

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Tratamiento de las enfermedades hereditarias de la coagulación

Dr. Diego Mezzano Abedrapo
Profesor Adjunto de Medicina
Departamento de Hematología-Oncología
Unidad Docente Asociada de Laboratorios Clínicos

La inmensa mayoría de las enfermedades hemorrágicas hereditarias se debe a una deficiencia aislada de un factor de la coagulación, a diferencia de las coagulopatías adquiridas, en las cuales la deficiencia de factores es habitualmente múltiple. Este artículo aborda los principios generales de la terapia de reemplazo con factores de la coagulación y el tratamiento específico de las afecciones hereditarias más frecuentes.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO

El objetivo de la terapia con factores de la coagulación es aportar al enfermo una capacidad hemostática suficiente para enfrentar los riesgos de una hemorragia o para tratar un accidente hemorrágico. La concentración de cada factor en el individuo sano supera ampliamente su nivel hemostático; considerando esta reserva funcional, el objetivo de la terapia nunca debe ser normalizar la concentración o la actividad del factor, sino solamente alcanzar el nivel hemostático suficiente para la situación particular que se está manejando.

La dosis de reemplazo se calcula en unidades: 1 unidad (U) se define como la actividad de un determinado factor que se encuentra en 1 ml de un "pool" de plasma fresco obtenido de donantes sanos. La concentración plasmática se expresa también en porcentaje: el 100% equivale a 1 U/ml de actividad.

Las variables biológicas de cada factor que es necesario conocer para proceder a la terapia de reemplazo son: nivel hemostático, vida media metabólica y volumen de distribución en el organismo. Deben considerarse también el volumen de infusión (a mayor volumen, mayor dilución del factor administrado) y el tipo de material terapéutico administrado (el porcentaje de recuperación del factor en el plasma inmediatamente después de la infusión varía según el producto administrado).

La concentración hemostática efectiva para cada factor es diferente, y depende además de la naturaleza, extensión, duración y ubicación de la hemorragia. El nivel hemostático para cada factor se muestra en la Tabla 1, que contiene tanto el nivel que se debe alcanzar en una terapia de mantención, como el necesario para manejar un trauma leve o moderado. En caso de trauma grave o cirugía, el nivel hemostático es mayor. Es más fácil alcanzar una concentración hemostática al tratar una deficiencia de factor XIII que en cualquier otra deficiencia. En la misma tabla se muestra la vida media biológica de los factores, que es el tiempo que demora la concentración del factor en caer a 50% del valor inicial (T1/2). La terapia de reemplazo debe considerar esta velocidad de depuración, para definir el periodo entre cada dosis. Este intervalo será mayor al manejar una deficiencia de factor II (T1/2 de 72-96 horas), que tratando una deficiencia de factor VII (T 1/2 de 4-6 horas).

El porcentaje de recuperación en la circulación de cada factor depende de la fracción que difunde a espacios extravasculares. La dosis necesaria para alcanzar el nivel hemostático en el plasma es inversamente proporcional al porcentaje de recuperación.

En la práctica, la primera dosis se calcula considerando el nivel inicial del factor en el paciente (Ni), el nivel hemostático al que se desea llegar (Nd) y el volumen plasmático del paciente (Vpl). El resultado obtenido se corrige por la fracción de recuperación (Fr). La fórmula para estimar la dosis inicial a transfundir es:

$$U \text{ requeridas} = \frac{Vpl \text{ (ml)} \times (Nd - Ni)}{Fr}$$

Por ejemplo, si se quiere aumentar el factor V desde 10% (0,1 U/ml) a 30% (0,3 U/ml) en un individuo con un volumen plasmático de 2.900 ml, la dosis inicial es:

$$\frac{2.900 \times (0,3 - 0,1)}{0,75} = 773 U$$

en que 0,75 es la fracción de factor V que se recupera en el plasma luego de la transfusión. La dosis calculada equivale a transfundir 773 ml de plasma fresco congelado (PFC).

El intervalo para la siguiente dosis considera el T1/2 metabólico del factor: la administración de la mitad de la dosis inicial a intervalos equivalentes al T1/2 del factor permite estabilizar la actividad plasmática en el nivel deseado.

El nivel hemostático que se decide alcanzar depende de la condición clínica que se está tratando: traumatismo menor, mayor, cirugía mayor.

TIPOS DE MATERIAL TERAPEUTICO

En los últimos años ha aumentado el número de concentrados de factores disponibles para el tratamiento de pacientes con deficiencias hereditarias de la coagulación; las mayores líneas de investigación en el área incluyen la purificación de nuevos factores, tecnologías de inmunopurificación por cromatografía de afinidad, procedimientos de inactivación de virus, producción de factores por tecnología recombinante y ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de estos productos.

La selección del producto terapéutico debe considerar su pureza, estabilidad, facilidad de conservación y administración, costo y

seguridad. Desde el punto de vista de eficacia y seguridad, los concentrados mediana o altamente purificados son de elección en el tratamiento de estos pacientes. Su alto costo limita su empleo en nuestro país.

Plasma fresco congelado

Sus indicaciones se revisan en el capítulo "Transfusión de plasma y crioprecipitados". Se considera que la concentración de cada factor de la coagulación en él es de 1 U/ml. Una desventaja importante es el alto volumen que debe administrarse para lograr concentraciones hemostáticas del factor requerido. En hemofilia A no se recomienda, porque existen productos alternativos más eficaces y seguros. En hemofilia B se sigue usando por la menor disponibilidad y alto costo de los sustitutos; sin embargo, es de mucha utilidad en las formas

leves de la afección. Se usa ampliamente en deficiencias de factores V, XI y XIII, para los cuales no existen alternativas; la sobrevida más larga de estos factores y su reducido nivel hemostático facilitan la terapia.

Crioprecipitados

También se discute su uso en el capítulo señalado. Es ampliamente usado en Chile en el tratamiento de la hemofilia A y de la enfermedad de von Willebrand. Contiene alrededor de 100 U de factor VIII en aproximadamente 10 ml de plasma, 100 U de factor von Willebrand (FvW), 200 a 300 mg de fibrinógeno, y altas concentraciones de factor XIII y fibronectina. En la actualidad es la mejor alternativa para el aporte de fibrinógeno y factor XIII, y una buena alternativa para aportar FvW.

TABLA 1

CARACTERISTICAS CINETICAS Y HEMOSTATICAS DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION

Factor	Sitio de Síntesis	T 1/2 en Circulación (horas)	Recuperac. post-transfus. %	Nivel Hemostático***	
				Mantención	Trauma
I	Hígado	96 - 120	± 60	> 50 mg/dL	> 150 mg/dL
II	Hígado	72 - 96	50	15 - 25%	> 40%
V	Hígado **	12	75	10 - 15%	> 25%
VII	Hígado	4 - 6	100	5 - 10%	> 10%
VIII	Hígado **	8 - 12	90 - 100	10 - 20%	> 25%
IX	Hígado	18 - 24	25 - 50	10 - 20%	> 25%
X	Hígado	24 - 48	50 - 90	> 20%	> 20%
XI	Hígado?	60	90	10%	> 20%
XII	Hígado?	50 - 70		10 - 15%*	
PK	Hígado?	35		*	
HMWK	?	150		*	
XIII	Hígado Megacarioc.	240	50 - 100	2 - 3%	> 5%

* La reducción de estos factores no afecta la capacidad hemostática del organismo. Su disminución sí afecta las pruebas de coagulación *in vitro*.

** Los factores V y VIII tienen también otros sitios de síntesis.

*** El % expresa la actividad mínima del factor que permite una adecuada hemostasia en terapia de mantención y frente a traumas pequeños. Traumas mayores o cirugía extensa requieren más de 50% para la mayoría de los factores. Se considera que la actividad promedio normal de la población es 100% (1 U/ml)

Concentrados de factores

Presentan muchas ventajas sobre el PFC y los crioprecipitados: pureza, bajo volumen, concentración conocida de factores, facilidad de conservación y administración y, últimamente, mayor seguridad por los nuevos tratamientos viricidas. Sin embargo, su empleo está limitado por su alto costo. La mayoría de los concentrados liofilizados se preparan de un "pool" de plasma de muchos donadores. Existen numerosos productos comerciales ricos en factor VIII, purificados a partir de crioprecipitados. También existen productos inmunopurificados en columnas de afinidad. Actualmente se ha probado en ensayos clínicos el factor VIII recombinante. Similarmente, existen varios concentrados de factor IX o del complejo protrombínico; éstos poseen cantidades variables de los factores dependientes de vitamina K: II, VII, IX y X.

La seguridad de estos productos ha aumentado notablemente en los últimos años con los distintos métodos de inactivación viral empleados. No todos estos procedimientos han sido 100% seguros en prevenir la transmisión de virus, pero en la actualidad es suficientemente seguro, al menos para impedir la transmisión del VIH, el tratamiento de los concentrados con calor seco (por ejemplo, 80°C por 72 horas en productos liofilizados), con calor húmedo (vapor a 60°C por 10 horas) o la pasteurización de los factores en solución. De acuerdo a lo comunicado en varios estudios clínicos, los concentrados tratados con una combinación de solvente y detergente para destruir los virus con cubierta lipídica, han sido 100% seguros, previniendo la seroconversión por VIH, virus de la hepatitis B y C.

El factor VIII recombinante es al menos tan eficaz como el factor VIII purificado de plasma, de acuerdo a estudios clínicos recientes. Sin embargo, la aparición de inhibidores del factor VIII con el tratamiento ha sido inusualmente elevada, y el producto es de alto costo.

La industria de fraccionamiento del plasma y la moderna industria biotecnológica están desarrollando nuevos productos a alta velocidad. Varios de ellos están en el mercado y otros ya han pasado con éxito las primeras pruebas clínicas.

TRATAMIENTO DE REEMPLAZO EN LA HEMOFILIA A

Niveles hemostáticos del factor VIII y gravedad de las hemorragias. Una guía para la dosificación del factor VIII en el manejo de hemorragias de distinta gravedad se presenta en la Tabla 2. Para facilitar el cálculo de la dosis, se considera que la infusión de 1 U/kg de peso aumenta la concentración de factor VIII en 2%. Este cálculo asume un volumen plasmático de 50 ml/kg de peso corporal. La dosis de crioprecipitado se calcula asumiendo que cada bolsa contiene 100 unidades. La cantidad de factor VIII en cada frasco de concentrado se informa en la etiqueta.

El tratamiento de mantención depende también de la gravedad del episodio. En hemorragias leves, uno a dos días de mantención de los niveles hemostáticos son suficientes. En hemorragias mayores, es necesaria la mantención de niveles sobre 30% durante varios días; esto se puede lograr repitiendo el 75% de la dosis inicial cada 24 horas o administrando dosis menores cada 12 horas. Las hemorragias con

TABLA 2

GUIA PARA LA DOSIFICACION DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO EN LA HEMOFILIA A

INDICACION	NIVEL DESEADO IN VIVO	DOSIS INICIAL
1. HEMORRAGIAS LEVES - Hemartrosis y hematomas precoces - Epistaxis grave - Alveolorragia prolongada intratable - Hematuria persistente	30%	15 U/kg
2. HEMORRAGIAS MAYORES - Hemartrosis y hematomas graves - Hematoma del cuello, lengua o faringe - Traumatismo encefálico - Politraumatismo sin hemorragia - Hemorragia digestiva - Dolor abdominal intenso	50%	25 U/kg
3. LESIONES CON RIESGO VITAL - Hemorragia intracerebral - Cirugía - Politraumatismo, con hemorragia - Hemorragia retroperitoneal	80%	40 U/kg

riesgo vital y la cirugía deben enfrentarse con niveles de factor VIII de al menos 80%, y manteniéndolos sobre 30%-50% por al menos 10 días. El control de la terapia se efectúa midiendo la actividad del factor VIII para controlar la respuesta y ajustar la dosis según la variabilidad individual. No es recomendable controlar el tratamiento con el TTPA, por su relativa insensibilidad para detectar niveles moderadamente disminuidos de factor VIII.

Los episodios agudos de hemartrosis deben tratarse precozmente con infusión intensiva del factor, para disminuir el riesgo de sinovitis crónica y artropatía progresiva. El avance a la cronicidad resulta en mayor gasto en factor VIII y en una pobre calidad de vida. El inicio precoz del tratamiento (antes de 4 horas del comienzo de la hemartrosis) reduce la cantidad de factor VIII requerido, pues niveles de 15%-25% del factor en el plasma pueden controlar la hemorragia. La administración concomitante de inhibidores de la fibrinólisis, por ejemplo, ácido tranexámico, facilita el control de la hemorragia en algunos pacientes y puede disminuir el requerimiento de factor VIII.

En extracciones dentarias y procedimientos orales, se puede disminuir apreciablemente el gasto en factor VIII asociando ácido tranexámico al tratamiento. Una infusión de 40 U/kg de factor VIII asociado a ácido tranexámico (15 mg/kg 3 veces al día, por 7 días), es habitualmente suficiente para controlar la hemorragia. Si persiste el sangramiento, una dosis adicional de factor VIII es usualmente suficiente.

Cirugía en el paciente hemofílico

Manejo antes de la cirugía. Consiste en lo siguiente:

- Evaluación de la hemostasis del paciente: historia de hemorragias previas, nivel de factor VIII y TTPA.
- Descartar presencia de un inhibidor del factor VIII.
- Calcular las necesidades de factor VIII y otros recursos terapéuticos, como concentrados de glóbulos rojos, y asegurar su disponibilidad en el Banco de Sangre o en la farmacia del hospital.
- Evitar las drogas que afectan la hemostasia, principalmente compuestos con ácido acil salicílico, y la medicación intramuscular.
- Si es posible, se recomienda infundir factor VIII para medir su recuperación y vida media en la circulación.

Tratamiento durante y después de la cirugía. Se puede esquematizar de la siguiente forma:

- Administrar una hora antes de la cirugía la dosis calculada para elevar el nivel de factor VIII a 80-100% (40-50 U/kg).
- Mantener el nivel de factor VIII sobre 50% por 4 días.
- Mantener el nivel de factor VIII sobre 30% hasta que todos los drenajes y suturas sean retirados.
- Control diario de factor VIII.

Tratamiento de la hemofilia leve. Uso de DDAVP

Es frecuente esta forma de la enfermedad, con niveles de factor VIII

mayores de 5%. Los pacientes no sangran espontáneamente, pero sí por traumas y cirugía. Si el nivel de factor VIII es 10% o más, el tratamiento de elección es la infusión de DDAVP (1-deamino-8-D-arginina vasopresina, un análogo sintético de la vasopresina), droga que parece estimular la liberación de factor VIII endógeno desde sus sitios de almacenamiento. La dosis usual es de 0,3 µg/kg peso disuelta en 50 ml de solución salina, que se administra en forma endovenosa en 30-40 minutos. Habitualmente el DDAVP aumenta en 3 veces la concentración de factor VIII, por lo que un paciente con nivel basal de 10% puede subir a 30% en el periodo postinfusión. Este límite de respuesta hace ineficaz el tratamiento en pacientes con factor VIII < 10%. Es conveniente probar la respuesta del paciente antes de usar la droga en forma terapéutica, debido a la variabilidad individual de su efecto.

La droga puede ser útil en cirugía mayor sólo si el nivel de factor VIII alcanzado supera el 80%. Si el ascenso es insuficiente, la droga puede adicionarse al tratamiento de reemplazo con factor VIII. En este caso, se administra una hora antes de la cirugía, y luego cada 12 horas. Un inconveniente del DDAVP es la aparición de taquifilaxia por agotamiento de los depósitos de factor VIII. Por ello, debe controlarse frecuentemente su actividad en el plasma para detectar en forma precoz este fenómeno. El costo del manejo del paciente hemofílico se reduce considerablemente con el uso de DDAVP.

Efectos colaterales del DDAVP incluyen enrojecimiento facial y cefalea ocasional; rara vez, dolor abdominal y diarrea. En la práctica, la presión arterial no aumenta significativamente y la retención de líquido sólo puede constituir un problema en pacientes con insuficiencia cardíaca. En niños se ha observado hiponatremia por retención de líquido, complicación excepcional que, sin embargo, debe vigilarse.

Complicaciones específicas de la terapia de reemplazo en la hemofilia

Además de los riesgos de infección y complicaciones alérgicas comunes de la transfusión, alrededor del 10% de los pacientes con hemofilia A desarrolla anticuerpos inhibidores del factor VIII, que hacen muy complejo y costoso su manejo, fenómeno que no se tratará en esta revisión. Adicionalmente, la infusión frecuente de concentrados de factor VIII de pureza intermedia produce una depresión del sistema inmune no relacionada a contagio con VIH.

TERAPIA DE REEMPLAZO EN LA HEMOFILIA B

Las manifestaciones clínicas, herencia, índices de gravedad y pronóstico de la deficiencia hereditaria de factor IX son muy similares a los de la hemofilia A. Por lo tanto, los principios generales del tratamiento son semejantes.

La recuperación del factor IX en el plasma es de sólo 50% (comparado con 90%-100% del factor VIII), debido a su redistribución en el espacio extravascular. Si un individuo de 70 kg tiene un volumen plasmático de 3.500 ml (50 ml/kg peso), y se quiere subir la concentración de factor IX de 0% a 50%, la dosis a infundir se calcula según:

$$\frac{3,500 \times (0,5 - 0,0)}{0,5} = 3.500 \text{ U}$$

Si se considera que la infusión de 1 U/kg de peso aumenta el nivel de factor IX plasmático en 1%, el cálculo anterior puede ser simplificado, multiplicando el peso del paciente por el porcentaje de incremento deseado de factor IX:

70 x 50 = 3.500 U de factor IX

El factor IX que permanece en el plasma tiene un T1/2 de desaparición de 18-24 horas, por lo que si se administra la mitad de la dosis inicial cada 18-24 horas, se mantiene el nivel terapéutico alcanzado. Este nivel se controla dosificando periódicamente el factor IX en el plasma.

En la Tabla 3 se señalan las concentraciones terapéuticas para cada condición clínica y las dosis iniciales para lograrlas. Las dosis de mantención son 50% de la dosis inicial. En hemorragias menores, el intervalo entre cada dosis puede ser de 24 horas y la duración del tratamiento hasta que se resuelva el episodio o de 2-3 días, en caso de hemartrosis. El intervalo en hemorragias mayores se puede acortar a 12 horas, ajustando la dosis según el resultado de laboratorio, y aumentando la duración del tratamiento a 7-10 días (5 días para hemartrosis). En cirugía, se debe mantener niveles sobre 50% para el acto quirúrgico, sobre 30% por 6 días y sobre 20% hasta el retiro de todos los drenajes y suturas.

Los productos disponibles para el tratamiento de la hemofilia B son el PFC y los concentrados del complejo protrombínico o concentra-

dos de factor IX. En la actualidad, estos últimos son suficientemente seguros desde el punto de vista de transmisión de virus y constituyen la alternativa de elección en esta enfermedad. Si se usan por más de 5-7 días, el tratamiento debe controlarse estrechamente con pruebas de laboratorio, pues puede complicarse con trombosis venosa, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada e incluso infarto miocárdico en personas jóvenes. Para controlar este riesgo, se ha recomendado el uso concomitante de heparina en pacientes que se someten a cirugía, pero esta conducta no es ampliamente aceptada.

El uso de PFC no presenta riesgos de trombosis y es de menor costo, pero su baja concentración de factor IX (1 U/ml) obliga a administrar grandes volúmenes para lograr niveles terapéuticos. En el ejemplo anterior, para elevar el factor IX de 0% a 50% deberían infundirse 3.500 ml de PFC, volumen no tolerado por el sistema cardiovascular. Sin embargo, el PFC sigue siendo el producto de elección en el manejo de la hemofilia B leve (concentración de factor IX > 5%).

El DDAVP no es de utilidad en esta afección. El ácido tranexámico es útil en extracciones dentarias o cirugía bucal, y permite reducir la dosis de factor IX. No se ha demostrado que el ácido tranexámico facilite el tratamiento de reemplazo en hemartrosis.

TABLA 3

GUIA PARA LA DOSIFICACION DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO EN LA HEMOFILIA B

INDICACION	NIVEL DESEADO IN VIVO	DOSIS INICIAL
1. HEMORRAGIAS LEVES - Hemartrosis y hematomas precoces - Epistaxis grave - Alveolorragia prolongada intratable - Hematuria persistente	25%	25 U/kg
2. HEMORRAGIAS MAYORES - Hemartrosis y hematomas graves - Hematoma del cuello, lengua o faringe - Traumatismo encefálico - Politraumatismo sin hemorragia - Hemorragia digestiva - Dolor abdominal intenso	50%	50 U/kg
3. LESIONES CON RIESGO VITAL - Hemorragia intracerebral - Cirugía - Politraumatismo, con hemorragia - Hemorragia retroperitoneal	> 50%	> 50 U/kg

Un 2,5% de los pacientes con hemofilia B desarrollan inhibidores del factor IX, aloanticuerpos que aparecen preferentemente en los pacientes más graves. Su presencia debe sospecharse frente a falta de respuesta al tratamiento. El manejo del paciente con inhibidores requiere altísimas dosis de factor IX o tratamientos alternativos que no analizaremos aquí.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La elección del tratamiento depende del tipo o subtipo de la enfermedad de von Willebrand, de su gravedad y de la disponibilidad de alternativas terapéuticas. La mayoría de los enfermos presenta el tipo I, de forma clínica leve. En ellos, la transfusión es generalmente innecesaria para controlar episodios hemorrágicos leves. Incluso, el manejo de extracciones dentarias puede efectuarse sin profilaxis, con un adecuado control local de la hemorragia.

En el resto de los tipos, incluida la forma más grave y sintomática del tipo I, se debe tratar o prevenir las hemorragias con el tratamiento adecuado. Las diversas opciones terapéuticas se muestran en la Tabla 4. Los objetivos del tratamiento son:

a) Corregir el defecto de hemostasia primaria derivado de la disminución cuantitativa y/o funcional del FvW, manifestado por hemorragias mucosas, que se traduce en una prolongación del tiempo de sangría.

b) Corregir la disminución asociada de factor VIII, que en las formas más graves de la enfermedad (usualmente el tipo III) se manifiesta por hematomas y hemartrosis. Debe recordarse que la capacidad de síntesis del factor VIII es normal en esta enfermedad, y que su reducción se debe a la falta de FvW. En efecto, el FvW une, estabiliza, transporta y protege la molécula de factor VIII en la circulación, por

lo que la administración de FvW es suficiente para normalizar la concentración de factor VIII circulante.

El tratamiento se controla de acuerdo a la respuesta clínica, la reducción del tiempo de sangría y la elevación del factor VIII. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la prolongación del tiempo de sangría no es siempre un buen predictor de sangramiento durante la cirugía, y que hasta 25% de los pacientes con enfermedad de von Willebrand puede cursar con tiempo de sangría normal. En los pacientes con factor VIII bajo, el tratamiento persigue elevar sus niveles de acuerdo a las pautas descritas para el manejo de la hemofilia A.

Uso de DDAVP

El DDAVP es la terapia de elección en la mayoría de los casos. La droga induce la secreción de FvW almacenado en los gránulos de Weibel-Palade de las células endoteliales. La infusión endovenosa de 0,3 µg/kg en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo I duplica o triplica la concentración plasmática de FvW y aumenta entre 3 y 7 veces el nivel de factor VIII. El tiempo de sangría habitualmente se acorta y en muchos casos se normaliza. El DDAVP es efectivo en el manejo de episodios de hemorragia y en la prevención de sangramiento por cirugía y extracciones dentarias. La droga se usa, como se indicó, para el manejo de la hemofilia A leve. Para extracciones dentarias, una sola dosis administrada una hora antes del procedimiento es habitualmente suficiente. En cirugía, la dosis se repite cada 12 ó 24 horas, controlando la aparición de taquiflaxia.

El uso de DDAVP está contraindicado en la enfermedad de von Willebrand tipo IIB y tipo plaquetario, por el riesgo de trombocitopenia, que puede agravar la hemorragia. En el tipo III el efecto del DDAVP es nulo por la escasez de FvW en los depósitos granulares del endotelio.

TABLA 4

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

TIPOS Y SUBTIPOS DE EvW	TRATAMIENTO DE ELECCION	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
I	DDAVP	CRIO*, cFVIII**
IIA	CRIO o DDAVP (si es efectivo)	cFVIII
IIB	CRIO o cFVIII	
III	CRIO o cFVIII	
PLAQUETARIO	cPLAQUETAS***	

- * Crioprecipitado.
- ** Concentrado de factor VIII.
- *** Concentrado de plaquetas.

Crioprecipitados y concentrados de factor VIII

El FvW contenido en el crioprecipitado es muy adecuado para el manejo de la enfermedad de von Willebrand, pues está constituido por multímeros de alto PM que unen el factor VIII. Los crioprecipitados preparados del plasma de grupos sanguíneos A, B y AB contienen más FvW que los de grupo O, por lo que se prefieren para la terapia.

Los concentrados liofilizados de factor VIII para el manejo de la enfermedad de von Willebrand deben seleccionarse cuidadosamente, pues muchos contienen una baja concentración de FvW y en otros el análisis multimérico del FvW revela la presencia de formas moleculares de peso molecular bajo o intermedio, inadecuados para contribuir a la adhesividad plaquetaria y normalizar el tiempo de sangría.

La administración de crioprecipitados o de concentrados de factor VIII es empírica y debe conducirse de acuerdo al criterio del médico, guiado por controles frecuentes del nivel de factor VIII. A diferencia de lo que ocurre en la hemofilia A, la infusión de crioprecipitados que contienen FvW induce un alza del factor VIII sostenida (hasta por 48 horas), lo que posibilita un mayor intervalo entre las dosis, facilitando la terapia y disminuyendo sus costos.

Cirugía y enfermedad de von Willebrand

Las hemorragias son más frecuentes y preocupantes en cirugía de zonas ricamente irrigadas, ocurriendo especialmente en cirugía otorrinológica, oftalmológica y plástica. Por ejemplo, es frecuente la hemorragia en amigdalectomía, adenoidectomía, rinoplastia y ciru-

gía palpebral. La cirugía abdominal o torácica se complica de hemorragia con menor frecuencia. Es muy importante aconsejar al cirujano que confíe en una prolija hemostasia quirúrgica y que no abuse de los crioprecipitados o concentrados del factor VIII.

En pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo I y forma clínica leve, se puede prevenir y controlar las hemorragias en forma relativamente simple con DDAVP o productos ricos en FvW. En estos pacientes el factor VIII se encuentra habitualmente disminuido en forma leve, y su aumento hasta niveles hemostáticos es fácil de inducir y mantener. En pacientes con formas más graves, que generalmente se asocian a mayores disminuciones del factor VIII, se recomienda el manejo del paciente de acuerdo a los criterios y pautas enunciados para el tratamiento de la hemofilia A, controlando los niveles de factor VIII.

Enfermedad de von Willebrand y embarazo

El FvW se comporta como una proteína de fase aguda, y su concentración aumenta durante el embarazo. En la práctica, la mayoría de las pacientes con enfermedad de von Willebrand normalizan el FvW durante el curso del embarazo, por lo que en estas condiciones no se justifica la terapia de reemplazo. A pesar de este aumento, hasta 60% de las pacientes con enfermedad de von Willebrand pueden tener una hemorragia durante el parto, en el postparto precoz o hasta algunos días después del parto. El conocimiento del riesgo por parte del obstetra, una exhaustiva hemostasia quirúrgica y un control estrecho de la paciente, disminuyen la frecuencia de hemorragia o su magnitud. Si ésta ocurre, se puede manejar con alguna de las medidas anteriores: factor VIII o DDAVP.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Hilgartner M. Transfusion principles for congenital coagulation disorders. En: Hematology. Basic Principles and Practice (Hoffman R, Benz EJ, Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Editores); Churchill Livingstone, New York, 1991, Capítulo 138, págs. 1632-1636.
2. Menitove JE. Preparation and clinical use of plasma and plasma fractions. En: Hematology (Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, Editores), McGraw-Hill, Inc, New York, 1990, Capítulo 170, págs. 1659-1673.
3. Levine PH, Brettler DB. Clinical aspects and therapy for hemophilia A. En: Hematology. Basic Principles and Practice (Hoffman R, Benz EJ, Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Editores); Churchill Livingstone, New York, 1991, Capítulo 100, págs. 1290-1304.
4. Roberts HR, Lozier JN. Clinical aspects and therapy for hemophilia B. En: Hematology. Basic Principles and Practice (Hoffman R, Benz EJ, Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Editores); Churchill Livingstone, New York, 1991, Capítulo 104, págs. 1325-1331.
5. White II, GC, Montgomery RR. Clinical aspects and therapy for von Willebrand disease. En: Hematology. Basic Principles and Practice (Hoffman R, Benz EJ, Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Editores); Churchill Livingstone, New York, 1991, Capítulo 109, págs. 1362-1372.
6. Suomela H. Inactivation of viruses in blood and plasma products. Transfus Med Rev 1993; 7:42-57.
7. Growe GH, Poon M-C, Scarth I. International symposium on recombinant factor VIII: report of the proceedings. Transfus Med Rev 1992; 6:137-145.
8. Smith KJ. Factor IX concentrates: the new products and their properties. Transfus Med Rev 1992; 6:124-136.