

2 Capítulo

Enfermedad de von Willebrand

Javier Batlle Fonrodona y María Fernanda López Fernández

PUNTOS CLAVE

- Realización de un diagnóstico de EvW lo más preciso posible, con el objeto de realizar un tratamiento más adecuado.
- Empleo de recursos farmacológicos como primera línea de tratamiento de la EvW, siempre que el paciente responda a ellos. Si no es suficiente, o ante hemorragias graves, indicar tratamiento sustitutivo (concentrados de FvW y FVIII).
- Existe controversia sobre la utilidad del estudio farmacocinético con concentrado de FvW/FVIII antes de su empleo terapéutico. Aunque se precisarán más estudios en este sentido, parece aconsejable realizarlos.
- El tratamiento de la EvW en la mujer debe ser multidisciplinar, con la participación activa de los obstetras y ginecólogos.
- Si se sospecha el desarrollo de un aloanticuerpo anti-FvW, comprobar su existencia y prever posibles reacciones anafilácticas graves tras la administración de concentrados de FvW.
- A diferencia de la hemofilia, la evidencia científica sobre la profilaxis secundaria prolongada en la EvW es limitada.

Es preciso contemplarla en los pacientes con hemorragias frecuentes e importantes (hemartrosis, gastrointestinales y epistaxis en niños), a pesar del empleo de las medidas terapéuticas convencionales.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es la diátesis hemorrágica congénita más frecuente (prevalencia de ~1 % según estudios epidemiológicos, pero ~0,01 % de casos clínicamente significativos). Causada por una anomalía cualicuantitativa del factor von Willebrand (FvW), glicoproteína adhesiva que desempeña un papel en la hemostasia primaria y secundaria. Su herencia es de tipo autosómica dominante o, menos frecuentemente, recesiva. Se asocia a un riesgo hemorrágico sustancial cuya gravedad suele ser proporcional al grado de deficiencia del FvW y al de la deficiencia secundaria del FVIII, dado que el FvW estabiliza el factor VIII (FVIII) en la circulación. La EvW es muy heterogénea y varía en gravedad, predominando las formas leves (1-5). Existe también una forma adquirida asociada a múltiples situaciones clínicas (síndrome de von Willebrand adquirido). El presente capítulo se dedica solo a la EvW hereditaria.

CLASIFICACIÓN DE LA EvW

La clasificación aceptada internacionalmente pretende reflejar las diferencias fisiopatológicas de sus distintos fenotipos. Su correcto diagnóstico y caracterización son importantes para un tratamiento óptimo, que depende a menudo del tipo específico de la enfermedad (6,7). Se distinguen tres tipos principales (Figura 1). El tipo 1 se diferencia fácilmente del tipo 3 por su deficiencia menor (generalmente en el rango de 20-40 %), su herencia autosómica dominante con una mayoría de mutaciones causales del gen del FvW (FvW) tipo *missense*, y la presencia de manifestaciones hemorrágicas más leves. El tipo 3 se caracteriza por la ausencia total de FvW en el plasma y plaquetas, su defecto genético en el 80 % de los casos del tipo alelos nulos del FvW, y la mayoría son homocigotos o heterocigotos compuestos. El tipo 2 (defectos cualitativos o variantes) incluye cuatro grandes subtipos (2A, 2B, 2M y 2N) con base en diferentes mecanismos fisiopatológicos. La mayoría del tipo 2 es autosómica dominante, con alta penetrancia y expresividad causada por mutaciones *missense*, mientras que los tipos 2N y 3 son recesivos.

Un diagnóstico correcto de la EvW es complejo, y no siempre claro, debido a la amplia variedad del fenotipo

hemorrágico, a la variabilidad de los niveles del FvW y a la gran heterogeneidad de sus subtipos. El diagnóstico se basa en dos aspectos principales: la evaluación de la historia hemorrágica, para estimar la gravedad del fenotipo hemorrágico, y los datos de laboratorio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.
EVALUACIÓN DE LA HISTORIA
HEMORRÁGICA

La expresión clínica de la EvW es generalmente leve en el tipo 1, aunque aumenta progresivamente la gravedad en los tipos 2 y 3. Las manifestaciones clínicas más características son las hemorragias mucocutáneas (epistaxis especialmente en la infancia, menorragia, facilidad para equimosis) que afectan a la calidad de vida. Debido a que el FVIII se encuentra leve o moderadamente reducido, las manifestaciones de los defectos graves de la coagulación (hemartrosis y hematomas musculares profundos) son raros excepto en el tipo 3, en el que pueden ser similares a los de la hemofilia moderada. La hemorragia gastrointestinal puede ser

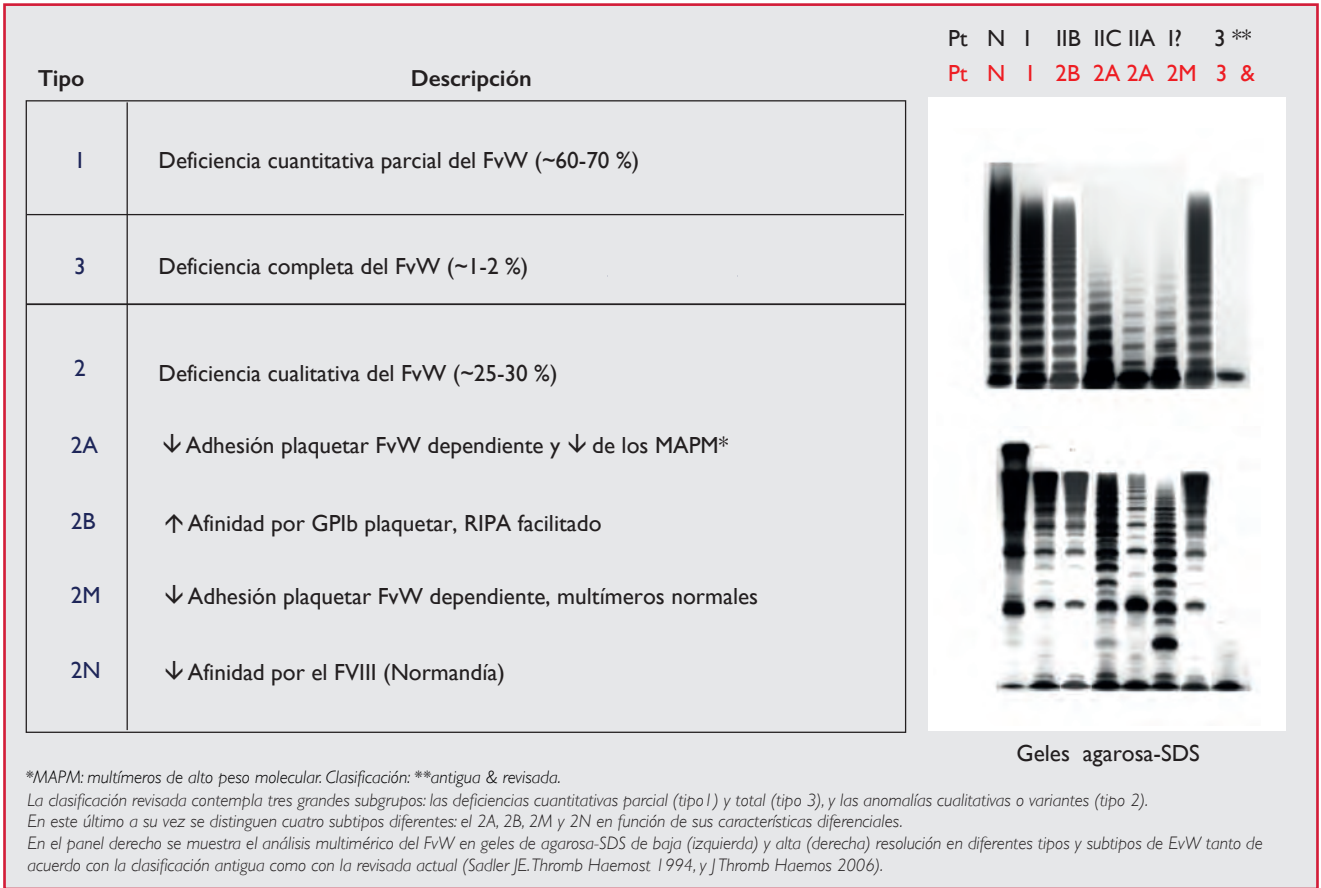


Figura 1. Clasificación actual de la enfermedad de von Willebrand.

particularmente frecuente y de difícil manejo, especialmente en pacientes con carencia de los multímeros de alto peso molecular (MAPM) del FvW en el plasma. La hemorragia tras extracción dental es la manifestación posoperatoria más frecuente, mientras que la hemorragia tras cirugía puede ocurrir en pacientes con tipo 1 más grave y tipo 3. La hemorragia posparto se observa rara vez en el tipo 1, ya que los niveles de FVIII/FvW tienden a corregirse a lo largo del embarazo, mientras que las mujeres con tipos 2A, 2B y 3 requieren tratamiento sustitutivo para prevenir la hemorragia inmediata o diferida.

La historia hemorrágica es el aspecto principal y sugiere una EvW cuando se registran al menos tres tipos diferentes de síntomas hemorrágicos, o cuando se obtiene una puntuación hemorrágica ("baremo hemorrágico") > 3 en varones o > 5 en mujeres. Esta puntuación refleja la gravedad de la clínica hemorrágica, y se obtiene valorando el número y gravedad de síntomas hemorrágicos mediante una escala arbitraria con el objeto de mejorar la calidad en la recolección de datos y reducir la variabilidad interobservador e intraobservador (8). Si la deficiencia del FvW es leve, el riesgo hemorrágico es generalmente pequeño; de ahí que el esfuerzo diagnóstico debe dirigirse a pacientes con historia hemorrágica significativa (1,9).

EVALUACIÓN DE LABORATORIO

El diagnóstico es sencillo en las deficiencias graves del FvW, pero un diagnóstico correcto en los casos moderados, y especialmente leves, requiere sopesar el posible riesgo de un exceso de tratamiento facilitado por tal diagnóstico (1,9). Se dispone de diversas pruebas de laboratorio que deben ser utilizadas eficientemente. Es prudente distinguir tres tipos de niveles de estas pruebas en el proceso diagnóstico: cribaje, confirmatorias y de subtipaje.

Pruebas de cribaje

Las pruebas de cribaje son:

- Recuento plaquetar y frotis de sangre periférica.
- Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa).
- Tiempo de protrombina (TP)
- Análisis de función plaquetar PFA-100 (tiempo de obturación). En general ha relegado al tiempo de hemorragia (TH) en muchos laboratorios. Permite una estimación rápida y sencilla de la función del FvW plaquetar dependiente.

Pruebas confirmatorias

Las pruebas confirmatorias son cuatro:

- Nivel del antígeno del FvW (FvW:Ag). Se mide mediante método inmunológico. Existen tres tipos de métodos

diferentes: ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) manual o automatizado, LIA (agar con lisina y hierro), ensayo fluorescente (VIDAS: ACUSTAR), o incluso mediante citometría de flujo.

- Actividad del FvW (FvW:RCo). Mide la capacidad de unión del FvW a las plaquetas. El método de referencia se basa en la agregometría de transmisión de luz (ATL) en presencia de concentración fija de ristocetina. Sin embargo, es laborioso, complejo y difícil de estandarizar, con una precisión y reproducibilidad pobres e inadecuada sensibilidad a niveles bajos de FvW (< 20 UI/dl). Por ello están surgiendo nuevos métodos más sencillos, sensibles y automatizables tales como ensayos inmunoturbidimétricos facilitados mediante partículas de látex, unión del FvW al fragmento de GPIb normal o incluso con mutación que facilita dicha interacción y no precisa de ristocetina. El uso de quimioluminiscencia (ACL Acustar TM analyser, IL) incrementa la sensibilidad y permite la cuantificación de niveles bajos de FvW. Es indispensable una adecuada evaluación de estos nuevos métodos para conocer si realmente miden lo mismo. Para facilitar su distinción entre ellos la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ha aceptado las siguientes denominaciones (10):
 - VWF:RCo: método convencional, generalmente por ATL.
 - VWF:Ab: emplea un anticuerpo funcional frente a un epítipo del FvW.
 - VWF:GPIbR: método basado en un fragmento recombinante normal de la GPIb y ristocetina.
 - VWF:GPIbM: ensayo que emplea un fragmento recombinante mutado de la GPIb y sin ristocetina.
- Razón FvW:RCo/FvW:Ag. Su valor $< 0,6$ orienta a la existencia de una forma variante.
- Factor VIII procoagulante (FVIII:C).

Pruebas de laboratorio para el subtipaje de la EvW

Las pruebas de laboratorio son las siguientes:

- Aglutinación plaquetar en presencia de ristocetina (RIPA). Emplea plasma rico en plaquetas del paciente y concentraciones decrecientes de ristocetina. Su positividad a concentraciones bajas de ristocetina refleja la existencia de un subtipo 2B o de una pseudo-EvW (también denominada EvW de tipo plaquetar, cuya anomalía depende de la GPIb plaquetar). Esta prueba no se encuentra disponible en numerosos laboratorios. Por ello para distinguir estos subtipos entre sí puede ser de ayuda el análisis genético del FvW (11).

- VWF:CB. Refleja la capacidad funcional de unión del FvW al colágeno. Es un ensayo ELISA sensible a los MAPM. Su limitación viene dada porque existen diferentes tipos de colágenos y algunos de ellos, como los tipos IV y VI, que detectan deficiencias selectivas frente a estos tipos, no están disponibles comercialmente.
- VWF:FVIII:B. Capacidad de unión del FvW al FVIII exógeno normal. Se emplea un test ELISA para distinguir el subtipo 2N de la hemofilia A. Tras inmovilizar el FvW a estudiar y ofertarle FVIII exógeno, se mide la cantidad de FVIII unido. Se encuentra muy reducida en el subtipo 2N, especialmente en los homocigotos o doble heterocigotos. La detección de sujetos heterocigotos simples puede ser difícil, y se suele realizar en el seno de un estudio familiar.
- Análisis multimérico del FvW. Es la prueba diagnóstica más laboriosa, que supone un desafío, incluso para los laboratorios expertos. Aunque no es previsible un sustituto real de este parámetro, en su ausencia puede ser de ayuda el FvW:CB a la hora de valorar la disminución de los MAPM. La ausencia de MAPM es importante en el diagnóstico de los subtipos 2A y 2B, o incluso la pseudo-EvW, pero dicha ausencia no sirve para diferenciar entre ambos, para lo que es necesario realizar el RIPA. Las anomalías multiméricas suelen predecir la presencia de mutaciones en el FvW.
- Propéptido del FvW (VWFpp). La razón FvW:Ag/FvWpp permite detectar anomalías con incremento del aclaramiento del FvW. Ayuda a predecir la utilidad del acetato de desmopresina (DDAVP).

Estudio genético del FvW

El método de secuenciación convencional Sanger es muy costoso y por ello se suele limitar al tipo 3, o en la distinción de los subtipos 2A y 2B, así como para distinguir el tipo 2N de una hemofilia. No obstante, tras la incorporación de nuevos métodos de secuenciación masiva mucho más eficientes, algunos estudios permiten vislumbrar una mayor generalización del estudio genético, incluso en etapas muy iniciales del diagnóstico de la EvW (11-15).

En la práctica el diagnóstico de laboratorio se basa en la presencia de FvW:RCO (o FvW:CB) (< 30 U/dl), y ulterior caracterización de la EvW mediante la determinación del FvW:Ag, FVIII:C y patrón multimérico. Niveles de FvW < 30 U/dl se asocian fuertemente a gravedad clínica significativa y la presencia de mutaciones en el gen del FvW. En la tabla I se muestran los perfiles de laboratorio más usuales en la EvW, en la figura 2 se presenta un algoritmo diagnóstico de la EvW y en la tabla II se indican las recomendaciones del estudio genético en la EvW (13,15).

ACERCAMIENTO PRÁCTICO SIMPLIFICADO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA EvW

1. Considerar el diagnóstico ante una apropiada historia personal y/o familiar de clínica hemorrágica. Se aconseja el empleo de cuestionarios estandarizados para evaluar la intensidad de la tendencia hemorrágica (8).
2. Deben excluirse previamente otros defectos hemostáticos.
3. Evaluar el FVIII, FvW:RCO y FvW:Ag ante historia hemorrágica significativa.
4. Si el FvW:RCO y/o FvW:Ag son < 30 U/dl aceptar el diagnóstico de EvW. Considerar niveles entre 30-40 como "FvW bajo" con riesgo leve de sangrado.
5. Un RIPA positivo a concentraciones bajas de ristocetina ($< 0,5$ mg) sugiere un tipo 2B o una pseudo-EvW.
6. Evaluar el perfil multimérico del FvW en geles de resolución intermedia. La ausencia de MAPM sugiere un tipo 2A o 2B. La presencia de todos los multímeros sugiere un tipo 1, 2M o 2N. En el tipo 3 hay una ausencia de todos los multímeros. El análisis de las bandas satélites puede descubrir subtipos de EvW con mayor o menor grado de proteolización del FvW.
7. Se recomienda el estudio genético del FvW en todos los pacientes, siendo imprescindible para distinguir el tipo 2N de una hemofilia A o el tipo 2B de la pseudo-EvW, y para consejo genético prenatal.

TRATAMIENTO DE LA EvW

Siguen existiendo aspectos controvertidos que inquietan tanto a los pacientes como a los médicos que los tratan. El objetivo del tratamiento es la corrección del FvW y del FVIII para controlar la hemorragia, o prevenirla en procedimientos quirúrgicos o en episodios hemorrágicos de repetición. Debe tenerse en cuenta que:

- a) El descenso del FVIII es secundario al defecto del FvW.
- b) La restauración de niveles normales del FVIII se acompaña generalmente del control de la hemorragia no mucosa, posquirúrgica y de tejidos blandos, aun en ausencia de corrección de la hemostasia primaria.
- c) Es necesaria la restauración de la hemostasia primaria para controlar la hemorragia mucosa grave.
- d) El tratamiento sustitutivo con FvW restituye el compartimento plasmático, pero no el plaquetario. La terapia debe plantearse ante todo mediante recursos farmacológicos y medidas locales. Cuando estos no son eficaces o suficientes se debe recurrir al tratamiento sustitutivo empleando concentrados hemostáticos (16,17).

Tabla I
Perfiles de laboratorio más usuales en la EvW

Prueba	Significado	Tipo I	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N	Tipo 3
<i>TTPa</i>	Alteración del FVIII	↑ o N	↑ o N	↑ o N	↑ o N	↑ o N	↑
<i>Recuento plaquetar</i>	↑ de afinidad por GPIb plaquetar	N	N	↓ o N	N	N	N
<i>PFA-100 (TO)</i>	Alteración de hemostasia primaria	↑ o N	↑	↑	↑	N	↑
<i>FVIII:C</i>	Deficiencia secundaria	↓ o N	↓ o N	↓ o N	↓ o N	↓ proporcional	↓ (< 10 UI/dl)
<i>FvW:Ag</i>	Concentración de antígeno	↓	↓ o N	↓ o N	N o ↓	N o ↓	Muy ↓ (< 5 UI/dl)
<i>FvW:RCo</i>	Interacción FvW-GPIb (ristocetina)	↓	Muy ↓	Variablemente ↓	↓	N	Muy ↓ (< 5 UI/dl)
<i>FvW:CB</i>	Interacción FvW-colágeno	↓	Muy ↓	↓	↓ o N	N o ↓	Muy ↓ (< 5 UI/dl)
<i>Razón FvW:RCo/FvW:Ag</i>		N (> 0,6)	↓ (< 0,6)	↓ (< 0,6)	N o ↓	N (> 0,6)	Variable
<i>FvW:FVIIIb</i>	Interacción FvW-FVIII	N	N	N	N	↓ *	nv
<i>RIPA (con plaquetas del paciente)</i>	Sensibilidad a la ristocetina	↓ o N	↓ o N	+ (a concentraciones bajas de ristocetina)	↓ o N	N	Ausente
<i>Patrón multimérico del FvW</i>	Estructura multimérica del FvW	N, ↓ global multímeros	Ausencia o ↓ de MAPM y MIPM	Ausencia o ↓ de MAPM excepto en algunas formas (New York/ Malmö)	N pero con posible ausencia de algunas bandas	N	Ausencia de multímeros

PFA-100 (TO): tiempo de obturación PFA-100; FVIII: factor VIII coagulante; FvW:Ag: antígeno del FvW; FvW:RCo: cofactor de la ristocetina; FvW:CB: capacidad de unión del FvW al colágeno; FvW:FVIIIb: capacidad de unión del FvW al FVIII normal; RIPA: aglutinación plaquetar en PRP inducida por ristocetina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

↓ * especialmente en homocigotos o doble heterocigotos y muy leve en heterocigotos simples.

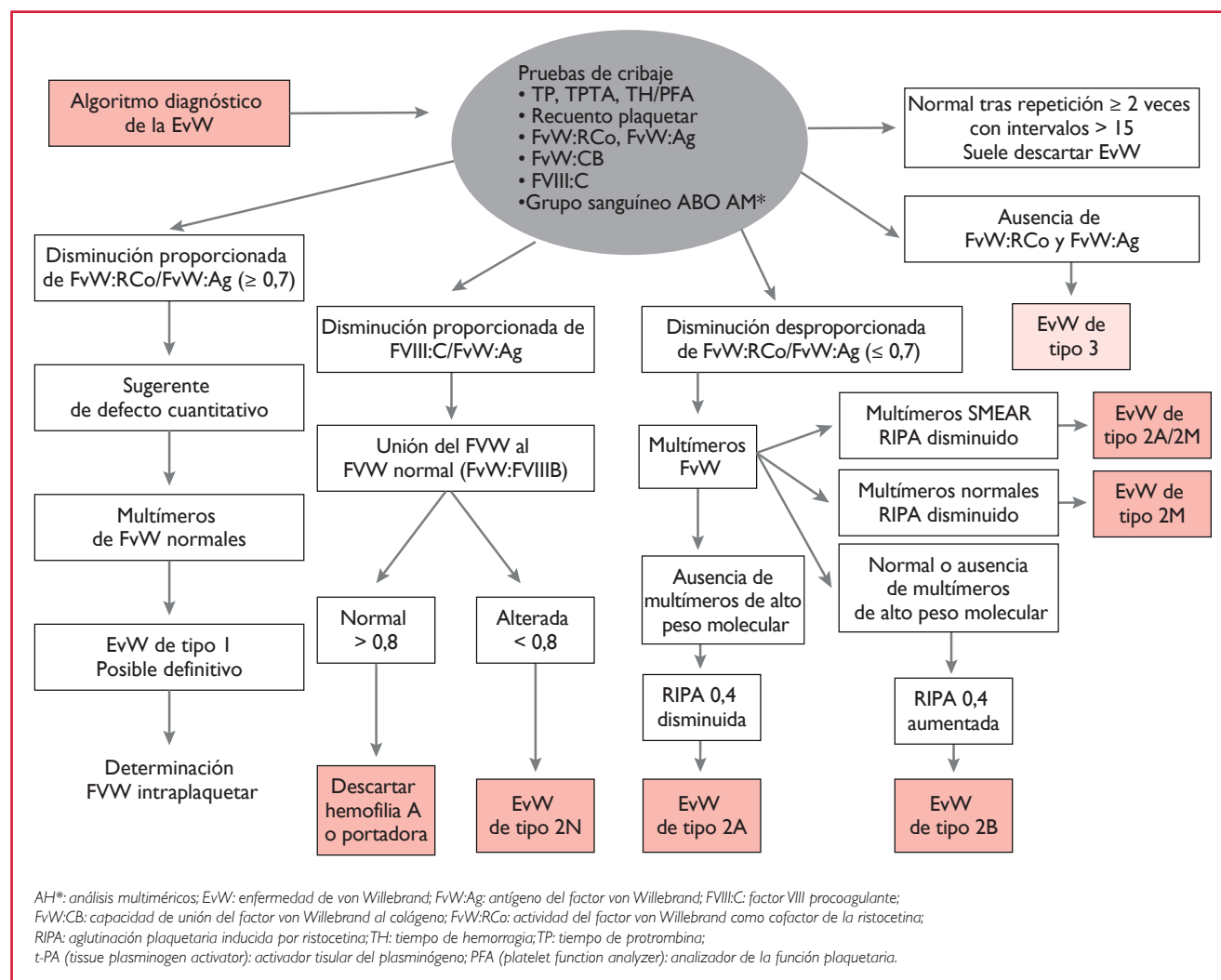


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la EvW.

La persistencia de hemorragia a pesar de la corrección adecuada del FvW y el FVIII obliga a una valoración del paciente para descartar otras causas de hemorragia, incluyendo lesiones anatómicas o problemas quirúrgicos.

En todo paciente con diátesis hemorrágica congénita es recomendable:

- Mantener una adecuada higiene dentaria.
- Facilitar la hemostasia local (compresión, sutura tras extracción dentaria, entre otros) para prevenir y cohibir pequeños sangrados durante los procedimientos quirúrgicos.
- Evitar y advertir del riesgo que supone el uso de fármacos que afecten a la funcionalidad plaquetaria, como antiagregantes y antiinflamatorios (excepto los inhibidores de COX-2); en caso de fiebre y/o dolor, puede recurrirse al paracetamol o al metamizol.
- Evitar ejercicios violentos e inyecciones intramusculares.

- Administrar las vacunas por vía subcutánea. Se debe cumplir el programa de vacunaciones frente a los virus de la hepatitis A y B, comprobando que se alcanzan niveles de inmunidad adecuados.

RECURSOS TERAPEÚTICOS DISPONIBLES

Farmacológicos

Acetato de desmopresina (DDAVP)

Derivado sintético de la vasopresina. Libera FVIII y FvW de su lugar de depósito, elevando los niveles plasmáticos circulantes del FvW y del FVIII, sin modificación significativa de otros factores de coagulación. Generalmente, eleva los niveles del FVIII

Tabla II
Resumen práctico de recomendaciones del estudio genético en la EvW

Tipo de EvW	Sanger			NGS	MLPA
	Análisis inicial	Siguientes exones a analizar	Análisis adicional		
EvW de tipo I	Todos los exones	Promotor		Siempre que sea posible	
EvW de tipo 2A	28	11-15, 52		Siempre que sea posible	En caso de sospecha de deleciones o duplicaciones
EvW de tipo 2B	28	Ninguno	GpIb	Siempre que sea posible	
EvW de tipo 2M	28	29-32, 52		Siempre que sea posible	
EvW de tipo 2A/2M	28	11-15, 29-32, 52		Siempre que sea posible	
EvW de tipo 2N	18-20	17,24-25, 27	F8 exones 1-26, inversiones intrón 1 y 22	Siempre que sea posible	
EvW de tipo 3	Todos los exones	Promotor		Siempre que sea posible	En caso de sospecha de deleciones o duplicaciones

EvW: enfermedad de Willebrand; f8: gen del factor VIII; GpIb: gen glicoproteína 1 b plaquetar; MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; NGS: Next-Generation Sequencing.

y el FvW 3-5 veces el basal. Eficaz en ~ el 75-80 % de los pacientes. Su efecto varía según el subtipo de EvW: generalmente útil en el tipo 1 con niveles basales de FvW > 10 U/dl; poco útil en el tipo 2; no efectivo en el tipo 3 y contraindicado en el tipo 2B. Uso endovenoso (iv) (Minurin®, Ferring) (0,3 µg/kg de peso) o intranasal de alta concentración, 150 µg por pulverización (2 en adultos y 1 en niños) (Octostim® aerosol nasal, Ferring).

Agentes antifibrinolíticos sintéticos

Son especialmente útiles como coadyuvantes en las hemorragias por mucosas: epistaxis, gingivorragias, menorragia y antes y después de cirugía dental. El más utilizado es el ácido tranexámico (Amchafibrin®). Interfiere la unión del plasminógeno a la fibrina. Posología y forma de administración: por vía oral (15-25 mg/kg), o iv (10 mg/kg), 2-3 veces al día durante 2 a 10 días, dependiendo de la sintomatología hemorrágica. En niños, la dosis es ~10 mg/kg/cada 8 horas, de 7 a 10 días, mientras dure la hemorragia. En hemorragias mucosas es muy útil realizar enjuagues con este agente (10 ml de 5 % p/v 4 veces/día). Contraindicado en la hematuria por facilitar la formación de coágulos de fibrina en los uréteres y posible obstrucción de vías urinarias.

Tratamiento hormonal

A menudo se utilizan anticonceptivos orales en mujeres con menorragias porque reducen la proliferación endometrial, debiendo hacer siempre una valoración del riesgo/beneficio.

Tratamiento sustitutivo. Concentrados de factores hemostáticos

Es el tratamiento de la hemorragia mediante la reposición de la proteína deficitaria. La administración de plasma fresco congelado (PFC), salvo en algunas situaciones, ha sido abandonada por no lograr niveles plasmáticos elevados y mantenidos sin causar sobrecargas de volumen. Los concentrados plasmáticos del FvW constituyen el tratamiento de elección cuando el DDAVP no es efectivo o se encuentra contraindicado, y son eficaces en todos los subtipos de EvW (16,17).

Crioprecipitado

Utilizado cuando no se disponía de concentrados comerciales de FvW. En la actualidad no se recomienda su uso en España.

Concentrados de FVIII/FvW

En la tabla III se indican los concentrados autorizados en España y sus principales diferencias. Existen otros dos concentrados de FvW puros, que no contienen FVIII, y que en eventos agudos o urgentes requieren inicialmente la coadministración de FVIII, uno de ellos es el FvW recombinante (Vonvendi®, Shire) (18,19) todavía no autorizado en España.

Tabla III
Concentrados de FVIII/FvW disponibles en España y concentrados de FvW

Producto	Laboratorio	Purificación	Inactivación viral	AE	VWF:RCo/Ag (razón)	VWF:RCo/FVIII (razón)
<i>FVIII/FvW</i>						
Fandhi®	Grifols	Cromatografía afinidad por heparina	S/D* + calor seco (80°, 72 h)	~40 ^a	0,47 ± 0,1	1,04 ± 0,1
Haemate P®	CSL Behring	Precipitación múltiple	Pasteurización (60°, 10 h)	75 ^a 38 ^b	0,59 ± 0,1	2,45 ± 0,3
Wilate®	Octapharma	Intercambio iónico + cromatografía por exclusión de tamaño	S/D* + dry heat (100°, 2 h)	> 100 ^b ≥ 53 ^c	0,47	1,1
<i>FvW</i>						
Wilfact®	LFB	Intercambio iónico + afinidad	S/D* + 35 nm NF, calor seco (80°, 72 h)	111 ± 11 ^a	0,95	50
Vonvendi®* (FvW recombinante)	Shire	Intercambio iónico	S/D*	116 ± 7	1,09 ± 0,26	- (no FVIII)

*Autorizado por FDA; todavía no disponible en España. aUI de FvW/mg; bUI de FVIII/mg de proteína, antes de la adición de albúmina; cUI FvW:RCo/mg proteína. AE: actividad específica; FvW: factor von Willebrand; NF: nanofiltración; S/D: solvente/detergente.

En la tabla IV se especifican de forma resumida las indicaciones terapéuticas del tratamiento sustitutivo.

Farmacovigilancia: el paciente debe anotar el nombre del concentrado de FvW/FVIII, cada dosis y número de lote del producto a efectos de farmacovigilancia, y poder relacionarlos con eventuales efectos secundarios en su empleo.

Otros recursos terapéuticos

Pueden ser necesarios en situaciones muy especiales como las que se describen a continuación.

Concentrados de plaquetas

Las plaquetas contienen un 10-15 % del FvW total sanguíneo. En algunos pacientes, generalmente de tipo 3 o con el FvW plaquetario bajo, si no cesa y es grave el sangrado a pesar de la corrección del FvW y FVIII, podría contemplarse la transfusión de concentrados de plaquetas a dosis de 1 unidad/10 kg de peso corporal o 1 unidad de aféresis. Con estos concentrados existe la posibilidad de aloinmunización del paciente.

Factor VII activo recombinante (FVIIar)

Se ha utilizado ocasionalmente con eficacia en situaciones especiales como la EvW de tipo 3 con aloanticuerpos.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA EvW

1. Valorar los fármacos antifibrinolíticos en el tratamiento o profilaxis de la hemorragia en casos leves, o como tratamiento coadyuvante en casos más graves.
2. Realizar prueba de respuesta al DDAVP, especialmente en pacientes con FvW < 30 (U/dl), midiendo niveles de FVIII:C, FvW:Ag y FvW:RCo a 1 hora y, al menos, a las 4 horas (aclaramiento). Los candidatos ideales son los que alcancen niveles posinfusión > 50 U/dl. Excluir pacientes con RIPA incrementado y en el tipo 3.
3. Empleo de DDAVP en episodios hemorrágicos y heridas quirúrgicas menores o procedimientos invasivos.
4. Valorar posible taquifilaxia midiendo FVIII:C y FvW:RCo en tratamientos repetidos con DDAVP.
5. Evitar el uso del DDAVP en niños < 2 años (por el riesgo de hiponatremia), en pacientes mayores con arteriosclerosis (riesgo de complicaciones isquémicas). En adultos limitar la ingesta de líquidos durante 24 horas después del DDAVP.
6. En las mujeres embarazadas respondedoras al DDAVP se puede emplear (0,3 µg/kg durante 3-4 días en el momento del parto tras la sección del cordón umbilical para evitar el riesgo de hemorragia, si el FVIII o el FvW no es > 50 U/dl. También puede ser útil ante procedimientos invasivos durante el primer trimestre.

Tabla IV
Indicaciones en el tratamiento sustitutivo de la EvW

Tipo de episodio	Niveles hemostáticos de FVIII y FvW	Dosis inicial	Duración
Hemorragia grave espontánea o postraumática	>50 UI/dl	50 UI/kg /24 h	Hasta cese de la hemorragia 7-10 días
Hemorragia leve o moderada espontánea o postraumática	>30 UI/dl	20-40 UI/kg/24 h	Hasta cese de la hemorragia 1-3 días
Cirugía mayor	<ul style="list-style-type: none"> • 80-100 UI/dl • 80-100 UI/dl • 50 UI/dl Medir FVIII y FvW:RCo cada 12/24 h	<ul style="list-style-type: none"> • 50 FvW UI/kg/12 h • 50 FvW UI/kg/24 h • 50 FvW UI/kg/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Primeras 24 h • 1-3 días • Hasta cicatrización; 7-10 días Valorar profilaxis antitrombótica
Cirugía menor	> 30 UI/dl	30-60 UI/kg/24 h o 48 h	Hasta cicatrización: 1-5 días
Extracciones dentarias		Dosis única 20-40 UI/dl	
Parto y puerperio	> 50 UI/dl	50 UI/kg/24 h	3-5 días
Hemorragias de repetición: HGI, hemartrosis, epistaxis niños	Valorar profilaxis Evitar niveles FVIII > 150 UI/dl	20-40 UI/kg x 3 veces semana	
Cirugía programada y profilaxis: valorar uso de concentrado de FvW sin FVIII	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía • Profilaxis 	<ul style="list-style-type: none"> • Primera dosis: FVIII + FvW • Dosis sucesivas: solo FvW • Monitorizar • Solo FvW 	
Tipo 3 con aloanticuerpos		<ul style="list-style-type: none"> • FVIII dosis muy altas y en infusión continua • FVIIar 	Vigilar posibles reacciones anafilácticas

Notas:

I. En pacientes de tipo 3 con aloanticuerpos deben evitarse los concentrados que contengan FvW por el riesgo de reacciones anafilácticas. Como alternativa emplear FVIII recombinante a dosis muy altas y en infusión continua, o bien FVIIa recombinante.

II. La dosificación debe basarse en contenido en FvW:RCo del vial cuando sea posible.

*Las dosis indicadas se refieren a pacientes con niveles de FVIII:C y/o FvW:RCo < 10 UI/dl.

- Valorar el tratamiento antifibrinolítico oral para reducir la hemorragia durante el periodo tardío del posparto.
- Emplear concentrados de FVIII/FvW en aquellos pacientes con EvW en los que el DDAVP es inefectivo o está contraindicado.
- Administrarlos cuando se precise una cobertura hemostática prolongada, ya que los niveles clínicamente útiles (> 50 UI/dl) son difíciles de mantener solo con DDAVP.
- Los concentrados plasmáticos de FvW puro con bajos niveles de FVIII, así como el concentrado de FvW recombinante pueden ser preferibles en algunas situaciones. Sin embargo, todavía no se encuentran comercializados en España. Requieren la coadministración de una dosis inicial de FVIII cuando se requiere una rápida hemostasia en pacientes con niveles basales de FVIII menores de 30 UI/dl.

BIBLIOGRAFÍA

- Castaman G, Linari S. Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease and Rare Bleeding Disorders. *J Clin Med* 2017;10:6(4).
- Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013;98(5):667-74.
- Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016;375(21):2067-80.
- Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Pinto JC, Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Pinto JC, et al. Diagnosis and management of von Willebrand disease in Spain. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(5):503-10.
- James AH, Eikenboom J, Federici AB. State of the art: von Willebrand disease. *Haemophilia* 2016;22(Suppl 5):54-9.
- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006;4(10):2103-14.

7. Batlle J, Pérez Rodríguez A, López Fernández MF. Classification of von Willebrand disease. In: Von Willebrand disease: Basic and clinical aspects. Ed. Federici A, Lee L, Berntorp E, Lillicrap D, Montgomery B. London: Wiley-Blackwell; 2011. p. 74-85.
8. Rodeghiero F, Tosetto A. ISTH/SSC bleeding assessment tool: A standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010;8: 2063-5.
9. Sadler JE. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. *Blood* 2003;15;101(6):2089-93.
10. Bodó I, Eikenboom J, Montgomery R, Patzke J, Schneppenheim R, Di Paola J; von Willebrand factor Subcommittee of the Standardization and Scientific Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13(7):1345-50.
11. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo Á, Lourés E, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm. *Thromb Haemost* 2016;115(1):40-50.
12. Corrales I, Catarino S, Ayats J, Arteta D, Altisent C, Parra R, et al. High-throughput molecular diagnosis of von Willebrand disease by next generation sequencing methods. *Haematologica* 2012;97(7):1003-7.
13. Pérez A, Vidal F, Corrales I, et al. Enfermedad de von Willebrand. Capítulo 28. En: Manual de genética hematológica "GENHEM APP" - SEHH Manual de genética hematológica "GENHEM APP" - SEHH. Disponible en: www.sehh.es/es/
14. Borrás N, Batlle J, Pérez-Rodríguez A, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo Á, Lourés E, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Comprehensive genetic analysis by next-generation sequencing of 480 patients. *Haematologica* 2017 (en prensa). Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/haematol/early/2017/09/21/haematol.2017.168765.full.pdf>
15. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, Pinto JC, Fraga EL, Rodríguez-Trillo Á, et al. Diagnosis and management of von Willebrand disease in Spain. *Annals of Blood* 2017 (en prensa).
16. Batlle J, Altisent C, Aznar JA, et al. Tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand en España. Documento de consenso. *Haematologica* 2012; 97:1-23. Disponible en: <http://www.seth.es>
17. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167(4):453-65.
18. Franchini M, Mannucci P. Von Willebrand factor (Vonvendi®): the first recombinant product licensed for the treatment of von Willebrand disease. *Expert Review of Hematology* 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2016.1214070>
19. Singal M, Kouides PA. Recombinant von Willebrand factor: a first-of-its-kind product for von Willebrand disease. *Drugs Today (Barc)* 2016; 52:653-64.