



## *Enfermedad de Von Willebrand, tipos, estrategias, diagnóstico y opciones terapéuticas*

*Von Willebrand disease, types, strategies, diagnosis and therapeutic options*

*Doença de Von Willebrand, tipos, estratégias, diagnóstico e opções terapêuticas*

Katiuska Stefanya Borbor-Nolivos <sup>I</sup>

[katiuskastefanyaborbornolivos@gmail.com](mailto:katiuskastefanyaborbornolivos@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-7351-6196>

Yelena Katiusca Ponce-Pincay <sup>II</sup>

[katty05.y@gmail.com](mailto:katty05.y@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-1249-0943>

Sirley Alcocer-Díaz <sup>III</sup>

[sirley.alcocer@unesum.edu.ec](mailto:sirley.alcocer@unesum.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0003-2878-2035>

**Correspondencia:** [katiuskastefanyaborbornolivos@gmail.com](mailto:katiuskastefanyaborbornolivos@gmail.com)

Ciencias de la salud

Artículo de revisión

\***Recibido:** 28 de mayo de 2021 \***Aceptado:** 26 de junio de 2021 \* **Publicado:** 05 de julio de 2021

- I. Estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- II. Estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- III. Magister Scientiarum en Biología Mención Inmunología Básica, Licenciada en Bioanálisis, Docente en la Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

## Resumen

La enfermedad de von Willebrand es la diátesis hemorrágica congénita más frecuente que afecta hasta al 1% de la población mundial. Afecta tanto a hombres como a mujeres. Los síntomas más comunes son: sangrados mucocutáneos, equimosis, sangrados prolongados, hemorragias, epistaxis, gingivorragias. Esta enfermedad se divide en tres clases o tipos el 1, 2 y 3, siendo el tipo 1 y 3 los más fuertes y delicados. Estudios realizados establecen que la EvW generalmente se asocia con enfermedades subyacentes tales como trastornos linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes. El objetivo de la investigación fue analizar los tipos de enfermedades de von Willebrand, estrategias diagnósticas y opciones terapéuticas utilizadas en los pacientes. Se realizó una investigación descriptiva con diseño documental, a través de una revisión sistemática en las bases electrónicas Pubmed, Scielo, Elseiver y Google Académico. Se debe considerar que los signos y síntomas de la enfermedad se manifiestan de diferentes formas según el paciente, pudiendo presentarse estos síntomas en forma leves o graves, por lo que es importante realizar una investigación y conocer la historia clínica como los antecedentes familiares del paciente. Estudios mencionan que el tratamiento apropiado depende de la variación genética, las manifestaciones clínicas y gravedad de cada paciente. Por eso, es importante conocer su diagnóstico para saber el tipo de enfermedad que padece y aplicar el tratamiento adecuado.

**Palabras claves:** Enfermedad de von Willebrand; opciones terapéuticas; gingivorragias; neoplasias; hemorragia.

## Abstract

Von Willebrand disease is the most common congenital hemorrhagic diathesis that affects up to 1% of the world's population. It affects both men and women. The most common symptoms are mucocutaneous bleeding, ecchymosis, prolonged bleeding, hemorrhage, epistaxis, gingivorragia. Studies conducted that vWD are generally associated with underlying diseases such as lymphoproliferative disorders, cardiovascular diseases, myeloproliferative disorders, other neoplasms, and autoimmune diseases. The objective of the research was to analyze the types of von Willebrand disease, strategies, diagnoses and therapeutic options used in patients. A descriptive research with documentary design was carried out, through a systematic review in the electronic databases Pubmed, Scielo, Elseiver and Google Scholar. It should be considered that the signs and symptoms of the disease manifest in different ways according to each patient, and

these symptoms may present in mild or severe forms, so it is important to carry out an investigation and know the patient's medical history. Studies mention that the appropriate treatment depends on the genetic variation, the clinical manifestations and severity of each patient. It is important to know your diagnosis to know the type of disease you suffer from and apply the appropriate treatment.

**Keywords:** Von Willebrand disease; therapeutic options; gingivorrhagia; neoplasms; hemorrhage.

## Resumo

A doença de Von Willebrand é a diátese hemorrágica congênita mais comum, afetando até 1% da população mundial. Afeta homens e mulheres. Os sintomas mais comuns são: sangramento mucocutâneo, equimoses, sangramento prolongado, hemorragia, epistaxe, gengivorragia. Esta doença é dividida em três classes ou tipos 1, 2 e 3, sendo os tipos 1 e 3 os mais fortes e delicados. Estudos estabeleceram que a VWD está geralmente associada a doenças subjacentes, como distúrbios linfoproliferativos e doenças autoimunes. O objetivo da pesquisa foi analisar os tipos de doenças de von Willebrand, estratégias diagnósticas e opções terapêuticas utilizadas nos pacientes. Realizou-se pesquisa descritiva com desenho documental, por meio de revisão sistemática nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Scielo, Elseiver e Google Scholar. Deve-se considerar que os sinais e sintomas da doença se manifestam de maneiras diferentes dependendo do paciente, podendo esses sintomas se manifestar de forma leve ou grave, por isso é importante realizar uma investigação e conhecer a história clínica, bem como a história familiar do paciente. Estudos apontam que o tratamento adequado depende da variação genética, das manifestações clínicas e da gravidade de cada paciente. Portanto, é importante conhecer o seu diagnóstico para saber o tipo de doença que sofre e aplicar o tratamento adequado.

**Palavras-chave:** doença de von Willebrand; opções terapêuticas; gengivorragia; neoplasias; hemorragia.

## Introducción

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario, principalmente de la hemostasia primaria, que se caracteriza por un defecto, tanto cuantitativo como cualitativo del factor de von Willebrand codificado en el cromosoma 12, por lo tanto, la transmisión de la

enfermedad es autosómica. Erik von Willebrand fue quien describió esta patología en un paciente de cinco años en 1926. Del descubridor radica el nombre que se le da a la enfermedad. La enfermedad se encuentra en forma global, así en un informe realizado en el norte de Italia en el año 2016 establece una prevalencia de 0,9 % que equivale a 82 casos por cada 100 habitantes. De este porcentaje de 70 a 80 % pertenecen al tipo 1 y 5 al 15% al tipo 2 y menos del 5% son del tipo 3. En Chile y Venezuela representa el 2.71 % y 1.75 por millón respectivamente. En Colombia en el año 2018 se reportaron 4271 casos de personas con coagulopatías de las cuales 35.2% presentaban la EvW (1).

En el Ecuador, en el periodo comprendido entre 2015 al 2018, en la ciudad de Quito, en el “Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín”, en el área de estomatología, se llevó a efecto un estudio que arroja los siguientes aspectos: con una base de 144 casos con enfermedad de von Willebrand, 77.1% de pacientes fueron mujeres y el 22.9 % hombres, con un rango de edad de 23 a 33 años con 24.0% de la población total (2).

Por otro lado, la enfermedad se clasifica en 3 tipos: tipo 1 (forma leve, moderada) y tipo 3 forma severa. Una gran cantidad de pacientes con EvW, heredan la enfermedad según la genética mendeliana clásica, permitiendo un patrón autosómico dominante en el Factor de von Willebrand tipo 1 y 2 a diferencia el tipo 3 que es un patrón autosómico recesivo, la falta de una terapia efectiva para la hemorragia sigue siendo la mayor necesidad de atención médica no satisfecha, la deficiencia del FvW, produce hemorragias de la mucosa en el tracto orofaríngeo gastrointestinal y genitourinario y entre las mujeres, es el síntoma más común que ocurre en un 80%, asociando a la hemorragia con una morbilidad significativa, los patrones de sangrado son diferentes según la edad y el género (3).

Es importante mencionar que esta enfermedad afecta al 1% de la población en el mundo (4). Ecuador no está exento de este mal. El avance de la ciencia, los nuevos ensayos y prácticas clínicas hacen más efectivo su oportuno diagnóstico y tratamiento; claro está que se debe tomar en cuenta el antecedente familiar, que incide grandemente en su aparición. Los estudios continúan y cada vez la ciencia avanza en mejorar los diagnósticos y tratamientos, cada paciente es distinto y, por lo tanto, los procedimientos para tratar la enfermedad dependen de las circunstancias que presenta cada paciente.

En el desarrollo de la investigación se revisaron y analizaron varios casos clínicos en diversos países del mundo y por consiguiente, de varias instituciones médicas; el análisis de casos permitió

comparar de una manera eficaz, en qué proporción afecta esta enfermedad a hombres, mujeres, niños o adultos; además permitirá describir los síntomas que presenta la enfermedad en sus diferentes etapas como también identificar el tipo y subtipos de EvW, para poder establecer el diagnóstico y tratamiento. Por todo lo antes expuesto el objetivo de la investigación fue analizar los tipos de enfermedad de von Willebrand, estrategias, diagnóstico y opciones terapéuticas utilizadas en los pacientes.

Los trastornos de la coagulación son anomalías hemostáticas hereditarias y cierto grupo de ellos pueden mostrar varias dificultades diagnósticas y de tratamiento. La enfermedad de von Willebrand es una alteración genética caracterizada por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable, la cual afecta específicamente a la hemostasia primaria en la interacción plaquetaria, factor de von Willebrand y endotelio. Esta involucra alteraciones en la estructura, función y concentración del factor de von Willebrand (5).

Esta patología se caracteriza por hemorragias debido a una alteración cuantitativa y cualitativa del factor von Willebrand (FvW). Las manifestaciones clínicas que presentan son sangrados cutáneos y mucosos. Este trastorno hemorrágico hereditario es el que se presenta con mayor frecuencia en los seres humanos (1%). Afecta tanto a hombres como a mujeres. El trastorno casi no afecta la calidad de vida de la mayoría de las personas con esta patología excepto cuando ocurre una lesión grave y se requiere cirugía (6).

La EvW tipo 2 representa el 20- 25% de todos los casos. Se caracteriza por una deficiencia en la estructura del FvW, causando una actividad menor a la normal, pero con un recuento normal de FvW. La EvW tipo 2 se caracteriza por sus subtipos, el más común es el 2A, en el que el defecto en el FvW ocasiona que las plaquetas no se unan adecuadamente (7).

Una investigación publicada en el año 2016, menciona que el tratamiento adecuado para los pacientes está dado por desmopresina, estrógenos y transfusiones plaquetarias y estos dependen de su variante genética tanto como el cuadro clínico y la gravedad (8).

En una investigación realizada en 2019 se informó que en las personas blancas existe una frecuencia de 30 casos por millón de habitantes llegando al 1 % de la población. Se calculan 620.000 casos sintomáticos en todo el mundo, de los cuales la mayoría (80%) viven en países en vía de desarrollo. En Estados Unidos alrededor de 125 de personas por millón presentan EVW sintomática. En el norte de Italia existe una prevalencia del 0,9 %, aproximadamente 8,2 % casos

por cada 1000 habitantes. En Colombia, para el 2018 se confirmaron 4271 personas con diagnóstico de coagulopatía, de las cuales el 35,2 % tenía EVW. Es importante tener en cuenta que no se han encontrado preferencias por raza o zona geográfica en el comportamiento de esta enfermedad (1).

En los niños y adolescentes los síntomas de esta enfermedad se presentan con mayor intensidad. La expresión clínica de la enfermedad de von Willebrand usualmente es leve en el tipo 1 y la severidad aumenta en los tipos 2 y 3. La epistaxis es el principal síntoma en estos pacientes con frecuencia de 60%, las metrorragias constituyen el principal síntoma en las mujeres adolescentes, cuya frecuencia puede alcanzar cifras incluso de 75% (9).

Los pacientes que tienen la enfermedad de von Willebrand presentan síntomas hemorrágicos que son característicos de defectos de hemostasia primaria. Hay que sospechar de la enfermedad en cualquier persona que presente epistaxis, metrorragias, gingivorragias, especialmente si los antecedentes familiares sugieren un patrón de herencia autosómica. Las personas con enfermedad de von Willebrand tipo 3 tienen hemorragias parecida a las que se manifiestan cuando hay hemofilia: hemartrosis, hemorragias musculares (10).

Un estudio realizado establece que la EvW generalmente se asocia con enfermedades subyacentes tales como trastornos linfoproliferativos (48%), enfermedades cardiovasculares (21%), trastornos mieloproliferativos (15%), otras neoplasias (5%) y enfermedades autoinmunes (2%). En casos raros, AVWS también se asocia con hipotiroidismo, uremia y ciertos medicamentos, como el ácido valproico y la ciprofloxacina (11).

Las pruebas de laboratorio se basan en la medición del antígeno FvW y la actividad utilizando principalmente el ensayo de actividad del cofactor de ristocetina del factor von Willebrand. La gravedad de los síntomas suele ser proporcional al grado de deficiencia primaria de FvW y la deficiencia secundaria de FVIII. Los síntomas de EvW varían entre los pacientes dependiendo del tipo y subtipo diferente de enfermedad, incide también de la edad y el sexo. En niños con EvW los síntomas más comunes son hematomas y epistaxis, mientras que, en adultos, los síntomas más frecuentes son hematomas y sangrado por heridas menores. En mujeres con EvW, el síntoma principal es a menudo un sangrado menstrual abundante. La frecuencia de menorragia en mujeres con EvW tipo 3 es del 69% (12).

El cuadro clínico de la EvW se caracteriza por hematomas de fácil aparición, sangrado mucocutáneo prolongado y en las mujeres se pueden observar metrorragias profundas, amenazas de

aborto y sangrado intra y postparto. No obstante, se deben tener en cuenta otros factores que incrementan el riesgo de sangrado intraparto, como el índice de masa corporal (IMC) incrementado, laceración y desgarro genital, clonaje tardío de cordón umbilical y alumbramiento espontáneo. La presentación y gravedad varía de acuerdo con el tipo de EvW (13).

Estudios realizados sobre la Enfermedad de von Willebrand y otras deficiencias hereditarias del factor hemostático en mujeres con antecedentes de hemorragia posparto establecieron que la hemorragia posparto (HPP) es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna a nivel mundial, pero es mucho más importante en los países no desarrollados. El diagnóstico de EvW y otras anomalías hemostáticas se alcanzó siguiendo los criterios internacionales aceptados: antecedentes familiares de hemorragias anormales, episodios de sangrado y pruebas hemostáticas anormales. Se utilizaron cuatro herramientas de evaluación de sangrado estandarizadas y ampliamente aceptadas en todas las mujeres, incluidas en este estudio, tanto en casos como en controles (14).

En un estudio realizado en cuatro pacientes varones con una edad media de 58 años, diagnosticados de coagulopatía congénita y enfermedad hepática crónica por infección por VHC, recibieron un TH. Los datos clínicos (edad, sexo, enfermedad hepática, recidiva tumoral, recurrencia del VHC y supervivencia) y analíticos (estudios de coagulación pre y postrasplante) de los pacientes, así como las características de los donantes (edad y sexo). El TH por cirrosis hepática secundaria a infección por VHC ha resultado ser la terapia curativa de la coagulopatía congénita en los pacientes con hemofilia. En conclusión, el TH cura la coagulopatía congénita en pacientes con enfermedad hepática terminal afectados de hemofilia A. La experiencia con el TH en pacientes con EvW tipo 3 es muy limitada. El resultado tras TH ha sido modestamente favorable desde el punto de vista biológico de la coagulopatía congénita, pero aporta un considerable beneficio clínico reflejado en un descenso de los episodios hemorrágicos (15).

En un estudio realizado sobre el Diseño del programa de un curso de postgrado para la superación profesional en la enfermedad de von Willebrand describe que, a nivel mundial la enfermedad de von Willebrand es una de las hemopatías congénitas más común. De ahí, la importancia de superar a los profesionales de la salud en esta temática. Por lo que realizaron un estudio entre enero y marzo de 2017, en la Facultad Tecnológica de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey

(Cuba), con el objetivo de obtener información sobre el nivel de conocimientos acerca de la enfermedad de EvW e indagar sobre la importancia de la misma (16).

## Metodología

Se realizó una investigación descriptiva con diseño documental, a través de una revisión sistemática, con la finalidad de Analizar los tipos de enfermedad de von Willebrand, estrategias, diagnósticos, opciones terapéuticas utilizadas en los pacientes.

Se seleccionaron artículos en los que se aplicaron diseños documentales y experimentales, con el propósito de Analizar los tipos de enfermedad de von Willebrand, estrategias, diagnósticos, opciones terapéuticas utilizadas en los pacientes.

Esta revisión selecciono como fuentes de información las bases de datos electrónicas, Pubmed, Scielo, Elseiver y Google Académico.

Se obtuvieron los artículos con la estrategia de búsqueda y se seleccionaron aquellos que cumplían con los criterios de inclusión establecidos para la revisión.

## Resultados

**Tabla 1:** Signos y síntomas de la enfermedad

Año	Lugar	Título	Hallazgos
2018	Argentina	Revisión de diagnóstico y manejo de enfermedad de von Willebrand	Se estudió casos clínicos, a pacientes con la enfermedad de von Willebrand , los cuales presentaron hematomas, sangrado prolongado post exodoncia, plaquetopenia y epistaxis con antecedentes familiares de enfermedad de von Willebrand (35).
2019	Nicaragua	Determinación del Factor von Willebrand para la confirmación de la enfermedad de von Willebrand en Nicaragua	Estudios realizados en 39 pacientes presentaron un cuadro sintomatológico con manifestación de epistaxis, gingivorragias, hematomas y menorragia en el caso de pacientes femeninas que conlleva a una pérdida importante de hierro (36).
2016	Colombia	Enfermedad de von Willebrand tipo III en una paciente obstétrica	Estudios reportan que una mujer de 18 años y embarazada diagnosticada, desde los 3 años de edad con la enfermedad de von Willebrand tipo 3 presento sangrado abundante, anemia, taquicardia y episodios de lipotimia (37).
2018	Sevilla	sangrado mucocutaneo, hemorragias, extracción dental, epistaxis, equimosis,	En los casos más graves de la enfermedad se presentan hemorragias en los músculos y articulaciones, en ocasiones no provocadas por alguna lesión, las mujeres tienden a tener más síntomas que los hombres debido al parto y ciclo



		sangrados prolongados en pequeños cortes	menstrual como lo es hemorragias impredecibles y abundantes en la menopausia (7).
2017	Rotterdam, Países Bajos	Epistaxis (50%) sangrado de la cavidad oral( 60%) hematomas y sangrado de heridas menores( 80%) en las mujeres	El riesgo de hemorragia posparto severa aumenta especialmente en mujeres con bajos niveles de factor en el tercer trimestre, otra de las complicaciones es el sangrado gastrointestinal que ocurre principalmente en pacientes ancianos con EvW tipo 2 y tipo 3 causado por la angiodisplasia, aunque es difícil de diagnosticar, las hemorragias articulares y musculares son pocos frecuentes pero complicadas (38).

**Tabla 2:** Tipos de enfermedad de von Willebrand.

Año	Lugar	Título	Hallazgos
2017	Marruecos	Revisión de los tipos de enfermedad de von Willebrand	Investigadores indican que hay tres tipos principales de EvW. El tipo 1 se debe a una reducción cuantitativa en la proteína del FvW; el tipo 2, a un FvW disfuncional, y el tipo 3, a FvW ausente o muy reducido. De los pacientes con EvW, el 70-80 % son tipo 1, el 5-15 % son tipo 2 y menos del 5% son tipo 3 (39).
2019	Colombia	Avances en el tratamiento y diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand	Estudios indican que el Tipo 1 es la forma más frecuente de la enfermedad y se caracteriza por una disminución en la cantidad del FvW en la sangre. El Tipo 2 forma una deficiencia en la formación de FvW funcional. Y el Tipo 3 es la forma menos prevalente en este tipo hay una deficiencia de FVIII lo que genera formas severas en la enfermedad, como sangrados articulares o musculares profundo (40).
2018	Argentina	Novedades en el diagnóstico Enfermedad de von Willebrand.	Estudios indica que el tipo 1 suele ser el tipo más frecuente y corresponde al 75% de los casos, se debe considerar la posibilidad de no ser diagnosticada, ya que clínicamente su sintomatología es leve. El tipo 2 representa cerca del 17 % de los casos aquí hay una producción aberrante del factor de Von Willebrand. Y el tipo 3 es menos común en el 1% de las personas, se caracteriza por ser autosómica recesiva con niveles cuantiosamente bajos de FvW por lo que pueden presentarse manifestaciones clínicas graves, asociadas a delaciones genéticas y mutaciones de dislocación (27).
2021	México	Enfermedad de von Willebrand como factor de riesgo para hemorragia postparto. Reporte de caso	Actualmente se describen diferentes tipos y sub- tipos de EvW, que deben su origen a deficiencia cuantitativa (tipo 1 y tipo 3) del FvW o cualitativa (tipo 2 y sus respectivos subtipos, con herencia autosómica dominante en el tipo (1, 2A, 2B, 2M,) y recesiva en el tipo (2N y 3) de alta penetrancia, pero de expresión muy variable (41).
2021	Lima	Hemofilia y von Willebrand un reto de enfermería	Existen 3 tipos grandes de von Willebrand tipo 1 es una deficiencia cuantitativa parcial (el paciente tiene disminuida la cantidad de factor de von Willebrand) el tipo 2 tiene una deficiencia cualitativa el factor puede estar en cantidad normal pero no actúa eficientemente. El tipo 3 tiene una ausencia cuantitativa total (42).

**Tabla 3:** Pruebas para el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand.

AÑO	LUGAR	TÍTULO	PRUEBAS PARA EL DIAGNOSTICO
2019	Guayaquil Ecuador	Manejo Odontológico en pacientes con síndrome de von Willebrand.	Para un diagnóstico definitivo el VWF:Rco debe ser menor al 30%, si el valor es menor del 10% se considera EvW 3, se realizan pruebas adicionales cuando es menor al 0,6% como 2A, 2B,2M una relación FVIII:C/ FVIII: ag <0,7 % sugiere variantes 2N realizando pruebas de enlaces al FVIII que permite la confirmación (43).
2015	Noroeste de Bloodworks, Seattle Wa	Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand	Este estudio permitió evaluar pruebas con cantidad de factor de von Willebrand presente en el plasma y la unión de las plaquetas en presencia del antibiótico ristocetina, más la medición del factor de coagulación VIII(FVIII:C) siendo esenciales los ensayos básicos de FvW para un preciso diagnóstico (44).
2019	Colombia	Enfermedad de von Willebrand tipo III en una paciente Obstétrica	Se estableció un diagnóstico de certeza, con prolongación del tiempo de tromboplastina(PTT), recuento plaquetario y exámenes paraclínicos como actividad del cofactor de ristocetina o actividad fijadora del colágeno que permite evaluar la habilidad del FvW para aglutinar plaquetas uniéndose al receptor GPIb (37).
2017	Wisconsin	Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de von Willebrand	Existe una correlación razonable entre los resultados de FvW:Rco y FvW:GPIbM, se debe al uso de ristocetina, aunque la ristocerina no es el ensayo más preciso, al momento de la redacción la disponibilidad comercial de los ensayos de FvW GPIbM es limitada, en algunos países estos han reemplazado completamente al FvW:Rco (45).
2015	Buenos Aires	Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y hemofilia adquirida en nuestro país	Se utilizan pruebas de primer nivel como; factor VIII, FvW:Ag(antígeno plasmático) FvW:Rco (cofactor de ristocetina) y las de segundo nivel los estudios de multímeros, unión al colágeno (FvW:CB), unión al factor VIII (FvW: FVIIIb), propeptido (FvW pp), estudio genético, respuesta a la desmopresina, biología molecular. En niños el estrés puede modificar el resultado, el uso de PFA-100 permite una evaluación rápida de la actividad plaquetaria von Willebrand (21).
2016	La Coruña	Estudio detallado del análisis multimérico del factor von Willebrand en pacientes con enfermedad de von Willebrand: PCM-EVW-ES	Se deben considerarse tres niveles de estas pruebas en el proceso diagnóstico: <b>1.Pruebas de detección o cribado:</b> Análisis de función plaquetario, PFA-100, Recuento plaquetario, Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de sangría: Ivy. <b>2 Pruebas de confirmación:</b> Antígeno del FvW (FvW:Ag), adhesión plaquetaria dependiente del FvW (FvW:RCo), Actividad del FVIII (FVIII:C) <b>3Pruebas de definición del subtipo:</b> Aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) •Análisis multimérico •Capacidad de unión del FvW al colágeno (FvW:CB) •Capacidad de unión del FvW al FVIII (FvW:FVIIIb) •Estudio de mutaciones del FvW (18).

**Tabla 4:** Tratamiento utilizado para la enfermedad de von Willebrand.

AÑO	LUGAR	TÍTULO	TRATAMIENTO
2019	Medellín, Colombia	El papel de la enfermedad de von Willebrand en la hemorragia uterina anormal.	Se estableció dos líneas de terapias, las terapias complementarias que incluye tratamientos antifibriníticos o agentes hemostáticos tópicos, como lo son procedimientos quirúrgicos menores y terapias que incrementan los niveles de factores en sangre, adicional existe la terapia profiláctica para pacientes con hemartrosis (32).
2016	Irlanda	Nuevos enfoques de tratamiento para la enfermedad de von Willebrand	El Acetato de desmopresina (DDAVP) puede usarse para aumentar transitoriamente los niveles plasmáticos de FvW y FVIII reduciendo la exposición a concentrados de FvW derivados del plasma, además de medir la respuesta máxima (FvW:Ag, FvW:Rco y FVIII:C) entre 30 y 60 min (46).
2015	México	Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico	Las terapias para prevenir o controlar el sangrado son el aumento de la concentración plasmática de VWF por liberación endógena a través de la estimulación de células endoteliales con desmopresina, este tratamiento varía de acuerdo a los tipos de von Willebrand (5).
2018	Buenos Aires-Argentina	Enfermedad de von Willebrand: Novedad en diagnóstico de laboratorio.	En casos graves de sangrados, se debe recurrir a la profilaxis y de acuerdo al tipo de EvW. Se recomienda que en estos casos severos se debe utilizar un concentrado de FvW con poco de FVIII. En la terapia de remplazo se debe seleccionar un medicamento con correctos contenidos de FvW en relación a FVIII, fabricados con métodos adecuados de inactividad viral, ajustando las unidades de FVIII: C y FvW:Rco a infundir, así como la duración a la complejidad del tratamiento (27).
2021	Lima	Hemofilia y von Willebrand un reto de enfermería	Otro tratamiento es Wilate este medicamento es un complejo de FvW/ FVIII en relación fisiológica, controlando los niveles terapéuticos de los factores y restaurar la hemostasia , ayuda que actué más rápido y estar más protegido, tiene una fármaco cinética paralela (42).

**Tabla 5:** Relación de la enfermedad de von Willebrand con otras enfermedades.

AÑO	LUGAR	TÍTULO	HALLAZGO
2020	Argentina	Endotelopatía en la coagulopatía asociada a covid-19	En este estudio se proporcionó evidencia bioquímica de que la endotelopatía es una característica importante en la coagulopatía de COVID-19, Aunque otros estudios han demostrado un elevado factor de von Willebrand (FvW) en pacientes críticos con COVID-19, este es el primero en medir el FvW tanto en pacientes críticos como no críticos, junto con otros marcadores endoteliales previamente no reportados, incluidos los solubles P-selectina y trombomodulina soluble. Mostramos que la endotelopatía es generalizada entre los pacientes hospitalizados con

			<p>COVID-19 y es más extensa en pacientes críticos que en pacientes no críticos.</p> <p>En este estudio se describió por primera vez, que las concentraciones de trombomodulina soluble pueden predecir la mortalidad y otros resultados clínicos en pacientes con COVID-19 (47).</p>
2019	India	<p>La desialilación de plaquetas inducida por el factor Von Willebrand es un mecanismo novedoso de eliminación de plaquetas en el dengue.</p>	<p>La trombocitopenia y la disfunción plaquetaria se observan comúnmente en pacientes con infección por el virus del dengue (DENV) y pueden contribuir a complicaciones como hemorragia y pérdida de plasma. Los niveles plasmáticos de FvW activo aumentan en pacientes con dengue. Se obtuvieron valores más altos en la fase febril y crítica (48).</p>
2019	España	<p>Recomendaciones sobre el COVID-19 para pacientes con hemofilia de la WFH</p>	<p>En la infección por la COVID-19, algunos médicos sugieren una terapia profiláctica y mantener niveles más altos de factor de coagulación como precaución contra el sangrado en los pulmones por el daño potencialmente grave causado por el SARS-CoV-2 y la tos / sonarse la nariz severa, lo que aumenta la presión arterial en el cerebro. podría provocar sangrado. Hay informes de casos que proporcionan evidencia para respaldar esta declaración (49).</p>
2020	Estados Unidos	<p>¿Qué pasa con las personas con trastornos hemorrágicos poco frecuentes?</p>	<p>Todas las personas con trastornos hemorrágicos pocos frecuentes (incluidas aquellas con trombocitopenia y / o trastornos de la función plaquetaria) deben vacunarse. A los pacientes que toman anticoagulantes se les debe realizar una prueba de tiempo de protrombina dentro de las 72 horas previas a la inyección para determinar el índice internacional normalizado (international normalized ratio, INR). Si los resultados son estables y se encuentran dentro del rango terapéutico, las personas que presentan trastornos de coagulación como la EvW se pueden vacunar contra la COVID-19 por vía intramuscular (50).</p>
2020	España	<p>Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos</p>	<p>La actual pandemia provocada por el coronavirus COVID-19 representa un buen ejemplo de infección vírica asociada a una respuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación en los pacientes sintomáticos. Aunque el mecanismo de la coagulopatía no se ha establecido con precisión, es conocido que las infecciones virales inducen una respuesta inflamatoria sistémica que provoca una alteración del balance entre los mecanismo pro- y anticoagulantes y ello favorece la disfunción endotelial, elevación del factor von Willebrand y de factor tisular, promoviendo activación de los mecanismos de coagulación (51).</p>

## Discusión

En términos clínicos, la enfermedad se caracteriza por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable, a partir de los hallazgos encontrados la epistaxis es el principal síntoma de estos pacientes, en las mujeres las menorragias son el principal síntoma cuya frecuencia logra alcanzar cifras incluso de 75%, en los niños y adolescentes los síntomas son más intensos, después de un parto las hemorragias suelen ser raras, pero es casi normal y generalmente se encuentran al final del embarazo (37).

Los signos síntomas de la enfermedad se manifiestan de diferentes formas de acuerdo a cada paciente puede presentarse en formas leves o severas; por lo que es indispensable realizar un estudio y conocer la historia clínica de cada paciente.

La severidad de los síntomas está en relación con el tipo o subtipo de la enfermedad que radica principalmente en el sangrado. El 80% presentan hemorragias y sangrados leves, el 60% en situaciones odontológicas y el 50% en el sangrado nasal. Existen evidencias de sangrados postparto, articulares, por cortes, sangrados gastrointestinal, este difícil de diagnosticar. En consecuencia, los sangrados se deben a una deficiencia del FVIII, no existe coagulación por lo que los pacientes presentan esta patología por toda su vida, les toca convivir con ella, seguir un tratamiento adecuado y de esta forma reducir en su mayor parte los síntomas (38).

En los estudios se evidencia que la enfermedad de von Willebrand tipo 1 y 3 son defectos cuantitativos a diferencia del tipo 2 que es cualitativo, siendo el tipo 1 el más común, este refleja una deficiencia parcial, mientras que el tipo 3 presenta una deficiencia total a diferencia del tipo 2 que refleja una mutación funcional de la molécula (52). EL tipo 1 fue el más frecuente (70-80%), los tipos 2 y 3 son menos frecuentes, pero tienen hemorragias de mayor intensidad y con más frecuencia. El tipo 3 comienza temprano en la vida, mientras que los casos leves de tipo 1 son detectados en la edad adulta a pesar de que se tenga un episodio de sangrado (39).

Una vez analizado las distintas pruebas presentadas en los artículos se puede establecer que pacientes con patologías odontológicas presentan la enfermedad de von Willerband, para identificar el tipo y diagnóstico se debe realizar la determinación de plaquetas. También el tiempo de sangría permite distinguir los tipos de la enfermedad adicional a ello es necesario la identificación de las mutaciones por estudio molecular para confirmar este diagnóstico como lo son: FVIII:C, FvW:Rco factor VIII procoagulante y activación de cofactor de ristocetina (43).

Así mismo para un diagnóstico adecuado se deben realizar un sin número de pruebas de primer nivel como el factor VIII, FvW:Ag, FvW:Rco de segundo nivel, para identificar los subtipos, en ellos encontramos: los multímeros, la unión al colágeno, FvW:CB, entre otras también se deben tomar en cuenta cuadros inflamatorios, infecciones, embarazos, toma de anticonceptivos, el estrés ya que, estos eventos pueden modificar los resultados y será necesario un nuevo estudio (21).

La enfermedad de von Willebrand se la ha definido de acuerdo a los tipos y subtipos, de igual manera se la ha identificado en su mayor parte como hereditaria. Una vez realizado los diversos estudios, ensayos y exámenes y haber identificado su clase, esto permitirá implementar el tratamiento para esta patología.

Es importante mencionar que la desmopresina es el medicamento utilizado en forma general para tratar esta enfermedad, sin embargo este medicamento presenta inconvenientes de efectividad en los tipos 1 y subtipos 2 A y 2M, así como efectos secundarios como: hipotensión, tratamiento facial, retención de líquidos e hiponatremia secundaria y convulsiones; recomendándose no utilizarla en menores de dos años, no así en el tipo 3 se ha comprobado su efectividad permitiendo la eliminación mejorada del FvW (46).

Con respecto a la severidad de los síntomas de la enfermedad dependen del paciente sus procedimientos quirúrgicos, los tipos y subtipos que presente la enfermedad de von Willebrand, el sangrado puede ser leve, moderado o severo (53).

Los síntomas que comprenden, sangrado mucocutáneo, epistaxis, gingivorragias, hematomas fáciles, equimosis y sangrado post exodoncia, sangrado post parto y post cesaría, se ha cuantificado las manifestaciones y contribuyen a discriminar entre sujetos con y sin EvW 1 y EvW 2 y 3. Se establecen periodos de hemorragias en tiempo definido y sin historial de hemorragias mayores (19).

Con respecto a la relación de la enfermedad de von Willebrand con otras enfermedades encontramos a la covid- 19 en la cual las complicaciones trombóticas y las coagulopatías ocurren con mayor frecuencia. Los pacientes muestran alteraciones del sistema hemostático y la presencia de un estado protrombótico que con frecuencia conduce a complicaciones vasculares. En la covid- 19 para las personas con von Willebrand se sugiere la terapia profiláctica para mantener los niveles más altos de factor de coagulación, siendo los síntomas más comunes sangrados en los pulmones (49).

Los niveles plasmáticos de FvW activo aumentan en pacientes con dengue. La liberación de FvW por las células endoteliales activadas da como resultado una unión excesiva de FvW a las plaquetas, lo que conduce a la pérdida de ácido siálico de superficie.

## Conclusiones

En base a los resultados expuestos se derivan las siguientes conclusiones:

1. La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario de la hemostasia primaria, se transmite de forma autosómica, afectando al 1% de la población mundial. La enfermedad presenta 3 tipos principales como lo son: Tipo 1, tipo 2 que está a la vez se subdivide en 2A, 2N, 2M y tipo 3. Esta patología se presenta en diversas formas: leves, moderadas y graves dependiendo del tipo de enfermedad; los síntomas más comunes son sangrado mucocutáneo, equimosis, sangrados prolongados, hemorragias, epistaxis, gingivorragias.
2. La enfermedad se desarrolla principalmente en las mujeres que, en los hombres, en su forma grave se encuentran las hemorragias articulares y musculares.
3. Con respecto a las pruebas para esta patología se deben confirmar dos veces no más de tres y es recomendable no realizarlas a menores de 6 meses. Las pruebas pueden ser de primer y segundo nivel. Siendo el FvW: Rco (Cofactor de Ristocetina) la prueba más utilizada.
4. En relación con el tratamiento, no hay un tratamiento específico, pero generalmente se utiliza la desmopresina que permite aumentar transitoriamente lo niveles plasmáticos de factor de von Willebrand y Factor VIII reduciendo la exposición a concentrados de FvW derivados del plasma, hay que recalcar que debido al tipo de enfermedad de von Willebrand, el tratamiento es distinto.
5. Con respecto a la severidad y los síntomas de la enfermedad va a variar de acuerdo a los tipos y subtipos, más se da en mujeres que en varones, ya que existe un alto riesgo de hemorragias posparto que disminuye los niveles de factor de von Willebrand, otras complicaciones son las hemorragias gastrointestinales, sangrados articulares, musculares, el sangrado nasal, y dentales. Los pacientes que presentan esta condición van a variar de acuerdo al tipo de enfermedad de von Willebrand que presente.

6. La enfermedad de von Willebrand, también se relaciona a otras enfermedades, en este último año, con el apareamiento de la covid 19, encontramos varias correlaciones entre estas dos patologías, algunos médicos sugieren que para tratarlas se debe asumir una terapia profiláctica y mantener niveles más altos del factor de coagulación como precaución contra el sangrado en los pulmones, por el daño potencialmente grave causado por el Sars- CoV-2 y la tos, sonarse la nariz severamente puede provocar sangrado, y a los pacientes que toman anticoagulantes deben realizarse pruebas de tiempos de protombina dentro de las 72 horas.

Las infecciones agudas por dengue inducen la unión del VWF a las plaquetas, lo que da como resultado la eliminación de los ácidos siálicos de la superficie plaquetaria por la acción de la neuraminidasa endógena. Los inhibidores de la neuraminidasa como el oseltamivir podrían representar una nueva opción terapéutica para la trombocitopenia asociada al dengue.

## Referencias

1. Sanchez T. Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand. Univ. Med. 2020 Abril-Junio; 61(2).
2. Chiriboga M. Perfil demográfico y epidemiológico de pacientes con Hemofilia y von Willebrand atendidos en el Área de Estomatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Cambios rev. méd. 2019 Junio; 18(1): p. 18-22.
3. Chaireti R. Hemorragia Posparto en mujeres con enfermedad de Von Willebrand: una retrospectiva. PLOS ONE. 2016 Octubre 25; 11(10).
4. James K. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. Haemophilia. 2016 Febrero 4; 22(297-402).
5. Zamora H. Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico. Cirugía y Cirujanos. 2015 Mayo-junio; 83(3): p. 255-264.
6. Palmero J. Enfermedad de von Willebrand: cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Revista de Sanidad Militar. 2019 Septiembre-Diciembre; 73(5-6): p. 282-287.
7. Rico M. Enfermedad de von Willebrand tipo 2A y parto. A propósito de un caso. Matronas Prof. 2018 Abril; 19(2).
8. Castaman G. Advances in the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease. Revista Experta de Hematología. 2016; 4(17).



9. Murillo CM. Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y tratamiento. *Hematol Mex.* 2018 Abril-junio; 19(2): p. 61-72.
10. Costa P. Avances en el síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida: aspectos más novedosos. *Revista de Hematología.* 2016 Enero; 24(1).
11. Sarper K. Síndrome de von Willebrand adquirido en niños aórtica y pulmonar. *Cardiovascular Journal of Africa.* 2016 Julio-Agosto; 27(4): p. 222-227.
12. Peyvandi F. Diagnosis and management of patients with von Willebrand's disease in Italy: an Expert Meeting Report. *Blood Transfusion.* 2018 Julio-Agosto; 16(326-328).
13. Francesca C. ES POSIBLE TENER UN PARTO SEGURO CON UNA COAGULOPATÍA. *Revista Argentina de Medicina.* 2018 Agosto-Septiembre.
14. Cruz K. Enfermedad de von Willebrand y otras deficiencias hereditarias del factor hemostático en mujeres con antecedentes de hemorragia posparto. *Hemofilia.* 2019 Agosto-Noviembre.
15. Alonso M. Trasplante hepático en hemofilia A y enfermedad de von Willebrand tipo 3. *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* 2017 Agosto.
16. Hernández V. Diseño del programa de un curso de posgrado para la superación profesional. *Convención Internacional de Salud, Cuba salud.* 2018.
17. BAUTISTA A. COSTOS MÉDICOS DIRECTOS DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES. *UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES.* 2015 Abril; 29.
18. Trillo R. Estudio detallado del análisis multivariante del factor von Willebrand en pacientes con enfermedad de von Willebrand: PCM-EVW-ES. *Universidad de Coruña.* 2016 Julio.
19. Kempfer B. Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2016; 50(2): p. 273-289.
20. Denis L. Von Willebrand factor and inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2017 Julio 3; 15(7).
21. Meschengieser S. Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y hemofilia adquirida en nuestro país. *Hematología.* 2015 Octubre 31; 19(25-31).

22. Cnossen H. Opciones actuales y emergentes para el manejo de la enfermedad de von Willebrand. 2017 Agosto; 77(1531-1547).
23. Sierra I. Alteraciones del sistema hemostático. Estrategias diagnosticas de la patologia hemorragica. Coagulopatias congenitas. Servicio de Hematología y Hemoterapia. 2016 Noviembre; 12(22).
24. Chapin J. Enfermedad de von willebrand en ancianos: perspectivas clínicas. Intervenciones clínicas en el envejecimiento. 2018 Agosto 31; 13(1531-1541).
25. Riversos B. Enfermedad de von Willebrand. Sociedad Argenticana de Henatologia. 2017.
26. James L. Nuevos enfoques de tratamiento para la enfermedad de von Willebrand. Hematologu,ASH Education Program. 2016 Diciembre 2; 1(683-689).
27. Blanco A. Enfermedad de von Willebrand:Novedades en diagnóstico de laboratorio. Hematología. 2018 Septiembre; 22(54-64).
28. Sanchez G. Hemostasia y Trombosis. Sociedad Argentina de Hematologia. 2017.
29. Cubides T. Enfermedad de Von Willebrand tipo III en na paciente obstétrica. Univ. Med. 2019 Septiembre 30; 60(4).
30. Kempferl A. Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2016 Mayo; 50(2): p. 273-89.
31. Rodriguez B. Actualización sobre las pruebas moleculares en la enfermedad de von Willebrand. Thieme Medical Publishers. 2019 Mayo; 45(7): p. 708-719.
32. Roldan J. El papel de la enfermedad de von Willebrand en la hemorragia uterina anormal. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2019 Julio; 54(4): p. 405.
33. Chavez S. Grupo sanguíneos y su relación con los niveles plasmáticos del Factor de von Willebrand. Univ.Salud. 2019 Agosto 9; 21(3): p. 277-287.
34. Ruchika S. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand. Instituto de Investigación de Sangre. 2017 Noviembre; 130(22).
35. Noriega R. Revisión de diagnóstico y manejo de enfermedad de von Willebrand tipo 2B. Instituto de Investigaciones Hematológicas “Mariano R. Castex”. 2018 Mayo.
36. Bonilla P. Determinación del factor von Willebrand para la confirmación de la enfermedad de von Willebrand en Nicaragua. COMUNICACIÓN BREVE. 2020 Enero-Abril; 24(1): p. 91-94.

37. Cubides T. Enfermedad de Von Willebrand tipo III en pacientes Obstetrica. Univ.Med. 2019 Octubre-Diciembre; 60(4).
38. Leebeek H. Opciones actuales y emergentes para el manejo de la enfermedad de von Willebrand heredada. Adis. 2017 Agosto; 77(1531-1547).
39. Echahdi H. Enfermedad de von Willebrand: reporte de caso y revisión de la literatura. Revista Panafrican Med Journal. 2017 junio; 27(147).
40. Romero R. Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand?: una revisión de la literatura. Univ. Med. 2020 Octubre; 61(2).
41. Anaya C. Enfermedad de Von Willebrand como factor de riesgo para hemorragia postparto. Reporte de caso. Rev. Fac. Med. (Méx.). 2021 Marzo-abril; 64(2).
42. Mejia M. Hemofilia y Enfermedad von Willebrand. Un reto en enfermería. In Consejo Regional III- Lima Metropolitana, profile picture; 2021 abril; Lima. p. 20.
43. Rodriguez B. Manejo odontologico en pacientes con síndrome de Von Willebrand. 2019 Abirl.
44. Paola M. Enfoque diagnostico de la enfermedad de von Willebrand. Blood. 2015 Marzo; 125(13).
45. Flood S. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de von Willebrand. Sangre y Hematología. 2017 Noviembre; 130(22).
46. Donnell L. New Treatment approaches to von Willebrand disease. Hematology. 2016 Diciembre; 1(683-689.).
47. George Goshua ABPMLM. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Hematol Published. 2020 junio.
48. Roldán-Tabares MD HALTHMMnSL. síndrome de Bernard-Soulier. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre; 35(5): p. 713-720.

© 2020 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)

(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)