trombocitopenia sobre todo durante el momento del parto.

Existe menos probabilidad de que desarrollen otras comorbilidades como diabetes, obesidad, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular o infarto al miocardio, así como preeclampsia, eclampsia, desprendimiento de placenta o restricción del crecimiento intrauterino⁴⁹. Se ha descrito que estas pacientes tienen el 4% de probabilidad de una transfusión de sangre, en algún momento durante el embarazo o el parto, estará determinado por el índice de choque ante la presencia de hemorragia en el embarazo⁴⁹.

El tratamiento odontológico en un paciente con enfermedad Von Willebrand, debe ser individualizado de acuerdo con la severidad de la condición de este, y coordinado con el hematólogo¹². Es conocido que los pacientes con desórdenes de coagulación pueden presentar problemas odontológicos severos, como, por ejemplo, caries y problemas periodontales, debido al temor que ellos pueden tener por la presencia de sangrado durante el cepillad.

En la literatura se destaca que la incidencia de sangrado postoperatorio después de tratamientos odontológicos invasivos, llevando a cabo las medidas de hemostasia correspondiente se estima entre 0,2% y 3,3%, mientras que en pacientes con desórdenes de hemostasia tiene un rango de 8,6% a 32,1%. Entre las consideraciones especiales para efectuar el tratamiento odontológico en un paciente con enfermedad Von Willebrand se encuentran:

- Elección cuidadosa de técnicas de anestesia, para evitar la formación de hematomas y, por consiguiente, obstrucción de la vía aérea, lo cual puede suceder con la técnica de bloqueo del nervio dentario-inferior, o la técnica de anestesia troncular.
- Precauciones ante la intubación traqueal o el uso de una máscara laríngea durante un procedimiento bajo anestesia general, para así evitar un hematoma laríngeo.
- Selección y delimitación del número de dientes a extraer en una cita.
- Permitir la exfoliación de los dientes temporales según el tiempo que les corresponda.
- Inducción a la formación y estabilización del coágulo en casos de extracción dental, para evitar el sangrado postoperatorio, ya que un coágulo fuerte y estable es la mejor hemostasia.
- Utilización de analgésicos como Acetaminofén o medicamentos opiáceos que no alteren la función plaquetaria, como sucede con los medicamentos aines y el ácido acetil salicílico.
- Realización de raspado y curetaje periodontal, bajo el uso postoperatorio de antifibrinolíticos.
- Consideración de la posibilidad de administrar, ante sangrado en la zona intervenida, vasoconstricción, la formación del coágulo y su estabilización, sin descartar que después del efecto vasoconstrictor (epinefrina), puede acontecer vasodilatación y consecuentemente hemorragia.

Los profesionales en odontología deben tener el conocimiento de los desórdenes hemorrágicos, la mejor forma de evitar complicaciones hemorrágicas, tras procedimientos orales, es la prevención y para ello es indispensable disponer de una historia clínica detallada del paciente, lo que significa tener un enfoque de tratamiento temprano y efectivo¹².

Tabla 5. Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de EVW.

Prueba	Abreviatura	Objetivo
Antígeno del FVW	FVW: Ag	Mide la cantidad total del FVW
Actividad del FVW	FVW: RCo	Valora la interacción entre el FVW y las plaquetas mediadas por la ristocetina
Cociente de Actividad/antígeno o FVW	FVW: RCo/FVW: Ag	Una reducción del cociente (<0,7) se encuentra en la EFW tipo 2A, 2B y 2M.
Actividad del FVW	FVIII	Mide el factor VIII circulante, que puede ser muy bajo en la EVW de tipo 2N y tipo 3
Distribución de multímeros	Multímeros del FVW	Permite Visualizar los multímeros de la EVW, empleados para identificar los multímeros de alto peso molecular que faltaran en la EVW de tipos 2A y 2B.

Objetivo

- Destacar las pruebas de laboratorio aplicadas para la determinación del factor de Von Willebrand

Discusión.

El diagnóstico de la EFW debe realizarse con pruebas de hemostasia, no hay un valor de único aceptado en el que se pueda clasificarse como enfermedad de Von Willebrand en forma definitiva, existen variaciones de las concentraciones del FVW plasmático en el

mismo paciente, variables como el ejercicio, el tabaquismo, enfermedad subyacente, fármacos como los anticonceptivos orales, el embarazo pueden modificar las concentraciones del FVW, el grupo sanguíneo del sistema ABO y otros antígenos fuera del sistema ABO, como es en el caso del sistema de grupo sanguíneo Lewis².

Laffan, et al³⁹, Nichols et al³⁹ señalan que, el diagnóstico de EVW debe basarse en el fenotipo hemorrágico combinado con pruebas de laboratorio de FVW anormal, en algunos casos, el diagnóstico de VWD puede estar respaldado por antecedentes familiares documentados³⁹.

En las pruebas de escrutinio el conteo de plaquetas es usualmente normal, la trombocitopenia es leve y puede ocurrir en pacientes con EVW de tipo 2B, el tiempo de hemorragia, usualmente está prolongado, pero puede ser normal en pacientes con formas leves de la enfermedad como ocurre en el tipo uno³⁹.

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 Willebrand³⁹. 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 apropiado³⁹.

Castaman, et al¹³, Laffan, et al³⁹, Nichols, et al³⁹ Indican que se han propuesto varios algoritmos clínicos diferentes para optimizar la precisión diagnóstica en la EVW^{13,39}. Estas directrices comparten una serie de características comunes, en particular recomiendan que el diagnóstico clínico de la EVW se base en la evaluación de los síntomas hemorrágicos junto con pruebas de laboratorio especializadas de la enfermedad ^{13,39}.

Considerando que la EVW puede ser de naturaleza cuantitativa o cualitativa, las pruebas de laboratorio también deben incluir ensayos que evalúen las diferentes actividades funcionales del FVW³⁹.

Nichols, et al³⁹ indica que es importante tomar en cuenta que las variables preanalíticas (incluida la metodología de recolección, la temperatura durante el transporte y la congelación y descongelación) tienen el potencial de tener un impacto significativo en la evaluación funcional del VWF³⁹.

Tabla 6. Hallazgos de laboratorio esperados en cada tipo de EVW¹.

	Tipo 1	Tipo3	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N
FVW: Ag	bajo	Ausente	bajo	Bajo	bajo	bajod
FVW: RCO	bajo	Ausente	bajo*	bajo*	bajo*	bajo*
FVIII	Normal	bajo*	Normal o bajo	Normal o bajo	Normal o bajo	bajo*
Distribución multímeros	Normal	Ausente	Perdida de MAP	Perdida de MAP	Normal	Normal

Interpretación.

FVW: Ag del factor de Von Willebrand¹.

FVW: RCoactividad del cofactor de ristocetina del FVW¹.

FVIII factor ocho de la coagulación¹.

MAPM multímeros de alto peso molecular¹.

Objetivo

- Destacar las pruebas de laboratorio aplicadas para la determinación del factor de Von Willebrand

Discusión

El tamizaje de la EVW es limitado por la baja fiabilidad de los exámenes utilizados, el tiempo de tromboplastina parcial puede encontrarse normal en casos de EVW de tipo 1 leve o prolongado en caso de niveles bajos de FVIII, considerando que no se cuenta con una prueba sencilla y aislada que permita diagnosticar la EVW, debe utilizarse una batería de

pruebas de laboratorio, dependiendo del tipo de enfermedad que padece el individuo adicionalmente se encuentran disponibles pruebas de laboratorio específicas que contribuyen a confirmar el tipo y subtipo de EVW como se describe en la tabla 6.

Ruchika Sharma y Verónica H⁵². En su trabajo de avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand indica que las pruebas de laboratorio clásicas para la enfermedad de Von Willebrand implican la medición de los niveles totales de proteína del FVW a través de su antígeno y la medición de la actividad del factor de Von Willebrand mediante el cofactor de ristocetina (factor de Von Willebrand: RCo). Esto proporciona una evaluación de la función del factor de Von Willebrand en términos de unión a las plaquetas, ya que el FVW, se une a la glicoproteína plaquetaria Ib α a través de un sitio de unión en el dominio factor de Von Willebrand tipo A1⁵².

Sin embargo, el ensayo factor de Von Willebrand:RCo tiene varios problemas que limitan su utilidad, un problema es el alto coeficiente de variación, con el potencial de resultados falsos altos o falsos bajos, el otro problema es el límite inferior de detección, generalmente de 10 a 20 UI/dL. Esto dificulta la evaluación precisa de las posibles variantes de tipo 2 en pacientes con factor de Von Willebrand: Ag bajo, porque la relación factor de Von Willebrand:RCo/factor de Von Willebrand.

El antígeno puede ser difícil de determinar, debido a que el factor de Von Willebrand:RCo utiliza el agonista no fisiológico ristocetina para unir el factor de Von Willebrand y la GPIb α , existe la posibilidad de obtener resultados falsos debido a defectos en la capacidad del factor de Von Willebrand para unirse a la ristocetina. La más común de ellas es la variante p. D1472H, que afecta la unión de la ristocetina pero no la función del factor de Von Willebrand⁵².

Afortunadamente, existe un nuevo ensayo que evita el uso de ristocetina, el ensayo factor de Von Willebrand:GPIbM, utilizando la terminología recomendada por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, introduce mutaciones de ganancia de función en GPIb α , lo que le permite unirse al FVW de forma espontánea in vitro sin necesidad de ristocetina. El factor de Von Willebrand:GPIbM permite una mayor precisión, con un límite

inferior de detección informado de 2 UI/dl. y un coeficiente de variación dentro del laboratorio informado de 5,6 %.

Un estudio sí mostró un aumento de los defectos cualitativos del factor de Von Willebrand usando el factor de Von Willebrand:GPIbM. Esto puede deberse al uso de ristocetina como el "estándar de oro", cuando en realidad la ristocetina no es el ensayo más preciso. En el momento de escribir este artículo, la disponibilidad comercial de las pruebas de factor de Von Willebrand:GPIbM es limitada, pero en algunos países han reemplazado por completo a las pruebas de factor de Von Willebrand: RCo. En Europa y Canadá, se encuentra disponible un factor de Von Willebrand: GPIbM automatizado mientras que en los EE. UU. se encuentra disponible una versión ELISA a través del BloodCenter de Wisconsin⁵².

Tabla 7. Número de pacientes registrados coagulopatías a nivel Nacional.

Zona	Provincia	Ciudad	Establecimiento de Salud	Coagulopatías (Factores)			Inhibidores	Total
				Hemofilia A	Hemofilia B	Enfermedad de Von Willebrand		
9	Pichincha	Quito	Hospital de especialidades Eugenio Espejo	108	4	39	1	152
			Hospital Pediátrico Baca Ortiz	78	8	31	5	122
8	Guayas	Guayaquil	Hospital de Especialidades Abel Gilbert Pontón	136	19	12	0	167
			Hospital Pediátrico Francisco de Icaza Bustamante	93	17	5	6	121
7	Loja	Loja	Hospital General Isidro Ayora	7	1	0	1	9
	El Oro	Machala	Hospital General Teófilo Dávila	19	0	2	0	21
6	Azuay	Cuenca	Hospital General Vicente Corral Moscoso	22	10	16	4	52
5	Bolívar	Guaranda	Hospital General Alfredo Noboa Montenegro	13	0	1	0	14
	Santa Elena	Santa Elena	Hospital General Liborio Pancha	0	6	0	0	6

4	Manabí	Portoviejo	Hospital Provincial Verdi Cevallos	22	4	0	2	28
		Chone	Hospital General Napoleón Dávila Córdova	7	0	0	0	1
		Manta	Hospital General Rodríguez Zambrano	9	0	2	1	12
3	Tungurahua	Ambato	Hospital General Docente Ambato	14	2	2	2	18
	Pastaza	Puyo	Hospital Provincial Puyo	5	2	2	0	9
1	Esmeraldas	Esmeraldas	Hospital Delfina Torres de Concha	11	0	0	0	11
	Imbabura	Ibarra	Hospital General San Vicente de Paul	20	0	2	0	22
Total				599	78	116	21	814

Objetivo

- Destacar las pruebas de laboratorio aplicadas para la determinación del factor de Von Willebrand

Discusión

Según la base de datos del Programa Nacional de Sangre (MSP), hasta diciembre 2019 fueron reportados 814 pacientes de los cuales 599 tienen hemofilia A, 78 tienen hemofilia B, 116 tienen enfermedad de Von Willebrand y 21 han desarrollado inhibidores; estos pacientes son atendidos en 17 hospitales de las provincias de: Imbabura, Esmeraldas, Pastaza, Tungurahua, Santo Domingo, Manabí, Bolívar, Santa Elena, Azuay, Loja, El Oro, Guayas y Pichincha.

En tal sentido, al ser patologías crónicas e infrecuentes con diagnóstico lento, muchos pacientes no han logrado ser diagnosticados oportunamente por el desconocimiento en la población a nivel nacional, y a su vez son poco abordadas³.

Al considerar la importancia del diagnóstico temprano, oportuno como de su tratamiento y seguimiento, existen hospitales de referencia para pacientes con coagulopatías, estos centros de atención son: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Hospital de

Especialidades Eugenio Espejo y el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, en otras provincias no cuentan con este tipo de hospitales en su estructura tecnológica y de personal calificado, es por ello que deben salir, a otras provincias para que puedan hacer atendidos en su diagnóstico y tratamiento, lo que genera dificultades con el traslado en estos pacientes, por las condiciones clínicas y económicas³.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Se ha determinado que las manifestaciones clínicas de la EVW se caracterizan por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable, es decir alterna periodos hemorrágicos con periodos asintomáticos, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad, en general la severidad de la hemorragia se correlaciona con el grado de reducción del factor de Von Willebrand, pero no con la magnitud del tiempo de hemorragia o con su existencia.

Se estableció que las concentraciones del factor de Von Willebrand esta disminuidas en un 25% en personas con grupo sanguíneo O comparado con los otros grupos, siendo esta la principal caracterización clínicas; además, un diagnóstico definitivo requiere concentraciones bajas de este factor en sangre, en más de una ocasión, con antecedentes de hemorragia y antecedente familiar positivo

Se ha comprobado que el diagnóstico de EVW debe basarse en el fenotipo hemorrágico combinado con pruebas de laboratorio de FVW anormal, en algunos casos, el diagnóstico de VWD puede estar respaldado por antecedentes familiares documentados, en las pruebas de escrutinio el conteo de plaquetas es usualmente normal, la trombocitopenia es leve y puede ocurrir en pacientes con EFW de tipo 2B, el tiempo de hemorragia, usualmente está prolongado, pero puede ser normal en pacientes con formas leves de la enfermedad como ocurre en el tipo 1.

El diagnóstico y tratamiento de este trastorno suelen limitarse si no se cuenta con equipamientos tecnológico de laboratorio y del personal médico especialista así como también del acceso al fármaco en cantidad y variabilidad, en el Ecuador, existen pacientes con trastornos, en los reportes de la página del ministerio de salud pública, a través del programa nacional de sangre en el año 2019, se reporta un total de 814 pacientes con trastornos hemorrágicos, de estos 73.6% son diagnosticados hemofilia A, 9.6% hemofilia B, 14.2% pacientes con Von Willebrand y 2.6% con otros trastornos de coagulación.

La provincia del Guayas reporta 167 pacientes con trastornos hemorrágicos y en la provincia de Pichincha, se registra un total de 39 pacientes con Von Willebrand, siendo esta la población más alta con este trastorno, la infraestructura de salud en tecnología y recursos humanos se centraliza en las provincias con mayor número de habitantes y de movimiento económico, estas 2 provincias están clasificadas geográficamente por la cobertura de atención de salud como zonas 8 y 9 respectivamente, en las demás provincias y zonas de salud, no se cuentan con los recursos antes descritos que permitan una mejor captación y manejo de este tipo de pacientes lo que conlleva que muchos de ellos no tengan el acceso a su diagnóstico ni mucho menos a su tratamiento, generando un impacto de salubridad nacional.

Recomendaciones.

Con respecto al diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand es recomendable conocer los antecedentes familiares, clínicos y los ensayos de laboratorio que se emplean iniciándose con pruebas básicas de la coagulación y pruebas de mayor amplitud y complejidad para orientar a un diagnóstico adecuado, el personal de salud en especial para quienes realizan los ensayos clínicos, deben conocer ciertas particularidades que pueden alterar los resultados por laboratorio, en la EVW, los síntomas van a variar de acuerdo a los tipos y subtipos de este trastorno, su riesgo es más alto en mujeres que en hombres en el postparto se produce un descenso brusco de la concentración de los factores de coagulación por lo tanto el riesgo de hemorragia se eleva.

La enfermedad de Von Willebrand también se relaciona con otras patologías por ello se recomienda la revisión constante de literatura en avances científicos y de estudio de casos

la infección SARS-CoV-2 / COVID 19, deja secuelas clínica, es por ello que se cita a la importancia de una valoración clínica oportuna y de especialidad junto con todos los recursos tecnológicos que oriente al diagnóstico y tratamiento, la experiencia con FVW y ADAMTS13 en COVID-19 continúa creciendo, lo que sugiere su papel potencial en la identificación de pacientes en riesgo de malos resultados clínicos después de la hospitalización, existe estudios donde se identificó niveles elevados de factor de Von Willebrand en especial en aquellos pacientes de necesitaron UCI, la mortalidad fue del 25% y el 16,7% respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tovar Sánchez C, Salazar Reviakina A, Rumbo Romero JA, Sierra Bretón MM, Madariaga Perpiñán I, Zarante Montoya I, et al. ¿Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand?: una revisión de la literatura. *Univ Medica*. junio de 2020;61(2):34-48.
2. Martínez-Murillo C, Kahn MJ, Best-Aguilera C, Guzmán-Hernández AE, Gil-García EM, Inaba H, et al. Artículos especiales. *Rev Hematol Mex*. 2018;58.
3. Pérez KCD, Vélez KDN. DIRECTORA: MTR. MARCELA MARDONES M. :109.
4. Toro Cubides AM, Aguilar Posada AS, Toro Cubides AM, Aguilar Posada AS. Enfermedad de Von Willebrand tipo III en una paciente obstétrica. *Univ Medica*. diciembre de 2019;60(4):66-74.
5. Salinas Laval J, Triantafilo N, Zúñiga P, Salinas Laval J, Triantafilo N, Zúñiga P. Asociación entre enfermedad de von Willebrand y angiodisplasia: ¿casualidad o causalidad? *Rev Médica Chile*. octubre de 2020;148(10):1475-80.
6. Martínez-Sánchez LM, Guevara Zambrano AM, Hormaza Ángel MP, Muñoz Ríos JH, Roldán Tabares MD, Jaramillo-Jaramillo LI, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con enfermedad de von Willebrand que consultan por sangrado uterino anormal atendidas en una institución de alto nivel de complejidad. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*. 25 de septiembre de 2021;81(03):256-61.
7. Kujovich JL. von Willebrand's disease and menorrhagia: prevalence, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2005;79(3):220-8.
8. Tovar Sánchez C, Salazar Reviakina A, Rumbo Romero JA, Sierra Bretón MM, Madariaga Perpiñán I, Zarante Montoya I, et al. ¿Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand?: una revisión de la literatura. *Univ Medica*. junio de 2020;61(2):34-48.
9. Kujovich: enfermedad de von Willebrand y menorragia:... - Google Académico [Internet]. Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Von+Willebrand%E2%80%99s+disease+and+menorrhagia:+Prevalence,+diagnosis,+and+management.&author=Kujovich+JL&publication_year=2015&journal=Am+J+Hematol.&volume=79&issue=3&pages=220-8#d=gs_cit&t=1663535217035&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3AVPoM-VBOrugJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Des
10. MSP_Guía_hemofilia-congénita_230117_D-3-1.pdf [Internet].. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/MSP_Gu%C3%ADa_hemofilia-cong%C3%A9nita_230117_D-3-1.pdf

11. Pernudy A, Gutiérrez D, Espinoza A, Berrios R, Bonilla O. Determinación del factor von Willebrand para la confirmación de la enfermedad de von Willebrand en Nicaragua. *Rev Hematol.* 15 de mayo de 2020;24(1):91-4.
12. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood.* 30 de noviembre de 2017;130(22):2386-91.
13. Castaman G, James PD. PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH VON WILLEBRAND DISEASE. *Eur J Haematol.* agosto de 2019;103(2):73-9.
14. Fortalecimiento del Ministerio de Salud Pública en el Sistema Nacional de Sangre – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/fortalecimiento-del-ministerio-de-salud-publica-en-el-sistema-nacional-de-sangre/>
15. Picazo-Palmero Joaquin, Rodriguez-Gallegos, Maria Fernanda. Enfermedad de Von Willebrand: cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento | *Revista de Sanidad Militar.* 25 de noviembre de 2020; Disponible en: <https://revistasanidadmilitar.org/index.php/rsm/article/view/43>
16. Martínez-Sánchez L, Roldan Tabares MD, Jaramillo-Jaramillo L, Ríos J, Herrera-Almanza L, Villegas-Alzate J, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con enfermedad de von Willebrand que consultan por sangrado uterino anormal atendidas en una institución de alto nivel de complejidad. *Rev Obstet Ginecol Venezuela.* 28 de septiembre de 2021;81:256-61.
17. Luceros AS, Analía Sánchez Luceros, Benzadon, Ricardo, Cambiazzo, Silvia, Casais, Patricia, Cédola, Alejandra, et al. *Hemostasia y Coagulacion.* 2019;144.
18. James PD, Lillicrap D. von Willebrand Disease: Clinical and Laboratory Lessons Learned from the Large von Willebrand Disease Studies. *Am J Hematol.* mayo de 2012;87(0 1):S4-11.
19. Márquez-Benítez Y, Lancheros-Silva AM, Díaz-Chaves E. Grupos sanguíneos y su relación con los niveles plasmáticos del Factor de Von Willebrand. *Univ Salud.* 30 de agosto de 2019;21(3):277-87.
20. Lopez MS, Paiva J, Woods A, Saez MS, Barrera LH, Privitera V, et al. Comparación de perfiles multiméricos del factor de Von Willebrand obtenidos mediante un ensayo electroforético comercial y electroforesis local con geles de agarosa 1%. *Rev Hematol.* 1 de septiembre de 2022;26(2):9-19.
21. Katuska Stefanya Borbor Nolivos, Yelena Katuska Ponce Pincay Tesis Enfermedad de von Willebrand , tipos, estrategias diagnósticas, opciones terapéutica..pdf [Internet].
22. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood.* 30 de noviembre de 2017;130(22):2386-91.
23. Kalbhenn J, Glonnegger H, Büchsel M, Priebe HJ, Zieger B. Acquired von Willebrand Syndrome and Desmopressin Resistance During Venovenous Extracorporeal Membrane

- Oxygenation in Patients With COVID-19: A Prospective Observational Study. *Crit Care Med.* agosto de 2022;50(8):1246-55.
24. Tovar Sánchez CV, Salazar Reviakina A, Rumbo Romero JA, Sierra Bretón MM, Madariaga Perpiñán I, Zarante Montoya IM. ¿Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand?: una revisión de la literatura. *Univ Médica* [Internet]. 2 de abril de 2020;61(2). Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/27054>
 25. Roberts JC, Flood VH. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(S1):11-7.
 26. Maas DPMSM, Atiq F, Blijlevens NMA, Brons PPT, Krouwel S, Laros-van Gorkom BAP, et al. Von Willebrand disease type 2M: Correlation between genotype and phenotype. *J Thromb Haemost.* febrero de 2022;20(2):316-27.
 27. Choudhary S, Sharma K, Singh PK. Von Willebrand factor: A key glycoprotein involved in thrombo-inflammatory complications of COVID-19. *Chem Biol Interact.* 1 de octubre de 2021;348:109657.
 28. Toro Cubides AM, Aguilar Posada AS. Enfermedad de Von Willebrand tipo III en una paciente obstétrica. *Univ Médica.* 30 de septiembre de 2019;60(4):1-9.
 29. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica.* agosto de 2020;105(8):2032-7.
 30. Toro Cubides AM, Aguilar Posada AS. Enfermedad de Von Willebrand tipo III en una paciente obstétrica. *Univ Médica.* 30 de septiembre de 2019;60(4):1-9.
 31. James PD, Connell NT, Ameer B, Paola JD, Eikenboom J, Giraud N, et al. Guías 2021 de ASH, ISTH, NHF, FMH para el diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand. :38.
 32. Merino O P, Zúñiga C P, Carvajal C. PhD J, Mezzano A D. MANEJO INTRAPARTO DE EMBARAZADAS CON TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA COAGULACIÓN. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2006;71(1). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262006000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 33. Castaman G, James PD. PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH VON WILLEBRAND DISEASE. *Eur J Haematol.* agosto de 2019;103(2):73-9.
 34. Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. *Br J Haematol.* noviembre de 2020;191(3):329-39.
 35. Chen J, Chung DW. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Blood.* 12 de julio de 2018;132(2):141-7.
 36. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica.* agosto de 2020;105(8):2032-7.

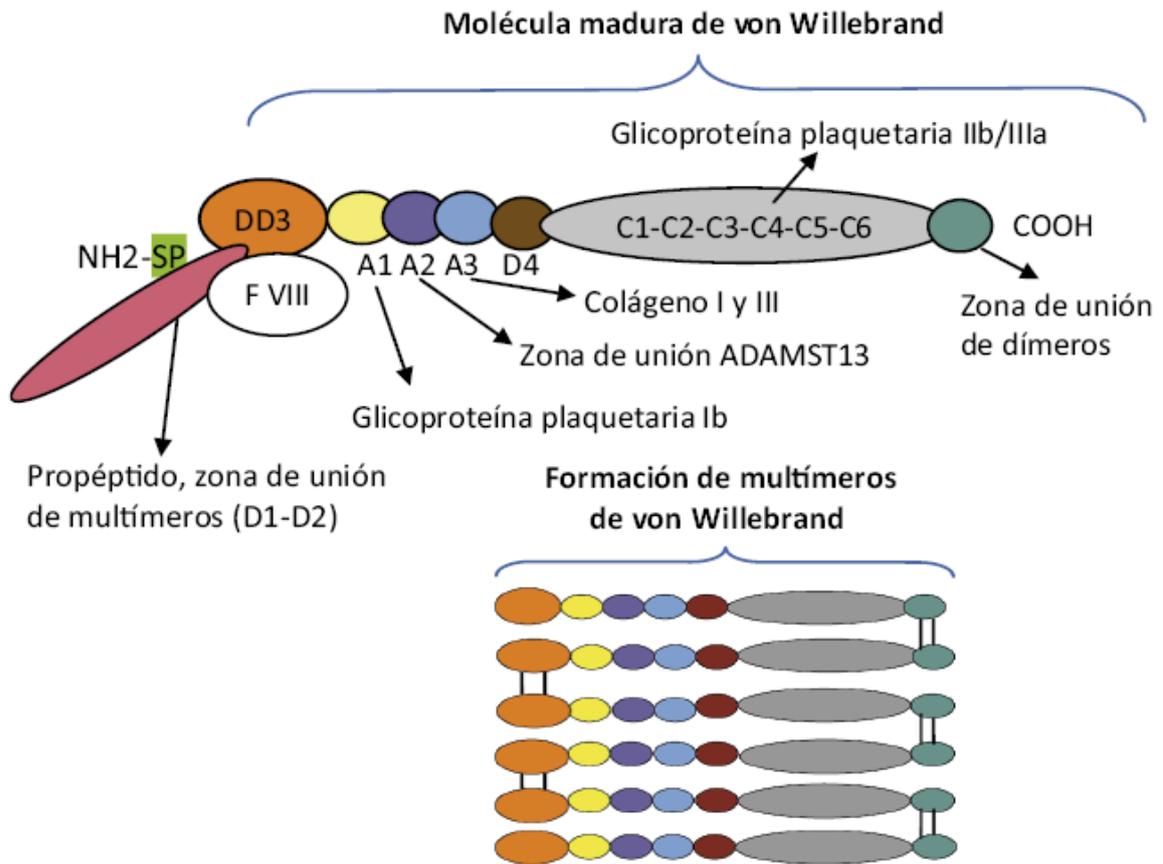
37. Castaman G, Federici AB, Tosetto A, La Marca S, Stufano F, Mannucci PM, et al. Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: a 2-year prospective study in 107 patients. *J Thromb Haemost JTH*. abril de 2012;10(4):632-8.
38. Doruelo AL, Haberichter SL, Christopherson PA, Boggio LN, Gupta S, Lentz SR, et al. Clinical and Laboratory Phenotype Variability in Type 2M Von Willebrand Disease. *J Thromb Haemost JTH*. agosto de 2017;15(8):1559-66.
39. Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. *Br J Haematol*. noviembre de 2020;191(3):329-39.
40. Ben-Ami T, Revel-Vilk S. The use of DDAVP in children with bleeding disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(S1):S41-3.
41. Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Blood Adv*. 12 de noviembre de 2019;3(21):3481-7.
42. Luke NP, Nagalli S. Von Willebrand Factor. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565885/>
43. De Wee EM, Mauser-Bunschoten EP, Van Der Bom JG, Degenaar-Dujardin MEL, Eikenboom HCJ, Fijnvandraat K, et al. Health-related quality of life among adult patients with moderate and severe von Willebrand disease. *J Thromb Haemost*. 2010;8(7):1492-9.
44. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *EMBO Rep*. julio de 2012;13(7):596-603.
45. Denis CV, Susen S, Lenting PJ. von Willebrand disease: what does the future hold? *Blood*. 29 de abril de 2021;137(17):2299-306.
46. Fernández Mendoza LE, Torres Cancino II, González Gracia I, Hoyos Mesa AJ, García Bellocq M, Medina Tápanes E, et al. Importancia de la sangre, hemoderivados y las donaciones voluntarias de sangre. *Rev Médica Electrónica*. febrero de 2020;42(1):1674-81.
47. Brome Uribe AP, Roldan Tabares MD, Herrera Almanza L, Martinez Sanchez LM. Transfusiones al final de la vida, revisión de algunas consideraciones importantes. *Rev Soc Esp Dolor* [Internet]. 2021;28. Disponible en: <http://gestoreditorial.resed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=224689764-749235412274>
48. Martínez-Sánchez L, Roldan Tabares MD, Jaramillo-Jaramillo L, Ríos J, Herrera-Almanza L, Villegas-Alzate J, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con enfermedad de von Willebrand que consultan por sangrado uterino anormal atendidas en una institución de alto nivel de complejidad. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*. 28 de septiembre de 2021;81:256-61.
49. Instituto Mexicano del Seguro Social. (IMSS). Hospital General de Zona No. 33. Bahía de Banderas, Nayarit, Chavira Anaya CF, Arriaga López A, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo

- Ayala”. Unidad Médica de Alta Especialidad. Ciudad de México, México, Álvarez Torres A, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”. Unidad Médica de Alta Especialidad. Ciudad de México, México. Enfermedad de Von Willebrand como factor de riesgo para hemorragia postparto. Reporte de caso. Rev Fac Med. 12 de mayo de 2021;64(2):31-7.
50. Castaman G, James PD. PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH VON WILLEBRAND DISEASE. Eur J Haematol. agosto de 2019;103(2):73-9.
 51. Navas-Aparicio M del C, Acuña-Navas A. Enfermedad von Willebrand: consideraciones prácticas para el odontólogo. Revisión de literatura. Rev Estomatológica Hered. 17 de junio de 2022;32(2):154-61.
 52. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. Blood. 30 de noviembre de 2017;130(22):2386-91.
 53. Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. Blood Adv. 12 de noviembre de 2019;3(21):3481-7.
 54. Bhogal P, Jensen M, Hart D, Makalanda L, Collins GB, Spooner O, et al. Von Willebrand factor. Clin Med. noviembre de 2020;20(6):e279.
 55. Higgins RA, Goodwin AJ. Automated assays for von Willebrand factor activity. Am J Hematol. 2019;94(4):496-503.
 56. Márquez-Benítez Y, Lancheros-Silva AM, Díaz-Chaves E. Grupos sanguíneos y su relación con los niveles plasmáticos del Factor de Von Willebrand. Univ Salud. 30 de agosto de 2019;21(3):277-87.

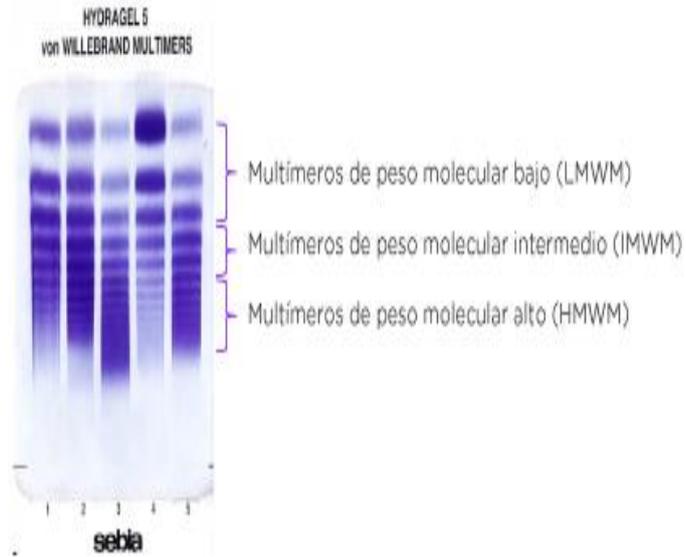
CAPITULO VI

ANEXOS

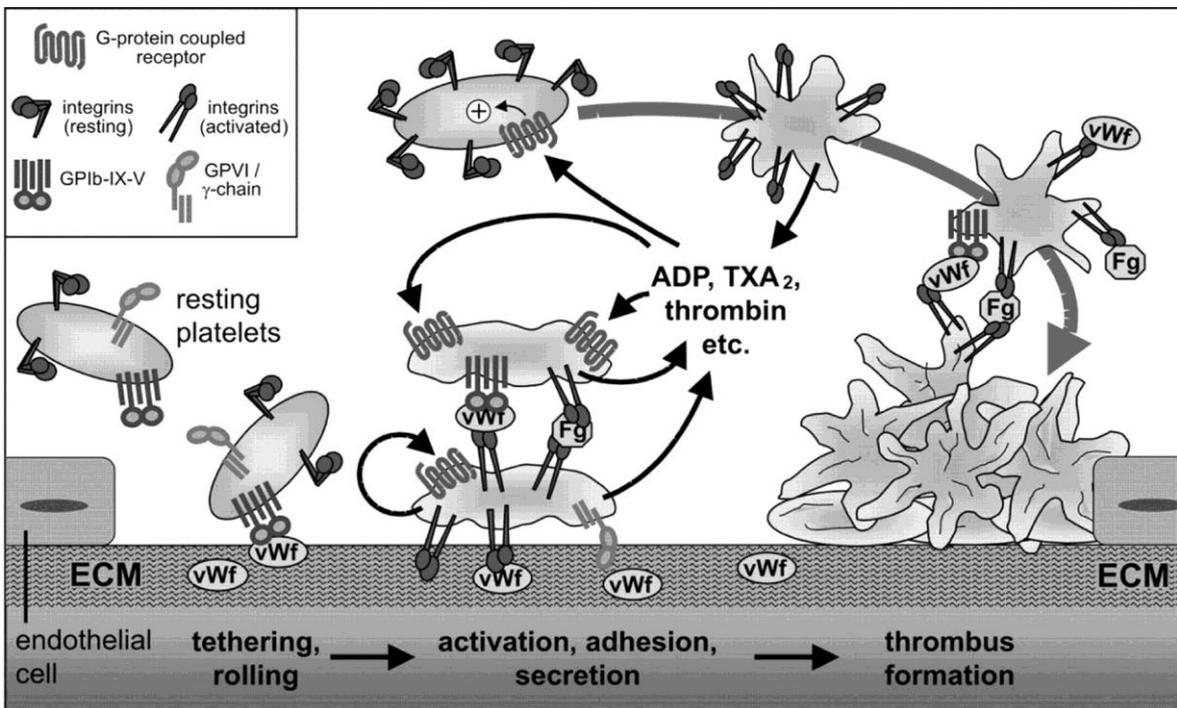
Anexo 1: Factor de von Willebrand. El VWF es una proteína multimérica que se sintetiza en células del endotelio vascular, megacariocitos y plaquetas con vida media de 12 h, es codificado en un gen de 52 exones (178 Kb) localizado en 12p13.2, y transcribe un mRNA de 8.8 Kb (2813 aminoácidos [aa]).



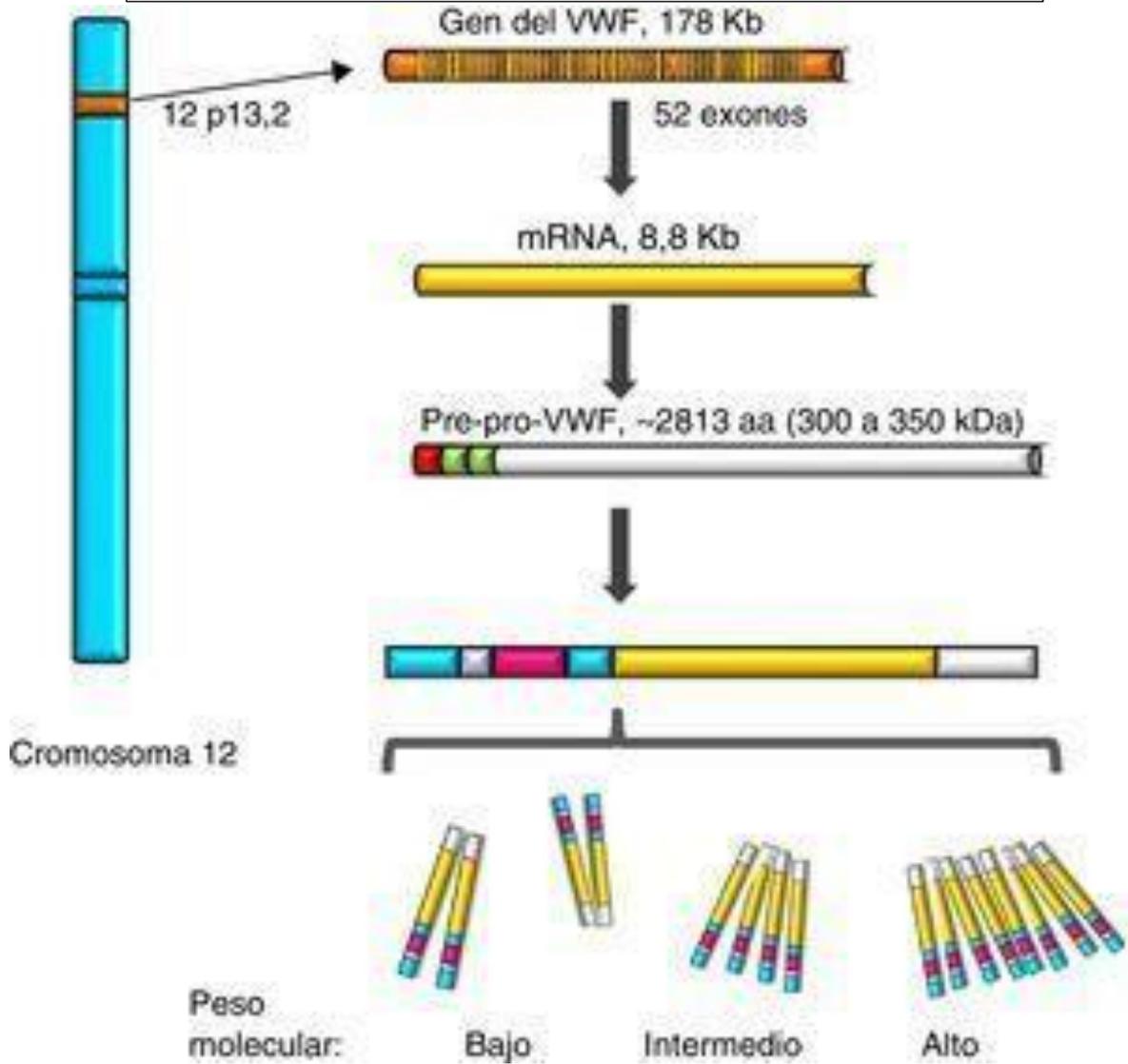
Anexo 2: Multímeros de la enfermedad de Von Willebrand



Anexo 3: Imagen ilustrada de la adhesión del factor de Von Willebrand con el factor VIII



Anexo 4: Síntesis del factor de Von Willebrand en el cromosoma 12



Kit Para Valoración del Co-factor de la Ristocetina



Indicaciones de uso

USO PREVISTO

El kit para valoración del co-factor de la ristocetina de abp está destinado a la cuantificación de la actividad del factor von Willebrand (vWF) mediante la valoración analizada de la actividad del co-factor de la ristocetina.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El kit para valoración del co-factor de la ristocetina de abp, mide la capacidad del plasma de un paciente de aglutinar plaquetas fijas en formalina en presencia de ristocetina. Se evalúan los plasmas de pacientes en presencia de plaquetas fijas en formalina y ristocetina para determinar el índice de cambio en la aglutinación de plaquetas. Los resultados pueden interpretarse con una curva estándar para determinar la actividad del co-factor de la ristocetina.

MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

Pipetas para 500 μ L, 200 μ L y 25 μ L.

Agregómetro con registrador gráfico o con software para trazado.

Cubetas de agregómetro.

Tubos de plástico para la dilución de las muestras de plasma estándar y de pacientes.

PRESENTACIÓN

El kit para valoración del co-factor de la ristocetina de abp se presenta de la siguiente manera:

4 x 5 mL de plaquetas humanas fijas en formalina.

2 x 1 mL de ristocetina liofilizada 10 mg/mL.

2 x 1,0 mL de estándar de referencia derivado del plasma humano normal - liofilizado.

2 x 0,5 mL de control anormal derivado del plasma humano.

2 x 25 mL de solución salina tamponada con Tris (TBS) con conservantes y estabilizantes.

PREPARACIÓN DEL REACTIVO

Plaquetas liofilizadas

Dejar que los viales se estabilicen a temperatura ambiente antes de su reconstitución. Reconstituir con 5 mL de solución salina tamponada con Tris. Dejar en reposo durante un mínimo de 15 minutos. Mezclar suavemente antes de usar invirtiendo el vial. Almacenar a 2 - 8 °C. Estable durante 56 días una vez reconstituido si se almacena a 2 - 8 °C. Estable durante 7 horas una vez reconstituido si se almacena a temperatura ambiente.

Ristocetina

Dejar que el vial se estabilice a temperatura ambiente antes de usar. Reconstituir con 1 mL de agua de grado reactivo para alcanzar una concentración final de 10 mg/mL. Dejar en reposo durante 15 minutos. Asegurarse de que todas las partículas se hayan disueltas antes de usar. Almacenar a 2 - 8 °C. Cualquier porción que no se utilice puede ser congelada y almacenada a -20 °C. Estable durante 14 días a -20 °C.

Estándar de referencia

Dejar que el vial se estabilice a temperatura ambiente antes de su reconstitución. Reconstituir con 1,0 mL de agua de grado reactivo. Dejar en reposo durante 10 - 15 minutos, rotando suavemente de manera esporádica. Asegurarse de que todas las partículas se disuelvan antes de usar. Almacenar a 2 - 8 °C. Estable hasta la fecha de vencimiento en la etiqueta del vial. Estable durante 7 horas una vez reconstituido si se almacena a temperatura ambiente.

Plasma anormal de pacientes control

Dejar que el vial se estabilice a temperatura ambiente antes de su reconstitución. Reconstituir con 0,5 mL de agua de grado reactivo. Dejar en reposo durante 10 - 15 minutos, rotando suavemente de manera esporádica. Asegurarse de que todas las partículas se disuelvan antes de usar. Almacenar a 2 - 8 °C. Estable hasta la fecha de vencimiento en la etiqueta del vial. Estable durante 7 horas una vez reconstituido si se almacena a temperatura ambiente.

Solución salina tamponada con Tris

Solución tamponada ya preparada. Contiene azida de sodio al 0,1% y Tioarsal al 0,02%. Almacenar a 2 - 8 °C. Estable hasta la fecha de vencimiento en la etiqueta del vial.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Solamente para uso diagnóstico *in vitro*.

Cada unidad de plasma utilizado en este producto ha sido controlada para verificar la presencia de anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo I y II, antígeno de superficie de Hepatitis B y C, dando un resultado negativo.

Sin embargo, no existen pruebas que puedan garantizar fehacientemente que el plasma humano no transmite enfermedades infecciosas. De la misma manera que con todos los materiales de origen humano, este producto se debe tratar como infeccioso y se deben tomar las precauciones necesarias. Descartar el material de desecho de acuerdo con las normas de cada país en particular.

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Muestra: La muestra de elección es plasma obtenido de la recogida de sangre completa venosa y citrato de sodio al 3,2% como anticoagulante.

Recogida y preparación de la muestra: Obtener la muestra de sangre venosa mediante venopunción. Transferir inmediatamente la sangre a un tubo con el anticoagulante adecuado (citrato de sodio al 3,2%) y mezclar bien por inversión. Centrifugar la muestra a 1500 G durante 20 minutos. Sacar el plasma de los tubos dentro de los 60 minutos. Analizar la muestra de plasma dentro de las 4 horas para obtener resultados óptimos o almacenarla congelada a -20 °C por un período máximo de 2 semanas. Evitar la técnica de congelación/descongelación. (Estándar NCCLS H21-A2*).

TEST PROCEDURE

Assay calibration

Prepare the standard curve by making serial dilutions of reference plasma in buffer as follows:

Tube	Vol of Buffer	Vol of Reference	%Assigned Reference Value
1	0.3 ml	0.3ml	100
2	0.1 ml	0.3 ml Tube 1	75
3	0.1 ml	0.2 ml Tube 2	50
4	0.2 ml	0.2 ml Tube 3	25

Prepare test plasma dilution by adding 0.1ml Test plasma to 0.1ml TBS in a plastic tube. Mix well.

To prepare a blank needed to set the 100% baseline for each sample cuvette, add 0.10ml of TBS to 0.05ml of reconstituted platelets.

Assay procedure

1. Add 0.2ml reconstituted platelets to an aggregometer cuvette, ensuring stir bar is present.
2. Add 0.025ml Ristocetin to the sample cuvette. Mix well. Incubate for 120 seconds.
3. During incubation, set the 100% baseline by using the blank made in section previously. If a 0% baseline is required then TBS is normally used.
4. Begin aggregation by adding 0.025ml 100% reference standard dilution to Ristocetin containing platelets. Observe and record aggregation pattern, ending agglutination at 180 seconds.
5. Repeat steps 1 – 4 for all reference standard dilutions 75%, 50% and 25%.
6. Repeat steps 1 - 4 for patient test sample (1+1 dilution).
7. Abnormal samples (below 40%) should be repeated using undiluted plasma and divided by 2 to obtain higher degree of result precision.

QUALITY CONTROL

Adsorbed von Willebrand control – abnormal is included in the test kit. The Ristocetin Co-factor value of this control has a set range. When assayed as a test plasma and interpolated against assay standard curve, the given result should fall within this range. If the abnormal control does not fall into range, repeat standard curve and control. If control does not fall into range again, this is indicative of reagent deterioration. Contact abp for further assistance.

RESULTS

A. Determination of slope

1. See instrument manufacturer's instructions.

B. Preparation of standard curve from slope values

1. Using log-log graph paper supplied, plot the % reference plasma 100%, 75%, 50% and 25% adjusting actual % to reference plasma ristocetin co-factor activity % level. Plot ristocetin % on x axis and slope value on the y axis.
2. Draw a line of best fit through the four points.

C. Determine Ristocetin Co-factor activity in patient samples

1. From the slope value of the patient plasma, interpolate against line of best fit, extending line to x axis and establishing the level of ristocetin Co-factor activity of the patient. It is also possible to use automated plotting software to determine Ristocetin Co-factor activity levels of patient samples.

EXPECTED VALUES

In general three types of vWD are recognised. In general type I vWD is characterised by reduced levels of all the normal multimers in plasma and platelets. Type II shows an abnormal pattern of plasma multimers with normal or abnormal platelet patterns, and type III have undetectable vWF. Normal results vary between 60% and 90%. In von Willebrand's disease results are generally below 40% and usually below 30%².

LIMITATIONS

Situations such as pregnancy, infusion of commercial Factor VIII concentrates³ may fail to reflect accurately von Willebrand's disease. However Ristocetin Co-factor activity has become perhaps the most reliable indicator of von Willebrand's disease. It appears to be the assay most closely related to the biological activity of von Willebrand factor.

RISK AND SAFETY

Harmful contains sodium azide.

Normal laboratory health and safety procedures should be adhered to.

REFERENCES

1. NCCLS, Collection, transport and processing of blood specimens for coagulation testing and performance of coagulation assays, 2nd edition H21-A3 1991
2. Thompson, J.M., Blood coagulation and haemostasis, a practical guide, third edition, Longman group (FE) pg. 142,145,192, 1985.
3. Blatt, P.M., Brinkhous, K.M.M., Culp, H.R., et al, Antithaemophilic factor concentrate therapy in von Willebrand's disease, J Am Med Assoc, 236:2770-2772, 1976.



Factor VIII

Deficient Plasma

Para la determinación coagulométrica en una etapa del factor VIII

SIGNIFICACION CLINICA

El factor VIII (FVIII), proteína clave en la homeostasis de la sangre, circula unido al factor von Willebrand (FVW) que lo estabiliza y protege de la proteólisis inespecífica del plasma. La adhesión del FVW al subendotelio contribuye a incrementar la concentración y activación del FVIII en el sitio de injuria vascular.

La deficiencia en factor VIII puede ser hereditaria o adquirida. Las alteraciones congénitas se asocian a dos de las patologías hemorrágicas más frecuentes, la hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand. En la hemofilia A, el defecto puede deberse a alteraciones cuali o cuantitativas del FVIII. En la enfermedad de von Willebrand, el déficit de FVIII es una consecuencia de la alteración cuali o cuantitativa del FVW. Las deficiencias adquiridas pueden deberse a la presencia de inhibidores específicos o inespecíficos, o al consumo de factores como en el caso de coagulación intravascular diseminada.

FUNDAMENTOS DEL METODO

La determinación cuantitativa del FVIII consiste en medir el tiempo de coagulación de una muestra diluida que contiene el factor a determinar, con un plasma deficiente que aporta el resto de los factores en niveles adecuados excepto el FVIII, en presencia de fosfolípidos, superficies de cargas negativas y calcio (tiempo de tromboplastina parcial activada: aPTT). El tiempo de coagulación obtenido es inversamente proporcional a la actividad del FVIII presente en la muestra. Este método puede usarse con cualquier instrumento capaz de realizar pruebas de valoraciones de factores basadas en el tiempo de tromboplastina parcial activada.

REACTIVOS PROVISTOS

A. Reactivo A: plasma humano liofilizado deficiente en factor VIII, obtenido por inmunoadsorción, con una actividad de coagulación < 1% de FVIII.

INSTRUCCIONES PARA SU USO

Disolver el Reactivo A en el volumen de agua destilada indicado en el rótulo. Dejar reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego, homogeneizar la solución por agitación suave antes de su uso.

REACTIVOS NO PROVISTOS

- Agua destilada
- Imidazole Buffer de Wiener lab.
- APTT ellagico de Wiener lab.
- Coagulation Control N y Coagulation Control P de Wiener lab.
- Coagulation Calibrator de Wiener lab.

PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro". El Reactivo A ha sido preparado a partir de material no reactivo para HBsAg, HCV y HIV. Sin embargo, al igual que las muestras de sangre, debe manejarse como si se tratara de material infeccioso.

Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

El Factor VIII Deficient Plasma es estable en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. Una vez reconstituido el reactivo es estable 3 horas a temperatura ambiente (< 25°C) o 1 mes congelado (-20°C). Evitar los congelamientos y descongelamientos reiterados. El reactivo congelado deberá descongelarse durante al menos 10 minutos a 37°C y homogeneizarse antes de usar.

MUESTRA

Plasma citratado

a) Recolección: obtener sangre cuidadosamente (evitando estasis o trauma) y colocar en un tubo con anticoagulante en proporción 9 + 1 exacta (ejemplo: 4,5 ml de sangre + 0,5 ml de anticoagulante). Mezclar suavemente. Centrifugar durante 15 minutos y separar el plasma antes de los 30 minutos. Es recomendable efectuar la extracción con jeringas plásticas.

b) Aditivos: para obtener el plasma debe emplearse Anti-coagulante TP de Wiener lab. o citrato de sodio 130 mmol/l (3,8%) o 109 mmol/l (3,2%).

c) Sustancias interferentes conocidas:

- No debe emplearse EDTA o heparina para obtener plasma.
- Las contaminaciones, visibles o no, son causa de tiempos falsamente prolongados
- Hemólisis y lipemias visibles dificultan la medición foto-óptica de los resultados

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: el plasma debe mantenerse a temperatura ambiente hasta el momento de efectuar la prueba. Este período no debe prolongarse más de 4 horas. En caso de no poder procesarse en este lapso, el plasma puede congelarse hasta 2 semanas a -20°C. En este caso la muestra debe ser congelada inmediatamente y deberá ser descongelada rápidamente a 37°C, no prolongando más de 10 minutos este período.

MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Tubos de hemólisis.
- Pipetas o micropipetas para medir los volúmenes indicados.
- Cronómetro.
- Baño de agua a 37°C.
- Coagulómetro semiautomático o automático.

PROCEDIMIENTO**I- CURVA DE CALIBRACION**

Emplear Coagulation Calibrator de Wiener lab e Imidazole Buffer como diluyente.

1- Para obtener el punto más alto de calibración, realizar una dilución 3:20 del Coagulation Calibrator mezclando 1.5 partes de calibrador + 8.5 partes de Imidazole Buffer. Para obtener el siguiente punto realizar una dilución 1:10 del Coagulation Calibrator, mezclando 1 parte de calibrador + 9 partes de Imidazole Buffer. Los puntos de calibración subsiguientes se obtienen a partir de la anterior (dilución 1:10) realizando las siguientes diluciones geométricas en Imidazole Buffer: 1:2, 1:4, 1:8 y 1:16. El calibrador diluido 1:10 representa el 100% del valor asignado al FVIII. Ver cómo calcular el resto de las actividades para cada punto de calibración en la tabla que se muestra más abajo.

2- Precalear el Cloruro de Calcio 25 mM (Reactivo B de APTT elláigic de Wiener lab) a 37°C.

3- En un tubo de hemólisis colocar:

Reactivo A	100 µl
Diluciones del Calibrador	100 µl
Reactivo aPTT (Reactivo A)	100 µl

4- Mezclar e incubar durante 3 minutos a 37°C

5- Disparar el cronómetro con el agregado de 100 µl de Cloruro de Calcio 25 mM precalentado y registrar el tiempo de formación del coágulo.

6- Calcular el tiempo promedio de coagulación para cada dilución, por duplicado.

7- Construir la curva de calibración representando los tiempos de coagulación en función de la actividad del FVIII, sobre papel log-log. Unir a través de una recta la mayoría de los puntos representados. La recta final debe contener por lo menos 3 puntos consecutivos.

La actividad de FVIII en cada dilución de la curva se determina multiplicando el %FVIII del Coagulation Calibrator por el factor de dilución que se indica en la tabla. Ejemplo para un valor asignado de 105% al Coagulation Calibrator:

Dilución efectuada del Coagulation Calibrator	Dilución Final	Cálculo de FVIII (%)	Actividad FVIII (%)
1.5:1	1.5	105 x 1.5	157.5
1:1	1.0	105 x 1.0	105
1:2	0.5	105 x 0.5	52.5
1:4	0.25	105 x 0.25	26.3

1:8	0.125	105 x 0.125	13.1
1:16	0.063	105 x 0.063	6.6

II- MUESTRAS DE PACIENTES

1- Preparar diluciones 1:10 de los plasmas de pacientes en Imidazole Buffer (1 parte de muestra + 9 partes de Imidazole Buffer).

2- Precalear el Cloruro de Calcio 25 mM (Reactivo B APTT elláigic de Wiener lab) a 37°C.

3- En un tubo de hemólisis colocar:

Reactivo A	100 µl
Muestra diluida	100 µl
Reactivo aPTT (Reactivo A)	100 µl

4- Mezclar e incubar durante 3 minutos a 37°C

5- Disparar el cronómetro con el agregado de 100 µl de Cloruro de Calcio 25 mM precalentado y registrar el tiempo de formación del coágulo.

6- Repetir la determinación y promediar el resultado para cada muestra.

CALCULO DE LOS RESULTADOS

Los valores de las muestras de plasma diluidas 1:10 se interpolan en la curva de calibración.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Si la actividad del FVIII obtenido por interpolación directa de la curva de calibración es menor al punto más bajo de la curva, es conveniente repetir la determinación de la muestra con una dilución menor (1:5), multiplicando el resultado por 0.5. Si la actividad del FVIII obtenido por interpolación directa de la curva de calibración es mayor al punto más alto de la curva, es conveniente repetir la determinación de la muestra con una dilución mayor (1:20), multiplicando el resultado por 2.

METODO DE CONTROL DE CALIDAD

Coagulation Control N y Coagulation Control P de Wiener lab. El control deberá procesarse de la misma manera que las muestras.

VALORES DE REFERENCIA

50-150 %

Cada laboratorio debe establecer sus propios valores de referencia a partir de las técnicas e instrumental empleado.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Ver Sustancias interferentes conocidas y Estabilidad e instrucciones de almacenamiento en MUESTRA.

Conservar las muestras de plasma a temperatura ambiente para evitar la activación por baja temperatura.

Se recomienda respetar el tiempo de incubación de las muestras con el Reactivo A.

La manipulación incorrecta de las muestras puede ocasionar la activación parcial de los factores de coagulación lo que

ocasionaría un resultado erróneo en la determinación. El anticoagulante lúpico puede afectar la determinación de la actividad del factor.

Si se sospecha la presencia de inhibidores de factor VIII, deben procesarse varias diluciones diferentes de la muestra. Se requiere una nueva calibración para cada lote de reactivos y para cada instrumento utilizado.

PERFORMANCE

a) Reproducibilidad: se determinó con diferentes muestras (en series y día a día). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Precisión intra-ensayo

Nivel	D.S.	C.V.
43,4 seg	0,31 seg	0,72%
52,8 seg	0,57 seg	1,08%

Precisión inter-ensayo

Nivel	D.S.	C.V.
43,4 seg	0,47 seg	1,08%
52,8 seg	0,75 seg	1,43%

b) Rango de medición: 5-170%

PARAMETROS PARA ANALIZADORES AUTOMATICOS
Referirse a las adaptaciones específicas de cada analizador.

PRESENTACION

- 5 x 1 ml (Cód. 1705017)

BIBLIOGRAFIA

- Verbruggen B - Diagnosis of factor VIII deficiency, Haemophilia, 14 (3): 76-82 (2008).
- Barrowcliffe T - Standardization of FVIII & FIX assays, Haemophilia, 9: 397-402 (2003).
- Bach J - Sources of variation in factor VIII, von Willebrand factor and fibrinogen measurements: Implications for detecting deficiencies and increased plasma levels, Thrombosis Research, 126, e188- e195 (2010).
- Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Haemostasis Assays: Approved Guideline, 5th ed. CLSI: H21-A5.
- Triplett DA - New Methods in Coagulation, Crit Rev Clin Lab Sci. 1981;15 (1):25-84 (1981).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 4th ed. 2001.

SIMBOLOS

Los siguientes símbolos se utilizan en todos los kits de reactivos para diagnóstico de Wiener lab.

 Este producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79 CE de productos sanitarios para el diagnóstico "in vitro"

 Representante autorizado en la Comunidad Europea

 Uso diagnóstico "in vitro"

 Contenido suficiente para <n> ensayos

 Fecha de caducidad

 Límite de temperatura (conservar a)

 No congelar

 Riesgo biológico

 Volumen después de la reconstitución

 Contenido

 Número de lote

 Elaborado por:

 Nocivo

 Corrosivo / Cáustico

 Irritante

 Consultar instrucciones de uso

 Calibrador

 Control

 Control Positivo

 Control Negativo

 Número de catálogo

 Wiener Laboratorios S.A.I.C.
Riobamba 2944
2000 - Rosario - Argentina
<http://www.wiener-lab.com.ar>
Dir. Téc.: Viviana E. Cétola
Bioquímica
Producto Autorizado A.N.M.A.T.
PM-1102-117



Wiener lab.

2000 Rosario - Argentina

UR190412