

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**ENFERMEDAD DE von WILLEBRAND-JURGENS  
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO**

**PEDRO ORDONEZ AJSIVINAC**

ABREVIATURAS

AEAC.....	Acido épsilon aminocaproico.
ADP.....	Adenosindifosfato.
EDTA.....	Etilendiaminotetracetato.
EVW-J.....	Enfermedad von Willebrand-Jurgens.
FACTOR IX.....	Factor IX inactivo
FACTOR IXa.....	Factor IX activo
FACTOR X.....	Factor X
FACTOR Xa.....	Factor X activo
I-O.....	Fracción plasmática
TTP.....	Tiempo trombotoplastina parcial
PCP.....	Prueba de consumo de protrombina.
VIII Coag.....	Actividad procoagulante del Factor VI
VIII VWF.....	Factor von Willebrand
VIII RAg.....	Antígeno relacionado al Factor VIII.
VIII Rist.....	Factor de agregación de ristocetina.
VIII Neut.....	Factor de neutralización
VIII PAF.....	Factor de agregación plaquetaria

CONTENIDO

- I. INTRODUCCION
- II. ANTECEDENTES
- III. OBJETIVOS
- IV. MATERIAL Y METODOS
- V. GENERALIDADES Y DESCRIPCION:  
ENFERMEDAD DE von WILLEBRAND-JURGENS.
- VI. CASO CLINICO
- VII. RESUMEN Y CONCLUSIONES
- VIII. RECOMENDACIONES
- IX. BIBLIOGRAFIA

## I. INTRODUCCION

La enfermedad de von Willebrand-Jurgens, es una de las enfermedades hemorrágicas hereditarias que se pueden diagnosticar y tratar en nuestro medio

Ocupa una posición única dentro de los padecimientos de coagulación, se caracteriza por una deficiencia del factor VIII y prolongación del tiempo de sangría, que sugiere una anomalía adicional en las fases vascular o plaquetaria de la hemostasis. Se le considera segunda en frecuencia, después de la hemofilia clásica (Hemofilia Tipo A).

El presente trabajo incluye revisión bibliográfica a nivel de literatura extranjera, describiéndose patogénesis, bioquímica, clínica, terapéutica y recientes observaciones.

Finalmente se presenta un caso comprobado de esta enfermedad y su evolución. Recomendando los estudios de laboratorio específicos, realizables en nuestro medio.

## II. ANTECEDENTES

En 1926 von Willebrand descubrió una enfermedad hemorrágica hereditaria, que él observó en varios miembros de unas familias de Foglo, en las islas Aland, en el Golfo de Bothnia. Willebrand describió la enfermedad que incluye: hemorragias, de encías y después de extracciones dentales, del tracto genital femenino y de heridas triviales, pero el sangrado en las articulaciones; común en la hemofilia fue relativamente raro. El estableció tiempo de sangría prolongado a pesar de recuento plaquetario normal. El tiempo de coagulación y reabsorción del coágulo fue normal, pero el test de Rumpel-Leede fue positivo. von Willebrand distinguió la enfermedad de la púrpura anafilactoide y púrpura trombocitopénica tanto como de trombostenia hereditaria descrita por Glanzmann. El concluyó que la condición de antemano era una forma de hemofilia, que afectaba a ambos sexos y él llamó a esto pseudohemofilia hereditaria. Él hizo hincapié que un tiempo de sangría prolongado era la característica más importante. von Willebrand también discutió las condiciones patogénicas y explicó que la sangría podía explicar mejor los efectos combinados de un desorden funcional de las plaquetas y una lesión sistémica de las paredes de los vasos.

Quick ha señalado que el primer caso de este síndrome vez haya sido descrito por Minot y Lee en 1920 y ha propuesto que se designe a este padecimiento con el nombre de "síndrome de Minot-von Willebrand".

En 1930, Jürgens (von Willebrand and Jurgens 1933). Investigaron a los pacientes en las islas Aland y concluyeron que, la enfermedad era debido a alguna disminución de la función plaquetaria, incluyendo deficiencia de factor plaquetario 3. Estos resultados, dió para que se llamara trombopatía de von Willebrand-Jürgens.

1953. Otros autores reportaron 2 casos, y similares fueron posteriormente observados por otros autores. El síndrome hemorrágico fue llamado hemofilia vascular, angiohemofilia A o pseudohemofilia.

1957. Nilsson y colaboradores establecen que, la actividad del factor VIII estaba reducida en 15 casos de pacientes con EVW-J, de familias originarias de las islas Aland. Además establecieron que las plaquetas estaban normales respecto de los factores plaquetarios 1, 3 y 4. También mostraron que la infusión del entonces nuevo concentrado de factor VIII, fracción humana I-0 (Blomback and Blomback, 1956), a pacientes con EVW-J corregía no solamente la deficiencia de factor VIII, sino que también el tiempo de sangría prolongado y el sangrado capilar, observaron además, que la actividad del factor VIII se incrementaba sucesivamente durante las primeras 24 horas después de la infusión de fracción I-0 en pacientes con EVW-J, en contraste a lo que se vió en hemofílicos. La fracción I-0 preparada de plasma de pacientes con hemofilia A se vera no solamente corrigió el tiempo de hemorragia, sino que también estimuló la actividad productiva del factor VIII. Conclusión: Que la disminución de la hemostasia en la EVW-J se debía a la falta de un factor plasmático, al factor VW, que no ocurre solamente en el plasma normal, sino que también en la hemofilia A. Dicho factor no solamente corrige el tiempo de sangría prolongado, sino que también aparentemente estimula la síntesis del factor VIII.

1960. Borehgrevink demostró la disminución de la adhesividad plaquetaria "in vivo" en pacientes con EVW-J por comparación del recuento plaquetario en sangre venosa y en sangre de una lesión capilar. Otro estudio realizado "in vivo" para medir la interacción entre las plaquetas y la superficie del vidrio fue inventado por Hellem. Investigó sangre citratada completa en tubo plástico llenado con cuentas de vidrio. En sus observaciones no hizo distinción de individuos normales con enfermos de EVW-J.

1963. Salzman, modifica el método, dentro de sus observaciones estableció que la adhesividad de las plaquetas estaba disminuida en pacientes con EVW-J; confirmado también por otros trabajos de otros investigadores. Demostró, que administrando plasma normal, plasma hemofílico A y factor VIII concentrado a pacientes con EVW-J corregía la disminución de la adhesividad de las plaquetas paralelo con acortamiento del tiempo de sangría, corroborado por Larrieu y colaboradores en 1968.

1964. Jorgensen y Borchgrevink, usando microscopía electrónica demostraron una disminución de la adhesividad plaquetaria en la desorganización endotelial en la EVW-J.

#### ESTUDIOS RECIENTES SOBRE EVW-J.

Naturaleza y función del factor VW. Recientemente fue posible preparar un alto purificado de factor VIII. Lo aislado es una macroglobulina.

1971. Stites y colaboradores y Zimmerman, Ratnoff y Powell prepararon antisuero monoespecífico precipitado contra ésta globulina. Análisis inmunológicos y estudios de gel cromatográfico explicaron que inactiva a la proteína en el plasma, que en la mayoría de los pacientes con EVW-J tienen un bajo contenido de este factor, llamado antígeno relacionado al factor VIII, comprobado por otros investigadores en años posteriores. La proteína relacionado al factor VIII del plasma normal así como en el plasma de hemofílicos no puede normalizarse sólo al disminuir la adhesividad plaquetaria en EVW-J, sino también prolongar el tiempo de sangría en perros con EVW-J. Esta proteína por lo tanto posee actividad de factor VW. Puede ser medida cuantitativamente en plasma como antígeno relacionado al factor VIII con electroinmunoensayo de Laurell o sea con método de inmunorradiometría (IRMA). La concentración de VIIIIR:Ag en plasma normal es cerca de 5 a 20 mg/l. Análisis de plasma normal con VIIIIR:Ag por carga inmunoelectroforética reveló una extensa cima asimétrica extendiéndose del frente del fibrinógeno a la región alfa <sub>2</sub> indicando heterogenicidad molecular y sugiriendo múltiples formas. Estudios usando gel cromatógrafo de Sepha

rose y sistema gel policramida tuvieron también evidencia de microheterogenicidad de VIIIIR:Ag normal.

Varios estudios se concentraron sobre la relación entre la proteína relacionado al factor VIII y las plaquetas y entre la proteína relacionado al Factor VIII y endotelio vascular, mostrando que las plaquetas de los pacientes con EVW-J son normales respecto de la agregación y su función liberadora.

Ese mismo año, (1971), Howard y Firken, observaron que el antibiótico ristocetina causaba agregación plaquetaria en plasma rico, pero no en el de pacientes con EVW-J. Posteriormente, experimentalmente se corrigió "in vivo e in vitro" con plasma normal, hemofílico o por gel filtrado de fracción rico en factor VIII. Otras observaciones indicaron que VIIIIR:Ag es responsable en la actividad como cofactor de la ristocetina en plasma. Varios métodos usando plaquetas fijadas con formalina o lavadas para cuantificación de la actividad del cofactor de la ristocetina en plasma fue descrito, también en el síndrome Bernard-Soulier.

1972. La European Thrombosis Research Organization (ETRO) da una clasificación tentativa de las variantes genéticas de la EVW-J. Basada en los estudios y hallazgos de Holmberg y Nilsson

1973. Forbes y Prantice demostraron que el purificado bovino y porcino de alto peso molecular, proteína relacionado al factor VIII agregaba plaquetas "in vitro". Otro investigador, había encontrado que, la actividad de la agregación plaquetaria de la proteína relacionado al factor VIII de bovino probablemente se debe a la presencia de carbohidratos conteniendo al lado una sucesión de galactosa no terminada en ácido siálico sobre la molécula de superficie. Factor VIII humano normalmente no posee actividad de agregación. Las plaquetas tuvieron actividad de agregación asociado con VIIIIR:Ag y fue debido a remoción del ácido siálico por la neuraminidasa.

1974. Jenkins, cree que la ristocetina actúa sobre VIIIIR:Ag absorbiendo sobre la superficie, conduciendo a la exposición del sitio necesario para la agregación. En muchas situaciones el tiempo de sangría y VIIIIR:RCF varía con cada uno. También comprobado por otros investigadores.

1975. Nachman y Jaffe demostraron que VIIIIR:Ag estaba presente en ambas membranas y fracción granular pero no en el citosol. El 15% del VIIIIR:Ag de las plaquetas ricas en plasma ocurre dentro de las plaquetas.

1977. Se demostró que VIIIIR:Ag se localiza sobre todo en los gránulos y no en las afueras de las células. Fue determinado también en las plaquetas y en plasma con el método de IRMA. En casos severos de EVW-J no pudo demostrarse que VIIIIR:Ag en las plaquetas aún después de la infusión de factor VIII. También ha sido identificada en células endoteliales, en todo el tejido del cuerpo con la ayuda de fluorescencia de antisuero conjugado.

Células endoteliales no fluorescentes pueden ser detectadas en la íntima de pacientes con enfermedad severa de EVW-J. Y que, las células endoteliales reaccionan en individuos normales durante la síntesis del factor VIII y no durante la absorción del factor VIII del plasma.

### III. OBJETIVOS

1. Aportar información reciente que pueda ser útil.
2. Comparar cual fue la primera manifestación clínica de la enfermedad de nuestro primer caso, con lo reportado en la literatura mundial.
3. Determinar los procedimientos diagnósticos adecuados.
4. Establecer respuesta de nuestro tratamiento al 1er. caso de EVW-J y comparar con lo reportado en la literatura mundial.

### IV. MATERIAL Y METODOS

Tenemos un caso confirmado y documentado.

El caso que se presenta en el trabajo corresponde a una paciente del HOSPITAL ROOSEVELT, tratado por el DR. MARIANO GUERRERO ROJAS. Dicho caso le fue presentado por tener especialidad en coagulación sanguínea.

Se presenta los datos que hicieron pensar en esta entidad y su comprobación a través de los estudios de laboratorio.

## V. GENERALIDADES Y DESCRIPCION

La hemostasis ha sido definida como el proceso que detiene espontaneamente el flujo de sangre de los vasos que transportan sangre bajo presión.

Pocos procesos biológicos tienen una importancia homeostática tan inmediata y crítica. En todos los animales, incluidos los vertebrados, la hemostasis se produce normalmente por la combinación de 3 procesos: La contracción de los vasos, la adhesión y agregación de los elementos formes de la sangre, tales como los amebocitos y plaquetas, y el proceso de coagulación de la sangre o el plasma. En el hombre, estas funciones hemostáticas vasculares, celular y bioquímica alcanzan un alto grado de complejidad. Los tres son necesarios para una hemostasis completa y eficiente, pero son homeostáticamente independientes, hasta tal punto que la hemostasis compatible con la vida se mantienen, aún siendo deficiente uno de los componentes como las plaquetas o un factor de la coagulación.

A pesar de su importancia fisiológica, los procesos de agregación plaquetaria y de coagulación sanguínea pueden constituir una amenaza para el organismo si se propagan más allá del sitio de la herida. Normalmente, se mantienen dentro de los límites aceptables, gracias a la presencia de diversos mecanismos homeostáticos de control. Una vez cumplida la función de barrera hemostática, el sistema de enzimas fibrinolítica y los leucocitos remueven la fibrina, proceso que conduce a la recanalización de los vasos lesionados.

### Enfermedad de von Willebrand-Jürgens.

La enfermedad de von Willebrand-Jürgens es una enfermedad que se transmite por un gen mutante autosómico dominante, y que consiste en disminución del factor VIII y alteración plaquetaria en su adhesividad. Se presenta más frecuentemente en mujeres que en varones y se le diagnostica por historia familiar, hemorragias, pruebas de laboratorio.

#### Frecuencia:

No hay datos precisos acerca de la incidencia de la enfermedad de von Willebrand-Jürgens, debido a lo inadecuado de los criterios diagnósticos disponibles y a la frecuencia de las formas leves o parciales. En muchas regiones, esta alteración sigue en frecuencia a la hemofilia A y en algunos al parecer, es la más común de todas las alteraciones hereditarias de la coagulación.

#### Herencia:

Hay acuerdo general en que la enfermedad de von Willebrand-Jürgens, se hereda por lo común como un rasgo autosómico incompletamente dominante, no obstante, la expresividad de esta anomalía genética es muy variable aún entre los miembros de una misma familia. En la enfermedad von Willebrand-Jürgens, no es raro encontrar una historia familiar atípica de un rasgo autosómico dominante y en algunas familias, la alteración al parecer, se transmite por el cromosoma X. No es improbable que en la base de esta enfermedad existan varias anomalías genéticas.

## FISIOPATOLOGIA

### FUNCION PLAQUETARIA EN LA EVW-J

La anomalía de la función plaquetaria en la EVW-J ha sido revisada. Anteriormente las investigaciones sugerían que las plaquetas estaban alteradas funcionalmente y que eran las responsables de los síntomas hemorrágicos. Así Jürgens y Fersius en 1951 volvieron a estudiar a los pacientes estudiados y encontraron plaquetas grandes conteniendo vacuolas y disminución del número de gránulos. Además, cambios morfológicos de los megacariocitos, alteraciones de gránulos alfa, algunos con apariencia de palillo de tambor y formación defectuosa de pseudópodos, visto por microscopía electrónica. Otros investigadores y en otros pacientes afectados por esta enfermedad reportaron anisocitosis, disminución del número de mitocondrias y gránulos densos, anormales e hipervacuolados.

Se ha notado que en los pacientes con EVW-J, sus plaquetas fallan al adherirse al tejido conectivo, causando defecto en el tapón hemostático.

Las plaquetas en la EVW-J son estructuralmente normales, y que las dos anomalías funcionales detectadas en este estado de la enfermedad, particularmente, alteración de la retención plaquetaria sobre columnas de cuenta de vidrio y anomalía de agregación plaquetaria inducida por ristocetina, no es debido a una anomalía en las plaquetas per se, sino que a una deficiencia de factor plasmático normal que se requiere para las funciones de las plaquetas.

### Mecanismo de acción de la ristocetina sobre las plaquetas.

No está bien entendido, pero se piensa que necesita de un factor plasmático para que ocurra agregación. El antígeno relacionado al factor VIII es necesario para la iniciación de la agregación inducida por ristocetina pero no inducida por otros agentes como ADP, trombina, colágeno y epinefrina.

Se desconoce todavía el rol del antígeno relacionado al factor VIII en la fisiología de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina y el rol fisiológico en la hemostasia normal.

## EL ROL DEL ANTIGENO RELACIONADO AL FACTOR VIII EN LA HEMOSTASIA.

Trabajos de varios investigadores mostraron que hay un factor plasmático presente en el plasma normal y hemofílico A, en suero, en crioprecipitado, en plasma afibrinogénico y en plasma de pacientes con síndrome de Bernard-Soulier pero está ausente en plasma y crioprecipitado de pacientes con EVW-J.

El antígeno relacionado al factor VIII, se mostró presente en el plasma normal y en el hemofílico A, pero estaba disminuido considerablemente en el plasma de pacientes con EVW-J.

Los gránulos de plaqueta parecen servir como reservorio para el antígeno relacionado al factor VIII, que ayudarían en la función de las plaquetas en la hemostasis.

### EL FACTOR VIII EN LA EVW-J

Se ha visto que en la EVW-J hay bajo nivel de ambos factores VIII, activo e inmunológico. Una de las moléculas es de alto peso molecular y su ausencia es responsable de la enfermedad. La otra molécula es de bajo peso molecular y parece estar asociado por enlaces no covalentes a la de alto peso molecular, su presencia es responsable para la normal actividad procoagulante.

### Funciones del Factor VIII.

Tiene asignada numerosas funciones y/o actividades. La capacidad de corregir la hemofilia y la EVW-J. En estudios, se propuso su nomenclatura y fue así como la International Committee on Thrombosis and Hemostasis, las adoptó.

VIII<sub>Coag</sub>: Con capacidad para corregir el defecto procoagulante en el plasma hemofílico y en EVW-J. Es medida por exámenes de coagulación como el TTP o PCT. La anormal actividad de la coagulación es corregida por fracciones de plasma normal derivado de ésta, pero no por plasma envejecido o suero normal.

- VIII<sub>VWF</sub>: Una actividad que es capaz de corregir las anomalías hemorrágicas en la EVW-J. La vida media biológica de VIII<sub>Coag</sub> se prolonga en seguida de la infusión de AHF concentrado, comparado al esperado y que es observado en la hemofilia. Sin embargo, ésta aparentemente super-respuesta o sobre estímulo detectable en el nivel de VIII<sub>Coag</sub> de individuos con esta enfermedad, el nivel de VIII<sub>Ag</sub> no es estimulado en la misma extensión. Pues tiempo de sangría, adhesividad plaquetaria corregida y agregación plaquetaria inducida por ristocetina son normales. La actividad del VIII<sub>VWF</sub> presumiblemente reside con la molécula del factor VIII, específicamente al antígeno relacionado al Factor VIII.
- VIII<sub>Ag</sub>: El antígeno relacionado al factor VIII, una proteína que es detectable inmunológicamente usando antisuero heterólogo preparado frente a preparaciones purificadas del factor VIII. Esta disminuida en la EVW-J y se relaciona con el bajo nivel de VIII<sub>Coag</sub>. Esto está en contraste a la disminución de VIII<sub>Coag</sub> y VIII<sub>Ag</sub> normal encontrados en muchos casos de hemofilia. Individuos con la EVW-J no sintetizan un factor molecular inmunológicamente detectable, sin embargo, los hemofílicos sintetizan un factor molecular detectable pero no funcional.
- VIII<sub>Rist</sub>: El factor de agregación de la ristocetina, su actividad la presenta en preparaciones de factor VIII que permite al antibiótico ristocetina causar agregación de plaquetas ricas en plasma. Este antibiótico, fue usado en pacientes con infecciones a grampositivos, pero fueron suprimidos sus usos clínicos porque causaba agregación plaquetaria, posteriormente se observó que en pacientes con EVW-J no ocurría o disminuía la agregación plaquetaria y que se corregía cuando se le agregaba plasma normal, hemofílico y suero, como preparado de factor VIII derivados de plasma o suero. El plasma de pacientes con EVW-J le falta un activador VIII<sub>Rist</sub>, que es esencial para la función normal de agregación plaquetaria. El VIII<sub>Rist</sub> se cree que es idéntico al VIII<sub>VWF</sub>, ambos niveles correlacionan bien con el nivel de VIII<sub>Ag</sub> pero no correlaciona bien con el nivel de VIII<sub>Coag</sub>, cuando se comparan con la de individuos normales, hemofílicos y con EVW-J.

VIII<sub>Neut</sub>:

La sustancia neutralizante relacionada al Factor VIII, es una proteína que neutraliza anticuerpos por homólogos, específicamente dirigidos contra la actividad del Factor VIII<sub>Coag</sub>. Esta función no es aceptada como una actividad separada, pero para claridad de las diferentes funciones y actividades del factor VIII se describe. Ciertos hemofílicos desarrollan un anticuerpo contra el factor VIII como resultado de repetidas infusiones de concentrado de factor VIII usado al estabilizar una coagulopatía. Inhibidores espontáneos contra el factor VIII, la desarrollan por razones no conocidas ciertas personas, hombres y mujeres. Estos anticuerpos son llamados anticuerpos homólogos. El plasma normal y fracción del factor VIII derivado del plasma normal contiene una sustancia capaz de neutralizar e inactivar al inhibidor homólogo, su actividad neutralizadora persiste en suero aunque VIII<sub>Coag</sub> esté perdido. Los niveles de VIII<sub>Neut</sub> son casi siempre moderadamente disminuidos en EVW-J en relación al nivel de VIII<sub>Coag</sub>.

Se cree que es idéntico a VIII<sub>Coag</sub>.

VIII<sub>PAF</sub>:

El factor de agregación plaquetaria, presente en preparaciones de Factor VIII de bovino y porcino y en preparaciones de Factor VIII tratados con neuraminidasa, que induce la agregación de plaquetas humanas ricas en plasma. VIII<sub>PAF</sub> se correlaciona con VIII<sub>VWF</sub> y es similar a VIII<sub>Ag</sub> sino idéntico.

#### Caracterización Bioquímica del Factor VIII.

Esta íntimamente asociado con el mecanismo intrínseco de la coagulación, donde es esencial para la conversión de protrombina a trombina, fenómeno que está agravado en la hemofilia. La virtual ausencia de factor antihemofílico de suero normal y la destrucción de éste por la trombina indica que la actividad procoagulante del factor VIII es destruida durante la coagula-

ción. En la coagulación sanguínea, el factor VIII actúa como un cofactor, ayudando al factor IXa en la conversión de factor X a Xa en presencia de fosfolípidos y iones calcio. El factor VIII no actúa como una enzima como originalmente se pensaba, a pesar de que el factor que baja el nivel de trombina hace elevar su actividad biológica. El nivel de factor VIII en el plasma humano es cerca de 10 ug/ml o menos, aunque otros estiman que es de 20 a 50 ug/ml.

El sitio de síntesis, no está establecido definitivamente, se piensa que sea en: el bazo, hígado, riñones y en los leucocitos. Recientemente se ha sugerido que las células endoteliales están implicados, desde que el factor VIII fue detectado inmunológicamente, o de las células endoteliales de una variedad de tejido, que fue detectado por técnicas inmunofluorescentes. Además, el factor VIII inmunológicamente detectable tiene actividad VIII<sub>VWF</sub> al parecer en la síntesis y se mostró en el culti-

vo de células endotelias. La determinación del sitio de la síntesis de una molécula de factor VIII hace más complicado la perspectiva de los recientes hallazgos; que la molécula del factor VIII consiste de 2 especies moleculares, una asociada con VIII Coag y otra asociada con VIII<sub>VWF</sub>.

#### Caracterización Inmunológica:

Anticuerpos homólogos: Técnicas inmunológicas están jugando un mejor rol en la dilucidación de la estructura y función del factor VIII. El uso de anticuerpos homólogos contra VIII Coag, es decir anticuerpos que desarrollaron individuos normales, tienen la capacidad de inactivar VIII Coag de plasma normal. A la inversa, plasma normal y preparaciones de factor VIII tienen la habilidad de neutralizar la actividad de antisero homólogo, de ese modo el plazo de actividad de VIII Neut.

Anticuerpos heterólogos: Cuando el factor VIII purificado es usado para producir anticuerpos en animales, el antisuero heterogéneo no solamente neutraliza VIII Coag del plasma normal, sino que también precipita material antigénico de plasma normal y destruye VIII<sub>VWF</sub>.

Los pacientes con EVW-J no tienen existencia o el nivel de VIII Ag, está marcadamente disminuido. Estos resultados sugieren que los individuos normales y hemofílicos sintetizan una substancia VIII Ag, que los individuos con EVW-J no lo hacen; esta substancia del plasma es necesario para la función plaquetaria normal.

Comparación de Estructura y Función: La detección de VIII Ag en plasma normal y hemofílico, pero no en EVW-J sugiere que VIII Ag es necesario para la hemostasia normal, en EVW-J. Adición de AHF normal y material hemofílico antigénico a plasma de EVW-J corrige el defecto de adhesión de plaquetas al vidrio y el defecto inductivo de la ristocetina sobre la agregación de plaquetas rico en plasma en EVW-J.

Es un hecho que VIII Ag, VIII VWF, VIII Rist y VIII PAF están asociados con el mismo componente de alto peso molecular de filtrado en disociación, y que no son disociados en iones por cambios cromatográficos propuestos, que cada una de estas capacidades funcionales residen sobre la misma proteína, esto es VIII Ag. Generalmente, cuando VIII Ag esta disminuida en pacientes con EVW-J, VIII VWF Y VIII Rist también estan bajos.

El hecho que VIII Rist , VIII VWF y VIII PAF parece ser inseparable de VIII Ag no justifica identidad con VIII Ag:

HETEROGENICIDAD DE LA ENFERMEDAD VW-J

Holmberg y Nilsson demostraron que un grupo de pacientes con el diagnóstico de EVW-J fueron heterocigotos, sin embargo algunos de ellos tenían un nivel normal de VIII<sub>A</sub>g. Los varios tipos o subtipos de la enfermedad tuvieron que ser descritas por parámetros relacionados con la compleja molécula de Factor VIII. El tipo I es la forma más grave de la enfermedad, disminuyendo gradualmente según el tipo.

		BT	VIII <sub>Coag</sub>	VIII <sub>Ag</sub>	VIII <sub>Rist</sub>
TIPO	I	Prolongado	Reducido	Reducido	Reducido
TIPO	II	Prolongado	Normal o Reducido	Normal o Leve dis- minución	Reducido
TIPO	III	Prolongado	Normal	Reducido	Reducido (Normal)
TIPO	IV	Normal Levemente Prolongado	Reducido	Reducido	Reducido

RESPUESTA A LA TRANSFUSION EN EVW-J:

La administración de Factor VIII concentrado con EVW-J severa acortó el tiempo de sangría y causó incremento en VIII<sub>Coag</sub> fuera de la proporción de actividad del concentrado. El hecho de que en los pacientes pueda producir estimulación VIII<sub>Coag</sub> después de la infusión del factor VIII concentrado (conteniendo VIII<sub>Ag</sub>) indica que la baja de VIII<sub>Coag</sub> es solamente secundario a la deficiencia de VIII<sub>Ag</sub>. El incremento en VIII<sub>Coag</sub> no es seguida por algún incremento en VIII<sub>Ag</sub> o en VIII<sub>Rist</sub> que sucesivamente disminuye a veces. Esta baja que

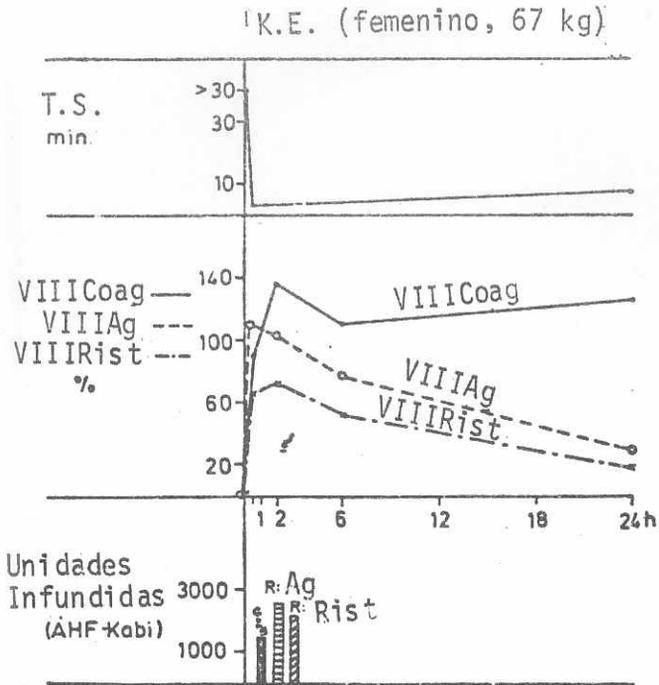
el VIII Coag experimenta ocurre en una parte de la molecular que no reacciona al antisuero con alguna precipitación demostrada. El retardo en el aumento de VIII Coag después de infusión de plasma concentrado de Factor VIII es considerado como un importante medio diagnóstico.

Una elevación secundaria en VIII Coag es vista solamente después de infusión de plasma o concentrado semejante mientras se normaliza el tiempo de sangría de Duke y la adhesividad plaquetaria. La normalización de la actividad del factor VW y la disminución en el incremento de VIII Coag requiere la existencia de una proteína compleja del factor VIII en forma nativa y con la misma distribución de las moléculas en el plasma normal.

Posible explicación de la respuesta a la transfusión en pacientes con EW-J.

En la forma autosómica de EW-J, la habilidad a sintetizar VIII Coag es el cromosoma X que codifica parte de la compleja proteína del factor VIII, que esta reservada excepto en ausencia del factor VW; otra manera sería complementándose con VIII Coag. La formación de VIII Coag cesaría, quizá a causa de un mecanismo de retroalimentación.

La infusión de factor VW forma un complejo con el factor VIII Coag de los mismos pacientes y con eso se estimula la síntesis. Esta acción puede explicarse al incremento secundario de VIII Coag; igual cuando la cantidad de Factor VW (VIII Ag, factor corrector del tiempo de sangría y VIII Rist) esta disminuído.



VIII Coag, VIII Ag, VIII Rist y tiempo de sangría (Duke) en una paciente con EVW -J (tipo I) después de infusión de fracción I-0 (AHF-Kabi).

## ENFERMEDAD DE von WILLEBRAND-JURGENS ADQUIRIDA

Esta forma de la enfermedad ha sido descrita en 8 pacientes. En principio, la forma adquirida semeja ser congénito, con disminución de la adhesividad de las plaquetas, nivel de procoagulante del factor VIII bajo y cuando se mide el antígeno relacionado al factor VIII es bajo y hay anormal inducción de agregación plaquetaria con ristocetina. Estos pacientes tienen una enfermedad esencial que afecta el sistema inmunológico. Se ha reportado en asociación a enfermedades autoinmunes o enfermedades linfoproliferativas, incluyendo lupus eritematoso diseminado y gammapatía monoclonal.

La movilidad electroforética anormal del antígeno relacionado al factor VIII en un paciente con enfermedad adquirida de VW-J sufrió complicación a linfoma linfocítico. Se ha reportado también lesiones angiодisplásicas.

### SINTOMATOLOGIA

Hemorragias. Son más comunes la epistaxis, menorragias, equimosis y hematomas y hemorragias post-exodoncias. Siendo grave más comúnmente en la forma severa de la enfermedad, cuando ocurren hemorragias postoperatorias, menometrorragias, hemorragias gastrointestinales y epistaxis.

Hemorragias traumáticas de los labios o cavidad oral es síntoma típico en adolescentes especialmente en la forma severa de la enfermedad. Aunque las hemorragias traumáticas generalmente no son graves en estos enfermos.

Un grupo especial de hemorragias son intracraneanas y estas pueden ser fatales en la forma severa, de la enfermedad.

Equimosis y hematoma fueron síntomas iniciales después de las otras tendencias hemorrágicas. Petequias no son comunes.

Menorragias son más severas en mujeres adolescentes en los primeros años después de la menarquía. Probable que ocurra después de la hemorragia anovulatoria, intensificándose por la enfermedad. Ha sido descripto también los efectos beneficiosos del embarazo, y esto se atribuye a un incremento del factor VIII que aparece de modo espontáneo durante el parto. También se ha visto el caso de una paciente afecta de enfermedad de von Willebrand-Jurgens la cual durante el embarazo mostró una corrección espontánea del tiempo de sangría prolongado y un incremento en el valor de AHF (factor VIII). La desviación del factor AHG y del tiempo de sangría volvió a la normalidad después del parto. Hemorragia profusa post-parto requiere transfusión en mujeres por arriba de los 15 años forma moderada de la enfermedad se agrava si se asocia con complicación obstétrica.

También se ha reportado que relativamente, en pacientes que padecen esta enfermedad es común el aborto.

La hemorragia gastrointestinal es más común en pacientes adultos. Hemorragias post-exodoncias son profusas a veces. Cuando hay hematuria es raramente serio. Las hemorragias post-operatorias constituyen un serio problema en esta enfermedad, por lo tanto requiere especial atención.

Las hemorragias son más comunes durante la niñez y la adolescencia y decrece notablemente con el incremento de la edad. Excepción a esto son las hemorragias gastrointestinales y post-operatorias.

## LABORATORIOS

El primero que debe investigarse, el más fácil de practicar, y uno de los que poseen valor diagnóstico es el tiempo de hemorragia o sangría. La prueba de Ivy es más precisa, pero la de Duke es más sensible para valorar eficacia del tratamiento. Mide la eficiencia de las fases vascular y plaquetaria de la coagulación. Hay que realizarlo cuidadosamente para que tenga valor. Cuando se lo determina por la técnica de Ivy modificada, está prolongado cuando el recuento plaquetario es menor de  $100 \times 10^9/l$ .

La retención de plaquetas en columnas de cuentas de vidrio ("adhesión a cuentas de vidrio"), ha sido estudiada por numerosos métodos, pero dos son las más utilizados. En el método de Salzman, se aspira sangre venosa directamente de la vena, a través de una columna de cuentas y dentro de un Vacutainer. Los resultados se expresan como % del recuento plaquetario venoso retenido. La técnica no es muy confiable. Por el otro método; plasma rico en plaquetas que contiene EDTA, puede determinarse la adhesión al colágeno en ausencia de agregación.

### Agregación Plaquetaria.

Puede estimarse cualitativamente por técnicas microscópicas y macroscópicas. Los métodos cuantitativos de uso más común emplean diversos agregómetros. Estos instrumentos son fotómetros modificados como para permitir la medición de los cambios en la densidad óptica de una suspensión de plaquetas en condiciones de temperatura constante y agitación continua.

Comúnmente, la agregación plaquetaria se estudia en suspensiones de plasma citratado rico en plaquetas. El ADP en concentraciones de 5  $\mu$ M o más altas, produce agregación plaquetaria directamente y es independiente de la liberación del ADP contenido en las plaquetas. Las mediciones del ADP liberado y de la serotonina marcada con carbono proporciona índices más directos de la reacción de liberación.

#### T T P:

Es una prueba simple de los mecanismos intrínseco y común de la coagulación. Es algo más sensible a las deficiencias de factores VIII y IX, que los factores XI y XII o de factores involucrados en el mecanismo común, pero en la mayoría de las técnicas, comúnmente la prueba da resultados anormales cuando el nivel plasmático de cualquiera de los factores esenciales está por debajo del 15 al 20% de lo normal.

#### Test VIII Coag:

En pacientes afectados de EVW-J como en personas normales fluctúa ampliamente. Su aplicación es particularmente a casos leves o moderados; aumenta con la edad.

#### Determinación de VIII Ag por Electroinmunoensayo:

Es muy preciso y muy usado. Hay dos mecanismos por los que puede aumentar; asociado a stress físico y ejercicios o con infusión de adrenalina o vasopresina, y a un retardo en la correlación entre tejido dañado, en crecimiento o en reparación. También puede incrementarse por enfermedades asociadas con daño tisular como cáncer, infecciones y en la gravidez.

Medición de VIII Rist con método cuantitativo. Diagnóticamente puede ser útil al proporcionar información de la función, como de la normalidad plaquetaria. Está en investigación para especificar mejor su utilidad en el diagnóstico.

### Inmunolectroforesis cruzada

(si VIII<sub>I</sub>Ag esta presente). La determinación de VIII<sub>I</sub>Ag por el método de IRMA clasifica las variantes e identifica si la enfermedad es un estado homocigoto o heterocigoto asintomático.

Otras pruebas como frote periférico, prueba de Rumpel-Leede (o del lazo), fibrinógeno y tiempo de protrombina tienen poco valor como pruebas de detección de alteraciones de la hemostasia en la EVW-J. Pero si nos ayudan a enfocar mejor el diagnóstico diferencial, por lo tanto se haran dentro de las pruebas rutinarias.

### DIAGNOSTICO

En pacientes con enfermedad hemorrágica hereditaria es necesario diferencias de la EVW-J, la hemofilia moderada A, trombostenia y diferentes tipos primarios de disfunción plaquetaria.

El hallazgo de variantes o heterogenicidad de la enfermedad hace el diagnóstico difícil. Por lo tanto el diagnóstico diferencial requerirá:

1. Examen cuidadoso de historia hemorrágica.
2. Historia familiar y si es posible investigar familiares.
3. Pruebas de coagulación rutinarias, ya descritas más arriba.
4. Tiempo de sangría (repetidos)
5. Adhesividad plaquetaria.
6. Agregación plaquetaria
7. T T P
8. Test VIII<sub>I</sub>Coag (repetidos).
9. Determinación de VIII<sub>I</sub>Ag por electroinmunoensayo de Laurell.
10. Medición de VIII<sub>I</sub>Rist con método cuantitativo.
11. Inmunolectroforesis cruzada (si VIII<sub>I</sub>Ag está presente).

Pacientes con EVW-J severa, no ofrece dificultades. Forma moderada el diagnóstico es más fácil. En muchos casos es necesario excluir defectos en las plaquetas. Casos dudosos el diagnóstico se confirma administrando plasma fresco, fracción I-0 o crioprecipitado y se estima el efecto a través del tiempo de sangría, VIII Coag y otra actividad relacionado al factor VIII.

### TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

La tendencia de los valores de factor VIII del paciente a una sobre respuesta a transfusiones de plasma hace que el tratamiento resulte más satisfactorio que en sujetos equivalentes con hemofilia clásica. La perspectiva del paciente con esta enfermedad es generalmente bueno. Sin embargo, las hemorragias son una constante amenaza pero el tratamiento es relativamente simple. Plasma fresco o crioprecipitado son los más efectivos. Inyecciones diarias de cantidades relativamente pequeñas son muy efectivas para mantener una adecuada actividad del factor VIII.

En la práctica se han obtenido buenos resultados en la prevención de hemorragias graves menstruales, por extracciones dentarias o intervenciones quirúrgicas mediante administración de 500 ó 600 mililitros de plasma al comienzo del flujo menstrual o varias horas antes de la operación; la transfusión se repite diariamente en el período post-operatorio. El crioprecipitado suele ser tan eficaz como el plasma; se ha visto un paciente cuyos valores de factor VIII respondieron bien al plasma pero no al crioprecipitado. El crioprecipitado preparado a partir de 200 mililitros de plasma fresco contiene de 50 a 120 unidades de factor VIII, aproximadamente 250 mg de fibrinógeno y cantidades terapéuticamente útiles de factor VIII, así como de la sustancia inductora del factor VIII.

Estos pacientes rara vez requieren terapia de reemplazo. En el paciente con grado severo de afección y con déficit acentuado de factor VIII "nuevo" en forma endógena, y estos pacientes deben tratarse como aquellos con hemofilia A.

Los anticonceptivos orales se han probado que tienen efecto depresivo sobre la menorragia. El efecto, probablemente sea esencialmente a una acción local de la hormona sobre el endometrio. Inhibidores de la fibrinólisis, ácido epsilon aminocaproico y ácido tranexánico han tenido valor en menorragia en pacientes que no usan anticonceptivos orales. Inhibidores de la fibrinólisis también pueden ser usados en tratamiento específico para hemorragias nasal, de la cavidad oral o en post-exodoncias.

Como en otros desórdenes hemorrágicos, la aspirina esta contraindicada porque puede producir erosiones gástricas y hemorragias gastrointestinales y puede agravar u originar episodios hemorrágicos a causa de sus efectos inhibitorios sobre la función plaquetaria.

En los pacientes con alteraciones de la coagulación debe prestarse especial atención al cuidado preventivo de la dentadura, para minimizar las complicaciones, gastos y riesgos de los procedimientos operatorios dentales. Debe evitarse la sutura de los alveolos dentarios sangrantes, particularmente el del tercer molar, ya que puede producir una extensión de la hemorragia hacia el cuello.

Los astringentes como el Gelfoam, el Stypven y la trombina tópica bovina, pueden detener las hemorragias de zonas de fácil acceso, si se retiran bien los coágulos y se aplica el material directamente sobre los tejidos lesionados. La epistaxis cesa espontáneamente y por lo tanto su tratamiento es conservador. La hematuria, por el contrario, puede ser virtualmente intratable y en algunos no responde al tratamiento. En tales pacientes, la prednisona en dosis de 20 a 40 mg diarios durante 1 semana, puede detener la hemorragia. El AEAC esta contraindicado en estos pacientes, con hematuria porque puede producir obstrucción intrarrenal con coágulos de sangre.

VI. CASO CLINICO

PRIMER INGRESO: 1967.  
HISTORIA NO.: 230718.  
EDAD: 1 año 1 mes  
PADRE: Familiares con sospechas de hemofilia.  
MADRE: Sana, embarazo y parto normal.  
MOTIVO O CONSULTA: Tumefacción en región lumbar de 1 mes de evolución.

HISTORIA: Hemorragia nasal en dos oportunidades, equimosis ocasionales.

LABORATORIO: Hb: 9.1  
G. B.: 9, 050  
Sedimentación 12  
Heces y orina normales.  
T. de Sangría: Prolongado (Duke)

Rx: Escoliosis lateral derecha a nivel de L<sub>1</sub> por hemivertebra.

1967 - 1969 PLAN DE TRABAJO

Ejercicios ortopédicos. Evolución satisfactoria, en dicho período no hay descripción de problemas hemorrágicos, salvo EQUIMOSIS moderadas en áreas de presión y ninguna explicación al T. de Sangría prolongado.

1970 - 1972 Hemorragias gingivales en cinco oportunidades. Equimosis en miembro inferior. Hemorragias nasales ocasionales.

SEGUNDO INGRESO: 19-3-1973.  
MOTIVO Corrección de escoliosis lumbar congénita.  
HOSPITALIZACION: Hemorragia gingival y nasal.  
LABORATORIO: PTT 200 seg (NL 40-52).  
RUMPEL-LEEDE: Positivo 2 cruces.  
FIBRINOGENO 273 mgr.  
TIEMPO DE PROTROMBINA 100%

FROTE PERIFERICO: Plaquetas normales.  
T. DE SANGRIA: Aumentado 2 veces la normalidad.  
IMPRESION CLINICA: Síndrome de von Willebrand-Jurgens (PTT aumentado, R. Leede positivo, femenina, hemorragias leves y T. de Sangría prolongado).  
CONDUCTA: No intervención hasta poderla hacer con medios de sustitución.

1973 - 1978.

Ejercicios ortopédicos Evolución estacionaria.  
Controles de PTT Variables: 70% de ellos aumentados  
Terapéutica Epsilon amino-caproico (1 vez)  
Evolución Corrección del PTT por varios meses.

TERCER INGRESO: 27-3-78.  
MOTIVO: Corrección de lordosis lumbar y congénita.  
LAB. PREOPERATORIO: 30/3/78 T. protrombina 100%  
Fibrinógeno 230 mg.  
Plaquetas: normales.  
PTT 230 seg (NI 100")  
T. de sangría aumentado  
6/4/78 PTT 200 y T. de sangría aumentado  
8/4/78 PTT 198 y T. de sangría aumentado  
10/4/78 PTT 201 y T. de sangría aumentado

INTERVENCION QUIRURGICA:

10/4/78 Preoperatorio 500 U de globulina antihemofílica. PTT 201 seg.  
11/4/78 Preoperatorio 500 U de globulina antihemofílica. PTT 95 seg.  
11/4/78 Preoperatorio 500 U de globulina antihemofílica. PTT 103 seg.  
11/4/78 Post-operatorio 500 U de globulina antihemofílica. PTT 101 seg.  
La administración de AHG fue cada 6 horas.

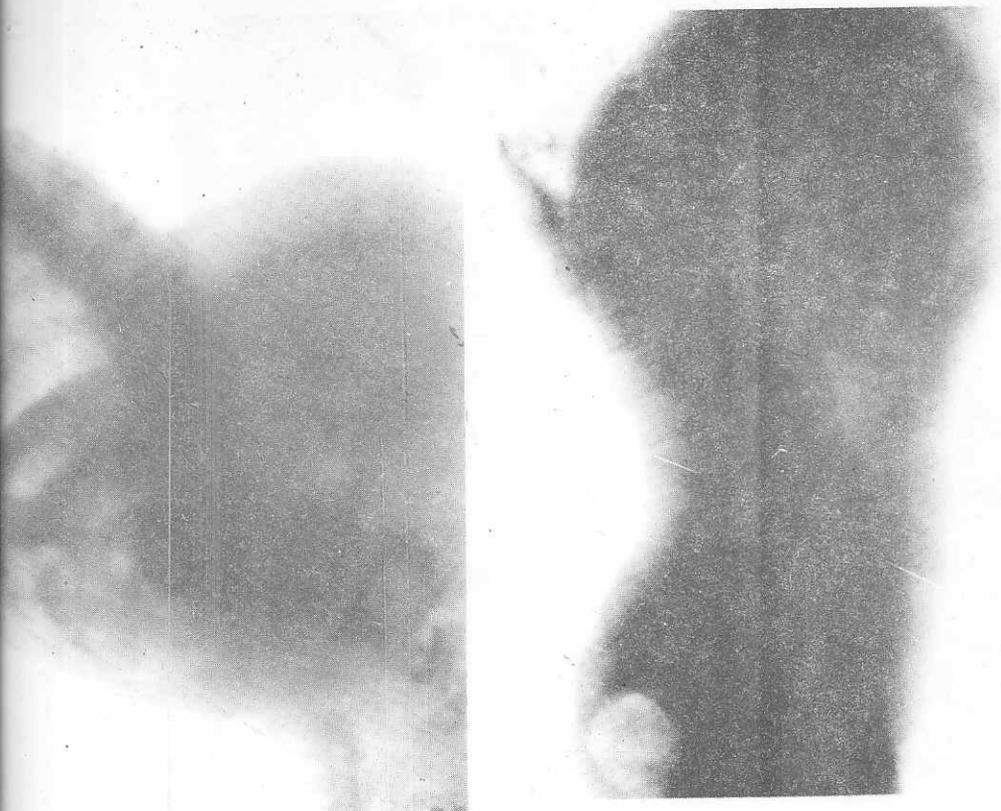
INTERVENCION QUIRURGICA

Tipo de Operación: Instrumentación de Harrington y fusión es-  
pinal posterior.  
Pre-operatorio: Hemorragia similar a la esperada en perso-  
nas sin problemas de la coagulación.  
Post-operatorio: Hemorragia normal.  
Post-operatorio: Globulina antihemofílica 500 U cada ocho  
horas por tres días.  
PTT: 76-115 seg.

EVOLUCION POST-OPERATORIA:

15-4-78 (3 días post-op.) Sustitución de AHG por crioprecipi-  
tados 1 unidad cada 12 horas por 3 días.  
PTT: 86 - 108 seg.  
18-4-78: Se omite el tratamiento sustitutivo.  
Evolución General: Fiebre 37.5 - 39.0  
Hemocultivos, orina normal  
Hemorragia: normal  
Tratamiento: Ampicilina 500 mg cada seis horas.  
30-4-78: (19 días post-op) EGRESO.  
No se indica tratamiento sustitutivo.  
4-7-78: PTT 152 seg.

Actualmente en control por CONSULTA EXTERNA por problema  
ortopédico. No se reportan hemorragias.



Fotos 1 y 2. Radiografías AP y lateral.  
Marcado grado de escoliosis lateral derecha a ni-  
vel de L-1 por hemivértebra.  
( 4 abril 1967 )

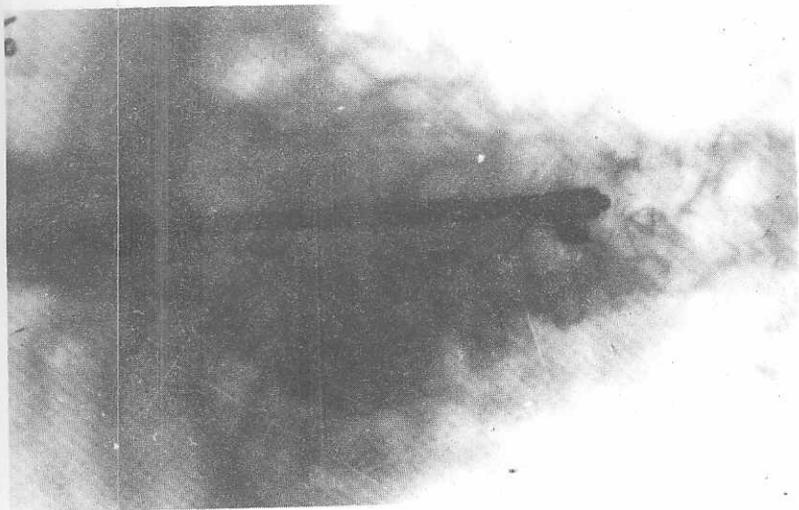


Foto 3. Control preparatorio.

Foto 4. Control postoperatorio.

( abril 1978 )

## VII. RESUMEN Y CONCLUSIONES

El común desorden, hemorragia hereditaria de von Willebrand-Jurgens, es conocida hace solamente 50 años. Durante los años fue bien establecido que la causa es una deficiencia de una proteína plasmática, la proteína relacionada al factor VIII o el factor VW, con marcadas propiedades biológicas.

El factor VW no está presente solamente en el plasma, también está presente en las plaquetas y en las paredes de los vasos. Este factor es necesario para un tiempo de sangría normal, para adhesión de las plaquetas al endotelio, normal retención en cuentas de vidrio y agregación por ristocetina.

Una deficiencia del complejo de la proteína del factor VIII o un defecto de la estructura molecular causa severa hemorragia, pero se ha sugerido que el incremento del nivel del factor VW puede tener importancia en el desarrollo de trombosclerosis y esclerosis.

Sabemos ahora que la EVW-J no es homogénea, y que ocurren variantes genéticas como resultado de anomalía hereditaria de la molécula proteínica del factor VIII. De donde están bien establecidas 4 variantes genéticas.

Hay muchas posibilidades que sea por la substitución de algún aminoácido en la cadena y esta conduzca a una tendencia inductora al formarse la gran cadena necesaria para la actividad del factor VW. O el defecto molecular del factor VIII en la hemostasia es posible que semeje una hemoglobinopatía, que sería una condición indispensable para el ulterior avance en el campo de su caracterización bioquímica, que incluye la proteína del factor VIII y subunidades del plasma normal y de varios tipos de EVW-J.

Explicaciones posibles del defecto bioquímico en la EVW-J pueden deberse a:

A un aminoácido con defecto en la secuencia del antígeno relacionado al Factor VIII con consecuente anomalía

del sitio de adherencia de un carbohidrato de cadena lateral con fallo al polimerizarse.

2. A un defecto post-translacional, por ejemplo secundario a deficiencia de una glucosil transferasa o del sistema polimerasa.
3. A un fallo en la producción de una forma altamente agregada del antígeno relacionado al factor VIII/factor von Willebrand con sobre producción secundaria del oligómero más bajo normal (???)

#### PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND-JURGENS

Célula endotelial con defecto funcional (angiodisplasia ocasional).

Defecto de la producción o liberación de VIII<sub>Ag</sub>/VWF y ? algún activador del plasminógeno.

#### Posibilidades:

Síntesis reducida o liberación normal de VIII<sub>Ag</sub>/VWF.

Síntesis reducida o liberación de altos oligómero de VIII<sub>Ag</sub>/VWF.

Defecto de una polimerasa a una glucosil transferasa.

Defecto de la secuencia del aminoácido de VIII<sub>Ag</sub>/VWF.

Rol de VIII<sub>Ag</sub> intraplaquetario no es conocido.

El presente trabajo ha sido descriptivo y para llevarlo a cabo se revisó literatura especializada en esta enfermedad, es abundante la literatura existente sobre el tema, pero se han tomado las más aceptadas. Investigaciones continuaran porque la fisiopatología de la enfermedad es interesante. :

Respecto a datos comparativos de nuestro caso clínico, coinciden con la sintomatología de la enfermedad, como con otros extensos trabajos realizados por otros investigadores en varias poblaciones, entre los principales se cuenta el efectuado por Silver en Suecia (1973).

Ultimamente, los procedimientos diagnósticos de laboratorio son más exactos, más sofisticados, según los reportes de Nilsson (1979). Sin embargo esto no es posible realizarlos aquí por lo que en nuestro caso, las manifestaciones clínicas, antecedentes familiares y procedimientos de laboratorio a nuestro alcance confirmaron el diagnóstico. Este, es obligado hacerlo por historia y repetidos exámenes de laboratorio.

Respecto al tratamiento, lo descrito en la literatura mundial es posible realizarlo en nuestro medio, y así fue tratada a la paciente en el preoperatorio y postoperatorio; teniendo respuesta satisfactoria, evaluado y a través del estado general y a múltiples controles de laboratorio.

Por lo tanto, en nuestro medio hacemos diagnósticos de enfermedad de von Willebrand-Jurgens, con los siguientes hallazgos:

1. Historia de hemorragias.
2. Historia familiar.
3. Pruebas de laboratorio:
  - a) TTp aumentado.
  - b) TCP anormal en deficiencias severas
  - c) Tiempo de sangría aumentado.
  - d) Pruebas de coagulación rutinarias normales (frote periférico, Rumpel-Leede, fibrinógeno, tiempo de protrombina).

Finalmente, anomalías congénitas en nuestra revisión, no se asocia a esta enfermedad, por lo que la escoliosis lumbar congénita es independiente de la EVW-J.

VIII. RECOMENDACIONES

1. En hemorragias espontáneas, en el diagnóstico diferencial descartar esta enfermedad.
2. Hacer anamnesis minuciosa sobre historia de hemorragias anteriores.
3. En mujeres, en edad reproductiva; ante sintomatología de menorragias, investigar esta enfermedad, individualizando cada caso.
4. Si se usa AEAC individualizar el caso por sus efectos secundarios conocidos.

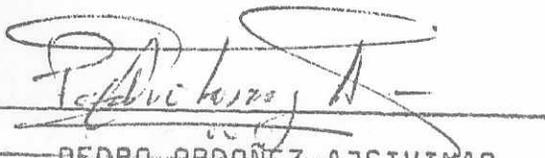
XI. BIBLIOGRAFIA

1. BITHELL T. C. y M. M. WINTROBE. Hemorragia. Medicina Interna: HARRISON. 4a. Edición en Español  
Prensa Médica Mexicana. Tomo I. 1973.
2. BLOOM, A. L.: The von Willebrand Syndrome.  
Seminars in Hematology. Vol. XVII. Oct. 1980.
3. DI MINNO, G., M. J. SILVER AND G. DE CAETANO.  
Prostaglandins as Inhibitors of Human Platelet  
Aggregation. British Journal of Haematology.  
1979, 42, 637-647.
4. FURKUI, H., S. MIKAMI, T. TAKASE, Y. FUJIMURA, M.  
NISHINO AND A. YOSHIOKA: Patterns of Factor-  
VIII Related Antigen on Crossed Immuno-electro-  
phoresis and Large Pore Polyacrylamide Gel-  
Crossed Immuno-electrophoresis in von Willebrand's  
Disease. British Journal of Haematology, 1980,  
46, 269-276.
5. IRVIN, J. F.: Factor VIII in von Willebrand's Disease.  
Seminars in Thrombosis and Hemostasis.  
2/2. October 1975.
6. JURGENS J. AND PRZYBILSKI R.: Antifibrinolytic Activity  
of Platelets. Exp. Biol. Med. Vol. 3.  
Karger, Basel/New York, 1968.
7. LINMAN A. H.: Clinical Haematology. Second Edition. 1975.  
Lea & Febiger, Philadelphia.

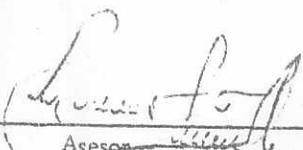
8. MAMMEN E. F.: von Willebrand's Disease. History, diagnostic and management.  
Seminars in Thrombosis and Hemostasis.  
2/2. October, 1975.
9. NILSSON, I. M., L. HOLMBERG.: von Willebrand today.  
Clinical Haematology. Vol. VIII. No. 1.  
Feb. 1979.
10. SILVER, J.: von Willebrand Disease in Sweden.  
Acta Pediátrica Scandinavia (Suplement)  
238/1973.
11. SMITH, C. H.: Blood Diseases et Infancy and Childhood.  
Second Edition. 1965. C. V. Mosby Company  
U. S. A.
12. SODEMAN, Jr. WILLIAM A. AND THOMAS SODEMAN.:  
Pathologic Physiology. Mechanisms of Disease.  
Sixth Edition. 1979.  
W. B. Saunders Cia. Philadelphia.
13. STRAUS, H. S.: Platelet adhesiveness in von Willebrand's  
Disease. Exp. Biol. Med. Vol. 3. Karger,  
Basel/New York, 1968.
14. WALSH, RALPH T.: The Platelet in von Willebrand's  
Disease. Interactions with Ristocetin and  
Factor VIII.  
Seminar in Thrombosis and Hemostasis  
2/2. October, 1975.
15. WALTER BOWIE, E. J. Y CHARLES A. OWEN.: Enfermedad de  
von Willebrand. Clínicas Médicas de Norteaméri-  
ca. Enero 72. Traducida del Inglés. Ed. Inter-  
americana. México.

16. WALL, ROBERT T., RICHARDS B. COUNTS, LAURENCE A. HARKER AND GARY E. STRIKER.: Binding and Release of Factor VIII/von Willebrand's Factor by Human Endothelial Cells. *British Journal of Haematology*, 1980, 46, 287-298.
17. WINTROBE, M. M.: *Clinical Hematology*, 6a. Ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1967.
18. WINTROBE, MAXWELL M.: *Hematología Clínica*. 4a. Edición en español. Buenos Aires, Intermédica Editorial, 1979.
19. Annotation: PROSTAGLANDINS, THROMBOXANES AND PLATELETS. *British Journal of Haematology*. 1979, 41, 453-458.
20. Short Communication: ACQUIRED VON WILLEBRAND'S SYNDROME ASSOCIATED WITH HAIRY CELL LEUKAEMIA. *British Journal of Haematology*. 1980, 46, 503-506.

Dr.



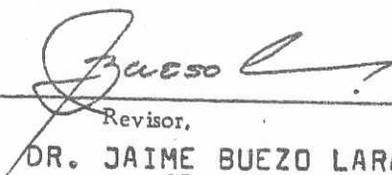
PEDRO ORDÓÑEZ-AJSIVINAC



Asesor.

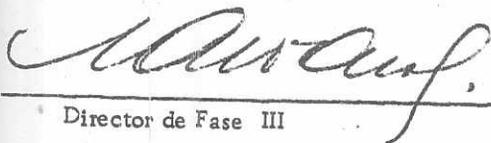
DR. MARIANO GUERRERO ROJAS

Dr.



Revisor.

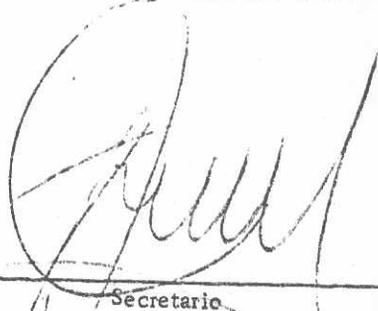
DR. JAIME BUEZO LARA



Director de Fase III

DR. CARLOS WALDHEIM

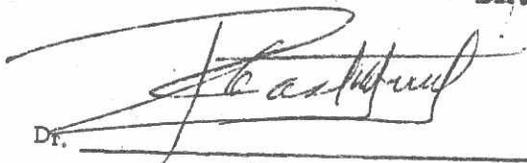
Dr.



Secretario

DR. RAUL CASTILLO RODAS

Bo.



Dr.

Decano.

DR. ROLANDO CASTILLO M.