

CARRERA DE MEDICINA

## Nombre del Ensayo

Enfermedad de Von Willebrand

## Autor

Kaylin Adriana Cantos Joza

## Curso & Paralelo

Cuarto semestre paralelo B

## Asignatura

Fisiopatología

## Fecha

03 de junio del 2018

Manta- Manabí - Ecuador



## Resumen

La enfermedad de Von Willebrand con su siglas EvW corresponde al trastorno hemorrágico más común en los seres humanos, afectando tanto a hombres como a mujeres. Las personas que presentan esta enfermedad tienen problemas con una de las proteínas encargadas de controlar el sangrado, siendo los megacariocitos y las células endoteliales los que producen una glicoproteína importante en la hemostasia primaria debido a su medicación en la adherencia plaquetaria inicial a los lugares con lesión vascular, esta glicoproteína es conocida como factor de Von Willebrand (FvW). Las mismas células encargadas de la producción de las proteínas de la sangre, cuando sufren alguna alteración serán incapaces de producir la cantidad correcta o la proteína dejara de funcionar de la manera que debería, posteriormente produciendo que la sangre tarde más tiempo en coagular y las hemorragias en detenerse.

La enfermedad de Von Willebrand normalmente es menos graves que otros trastornos de la coagulación, tomando en cuenta que varias personas que presenten la enfermedad no podrían saber que padecen tal trastorno, esto debido a que sus síntomas hemorrágicos son muy leves. De este modo el trastorno generalmente no afecta la vida de las personas que lo padecen, excepto cuando ocurre alguna lesión grave o que requiera cirugía.

Al momento del diagnóstico es preciso tener en cuenta que se trata de una enfermedad heterogénea, reflejo de la compleja estructura del FvW, así como de la influencia. El interrogatorio médico es fundamental para establecer la historia personal y familiar en relación al sangrado y posteriormente realizar exámenes de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

**Palabras Claves:** Enfermedad de Von Willebrand, hemorragias, glicoproteína, factor Von Willebrand.

## Abstract

Von Willebrand disease (VWD) is the most common hemorrhagic disorder in humans, affecting both men and women. People with this disease have problems with one of the proteins in charge of controlling the bleeding, with the megakaryocytes and endothelial cells producing a major glycoprotein in primary hemostasis due to their Medication on initial platelet adhesion to sites with vascular injury, this glycoprotein It is known as Von Willebrand Factor (VWF). The same cells in charge of the production of the proteins of the blood, when they undergo some alteration will be unable to produce the correct amount or the protein would stop working the way it should, later producing that the blood later more Time to coagulate and bleed to stop.

Von Willebrand's disease is usually less severe than other coagulation disorders, taking into account that several people who present the disease may not know that they have such a disorder, because their hemorrhagic symptoms are very mild. In this way the disorder usually does not affect the lives of people who suffer from it, except when there is a serious injury or that requires surgery

At the time of diagnosis it is necessary to bear in mind that it is a heterogeneous disease, a reflection of the complex structure of the VWF, as well as the influence. The medical questioning is essential to establish the personal and family history of bleeding. In addition, appropriate laboratory research should be performed to define the phenotype. (Adriana Inés Woods 2016)

**Key words:** Von Willebrand disease, hemorrhages, glycoprotein, von Willebrand factor.

## Introducción

Si nuestro organismo se lastima causando un sangrado, este formara un coagulo de sangre con la finalidad de frenar la hemorragia<sup>1</sup>. Para que este proceso se lleve a cabo se necesitan células llamadas plaquetas y proteínas denominadas factores de coagulación.

En pacientes con trastornos de la coagulación, hay una alteración de las células o proteínas encargadas del proceso, lo que impide su funcionamiento adecuado, lo cual en estos pacientes se puede producir un sangrado más prolongado de lo normal o aparecer hemorragias espontáneas.

La enfermedad de Von Willebrand es uno de los trastornos hereditario de coagulación más común, el cual es transmitido de manera autosómica dominante. Hay diversos tipos de la enfermedad de Von Willebrand, esto varía dependiendo de la naturaleza del defecto. Para determinar el tipo se deben realizar análisis de sangre.

La manifestación clínica es variable, una de las manifestaciones lo sería un sangrado de mucosas y piel. Su herencia autosómica, dominante o recesiva, según las variantes, además se pueden presentar manifestaciones como un frecuente sangrado nasal, hasta la presencia de sangre en heces u orina, también pueden observarse aparición de moretones o hemorragias repentinas. Los niveles del FvW dependen de tanto de factores de genética como a otros factores que afectan el diagnóstico y la expresión clínica. Para obtener el diagnóstico se realizan distintas pruebas, algunas inespecíficas. (Adriana Inés Woods 2016)

En cuanto al tratamiento hay una variedad de estos que ayudan a controlar el defecto ya sea por déficit o un mal funcionamiento del factor Van Willebrand.

---

<sup>1</sup> Problemas de coagulación (Medlineplus 2018)

## 1. Enfermedad de Von Willebrand

### 1.1 Deficiencias del complejo factor VIII-factor de von Willebrand<sup>2</sup>

La enfermedad de von Willebrand está dada por una alteración que causa se deben a defectos cualitativos o cuantitativos que afectan al complejo factor VIII-factor de von Willebrand. El factor VIII es un cofactor fundamental para el factor IX, este activa el factor X en la vía de coagulación intrínseca. El factor VIII circulante posee una unión no covalente al factor Von Willebrand. Estas proteínas son sintetizadas en distintas células y son codificadas por genes separados. La principal fuente del factor de von Willebrand (FvW) son las células endoteliales, a diferencia del factor VIII cuya producción mayor es en el hígado.

Los factores VIII y FvW se encuentra asociados: en el plasma, gránulos plaquetarios, vesículas citoplasmáticas dentro de las células endoteliales, llamadas cuerpos de Weibel-Palade, y subendotelio, donde se une al colágeno (Aster, Kummar y Abbas 2013).

#### Ilustración 1 estructura y función del complejo factor VIII -factor de von Willebrand

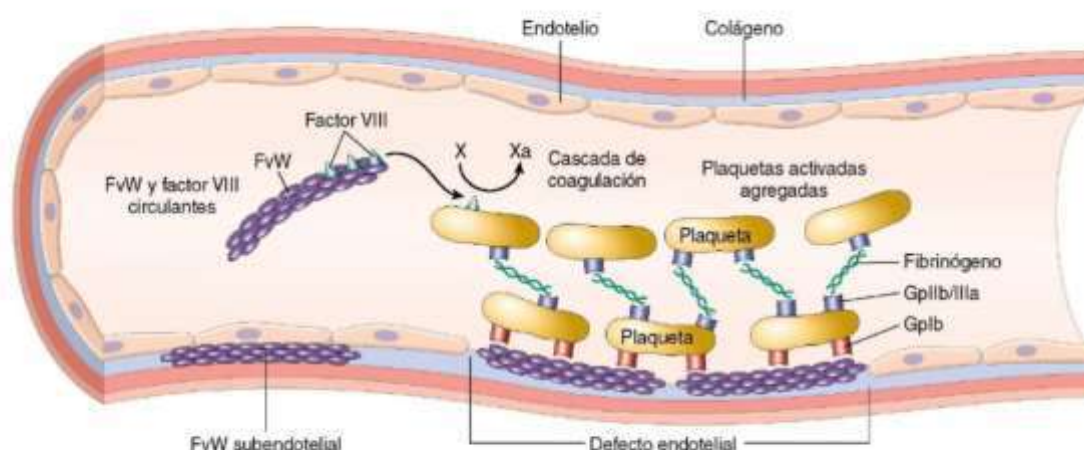


Figura 11-29 Estructura y función del complejo factor VIII-factor de von Willebrand (FvW). El factor VIII y el FvW circulan como un complejo. El FvW también se detecta en la matriz subendotelial de los vasos sanguíneos normales. El factor VIII participa en la cascada de la coagulación al activar el factor X a través del factor IX (no se muestra). El FvW provoca la adhesión de las plaquetas en el colágeno subendotelial, principalmente a través del receptor plaquetario glucoproteína Ib (GpIb).

**Nota:** Mediante un gráfico se describe la fisiología y estructura del complejo factor VII-factor de von Willebrand

**Fuente:** Aster, Jon, Vinay Kummar, y Abull Abbas. *Robbins Patología Humana*. Novena. Barcelona: Elsevier España, S.L., 2013. (454 pag.)

<sup>2</sup> Trastornos de coagulación (Aster, Kummar y Abbas 2013)

Cuando hay una lesión o traumatismo causa un desprendimiento de las células endoteliales, quedando expuesto el FvW subendotelial mediante componentes como las glucoproteínas Ib y IIb/IIIa se une a las plaquetas. El factor de von Willebrand posee como función más relevante, ayuda a la adhesión de plaquetas en un vaso sanguíneo afectado, debido a permite la formación de un tapón hemostático. Sin embargo posee otras funciones como estabilizar el factor VII. Una hemorragia puede ser causada por una adhesión deficiente de plaquetas, la deficiencia de factor con Willebrand probablemente ocasionaría un déficit secundario de factor VIII. El diagnóstico de las diversas formas de esta enfermedad se realiza mediante la observación o análisis de cantidad, tamaño y función del FvW.

## 1.2 Enfermedad de von Willebrand

“La Enfermedad de Von Willebrand es, en realidad, un conjunto de trastornos hemorrágicos sistémicos que son causados por una anomalía, que puede deberse a la cantidad o a la estructura del factor de von Willebrand.”<sup>3</sup> Esto lleva a una alteración de la función plaquetaria que afecta su adhesión, a su vez la formación de un coagulo, retrasando la coagulación y el control de detener una hemorragia. Esta patología se transmite como un trastorno autosómico dominante. (Aster, Kummar y Abbas 2013). Generalmente se suele manifestarse como: una hemorragia espontánea desde las mucosas; una hemorragia excesiva en una herida; o menorragia. Se requieren pruebas sofisticadas para su diagnóstico.

### Ilustración 2 Clasificación por niveles de pruebas diagnosticas

Pruebas de laboratorio para diagnóstico de VWD	
<b>Primer nivel</b>	
- Factor VIII (FVIII:C)	
- VWF:RCo (Cofactor de ristocetina) o pruebas que exploran interacción VWF-GPIb	
- VWF:Ag (Antígeno de VW)	
- Aglutinación inducida por ristocetina (RIPA)	
<b>Segundo nivel</b>	
- Prueba de respuesta a la desmopresina	
- Estudio de multímeros en geles de alta y baja resolución	
- VWFpp (propéptido)	
- VWF:FVIII B (unión al factor VIII)	
- VWF:CB (unión al colágeno)	
- Biología molecular	

Nota: Clasificación pruebas de laboratorio de acuerdo a niveles para el diagnóstico Fuente: Meschengieser, Susana. «Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand.» *HEMATOLOGÍA* 19 (2015): 25 - 31.<sup>4</sup>

<sup>3</sup> ¿Qué es la enfermedad de von Willebrand? (Escobar 2015)

<sup>4</sup> Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand (Meschengieser 2015)

La incidencia de la enfermedad de von Willebrand es prevalente especialmente en individuos de ascendencia europea. Se ha calculado que el 1% de la población de la Naciones Unidas padece esta patología, razón por la cual se considera como el trastorno hemorrágico hereditario más común. Los pacientes con este padecimiento pueden presentar defectos en la función plaquetaria y de la coagulación. Sin embargo, el defecto plaquetario es el que produce sintomatología.

## **2. Clasificación de enfermedad de Van Willebrand**

### **Tipo I**

“La variante clásica y más frecuente de la enfermedad de von Willebrand tipo I es un trastorno autosómico dominante en el cual la cantidad de FvW circulante está reducido.” (Aster, Kummar y Abbas 2013) Además de un descenso en los niveles de factor VIII.

### **Tipo II**

Son variantes con menor frecuencia, estas producen defectos cualitativos y cuantitativos del Factor Von Willebrand. El tipo II se divide en algunos subtipos que se caracterizan por la pérdida selectiva de multímeros de FvW de alto peso molecular, son la forma más activa y existe una deficiencia de FvW.

### **Tipo IIA**

En este subtipo no hay síntesis de multímeros de alto peso molecular, lo que provoca una deficiencia verdadera.<sup>5</sup>

### **Tipo IIB**

En este subtipo hay síntesis de multímeros de alto peso molecular anómalos e hiperfuncionales, los cuales son eliminados rápidamente de la circulación que son eliminados con rapidez de la circulación.

Más adelante podemos observar un cuadro (**Ilustración 3**) en donde se observan características y pruebas que nos ayudan a identificar cada tipo.

---

<sup>5</sup> Tipos de Von Willebrand Disease (Thomas 2016)

### 3. Signos y Síntomas

Generalmente los signos y síntomas son leves estos dependen del tipo y gravedad del sangrado.<sup>6</sup>

#### Tipo 1 y 2

La sintomatología puede manifestar signos y/o síntomas de sangrado de manera leve a moderada en donde se incluyen:

- ❖ Moretones frecuentes por lesiones menores, moretones grandes; Sangrado profuso posterior a corte, lesión o cirugía; Frecuentes Hemorragias nasales; Sangrado extenso en encías posterior a cepillado de dientes o procedimiento dental; Menorragia; Presencia de sangre en heces u orina

#### Tipo 3

- ❖ El paciente puede manifestar: Episodios inexplicables de sangrado abundante; Sangrado en articulaciones y músculos acompañado de dolor y procesos inflamatorios

### 4. Diagnostico

Debido a que en ocasiones los signos y síntomas no son leves no nos permite realizar un diagnóstico. Por lo que el Doctor procede a realizar una historia clínica detallado sobre antecedes de un sangrado anormal o hematoma agregado algunos análisis de sangre para confirmar el diagnóstico como:

- **Antígeno del factor de Von Willebrand.** Análisis que midiendo una proteína en particular, determina el nivel de FvW presente en la sangre
- **Actividad del cofactor de ristocetina.** Mediante este análisis se determina el funcionamiento del FvW en la coagulación.
- **Actividad del factor VIII de coagulación.** Muestra anomalías cualitativas y cuantitativas del factor VIII.
- **Multímeros del factor de Von Willebrand.** Este análisis evalúa la estructura específica del factor de von Willebrand en la sangre, sus complejos proteicos (multímeros) y cómo se desintegran sus moléculas.<sup>7</sup>

---

<sup>6</sup> Enfermedad de von Willebrand (St. Jude 2015)

<sup>7</sup> Enfermedad de von Willebrand (MayoClinic 2016)



### Ilustración 3 Pruebas de laboratorio químico hematológico y herencia de los tipos de la enfermedad de von Willebrand<sup>8</sup>

**Tabla 1** Pruebas de laboratorio químico hematológico y herencia de los tipos de la enfermedad de von Willebrand

Prueba o característica	Diagnóstico					
	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N	Tipo 3
FVIII	Disminuido	Disminuido	Disminuido o normal	Disminuido o normal	Ligeramente disminuido	Marcadamente disminuido
FVIII:C (U/dl)	Disminuido o normal	Disminuido o normal	Disminuido o normal	Disminuido o normal	0.1-0.4	0.05-0.1
VWF:Ag	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido o normal	Marcadamente disminuido
VWF:RCo	Disminuido	Ligeramente disminuido	Ligeramente disminuido	Ligeramente disminuido	Disminuido o normal	Ligeramente disminuido
VWF:RCo/VWF:Ag	> 0.6	< 0.6	< 0.6	< 0.6	> 0.6	NU
RIPA, (mg/ml)	Disminuida o normal 1	Disminuida 1	Incrementada 0.6	Disminuido o normal 1	Normal 1	Ausente
Multímeros	Normales	APM ausentes, y los de PMI disminuidos	APM ausentes o disminuidos	Presentes	Presentes	Ausentes
Características	Deficiencia parcial cuantitativa del VWF	Deficiencia cualitativa	Cualitativa con aumento de afinidad a las plaquetas por el complejo GpIb/IX	Cualitativa con disminución de la función plaquetaria	Cualitativa con disminución de la unión al FVIII	Variante cuantitativa con disminución del FVIII
Frecuencia (%)	70-78	10-15	< 5%	Raro	Raro	1-5/10 <sup>6</sup>
Herencia autosómica	Dominante o codominante	Codominante, rara vez recesiva	Codominante	Codominante	Recesiva	Recesiva

APM: multímeros de alto peso molecular; FVIII: factor VIII de la coagulación; FVIII:C: factor VIII coagulante; NU: no es útil; PMI: multímeros de peso molecular intermedio; RIPA: agregación plaquetaria inducida por ristocetina; VWF: factor de von Willebrand; VWF:Ag: VWF antigénico; VWF:RCo: VWF como cofactor de la ristocetina.

**Nota:** En este cuadro se describen las diferentes formas de la enfermedad de Von Willebrand. **Fuente:** Hernández-Zamora, Edgar, Cesar Zavala-Hernández, y Sandra Quintana-González. «Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico.» *Cirugía y Cirujanos*, vol. 83, núm. 3, 83, n° 3 (2015): 255-264.

## 5. Tratamiento

### Acetato de desmopresina (DDAVP)

Ayuda a la estimulación de la liberación del FvW en el torrente sanguíneo, Es recomendable en pacientes de Tipo I y algunos de tipo II. La desmopresina es un análogo de la vasopresina que estimula la liberación de FvW al plasma y puede aumentar las concentraciones de factor VIII.<sup>9</sup>

El DDAVP se administra por inyección o como aerosol nasal

<sup>8</sup> Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico (Hernández-Zamora, Zavala-Hernández y Quintana-González 2015)

<sup>9</sup> Enfermedad de von Willebrand, (Kuter 2017)

### **Terapia de sustitución del factor de von Willebrand**

Se regulan los niveles sanguíneos del factor von Willebrand. Se administran por vía intravenosa, este tratamiento se utiliza en pacientes que no han respondido a DDAVP.

Se recomienda en pacientes de Tipo II y III.

### **Medicamentos antifibrinolíticos**

Este se puede usar solo o acompañado de DDAVP o terapia de sustitución de factor de von Willebrand y sirve para que los coágulos formados en la sangre permanezcan unidos.

### **Goma de fibrina**

Creando un coágulo permite detener un sangrado, este se aplica directamente en la lesión y con ayuda de los factores de coagulación ayudan a formar un sello en la herida. Este se puede utilizar en conjunto con los medicamentos antes mencionados.

## **6. Supervivencia y pronóstico**

Los pacientes que padecen la enfermedad de Von Willebrand con el control adecuado pueden tener una vida activa y normal hasta en los casos más graves. Debido a que es una enfermedad hereditaria se recomienda un asesoramiento genético y los análisis prenatales.

## Conclusión

La enfermedad de Von Willebrand es una enfermedad autosómica dominante ocasionada por una alteración del Factor Von Willebrand, esta alteración puede ser cualitativa es decir que no haya un funcionamiento adecuado de este factor o cuantitativo si se debe a un déficit de este. Además es considerado uno de los trastornos hemorrágicos hereditarios más común.

Algunos signos que pueden presentar los pacientes en esta patología son los comunes hematomas de aparición repentina y repetitiva que pueden ser causados por golpes o lesiones mínimas, en mujeres se puede presentar la menorragia es decir una menstruación abundante, otros signos puede observarse en la sangre, en orina o heces, considerando este, como un sangrado prolongado más de lo normal. Debido a que estos signos no son determinantes para dar un diagnóstico es de vital importancia realizar análisis de sangre que incluyen: Antígeno del factor de Von Willebrand; Actividad del cofactor de ristocetina; Actividad del factor VIII de coagulación. Muestra anormalidades cualitativas y cuantitativas del factor VIII; Multímeros del factor de Von Willebrand.

La clasificación de la enfermedad depende de la naturaleza del defecto, siendo la de tipo I la más común ocasionada por un déficit de los niveles del factor Von Willebrand , los tipos II y III son menos frecuente y son ocasionados por un funcionamiento inadecuado del factor.

El tratamiento se puede basar en la administración de acetato de desmopresina utilizado principalmente en pacientes de tipo I; La terapia de sustitución de Von Willebrand permite una regulación de los niveles del factor se administra especialmente en individuos con tipo II y III; los medicamentos antifibrinolíticos se utilizan para mantener la unión de los coágulos formados puede ser administrado en acompañamiento con los tratamientos mencionados; La goma de fibrina es aplicado de manera directa en la herida y facilita la detención del sangrado también puede ser utilizado con los otros tratamientos de la enfermedad.

## Bibliografía

- Aster, Jon, Vinay Kummar, y Abull Abbas. *Robbins Patología Humana*. Novena. Barcelona: Elsevier España, S.L., 2013.
- Escobar, Javier. «¿Qué es la enfermedad de von Willebrand?» *Sociedad Chilena de la hemofilia*, 2015.
- Hernández-Zamora, Edgar, Cesar Zavala-Hernández, y Sandra Quintana-González. «Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico.» *Cirugía y Cirujanos*, vol. 83, núm. 3, 83, nº 3 (2015): 255-264.
- Kuter, David J. «  
Enfermedad de Von Willebrand.» *Manual Msd*, 2017.
- MayoClinic. «Enfermedad de von Willebrand.» *MayoClinic* (<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/von-willebrand-disease/diagnosis-treatment/drc-20354984>), 2016.
- Medlineplus. «Problemas de coagulación.» *Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.*, 2018.
- Meschengieser, Susana. «Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand.» *HEMATOLOGÍA* 19 (2015): 25 - 31.
- St. Jude, Children's Research Hospital. «Enfermedad de von Willebrand.» *St. Jude Children's Research Hospital*, 2015.
- Thomas, Liji. «Tipos de Von Willebrand Disease.» *New Medical Life Sciences*, 2016.