

Determinación del factor von Willebrand para la confirmación de la enfermedad de von Willebrand en Nicaragua

Determination of von Willebrand factor for the confirmation of von Willebrand's disease in Nicaragua

Pernudy A¹, Marcia A², Gutiérrez D², Bonilla O², Berríos R³.

¹ Mibeg-Institut Medizin; Colonia, Alemania.

² Instituto Politécnico de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; Managua, Nicaragua.

³ Banco Nacional de Sangre; Managua, Nicaragua.

pernudi@gmail.com

Fecha recepción: 30/1/2020

Fecha aprobación: 20/4/2020



COMUNICACIÓN
BREVE

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 N° 1: 91-94
Enero - Abril 2020

Palabras claves: enfermedad de von Willebrand, factor von Willebrand antigénico, hemostasia.

Keywords: von Willebrand disease, von Willebrand antigenic factor, hemostasis.

Resumen

La enfermedad de von Willebrand constituye la diátesis hemorrágica más frecuente a nivel mundial que afecta a hombres y mujeres. Actualmente existen 3 tipos de enfermedad de von Willebrand: tipo 1, 2A, 2B, 2M, 2N y 3, siendo el tipo 1 el más frecuente. En Nicaragua el diagnóstico de esta coagulopatía se basa en pruebas básicas de hemostasia; lo que supone diagnósticos inadecuados. El presente estudio determinó el factor von Willebrand antigénico en pacientes con sospecha de enfermedad de von Willebrand registrados en el Banco Nacional de Sangre; Managua, Nicaragua en el año 2017.

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal con 39 pacientes que presentaron sospecha de enfermedad de von Willebrand. Se utilizó un kit comercial para determinar la concentración plasmática del factor von Willebrand. Se obtuvo que el 69% presentó concentraciones normales del factor von Willebrand. Sólo en el 31% de los pacientes la

enfermedad de von Willebrand fue confirmada por la disminución de niveles del factor de von Willebrand.

Abstract

Von Willebrand's disease is the most frequent hemorrhagic diathesis worldwide affecting men and women. Currently, there are 3 types of von Willebrand's disease: type 1, 2A, 2B, 2M, 2N, and 3, with type 1 being the most frequent. In Nicaragua the diagnosis of this coagulopathy is based on basic hemostasis tests; supposedly leading to inadequate diagnosis. The present study determined the antigenic von Willebrand factor (vWF) in patients with suspected of von Willebrand disease registered in the National Blood Bank; Managua, Nicaragua in 2017.

A descriptive cross-sectional study was conducted with 39 patients with suspected von Willebrand's disease. A commercial kit was used to determine the

plasma concentration of von Willebrand factor. It was obtained that of 69% of the analyzed individuals presented normal concentrations of von Willebrand factor. Only in the remaining 31% of the patients the von Willebrand disease was confirmed by decreased von Willebrand factor levels.

Introducción

La enfermedad de von Willebrand se considera el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente de las proteínas de la coagulación en los seres humanos⁽¹⁾. La coagulopatía está asociada a mutaciones en el cromosoma 12, en la región p13.2 que codifica para el factor von Willebrand⁽²⁾. Según las directrices de la Federación Mundial de Hemofilia, existen 3 tipos de enfermedad de von Willebrand: 1, 2A, 2B, 2M, 2N, y 3⁽²⁾. Se ha descrito un tipo de enfermedad von Willebrand adquirido desencadenado por enfermedades crónicas, sin embargo éste es muy poco frecuente⁽³⁾.

El tipo 1 y 3 de la enfermedad se describen como defectos cuantitativos del factor a nivel plasmático; siendo el tipo 3 el más grave de ambos⁽⁴⁾. El tipo 2 se divide en 4 subtipos y se puntualiza como un defecto cualitativo del factor; contemplando que el subtipo 2A corresponde a una disminución o ausencia de multímeros de peso molecular alto e intermedio con baja afinidad plaquetaria; el subtipo 2B se observa como una disminución o ausencia de multímeros de alto peso molecular con alta afinidad plaquetaria⁽⁴⁾. El subtipo 2M presenta baja afinidad plaquetaria sin pérdida de multímeros de alto peso molecular; en cambio el subtipo 2N muestra baja afinidad por unión del factor VIII, lo que genera un cuadro sintomatológico similar al de la hemofilia A; por lo que el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand suele ser complejo⁽⁵⁾.

Por ello, el objetivo de esta investigación se basó en la determinación del factor von Willebrand antigénico en pacientes con sospecha de enfermedad de von Willebrand registrados en el Banco Nacional de Sangre; Managua, Nicaragua durante el año 2017. A nivel mundial se estima una prevalencia de enfermedad de von Willebrand de 0,6 a 1,3%, considerando que las formas clínicamente significativas de la enfermedad afectan a 100 personas por cada millón de individuos⁽⁶⁾. Sin embargo, se cree que existe un porcentaje de individuos subdiagnosticados con esta coagulopatía, ya que las manifestaciones clíni-

cas derivadas del trastorno, especialmente epistaxis, menorragias y gingivorragias pueden ser leves, interpretándose generalmente como un cuadro sintomatológico dentro de lo común.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio tipo descriptivo de corte transversal, mediante la determinación de la concentración plasmática del factor von Willebrand en 39 individuos con sospecha de enfermedad de von Willebrand. El análisis se realizó por la presencia de un cuadro sintomatológico con manifestación de epistaxis, gingivorragias, hematomas y menorragia en el caso de pacientes femeninas. Los individuos seleccionados procedieron de diversas zonas del país, entre ellos 20 hombres y 19 mujeres. Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes para participar en el estudio y posteriormente obtener una muestra sanguínea con citrato de sodio 3.8% para análisis de laboratorio.

Las muestras fueron ingresadas y procesadas en el laboratorio de Biología Molecular del Instituto Politécnico de la Salud UNAN-Managua entre marzo y abril 2017. Para determinar la concentración plasmática del factor von Willebrand se utilizó plasma citratado. Las muestras fueron procesadas mediante indicaciones establecidas por el kit ELISA factor von Willebrand (FvW:Ag Abcam-Cambridge, 2016); utilizando parámetros de dilución de reactivos y muestras establecidos por el fabricante. La lectura de cada muestra se realizó a través de un lector de microplacas (HumanReader HS) a una longitud de onda de 450 nm.

Resultados

El estudio realizado en 39 pacientes con sospecha de enfermedad de von Willebrand dio como resultado que, del total de la población muestreada, el 31% (12 individuos) presentó concentración disminuida del factor von Willebrand con respecto a rangos normales establecidos por la técnica empleada, mientras que el 69% restante (27 individuos) tuvo una concentración normal del factor en estudio (Gráfico 1). Por otra parte, la revisión del historial clínico de los individuos que presentaron niveles disminuidos del factor von Willebrand destacó las epistaxis y hematomas como principales manifestaciones clínicas (con un 33%) seguido de gingivorragias, hemartrosis y menorragias con un 25%. En menor pro-

porción se observó la manifestación de equimosis y petequias, presentándose en un 8% de individuos afectados (Gráfico 2)

Discusión

La enfermedad de von Willebrand es considerada el trastorno hereditario más común de la hemostasia, de expresión muy variable de acuerdo al tipo y severidad de la enfermedad⁽⁷⁾.

De 39 pacientes con sospecha de enfermedad de von Willebrand de acuerdo a su cuadro sintomatológico que incluía la manifestación de epistaxis, gingivorragias, hematomas y menorragias (en el caso de las

mujeres), el 31% -correspondiente a 12 individuos del estudio- presentó concentración disminuida del factor von Willebrand, valores relativos hasta de un 30% de disminución con respecto al rango de referencia presentado por la técnica (0.52-2.00 UI/mL), mencionando que los valores obtenidos en estos individuos confirman el padecimiento de la coagulopatía, al revelar concentraciones disminuidas del factor von Willebrand y presencia de cuadros de sangrado.

Igualmente, al mencionar que la enfermedad de von Willebrand es una enfermedad de expresión variable, se observó en el estudio que la manifestación de

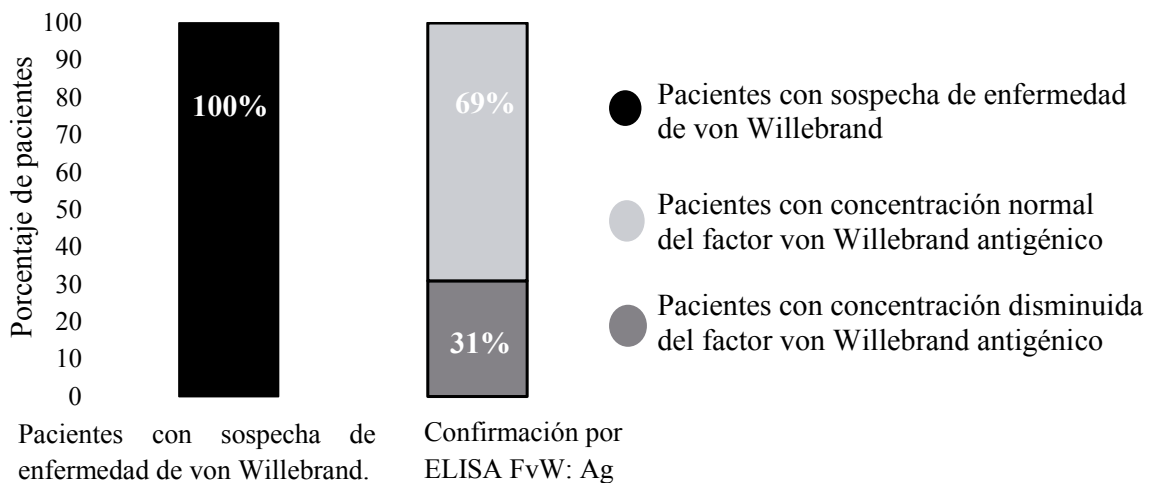


Gráfico 1. Confirmación de la enfermedad de Von Willebrand mediante la determinación del factor von Willebrand antigénico.

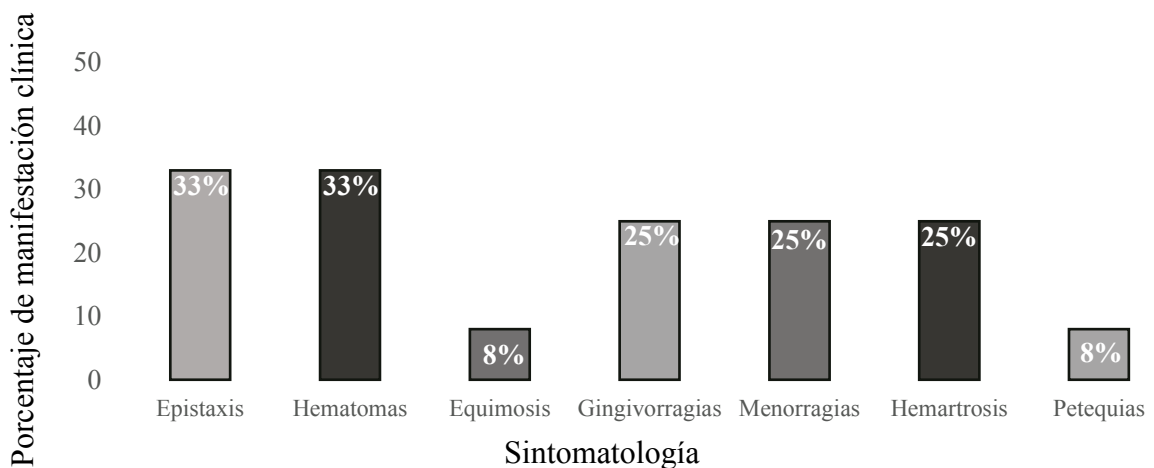


Gráfico 2. Manifestación de sintomatología de acuerdo a la concentración de factor von Willebrand Antigénico.

epistaxis, hematomas y menorragias constituyeron los síntomas de mayor frecuencia, síntomas que fueron de severidad baja y principalmente presentados por los individuos con concentración más bajas de factor von Willebrand antigénico. Por otra parte, las gingivorragias y hemartrosis fueron presentadas en menor porcentaje de pacientes, al igual que las equimosis y petequias, siendo éstos dos últimos manifestados en intervalos de tiempo muy prolongados, y que según la literatura son infrecuentes en la enfermedad von Willebrand⁽⁶⁾. Un porcentaje bajo de pacientes manifestó otros síntomas, como hemorragias por extracciones dentales, sangrados oculares y sangrados umbilicales; igualmente presentados con poca frecuencia.

El grado de severidad y la frecuencia de la sintomatología en estos pacientes igualmente coincidió con el diagnóstico de enfermedad von Willebrand, expresando los pacientes afectados podrían estar asociados a un cuadro de enfermedad von Willebrand tipo 1, el cual se caracteriza por episodios de sangrado leve y disminución parcial del factor, que, según estadísticas mundiales el tipo 1 de la enfermedad, es el más común⁽⁸⁾. No obstante, ello se corroboraría con el empleo de otras pruebas como actividad del cofactor de ristocetina y la prueba de agregación plaquetaria inducida por ristocetina⁽⁹⁾, pruebas que

no fueron efectuadas en este estudio.

El 69% restante de individuos estudiados, pese a que también manifestó síntomas característicos de la patología, presentó una concentración normal del factor von Willebrand, lo que indicó la posibilidad de que esta población presente otras alteraciones de la coagulación o bien otros defectos del factor von Willebrand, tipos que pueden ser confirmados con las pruebas antes mencionadas.

La determinación del factor von Willebrand antigénico contribuyó por primera vez en Nicaragua al diagnóstico de enfermedad de von Willebrand en individuos con sospecha de la coagulopatía, lo que permitió brindar un seguimiento adecuado de los individuos, señalando que centros de atención de coagulopatías como el Banco Nacional de Sangre adoptaron e implementaron la técnica de factor von Willebrand antigénico como una prueba del panel especial para el diagnóstico de trastornos hemostáticos.

Agradecimientos

Expresamos nuestros más sinceros agradecimientos a Lic. Marisol Soza, Dra. Yesly García, Lic. Javier Rivas Ojeda por su apoyo en la obtención de datos clínicos y a Lic. Ana Sofía Flores Sandino por su asesoría en la ejecución del ensayo.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses a revelar.

Bibliografía

- Hernández EZ, Zavala CH, Quintana SG, Reyes EM. Enfermedad de von Willebrand: Biología molecular y diagnóstico. *Cirugía y Cirujanos*. 2015; 83 (3):255-264.
- Lillicrap D. Ciencia Básica, diagnóstico y tratamiento médico de la Enfermedad de von Willebrand. *Federación Mundial de Hemofilia*. 2008; 35 (5-7): 2-13.
- Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Costa-Pinto J y col. Avances en el síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida: aspectos más novedosos. *Hematológica*. 2016; 96: 35-42.
- Woods A y col. Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2016; 50 (2): 273-289.
- Meschengieser S. Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y hemofilia adquirida en nuestro país. *Sociedad Argentina de Hematología*. 2015; 19: 25-31.
- Leebeek, FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375:2067-2080.
- Verdugo P, Morales M, Quiroga T. Correlación clínica y de laboratorio en pacientes pediátricos portadores de Enfermedad de von Willebrand. *Revista Pediátrica Electrónica*. Chile. 2005; 2: 5-10.
- Manucci, PM. Treatment of von Willebrand Disease. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351:683-694.
- Stufano F, Baroncini L, Peyvandi F. Diagnóstico de la Enfermedad von Willebrand: Caracterización fenotípica. *Federación Mundial de Hemofilia*. 2017; 55: 1-24.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.