

Algoritmo diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand (EVW) en población mexicana

Jesús Hernández-Juárez, Manuel Moreno-Hernández y Abraham Majluf-Cruz*

Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS, México, D.F., México

Distinguido editor:

Sirva la presente para hacer algunas puntualizaciones en relación con el trabajo de revisión intitulado «Algoritmo diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand (EVW) en población mexicana» (Gac Med Mex. 2015;151:399-402), ya que consideramos que tiene algunas deficiencias importantes que podrían guiar inadecuadamente al lector; se resumen a continuación:

1. Las recomendaciones para el diagnóstico de esta enfermedad son internacionales, y no sólo para la población mexicana.

2. Las abreviaturas FvW:RCo y FvW:CB son una mezcla de español e inglés, lo cual es inapropiado. En su lugar se deberían usar las abreviaturas aceptadas internacionalmente: VWF:RCo y VWF:CB.

3. El término *agregados* del factor de von Willebrand (VWF) es incorrecto; el apropiado es *multímeros* del VWF.

4. La revisión menciona que los niveles francamente disminuidos del FVIII:C marcan la pauta para distinguir entre el subtipo 2M y el 2N de la EVW. No obstante, los niveles del FVIII no marcan la pauta para distinguir ambos subtipos, ya que los resultados de las pruebas VWF:RCo y RIPA, así como el de la relación VWF:RCo/VWF:Ag, también difieren entre ambos subtipos de la enfermedad. Más aún, en algunos casos, la prueba VWF:CB y la relación VWF:CB/VWF:Ag son anormales para el subtipo 2M de la EVW, lo cual es una diferencia más con el subtipo 2N de la EVW.

5. La revisión sugiere utilizar ristocetina a muy baja concentración (< 6 mg/ml) en la prueba de RIPA para

distinguir entre los subtipos 2A y 2B de la EVW, lo cual es ambiguo. La literatura recomienda usar concentraciones de ristocetina de 0.5 mg/ml o incluso menores.

6. La revisión menciona que la prueba VWF:CB mide la afinidad de grandes multímeros del VWF al colágeno tipo I, III o IV. Esto no es así. La prueba VWF:CB no mide la unión al colágeno tipo IV, ya que las pruebas que se recomienda emplear en la actualidad contienen una mezcla de sólo colágenos tipo I (95%) y tipo III (5%).

7. Se menciona que la prueba VWF:CB es útil para diferenciar el tipo 2M de la EVW del tipo 1 leve, ambos con patrones multiméricos y VWF:CB normales, pero con la relación VWF:RCo/VWF:Ag disminuida (< 0.7) sólo en la EVW 2M. Hoy sabemos que la EVW tipo 2M también se manifiesta por alteraciones en el dominio de unión al colágeno. Por lo tanto, pacientes con EVW 2M pueden presentar resultados anormales de la prueba VWF:CB y resultados normales para la relación VWF:RCo/VWF:Ag (≥ 0.7).

8. El algoritmo diagnóstico (AD) considera el grupo sanguíneo como una prueba de escrutinio para diagnosticar EVW, lo cual es incorrecto, ya que su conocimiento no informa sobre el estado hemostático de un paciente.

9. El AD propone que la biometría hemática es normal en la EVW. No obstante, esto no sirve para todos los pacientes, ya que algunos de ellos presentan anemia o en ocasiones pseudotrombocitopenia, como en la EVW tipo 2B.

10. El AD sugiere que los resultados normales de VWF:Ag o FVIII descartan EVW. Sin embargo, esto no

Correspondencia:

*Abraham Majluf-Cruz
Apartado Postal 12-1100
México 12
México, D.F., México
E-mail: amajlufc@gmail.com

Fecha de recepción: 21-09-2015
Fecha de aceptación: 22-09-2015

ocurre en la EVW tipo 2, ya que los resultados de las pruebas VWF:Ag y FVIII pueden ser normales.

11. El AD señala que en la EVW tipo 3 el VWF:Ag = 0 y el VWF:RCo \leq 10 U/dl, lo cual es completamente ilógico: ¿cómo se puede tener actividad de ristocetina si no hay VWF? En realidad, el VWF:Ag debe ser $<$ 4.

12. El AD establece que los resultados normales de VWF:Ag o FVIII descartan EVW. Sin embargo, esto no ocurre en los subtipos 2A, 2B y 2M de la EVW, ya que en estos casos los resultados pueden ser normales.

13. El AD sugiere realizar la prueba «FvW:FVIII:C» en la EVW 2N, pero esta prueba no existe. La prueba correcta es VWF:FVIIIIB, la cual mide la capacidad de

unión del VWF al FVIII. La abreviatura FVIII:C se refiere a la prueba funcional que mide la actividad del FVIII.

Bibliografía

1. Castaman G, Hillarp A, Goodeve A. Laboratory aspects of von Willebrand disease: test repertoire and options for activity assays and genetic analysis. *Haemophilia*. 2014;20 Suppl 4:65-70.
2. Favalaro EJ. Von Willebrand disease: local diagnosis and management of a globally distributed bleeding disorder. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(5):440-55.
3. Lassila R, Holme PA, Landorph A, Petrini P, Onundarson PT, Hillarp A. Nordic Haemophilia Council's practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(5):495-502.
4. Favalaro EJ. An update on the von Willebrand factor collagen binding assay: 21 years of age and beyond adolescence but not yet a mature adult. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(8):727-44.

Apreciable editor:

Agradecemos a los colegas Jesús Hernández-Juárez, Manuel Moreno-Hernández y Abraham Majluf-Cruz sus observaciones a nuestra breve revisión «Algoritmo diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand (EvW) en población mexicana» (*Gac Med Mex*. 2015;151:399-402). Si bien reconocemos algunos errores que no detectamos oportunamente (sobre todo en la figura), también encontramos que ciertos señalamientos son completamente inadecuados y a continuación respondemos a todas las preguntas y comentarios vertidos por los autores (*en cursivas*):

1. Las recomendaciones para el diagnóstico de esta enfermedad son internacionales, y no sólo para la población mexicana.

Creemos que el comentario no es adecuado, ya que no hablamos de recomendaciones «exclusivas» para la población mexicana, sino enfocadas a determinadas características de los mexicanos que consideramos importante señalar, como queda claro en el 2.º párrafo de la p. 400. Así, nuestra revisión pretende integrar las recomendaciones internacionales y la experiencia de trabajos nacionales recientes para proponer un AD para la enfermedad de von Willebrand (EvW) enfocado a las características de nuestra población.

Por ejemplo, ya que el grupo sanguíneo O causa una disminución del 20-25% del factor de von Willebrand (FvW) plasmático^{1,2} y dado que dicho grupo predomina en nuestra población, de acuerdo con Melo-Nava BM, et al. 2007 (referencia núm. 1 de nuestra revisión), subrayamos que una concentración plasmática baja

del FvW puede enmascarar una EvW cuantitativa leve. Tal particularidad no se ha destacado previamente en recomendaciones para el diagnóstico de EvW en nuestra población y marca la originalidad de nuestro trabajo.

2. Las abreviaturas FvW:RCo y FvW:CB son una mezcla de español e inglés, lo cual es inapropiado. En su lugar se deberían usar las abreviaturas aceptadas internacionalmente: VWF:RCo y VWF:CB.

Si bien concordamos en la conveniencia del uso de abreviaturas estandarizadas internacionalmente, consideramos que las abreviaciones utilizadas son adecuadas por tratarse de una publicación en idioma español y porque fueron aceptadas por el Comité Editorial. Además, cumplen el requisito de uniformidad y se definen al citarlas por primera vez en el texto.

En cuanto a la mezcla de español e inglés, subrayamos que nos basamos en abreviaturas convencionales en nuestro país utilizadas en otras publicaciones en español –seguramente conocidas por los autores de la carta–, como la *Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de von Willebrand* de la Secretaría de Salud (FvW:RCo en la p. 14 y FvW:CB en la p. 22)¹; el estudio de Morales-De la Vega, et al., de 2008 (FvW:RCo en la p. 57), citado en nuestra revisión (referencia núm. 5), y la *Guía rápida de la enfermedad de von Willebrand*, de Martínez-Murillo 2011², que emplea distintas nomenclaturas para FvW:RCo, pero ninguna como la sugerida (FvW:RicoF en la p. 17; FvW:RICOF en el cuadro 5.2 de la p. 30; FvW:RiCo en la p. 31; FvW:RCo en el cuadro 5.4 de la p. 31, y FvW:CB en la p. 54).

3. El término *agregados del factor de von Willebrand (VWF)* es incorrecto; el apropiado es *multímeros del VWF*.

El comentario discrepa de lo que referimos en el texto, ya que en ningún párrafo utilizamos la expresión *agregados* del FvW, sino que nos referimos a *agregados* de *multímeros* de FvW; para evitar reiteraciones en algunas oraciones (1.º párrafo, 2.ª columna, antepenúltimo renglón, p. 400 y 1.º párrafo, 1.ª columna, debajo de la figura, p. 401). Más aún, el peso molecular de un complejo multimérico como es el FvW va de acuerdo al número de *multímeros* que forman «*agregados*» de distintas cantidades.

4a. La revisión menciona que los niveles francamente disminuidos del FVIII:C marcan la pauta para distinguir entre el subtipo 2M y el 2N de la EVW. No obstante, los niveles del FVIII no marcan la pauta para distinguir ambos subtipos, ya que los resultados de las pruebas VWF:RCo y RIPA, así como el de la relación VWF:RCo/VWF:Ag, también difieren entre ambos subtipos de la enfermedad.

Puesto que las variantes 2M y 2N tienen un patrón de *multímeros* normal, la drástica disminución del FVIII:C es lo que caracteriza a la variante 2N, y, de hecho, es la base de su etiología, como refiere textualmente Favaloro 2011 (referencia núm. 2 de nuestra revisión): «EvW 2N presenta un defecto inherente en el FvW causante de la unión defectuosa con el FVIII. Por lo tanto, el FVIII plasmático es lábil, prono a proteólisis y el FVIII:C tiende a ser menor que el FvW (siendo evidentes las relaciones disminuidas entre FVIII/FvW)» (inciso 4 sobre EvW 2N, p. 557).

Es bien conocido que la EvW 2N, además del fenotipo clínico semejante, puede confundirse y ser mal diagnosticada como hemofilia A moderada por la disminución importante del FVIII:C. Lo anterior se muestra de forma contundente en el estudio de pacientes mexicanos de Morales-De la Vega, et al. 2008 (referencia núm. 5 de nuestra revisión) y Favaloro 2011 (referencia núm. 2 de nuestra revisión).

Por ello, en el párrafo inicial de la subsección «Pruebas complementarias para el diagnóstico» (p. 400) precisamos que el FVIII:C francamente disminuido marca la pauta para distinguir el subtipo 2N, lo cual debe verificarse con la prueba de unión FvW:FVIII.

La correcta observación de los autores sobre la relación FvW:RCo/FvW:Ag que difiere entre ambas variantes nos llevó corregir la figura que mostramos en esta respuesta. Sin embargo, dado que los valores de

FvW:RCo y FvW:Ag pueden ser muy variables y no definitorios para 2N, insistimos en que la única prueba que permite su confirmación es el ensayo de unión de FvW:FVIII.

4b. Más aún, en algunos casos, la prueba VWF:CB y la relación VWF:CB/VWF:Ag son anormales para el subtipo 2M de la EVW, lo cual es una diferencia más con el subtipo 2N de la EVW.

Invitamos a los autores a revisar más cuidadosamente la información, ya que su aseveración sólo se aplica a casos sumamente raros de EvW 2M. De acuerdo al artículo de Favaloro 2007 (citado por ustedes, referencia núm. 4) y en especial al cuadro 1 en el que seguramente se basan (p. 732), las variantes 2M y 2N difieren en los parámetros que arriba indican. Sin embargo, deben revisar el pie del cuadro, así como el texto, que indica que para la variante 2M esto no procede, sino lo «generalmente cierto» (p. 740), es decir, que en la mayoría de los casos 2M tiene una unión a plaquetas disfuncional, una relación disminuida de FvW:RCo/FvW:Ag, y una relación normal FvW:CB/FvW:Ag, semejante al subtipo 2N. La última relación se altera en 2A, por lo que, en todo caso, sería un criterio discriminatorio entre las variantes 2A y 2M y respecto a EvW tipo 1, como indicamos en la revisión (2.º párrafo, 1.ª columna, p. 402).

Dado que generalmente ambos parámetros son similares en 2M y 2N, insistimos en que lo que marca la pauta discriminatoria en 2N es la disminución en el FVIII, y de ahí la recomendación de que para su confirmación se realice el ensayo específico de unión FvW:FVIII, que también indicamos en nuestra revisión, de acuerdo con Favaloro 2011 (referencia núm. 2 de nuestra revisión) y Favaloro 2007, citado por ustedes (referencia núm. 4).

5. La revisión sugiere utilizar ristocetina a muy baja concentración (< 6 mg/ml) en la prueba de RIPA para distinguir entre los subtipos 2A y 2B de la EVW, lo cual es ambiguo. La literatura recomienda usar concentraciones de ristocetina de 0.5 mg/ml o incluso menores.

Estamos de acuerdo con los autores. El artículo presenta un error (párrafo, 2.ª columna, p. 401), ya que la concentración en el ensayo de RIPA para distinguir entre los subtipos 2A y 2B de la EvW debe ser < 0.6 mg/ml. Conocemos este dato y lo hemos recomendado en el estudio de nuestros pacientes; sin embargo, no nos percatamos de que omitimos el punto decimal.

6. La revisión menciona que la prueba VWF:CB mide la afinidad de grandes multímeros del VWF al colágeno tipo I, III o IV. Esto no es así. La prueba VWF:CB no mide la unión al colágeno tipo IV, ya que las pruebas que se recomienda emplear en la actualidad contienen una mezcla de sólo colágenos tipo I (95%) y tipo III (5%).

Reconocemos que éste también es un error nuestro (2.º párrafo, 1.ª columna, p. 402), ya que la prueba de unión a colágeno sólo incluye los tipos I y III.

7. Se menciona que la prueba VWF:CB es útil para diferenciar el tipo 2M de la EVW del tipo 1 leve, ambos con patrones multiméricos y VWF:CB normales, pero con la relación VWF:RCo/VWF:Ag disminuida (< 0.7) sólo en la EVW 2M. Hoy sabemos que la EVW tipo 2M también se manifiesta por alteraciones en el dominio de unión al colágeno. Por lo tanto, pacientes con EVW 2M pueden presentar resultados anormales de la prueba VWF:CB y resultados normales para la relación VWF:RCo/VWF:Ag (≥ 0.7).

Como ya se ha señalado en el punto 4, esto es válido sólo para casos excepcionales de 2M. De acuerdo con Favalaro 2007 (citado por ustedes) y Favalaro 2011 (referencia núm. 2 de nuestra revisión), la rara variante 2M a la que ustedes se refieren, llamada también variante 2CB, presenta actividad disminuida al colágeno tipo I y III, en tanto que el patrón de multímeros, la relación FvW:RCo/FvW:Ag y el RIPA son normales^{6,7}.

8. El algoritmo diagnóstico (AD) considera el grupo sanguíneo como una prueba de escrutinio para diagnosticar EVW, lo cual es incorrecto, ya que su conocimiento no informa sobre el estado hemostático de un paciente.

Entendemos que esto todavía es materia de debate en la comunidad de hematólogos. De cualquier manera, después de analizar cuidadosamente el algoritmo, decidimos incluir el grupo sanguíneo en las pruebas de escrutinio con toda intención y fundamento. Como se indica en nuestra revisión, el grupo sanguíneo^{2,3} explica una variación del 20-25% en la concentración plasmática del FvW, y ésta a su vez determina el estado hemostático de un individuo³. Por ello, reiteramos que el grupo sanguíneo es una prueba útil en el diagnóstico de EvW y es también fundamental para la interpretación de los niveles antigénicos y de actividad de FvW en cada paciente. Además, se ha demostrado que el grupo sanguíneo condiciona la tendencia hemorrágica^{2,4}.

9. El AD propone que la biometría hemática es normal en la EVW. No obstante, esto no sirve para todos los pacientes, ya que algunos de ellos presentan anemia o en ocasiones pseudotrombocitopenia, como en la EVW tipo 2B.

El comentario no procede, ya que la trombocitopenia sí está incluida en la figura del AD. La anemia no es un criterio diagnóstico de EvW, pero puede resultar de hemorragias recurrentes no controladas.

10. El AD sugiere que los resultados normales de VWF:Ag o FVIII descartan EVW. Sin embargo, esto no ocurre en la EVW tipo 2, ya que los resultados de las pruebas VWF:Ag y FVIII pueden ser normales.

Aunque no estamos totalmente de acuerdo, aceptamos que la figura podría sugerir lo señalado y, por tanto, proponemos modificarla para indicar que los valores normales de los parámetros FvW:Ag + FvW:RCo + FVIII:C (todos en conjunto) descartan EvW, siempre y cuando tales resultados sean verificados en distintas ocasiones y no existan síntomas hemorrágicos. Si hay tendencia hemorrágica, a pesar de parámetros confirmatorios normales, puede tratarse de una coagulopatía o EvW cuantitativa leve, y debe continuarse con el estudio.

11. El AD señala que en la EVW tipo 3 el VWF:Ag = 0 y el VWF:RCo ≤ 10 U/dl, lo cual es completamente ilógico: ¿cómo se puede tener actividad de ristocetina si no hay VWF? En realidad, el VWF:Ag debe ser < 10 .

Efectivamente, la EvW tipo 3 se caracteriza por presentar niveles de FvW:Ag y FvW:RCo < 10 U/dl o indetectables; por lo tanto, es necesario precisar que el valor de FvW:Ag puede caer entre 10 y 0, dando énfasis en la mayor resolución de la prueba antigénica por ELISA y con la verificación de ausencia completa de multímeros de FvW. Sin embargo, cabe destacar que el señalarlo así fue intencional (aunque parezca ilógico) para resaltar la imprecisión de la prueba de FvW:RCo por aglutinación plaquetaria en placa, la cual tiene limitada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad, como refieren Favalaro 2011 y Majluf-Cruz, et al. 2013 (referencias núms. 2 y 4, respectivamente, de nuestra revisión).

12. El AD establece que los resultados normales de VWF:Ag o FVIII descartan EVW. Sin embargo, esto no ocurre en los subtipos 2A, 2B y 2M de la EVW, ya que en estos casos los resultados pueden ser normales.

Como en el punto 9, se trata de una interpretación sesgada de la información, pues es incorrecto indicar

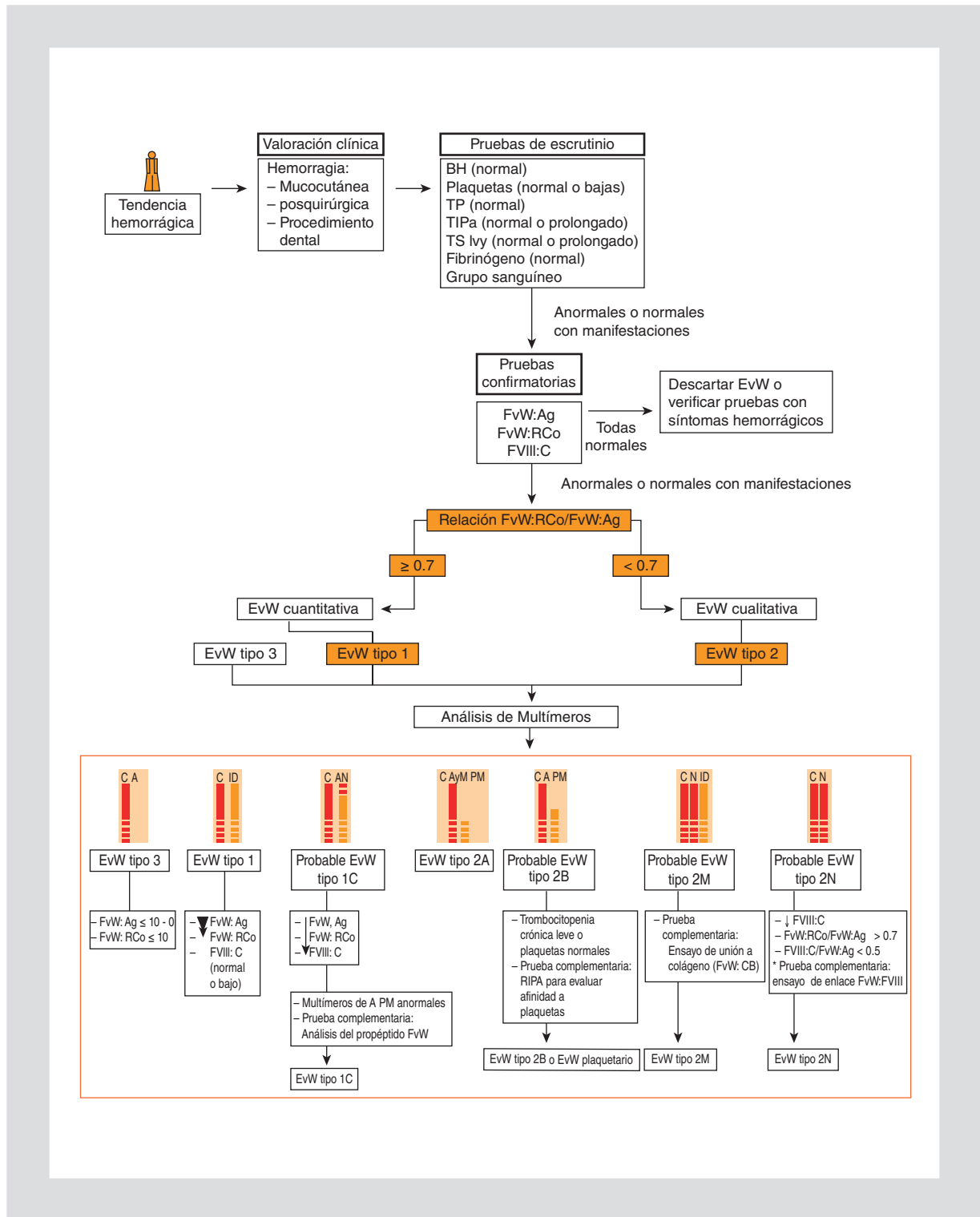


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la EvW.

Es recomendable el empleo de un control (C) para el análisis de multímeros con un pool de plasmas de acuerdo al grupo sanguíneo del paciente. En la EvW tipo 1 los valores de FvW:Ag y FvW:RCo pueden variar de normales (EvW tipo 1 leve) a muy disminuidos (EvW tipo 1 grave) y ausentes (EvW tipo 3). La EvW tipo 2 agrupa una serie de defectos funcionales del FvW en la interacción a colágena (EvW 2A), a la GP1bA (EvW 2B) o al FVIII (EvW 2N), así como FvW con AN no evidente por análisis de multímeros, con unión alterada a las plaquetas sin afectar la unión a colágena (EvW 2M).

N: patrón de multímeros normal; ID: intensidad disminuida (de leve a grave) del patrón de multímeros; A: ausencia completa de multímeros; AN: multímeros de alto peso molecular anormales; A y M PM: ausencia de multímeros de alto y mediano peso molecular; A PM: ausencia de multímeros de alto peso molecular.

que la figura del AD implica tal aseveración. Sin embargo, aceptamos que la figura puede ser mal interpretada y consideramos que debemos aclarar este punto señalando, en la leyenda posterior al escrutinio, que los resultados de las pruebas confirmatorias en conjunto (FvW:Ag + FvW:RCo + FVIII:C) pueden ser «anormales o normales con manifestaciones».

No estamos de acuerdo en que la información es inadecuada, porque en todos los casos señalados, 2A, 2B y 2M, el FvW:Ag en general está disminuido de acuerdo a múltiples trabajos^{1,2}, como Favaloro 2007 (citado por ustedes) y Favaloro 2011 (referencia núm. 2 de nuestra revisión); ahora bien, un valor FvW:Ag normal obliga a considerar el grupo sanguíneo. En suma, nuestra intención fue resaltar algunos aspectos puntuales para mejorar la precisión diagnóstica en la EvW, con especial énfasis en la población mexicana, así como en las pruebas disponibles en México.

13. El AD sugiere realizar la prueba «FvW:FVIII:C» en la EVW 2N, pero esta prueba no existe. La prueba correcta es VWF:FVIII:B, la cual mide la capacidad de unión del VWF al FVIII. La abreviatura FVIII:C se refiere a la prueba funcional que mide la actividad del FVIII.

En el último párrafo de la p. 400 del artículo nos referimos a la prueba de enlace «FvW:FVIII», y así debería haber sido citada en la figura, por lo que es evidente que se trata de un error de tipografía, y no que propongamos una prueba «inexistente». Hemos corregido este error en la figura que hemos solicitado que se agregue a esta respuesta, con todas las modificaciones señaladas anteriormente.

El señalamiento como «inexistente» de la prueba de afinidad de enlace FvW:FVIII (referencia núm. 5 de la revisión) y aclararnos el significado de FVIII:C, que nosotras mismas definimos en nuestra revisión (2.º párrafo, 1.ª columna, apartado «Diagnóstico por

pruebas de escrutinio y confirmatorias»), nos parece que raya en el sarcasmo y constituye una falta de respeto y una actitud no ética de los autores.

Más aún, la prueba «FvW/FVIII:C» no sería tan «inexistente», ya que hace años la evaluación de la unión entre el FvW y el FVIII incluía la medición del FVIII no unido al FvW por métodos coagulométricos⁵. Igualmente, Martínez Murillo, experto en el área y coautor del estudio mexicano que identificó a tres pacientes con EvW 2N mediante el ensayo de unión FvW:FVIII arriba referido, emplea la notación «FvW/F. VIII:C» para indicar el sitio de unión del FvW con el FVIII (figura 5.3, p. 32; pie de figura 5.1, p. 28)².

Bibliografía

1. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de von Willebrand. México: Secretaría de Salud; 2010.
2. Martínez-Murillo C. Guía rápida de la enfermedad de von Willebrand. ZAPRA Ediciones y Health Business Group (HGB); 2011.
3. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood*. 1987;69(6):1691-5.
4. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. Guidelines. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Hemophilia*. 2008;14(2):171-232.
5. Miller CH, Kelley L, Green D. Diagnosis of von Willebrand disease type 2N: a simplified method for measurement of factor VIII binding to von Willebrand factor. *Am J Hematol*. 1998;58(4):311-8.
6. Riddell AF, Gomez K, Millar CM, et al. Characterization of W1745C and S1783A: 2 novel mutations causing defective collagen binding in the A3 domain of von Willebrand factor. *Blood*. 2009;114(16):3489-96.
7. Schneppenheim R, Budde U. von Willebrand factor: the complex molecular genetics of a multidomain and multifunctional protein. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:209-15.

Alberto Lifshitz Guinznsberg
Editor de la Gaceta Médica de México
María Guadalupe Zavella Padilla-Romo^{1,2}
y Ana Rebeca Jaloma-Cruz¹

¹División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México;

²Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jal., México

E-mail: arjaloma@gmail.com