

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND (VWD)

María Angela Lazzari, Analia Sanchez Luceros, Adriana Inés Woods, Susana Sara Meschengieser.  
Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

El objetivo del tratamiento es corregir el doble defecto de la hemostasia característico de VWD, causado por la anomalía o deficiencia del VWF y la concomitante falla en el FVIII. La experiencia clínica indica que es importante conocer los niveles de VWF:RCo para un apropiado tratamiento del sangrado de las mucosas pero también los niveles de FVIII que son predictores del sangrado quirúrgico o de los tejidos blandos.

El diseño de la estrategia de tratamiento ha sido revisado internacionalmente por guías británicas, asociaciones italianas de centros de hemofilia, subcomités de la ISTH, etc. de acuerdo a los tipos y subtipos de VWD, tanto en la profilaxis de los eventos hemorrágicos como en el tratamiento de los mismos. Las opciones actuales son la desmopresina (DDAVP) para los casos leves y moderados y las diferentes preparaciones de VWF con y sin FVIII. Podemos incluir en este listado los tratamientos adyuvantes como hormonas femeninas y antibirrolíticos suministrados a través de diferentes vías: oral, subcutánea o endovenosa y local.

En algunos casos de VWD en poblaciones especiales se deben tener más cuidados en los controles como sucede durante el embarazo y la infancia.

### DDAVP.

Es un análogo sintético de la vasopresina, de bajo costo, exento de producir enfermedades virales transmitidas por la sangre, y puede ser usada en el hogar. Es agonista de los receptores tipo 2 de la vasopresina (efectos antidiuréticos) con efectos muy débiles sobre el receptor tipo 1 lo que equivale a débiles efectos sobre el útero y los vasos sanguíneos. Su uso es aceptable para los Testigos de Jehová. Es la primera opción del tratamiento de VWD leve o moderada que cubre ampliamente las necesidades del posible tipo 1 y el tipo 1. Sin embargo a menos que el basal sea extremadamente bajo, una prueba de respuesta puede ser indicada en algún subtipo del tipo 2. El tipo Vicenza con sobrevida acortada (se debe realizar extracción a las 4hs para esta evaluación) puede ser tratada con DDAVP y ha sido reportado su uso en el parto. El DDAVP no pasa a la leche materna en cantidades significativas y es seguro durante el trabajo de parto y en el postparto. Debemos recordar que durante el control a realizar durante el embarazo el FVIII en el 7°- 8° deberá ser mayor a 50% para no tener que indicar profilaxis. De igual manera el bloqueo regional de la anestesia epidural tanto para la cesárea como para la vía vaginal requiere niveles >50% de FVIII. Las embarazadas con VWD sin tratamiento profiláctico tienen alrededor de un 30% de aparición de sangrado postparto vs el 5% en las mujeres de población general.

Habitualmente se indica la prueba de respuesta al DDAVP (no durante el embarazo) a dosis de 0,3ug/kg. en 30-50cm<sup>3</sup> de solución a pasar entre 20-30min con varias extracciones que incluyen una en la preinfusión, a la 1h, 2h, 4h y si es posible una nueva toma a las 24hs. Se realizan los test globales de la hemostasia (tiempo de sangría, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, TTPA incluyendo pruebas de corrección, FVIII, VWF: Ag, VWF: RCo y lisis de euglobulinas) En algunos pacientes la lisis está acelerada y en esos casos disminuimos la concentración de DDAVP en el tratamiento y nunca necesitamos el uso de antifibrinolíticos. Los resultados nos dirán si tenemos una respuesta completa, parcial o sin respuesta. La prueba de respuesta junto con el VWFpp puede darnos idea de la vida media del VWF. También en determinados casos puede ayudarnos a apoyar un diagnóstico en el tipo 2 dado que con un dudoso cociente VWF:RCo/ VWF:Ag (<0,7) en el estudio pre infusión, puede resultar mas claro a la 1h post DDAVP. En los tipos 2N debe tenerse en cuenta la respuesta del FVIII en forma aislada dado que el cualitativamente deficiente VWF responderá normalmente. En la mutación más frecuente del subtipo 2N es posible obtener una buena respuesta al DDAVP.

El DDAVP se usa, en casos necesarios, sin haber realizado la prueba de respuesta previamente. La vía subcutánea es tan eficiente como la vía endovenosa respetando los tiempos diferentes de la aparición de su actividad. En forma intranasal, no usual en mi país, la dosis es de 150 - 300 ug en forma de spray y resulta equivalente a una dosis intravenosa de 0,2ug/kg o menos. En aquellos casos en que existe alguna contraindicación para el uso del DDAVP (la edad o el status cardiovascular), falta de respuesta, cirugías muy largas y en lugares vitales o que los niveles de los factores son decididamente bajos como para alcanzar hemostasia, la alternativa son los concentrados plasmáticos de FVIII/VWF de baja o mediana pureza. El DDAVP tiene sus limitaciones, como sucede con un grupo pequeño de pacientes no respondedores y otra fundamental que es la taquifilaxia, lo que impide la repetición de las dosis. La dosis puede ser repetida a las 12hs y después a las 24hs donde comienza una significativa caída en la potencia de la respuesta. Los pacientes menores de 2 años y

mayores de 70 pertenecen a una población en la cual no se recomienda su uso, lo mismo que aquellos con enfermedad vascular oclusiva.

En los niños, sobretodo, pero también en toda la población, se deben tener cuidados especiales en el control hídrico electrolítico recomendando la restricción hasta que se produce la primera micción controlando durante 24hs el balance, a los efectos de realizar una buena profilaxis de la hiponatremia y de las convulsiones. Deben tenerse en cuenta las infusiones intravenosas que se usan sobre todo en las cirugías o en el trabajo de parto para no desencadenar recargas hídricas importantes. Efectos indeseables menores son la taquicardia, el dolor de cabeza y el flushing.

### **FVIII-VWF**

Está reservado para los tipos severos de la enfermedad, para aquellos que no responden al DDAVP, que tienen contraindicaciones para el uso de DDAVP y para las cirugías mayores de riesgo como las cerebrales y oftalmológicas. Tratados con métodos virucidas, son efectivos y seguros. Concentrados plaquetarios o DDAVP pueden ser usados como adyuvantes cuando la corrección del tiempo de sangría no se consigue o los síntomas no se detienen.

Además del tipo 3, candidatos importantes para los concentrados son los pacientes tipo 2, especialmente el 2A. La mayoría de ellos tienen un VWF:RCo no detectable o muy bajo con tiempo de sangría prolongado. En caso de responder al DDAVP, aumentando el VWF RCo, hay que observar que la respuesta es transitoria y sin corrección del tiempo de sangría.

En casos quirúrgicos que requieran heparina, por su indicación en población general, ésta debe considerarse de igual manera cuando el tratamiento sustitutivo ha llevado al FVIII >de 60-100%. Por otro lado la medicación de los derivados plasmáticos o concentrados no debe inducir aumento de FVIII plasmático a niveles superiores a 150-250% para no desencadenar trombosis venosas, tal como ha sido asociado últimamente.

Excepcionalmente el tipo 3 puede desarrollar aloanticuerpos con riesgos de alta morbimortalidad y en estos casos pueden utilizarse los agentes bypassantes como el concentrado rFVIIa.

La elección del uso del VWF más activo puede ser asegurada estudiando la estructura que ofrezca el patrón multimérico más completo evaluado in vitro.

Tenemos diversos concentrados tales como:

Haemate P. Derivado plasmático de mediana pureza de FVIII-VWF

Wilate. Derivado plasmáticos de alta pureza de FVIII-VWF

Wilfactin. Derivado plasmático de alta pureza de VWF y con bajo contenido de FVIII puede resultar muy eficiente pero en casos agudos o aquellos como el tipo 3 con muy bajos niveles de FVIII, debe realizarse al principio con una co-infusión de cualquier fuente que aporte FVIII.

rVWF. Posee actividad específica, para unir colágeno y plaquetas mediado por ristocetina, mayor que los derivados plasmáticos. Sin embargo su capacidad de unir FVIII es comparable a la del plasma. Tiene muy bajo contenido de FVIII por lo que requiere ser infundido 6-8hs antes de la cirugía dado que precisa estabilizar el FVIII endógeno. No es útil para emergencias quirúrgicas ni para eventos agudos de sangrado pero asegura un aumento de FVIII controlado.

### **Profilaxis**

La profilaxis crónica con derivados plasmáticos del FVIII/VWF ha comenzada a ser practicada desde hace pocos años y no tiene la difusión lograda en la hemofilia. La selección de los pacientes está relacionada con la edad, el grado de sangrado o score hemorrágico, la recurrencia del evento y es independiente del tipo de VWD. Se infunde entre 20-40 UI/kg, 2-4 veces por semana. Se han conseguido hasta ahora resultados positivos en normalizar niveles de hemoglobina, disminuir el score y la frecuencia de sangrado. Se han reportado la aparición de inhibidores que interfieren con la continuación de la profilaxis.

### **Agentes coadyuvantes para el tratamiento del sangrado**

Los antifibrinolíticos orales y locales o los contraceptivos orales son útiles en los sangrados de mucosas. Las extracciones dentales, tratamientos periodontales y adenotonsilectomías son maniobras quirúrgicas menores donde los antifibrinolíticos resultan efectivos con y sin ayuda del DDAVP. En el caso de las menorragias está muy difundido el uso del dispositivo intrauterino Mirena con liberación local de levonorgestrel.

Es importante tener en cuenta que las dosis y la distribución diaria del ácido tranexámico y el ácido epsilon aminocaproico no han sido aún bien establecidas.

Tanto el ácido epsilon aminocaproico como el ácido tranexámico pueden ser administrados en forma oral, intravenosa o en forma de tópico. Se unen al plasminógeno y a la plasmina inhibiendo la unión a la fibrina, aumentando la fortaleza del coágulo.

## Referencias

- Kessler CM, Friedman K, Schwartz BA, et al. The pharmacokinetic diversity of two von Willebrand (VWF)/factor VIII (FVIII) concentrates in subjects with congenital Von Willebrand disease. Results from a prospective, randomised crossover study. *Thromb Haemost* 2011; 106 (2).
- Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy-a systematic review. *Haemophilia* 2011 (in press)
- Woods AI, Sanchez Luceros A, Kempfer AC, Powazniak Y, Calderazzo Pereyra JC, Blanco AN, Meschengieser SS, Lazzari MA. C1272F: a novel type 2A von Willebrand disease mutation in A1 domain; its clinical significance. *Haemophilia* 2011 (in press)
- Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2011 (in press)
- Halimeh S. Women with inherited bleeding disorders-experience as an affected woman and as a treating doctor. *Haemophilia* 2011; 17 Suppl 1:31-2.
- Castaman G, Tosetto A, Federici AB, Rodeghiero F. Bleeding tendency and efficacy of anti-haemorrhagic treatments in patients with type 1 von Willebrand disease and increased von Willebrand factor clearance. *Thromb Haemost* 2011; 105:647-54.
- Sanchez Luceros A, Meschengieser SS, Woods AI, et al. Biological and clinical response to desmopressin (DDAVP) in a retrospective cohort study of children with low von Willebrand factor levels and bleeding history. *Thromb Haemost* 2011; 104:984-9.
- Sanchez Luceros A, Meschengieser SS, Turdo K, et al. Evaluation of the clinical safety of desmopressin during pregnancy in women with a low plasmatic von Willebrand factor level and bleeding history. *Thromb Res* 2007; 120:387-90.
- Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, et al. Antifibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy and childbirth* 2009; 9:29.
- Chiab C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. *Contraception* (in press)