

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA **GRR**

Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de **VON WILLEBRAND**

Evidencias y recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-xxx-xxx**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

D 680 Enfermedad de Von Willebrand

GPC

Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de von Willebrand ISBN en trámite

DEFINICIÓN

La EvW es el defecto hemorrágico hereditario más frecuentemente descrito en la literatura médica con una distribución mundial y sin predominio de sexo, incluso se menciona que esta enfermedad se presenta por igual en todos los grupos étnicos.

En población blanca se estima una frecuencia desde 30 casos por 1 millón de habitantes hasta el 1% de la población. Ahora bien los casos de EvW sintomáticos se estiman en 100 por millón de habitantes. Es decir, si en el mundo existen aproximadamente 6.2 billones de habitantes, se espera que deben existir 620,000 casos sintomáticos de la enfermedad distribuidos en todas las regiones, sin embargo, debido que el 80% se encuentra en países en desarrollo, se calcula que aproximadamente 496,000 casos habitan estos países, Rodeghiero y cols en un estudio realizado en el norte de Italia informa una prevalencia del 0.9%, aproximadamente 8.2 casos por 1000 habitantes y el mismo autor ha determinado una prevalencia del 1.3% en población multiétnica.

EPIDEMIOLOGIA

El FvW tiene dos funciones en la hemostasia;

1. Hemostasia primaria- es esencial para la formación del coágulo plaquetario por sus funciones en la adhesión y agregación plaquetaria a través de los grandes multímeros del FvW.
2. Hemostasia secundaria- integra un complejo con el factor VIII por medio de una unión no covalente protegiendo a este factor de la degradación enzimática.

La EvW es una enfermedad muy heterogénea desde la genética, la clínica, el diagnóstico, incluso el tratamiento.

La EvW es el defecto hemorrágico hereditario más frecuentemente descrito en la literatura médica con una distribución mundial y sin predominio de sexo.

Rodeghiero en un estudio realizado en el norte de Italia informa una prevalencia del 0.9%, aproximadamente 8.2 casos por 1000 habitantes y el mismo autor ha determinado una prevalencia del 1.3% en población multiétnica.

Srivastava y Rodeghiero sugieren que la EvW se presenta en todos los grupos étnicos, sin embargo, hay variaciones en las frecuencias entre población blanca europea y la sudafricana o sudamericana.

Otros estudios en México informan de baja prevalencia en México, *Viveros Sandoval* y *Martínez-Murillo* han estudiado 30 casos en México, sin embargo, es necesario efectuar estudios epidemiológicos en México a efecto de determinar la prevalencia real. Por otro lado si nos basamos en las estimaciones mundiales de 100 casos de EvW sintomáticos por cada millón de habitantes, en México deben existir aproximadamente 10,000 casos.

CLASIFICACION

La EvW se divide en tres tipos; Tipo 1 deficiencia parcial del FvW, Tipo 2 con defectos cualitativos del FvW y Tipo 3 ausencia del FvW. Es decir, el tipo 1 y 3 son defectos cuantitativos y el tipo 2 con defecto cualitativo y diversos subtipos (2^a, 2B, 2M, 2N, etc).

Tabla. Clasificación de la Enfermedad de von Willebrand

Tipo de EvW	Exámenes de laboratorio	Multímeros	Comentarios
Tipo 1	FVIII:C y FvW Razón FVW:RCo/VWF:Ag \geq 0.6	Todos los multímeros se encuentran presentes; con métodos sensibles es posible detectar anomalías menores	Usualmente co-dominante o dominante-negativa. En la EvW tipo Vincenza (R1205H) y en otras mutaciones raras la vida media del factor está acortada
Tipo 2A	Usualmente VWF:RCo/VWF:Ag $<$ 0.6	Falta o disminución relativa de los multímeros de alto peso molecular (MAPM) y peso intermedio	Usualmente co-dominante. Existen 2 mecanismos demostrados en los experimentos de expresión: Grupo I: secreción inadecuada de los MAPM debido a transporte intracelular defectuoso. Grupo II: Síntesis y secreción normal del FVW con mayor susceptibilidad <i>in vivo</i> a la proteólisis.
Tipo 2B	Usualmente VWF:RCo/VWF:Ag $<$ 0.6	Ausencia de MAMP. En las variantes de Nueva York y Malmö el patrón es normal	Usualmente co-dominante. Aumento en la afinidad del FVW anormal al receptor plaquetario GpIb. Hay trombocitopenia después la administración de desmopresina y, en ocasiones, durante el embarazo o en situaciones de estrés. La trombocitopenia puede agravar el riesgo de hemorragia.
Tipo 2M	Usualmente FVW:RCo/VWF:Ag $<$ 0.6	Los grandes multímeros están presentes. Se pueden apreciar anomalías internas (por ej. "patrón barrido")	Usualmente co-dominante. Se puede superponer con la enfermedad tipo 2A. La desmopresina puede ser útil en algunos casos seleccionados.
Tipo 2N	El FVW puede ser normal o estar discretamente disminuido. FVIII:C/VWF:Ag $<$ 0.5 Unión defectuosas del FVIII-FVW	Todos los multímeros están presentes	Usualmente recesiva. Hemorragia solo en homocigotos o heterocigotos compuestos. Hasta el 2% de la población del norte de Europa es heterocigota para R854Q. La desmopresina puede ser de utilidad en la mayoría de las hemorragias leves
Tipo 3	Ausencia del FVW. Disminución del FVIII:C ($<$ 5 UI/dL)	Ausencia de multímeros	Recesiva. La homocigocidad para la delección génica está asociada con un riesgo elevado de inhibidor, causando reacciones anafiláticas al FVW exógeno. La desmopresina no es útil ya que no hay FVW almacenado.

DIAGNOSTICO

A. Clínico:

Desde la descripción original de la EvW, los datos clínicos predominantes son: epistaxis, menorragia, equimosis, hemorragia gastrointestinal, hemorragias posterior a procedimientos y en algunas variantes de la enfermedad se pueden presentar hematomas y hemartrosis.

En los pacientes con la forma grave (Tipo 3) el principal sitio de hemorragia es la cavidad oral (54%), seguido de hemartrosis (45%), hematomas (28%) y hasta el 8% presentan hemorragia intracraneal. Se han desarrollado escalas de hemorragia donde a cada síntoma se le otorga un valor desde -1 hasta 4. Incluye: epistaxis, equimosis, hemorragia gastrointestinal, cavidad Oral, menorragia, hemorragia postparto, etc. Esto con objeto de establecer una mayor posibilidad diagnóstica.

El desarrollo de un puntaje de hemorragia para la EvW o mejor conocido como el *Bleeding Score* (BS) se efectuó para establecer el número y la gravedad de la hemorragia e incrementar la sensibilidad y especificidad e identificar los portadores de la enfermedad. Este BS establece una graduación para los diferentes síntomas de acuerdo a la gravedad.

Este sistema de graduación de los síntomas va desde 0 (ausencia de síntomas), grado 1 (presencia de hemorragia, grado 2 (los síntomas requieren evaluación médica sin alguna intervención), grado 3 (los síntomas de hemorragia requieren alguna intervención médica, ejem. cauterización, antifibrinolíticos, etc) y grado 4 (cuando la hemorragia requiere transfusión o administración de desmopresina (DDAVP). También se ha agregado -1 cuando existe ausencia de síntomas en procedimientos invasivos o extracciones dentales). En base a los resultados del BS, se establecieron dos modelos; 1- un sujeto es considerado como posible si tiene al menos dos síntomas de hemorragia con un puntaje > 3 o 5 y en el 2- un sujeto es considerado como posible si tiene al menos dos síntomas de hemorragia o si tiene puntaje > 3 a 5. Los valores de sensibilidad y especificidad fueron los siguientes:

1- Cualitativa (> 2 síntomas): sensibilidad- 50%, especificidad- 99.5%, VPP- 52.1, VPN- 99.5. 2- Puntaje (> 3 o 5 en hombres o mujeres): sensibilidad- 64.2,

A. Laboratorio:

La primera fase de estudio del paciente con EvW debe incluir la determinación de las pruebas de escrutinio con: Biometría hemática completa, Tiempo de hemorragia (TH) de Ivy, Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de protrombina (TP) y Tiempo de Trombina (TT).

El tiempo de hemorragia es una prueba no específica y esta sujeta a variación operacional. Las variables que pueden afectar los resultados incluyen el llanto, niños intranquilos, diferencias en la aplicación de la presión sanguínea, profundidad de la lanceta automática, entre otros.

El tiempo de hemorragia o sangrado (TH) en EvW tiene una sensibilidad del 64.2% y especificidad del 99.1%. Se recomienda solicitar los siguientes estudios de laboratorio en los pacientes con sospecha de EvW: Biometría Hemática Completa, TTPa, TP, TT, TH. Estas pruebas no determinan la EvW pero evalúan la posibilidad de EvW.

El tiempo de hemorragia (TH) o el analizador de la función plaquetaria (PFA-100) se han considerado como pruebas iniciales para el estudio de la EvW, sin embargo, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EvW no proporcionan datos suficientes para emplearlas como pruebas de escrutinio para la EvW.

La segunda fase que establece el diagnóstico de EvW son las siguientes pruebas:

- FvW antigénico (FvW:Ag)
- Actividad del FvW; cofactor de ristocetina (FvW:RiCo)

Actividad de Factor VIII (FVIII:C)

Sí las pruebas para establecer el diagnóstico de la EvW están **disminuidas** y/o si el **rango de FvW:RiCo y FvW:Ag** se encuentra entre **0.5-0.7** realizar las pruebas que determinen el tipo de EvW.

Las pruebas que establecen el subtipo de EvW son:

- Análisis de multímeros del FvW
- Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) a dosis bajas
- Prueba de unión del FvW al FVIII (FvW:FVIII:B)
- Prueba de unión a la colágena (FvW:CB)
- Prueba de unión del FvW a plaquetas fijadas en paraformaldehído con bajas concentraciones de ristocetina (FvW:PB)
- Razón entre el FvW:RCo y FvW:Ag (Razón FvW:RCo/FvW:Ag)

Determinación de FvW plaquetario y Análisis secuencial de DNA

TRATAMIENTO

En los pacientes sin diagnóstico definitivo de EvW, pero con historia de hemorragia y niveles del FvW:RCo de entre 30 y 50 UI/dL, pueden requerir tratamiento para las hemorragias.

Las personas con niveles de FvW:RCo >10 IU/dL y FVIII >20 IU/dL, deben ser evaluados para respuesta con desmopresina 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP), mientras se encuentra en un período asintomático (no hemorragias).

Los pacientes con valores menores tienen menor probabilidad de respuesta de acuerdo a informes de estudios clínicos.

-Desmopresina (DDAVP). Se recomienda el uso de desmopresina en pacientes con EvW tipo 1 y que se demuestre previamente la prueba de respuesta a la DDAVP

La desmopresina es administrada en niños y adultos a dosis de 0.3 g/Kg de peso en 20-30 mL de solución fisiológica en infusión continua durante 30 minutos por vía intravenosa, en promedio aumentará el Factor VIII y el FvW de 3-5 veces de las concentraciones basales de estos factores en un lapso de 30-60 minutos, cada 8-12 hrs y no más de 72 hrs. No debe administrarse en menores de 2 años de edad.

-Antifibrinolíticos. Se recomienda el empleo de antifibrinolíticos para hemorragias en mucosas o postquirúrgicas en pacientes con hemofilia A o B.

Los antifibrinolíticos se pueden administrar en forma sistémica o local, entre ellos se encuentran al ácido epsilon aminocapróico (Amicar) que se indica a dosis de 50-60mg/Kg./6 hrs. el ácido tranexámico (10-15mg./Kg/8 hrs.), puede administrarse VO, IV o tópica.

Concentrados de Factor von Willebrand. El tratamiento de la EvW puede realizarse con terapia sustitutiva con concentrados de factor VIII que contengan FvW, para ello existen diferentes estudios clínicos con diferentes concentrados de FVIII/FvW. La mayoría de ellos con resultados de efectividad por arriba del 90%.

Un estudio clínico ha demostrado que el concentrado de FVIII/FvW (**Wilate**), tiene una efectividad del 96% en 1095 hemorragias en pacientes con EvW de todos los tipos. La dosis promedio fue de 26 UI/kg.

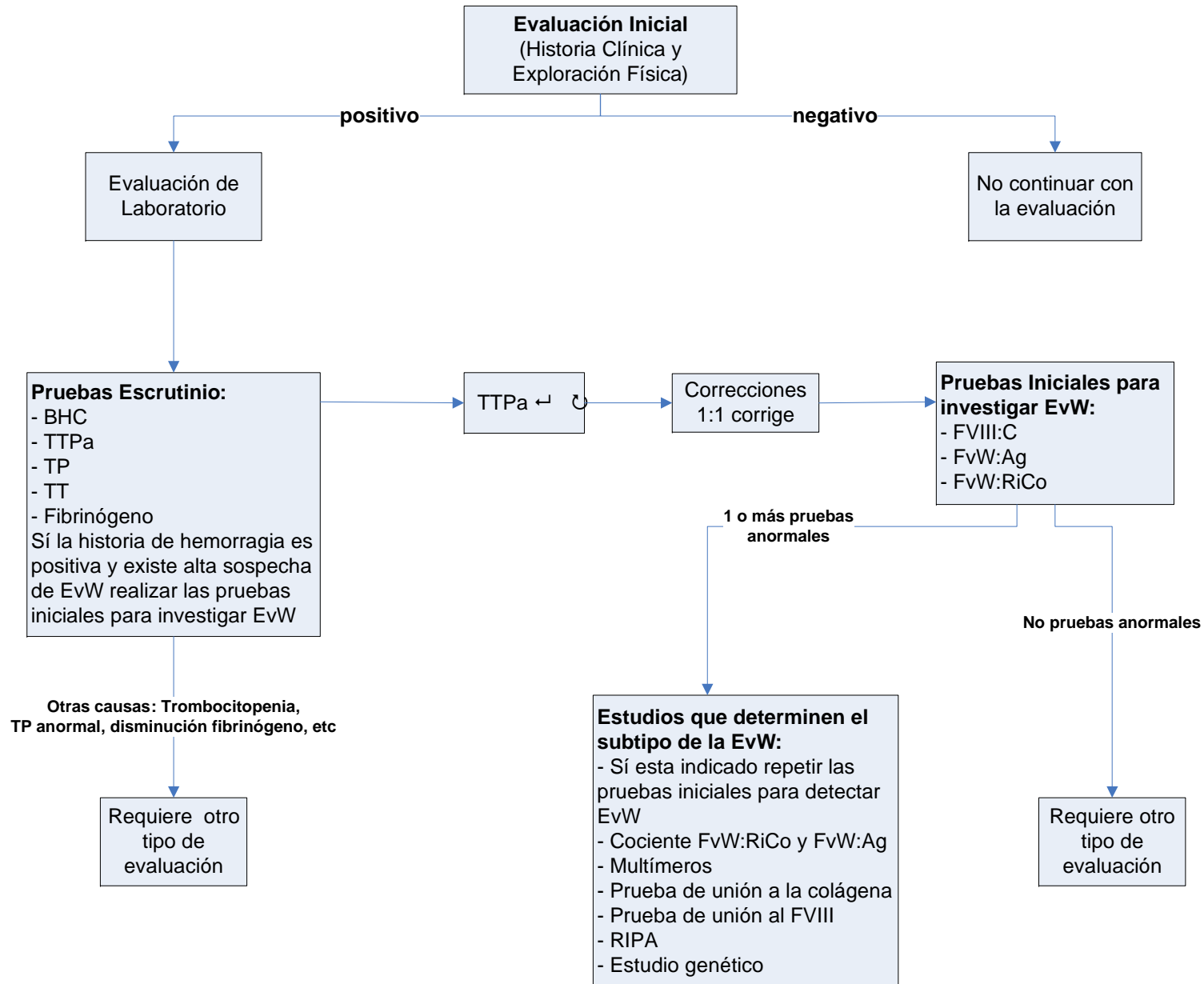
Un estudio retrospectivo realizado por el grupo italiano ha demostrado que con otro tipo de concentrado (Alphanate) de FVIII/FvW el porcentaje de efectividad es del 94 al 99%, sin efectos adversos.

Un estudio clínico prospectivo ha demostrado porcentajes de respuesta con es otro concentrado de FVIII/FvW es Humate-P del 97% sin efectos adversos.

Los estudios clínicos con Wilfactin han demostrado hasta 89% de respuestas

El empleo de Fandhi en pacientes con EvW ha demostrado una efectividad del 95% (94-99%). Se recomienda el uso de concentrados de factor VIII/FvW en el tratamiento de la EvW con productos que tengan alta efectividad y bioseguridad.

ALGORITMOS



Cuadro I. Criterios para el diagnóstico de la Dermatitis atópica.

La dermatitis atópica debe ser diagnosticada cuando el niño presenta piel seca con prurito, más 3 de los siguientes criterios
<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis en áreas de flexión, que involucra área de flexión de codos y parte posterior de las rodillas. • Dermatitis visible en mejillas ó en áreas extensoras en niños hasta 18 meses ó menores
<ul style="list-style-type: none"> • Historia personal de dermatitis en áreas de flexión: dermatitis en mejillas ó en áreas extensoras en niños hasta 18 meses ó menores
<ul style="list-style-type: none"> • Historia personal de piel seca durante los últimos 12 meses
<ul style="list-style-type: none"> • Historia personal de asma ó rinitis alérgica ó historia de enfermedad atópica en familiares de primer grado en niños menores de 4 años
<ul style="list-style-type: none"> • Inicio de signos y síntomas en niños menores de 2 años (este criterio no debe ser utilizado en niños menores de 4 años)

Cuadro II. Clasificación de la dermatitis atópica

Estadio	Manifestaciones clínicas en la piel
Limpia	Piel normal, sin evidencia de dermatitis activa
Leve	Áreas de piel seca, prurito infrecuente (con o sin áreas pequeñas de enrojecimiento)
Moderada	Áreas de piel seca, prurito frecuente con enrojecimiento con o sin escoriación y localizada en piel engrosada
Grave	Áreas extensas de piel seca, prurito incesante con enrojecimiento (eritema) con o sin escoriación y extensa en piel engrosada, sangrado, eccema, fisuras y alteración de la pigmentación

Cuadro III. Tratamiento de acuerdo a la gravedad del cuadro clínico de la DA

	Inhibidores tópicos del calcio	Inhibidores tópicos del calcio
Corticoesteroides tópicos de acción leve	Corticoesteroides tópicos de acción moderada	Corticoesteroides tópicos de acción potente
Emolientes	Emolientes	Emolientes
Dermatitis leve	Dermatitis moderada	Dermatitis grave

Cuadro IV. Medicamentos indicados en el tratamiento de dermatitis atópica

Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)
Loratadina	5mg por día en menores de 30kg y 10mg en mayores de 30kg	tabletas	entre 7 a 14 días
Clorfenamina	1mg hasta los 5 años y 2mg de 6 años hasta los 12 años	solución oral	entre 7 a 14 días
Hidroxizina	1.25mg por kilo en 24h cada 8h	tabletas	entre 7 a 14 días
Cold cream	cuantas veces sea necesario	pasta	por más de 3 meses
Hidrocortisona al 2.5%	de 1 a 2 veces al día tópica	crema	entre 7 a 10 días
Fluocinolona	1 a 2 veces por día	crema	entre 7 a 10 días