

## **ALERGIA A PROTEINAS DEL PLASMA. ENFERMEDAD DE VON-WILLEBRAND**

***F. de La Torre, J. C. García Robaina, I. Sánchez Machín,  
J. Conde Hernández\****

*Servicio de Alergología.*

*Hospital Univ. Ntra. Sra. de Candelaria (Tenerife). Hospital Univ. Sevilla\**

Se trata de un caso remitido al Servicio Maxilofacial, para una exodoncia de cordales. En el post-operatorio, cursa con hemorragia, post- extracción. Con antecedentes familiares y personales de Von Willebrand.

### **Introducción**

En 1926 y más tarde en 1951 Von-Willebrand, describió un trastorno hemorrágico en tres ramas de una familia, que vivía en las Islas Aland, situadas a lo largo de la costa de Finlandia. Esta alteración hemorrágica, que encontró en 25 de los 66 miembros de la familia, era heredada como autosómica dominante y su hallazgo más importante fue un tiempo de sangría prolongado. En 1957, se informó que muchos miembros de esa familia, tenían una moderada deficiencia del factor VIII.

Egeberg observó, en un paciente hipo-tiroideo un alargamiento de tiempo de hemorragia y una disminución de la actividad coagulante del factor VIII. Los avances de la inmunoquímica del factor VIII y de la función plaquetaria han proporcionado mejores conocimientos para definir la EVW. Aunque esta enfermedad está considerada como un proceso hereditario, se ha señalado, cuadros hemorrágicos similares en el transcurso de enfermedades con fuerte componente inmunológico, atribuyéndose aquellos a la aparición de anticuerpos contra alguna fracción del F. VIII.

Mac Farlane, en 1941, comenzó a pensar en la posibilidad, de que este proceso fuera una afección angiopática, ya que al estudiar capiloroscopicamente, los capilares ungueales de personal afectado de enfermedad de Willebrand, observó importantes anomalías del tono y morfología capilar. En vista de estos hallazgos, se han incluido en el síndrome de Von Willebrand tres tipos de padecimientos:

- 1.- ANGIOPATIA DE VON WILLEBRAND, caracterizado por el alargamiento del tiempo de hemorragia, sin anomalías en las plaquetas ni en los factores de coagulación y a veces con positividad en las pruebas del torniquete.
  - 2.- ANGIOHEMOFILIA, caracterizado por un tiempo de hemorragia prolongado y un déficit del factor VIII.
  - 3.- TROMBOANGIOPATIA DE VON WILLEBRAND, con tiempo de hemorragia prolongado, déficit del factor VIII y alteraciones de las plaquetas.
- Se deduce que el único hallazgo común a todos los casos que se incluyen dentro del Síndrome, es la prolongación del tiempo de sangría.

### **Nomenclatura**

El término enfermedad clásica de Von Willebrand, será empleado aquí para denominar una alteración hemorrágica heredada con patrón autosómico dominante, en la cual se encuentran los dos defectos: Tiempo de sangría prolongado y disminución del factor VIII (menos del 50 %).

### **Caso clínico**

Paciente de 16 años, que cuando fue intervenida por Maxilofacial de exodoncia, cursa con hemorragia necesitando tratamiento por el Servicio de Hematología. Fue enviada por dicho Servicio a la consulta de Alergia, por presentar reacción alérgica, a la infusión de plasma.

Realizada la historia clínica, refiere que alrededor de los 6 años de edad, tras amigdalectomía presenta dos cuadros hemorrágicos, que precisan dos transfusiones de concentrados de hematíes. En aquel momento, por presentar infecciones respiratorias, le administraron 5-6 dosis intramuscular de gamma-globulina, hasta llegar al problema de los cordales que anteriormente mencionábamos.

### **Método**

Se le realizan pruebas alérgicas del Prick para su problema rino-bronquial dando positivo ácaros *Pteronyssinus* y *Farinae* con una IgE total de 205 UI/ML. Se descarta deficiencia de IgA. (208 mg/dl)

El siguiente paso era realizar test cutáneo con Prick con factor VIII, purificado con control de histamina positivo y un control negativo fisiológico, dando dichas pruebas negativas.

Comenzamos a realizar pruebas intradérmicas con diluciones al 1/10, 1/100 y 1/1000, con control positivo de histamina, con pápula de 15 x 15 y fisiológico nega-

tivo. Y esta prueba de intradermo da negativa. Mientras hicimos una intradermo del factor VIII pura dándonos una pápula con un eritema bastante positivo.

Se le realizaron los estudios de coagulación:

- Retracción del coágulo ..... Normoretractil (+++)
- Recuentos de plaquetas ..... 217.000/m<sup>3</sup>
- Tiempo de Coagulación ..... 6 min. 30 seg.
- Tiempo de Hemorragia ..... 5 (n= 4 min.-8 min.)
- Tiempo de Protrombina ..... 14.1 seg. - 89% (INR= 1.1)
- Tiempo de Cefalina Activada ..... 49,6 seg. (N= 26 seg.-40seg.)
- Fibrinogenos ..... 255 mg/100
- Anticoagulantes lúpicos ..... negativos
- Factor II C ..... 100%
- Factor V C ..... 96%
- Factor IX C ..... 90%
- Factor X C ..... 92%
- Factor XI C ..... 73%
- Factor XII C ..... 70%
- Screening Factor XIII ..... normal
- Factor VIII C ..... 20%
- Factor VIII Rwf ..... 50%
- Factor VIII RAg ..... 30%

Al cabo de un mes, se intenta intervenir de nuevo por Maxilofacial y se le realiza un estudio de coagulación dando:

- Tiempo de Hemorragia ..... 4 min.(N=4 min.-8 min.)
- Tiempo de Protombina ..... 13.9 seg.-79%
- Tiempo de Cefalina activada ..... 52,9 seg.(N= 26 seg.-40 seg.)
- Factor VIII R.A.g ..... 22%

Se le diagnostica a la paciente de enfermedad de Von Willebrand.

## Tratamiento

Las pautas de tratamiento que tenemos que tener en cuenta, cuando tengamos problemas de este tipo, es estudiar como lo hemos hecho la IgA por si hay una deficiencia transfundir plasma de deficiencia de IgA.

Sí los test cutáneos del factor VIII purificados son positivos, hacer transfusiones con plasma de hemofílico A.

Usar antifibrinolíticos en dosis igual que los hemofílicos:

- A) Ácido Transmexanico 30 mg/kg/peso/día, repartido en cuatro dosis.  
Ácido Aminocaproico 300 mg/kg/peso/día repartido en cuatro dosis.
- B) D. D. A. V. P. (Desmopresina) es un análogo sintético de la Vasopresina, deprovisto de efecto vasoactivo y sí incrementa el factor VIII de Von Willebrand. Se inyecta intravenoso 0,3-0,4 ug/kg/peso. Esto produce ligero aumento del pulso, eritema facial, pero no aumenta los niveles de tensión arterial. No debe ponerse lenta la perfusión para evitar los síntomas anteriores. La duración del efecto del medicamento es de 6 a 8 horas o menos. El tratamiento debe realizarse con cualquiera de los puntos anteriores en 8 días.
- C) Danatrol, andrógeno atenuado que incrementa los niveles del factores VIII y IX, proteínas C y plasminógeno, pero aumenta la fibrinólisis, por esto no debe usarse.

Antes de usar el tratamiento se debe realizar:

- 1.- Tiempo de sangría
- 2.- Factor VIII
- 3.- Factor V.W.F.
- 4.- Ver tipo de V.W.F (I-III-IIA-B-C-SEUDO SVF)

A dicha enferma para poderla intervenir se le realizó previa intervención transfusión de plasma fresco de 200cc., así como la administración por via oral de Amchafinin 500 y aparte se le dio Urbason 80mg y Polaramine I.V.

## Discusión

El caso descrito esta diagnosticado de enfermedad de Von Willebrand como demuestra las pruebas de coagulación y del factor VIII y el tiempo de sangría. Cabría la duda diagnosticarla con la hemofilia como déficit del factor VIII, pero lo diferenciamos porque en la hemofilia, aunque haya un tiempo de hemorragia alargado,

por labilidad del coágulo, nunca falla la adhesividad plaquetaria en la hemofilia. Es decir en la hemofilia A, por déficit del factor VIII, la adhesividad plaquetaria es normal.

En el Síndrome de Von Willebrand grave que no es este que presentamos son tributarios de tratamiento sustitutivos con crioprecipitados. La fracción crioprecipitadas del plasma procedentes de donantes normales es un hemoderivado rico en VWF que conserva intacta su estructura multimérica nativa, lo cual la hace de elección en el tratamiento de las hemorragias de la VWD, no susceptibles de una terapéutica conservadora desde el punto de vista transfusional.

La coexistencia de esta alteración con otros mecanismos de la hemostasia pueden dar lugar en estos casos a cuadros hemorrágicos de franca envergadura. La ingestión de una monodosis de 500mg de AAS ha sido con toda probabilidad, en nuestro caso un factor agravante de la diátesis, e incluso de su desencadenamiento. La contraindicación de cualquier terapéutica con AASD, incluso a pequeñas dosis, es absoluta en estos enfermos, al igual que ocurre en otros deficit de la hemostasia, congénitos y adquiridos.

## **Bibliografía**

- Breckenridge RT y Ratnoff OD. Studies on the nature of circulating anticoagulant directed against antihemophilic: with notes on an assay for antihemophilic factor. *Blood* 1962; 20:137.
- Farid NR, Griffiths BL, Collins JR, Marshall WH y Ingram DW. Blood coagulation and fibrinolysis in thyroid disease. *Thrombosis Diathesis Haemorrh* 1976; 35:415.
- Nordoy A, Vik-Mo H y Berntsen H. Haemostatic and lipid abnormalities in hypothyroidism. *Scand J Haemat* 1976; 16:154.
- Hoyer LW. The factor VIII complex: structure and function. *Blood* 1981; 58:1-13.
- Blom A L. The Von Willebrand syndrome. *Semin Hemol* 1980; 17:215-227.
- Von Willebrand EA. Ueber Hereditäre Pseudohämophilie. *Acta Med Scand* 1931; 76: 521.
- Quick AJ y Husey CV. Hemophilie condition in the female. *J Lab Clin Med* 1953; 42: 929.
- Alexander B y Goldstein B. Dual hemostatic defect in Pseudohemophilia. *J Clin Invest* 1953; 32: 551.

2.- Problemas con Laboratorio: Retrasos en la entrega de analíticas en algunas zonas (de hasta 1 mes). Diferencias en valores normales de referencia para pediatría en las diferentes zonas (se solicita unificación de valores estándar de referencia, según edades, para toda el área). Se solicita posibilidad de analítica de urgencia (hemograma) para los pediatras que trabajen por la tarde. Esto evitaría derivaciones innecesarias al Hospital de referencia.

Situación actual: Promesa de estudio de la viabilidad del último punto y de solución a corto plazo para el resto de los problemas planteados.

3.- Se denuncia la situación de no pagar a los pediatras las tarjetas sanitarias de niños en edades comprendidas entre los 14 y 15 años por parte del S.C.S. Los pediatras no perciben, desde hace años, salario alguno por las prestaciones sanitarias a estos niños. Promesa del Director del Servicio Canario de Salud de estudio jurídico para buscar soluciones de pago de atrasos.

Situación actual: sigue sin solución. En estudio jurídico según el Director del Servicio.

4.- Problemas con especializada extrahospitalaria: realización de protocolos consensuados, interconsultas urgentes, posibilidad de ampliación horario por la tarde, etc.

Situación actual: Promesa del Director del Servicio del nombramiento de una persona responsable para la solución inmediata de estos problemas. Se estudiará ampliar el horario del laboratorio por la tarde para hacer analítica de urgencia.

5.- Incentivos: Se está procediendo a la recogida de firmas en todos los centros de salud contra la modalidad de aplicación incentivos, solicitando homologación salarial. En caso de que la cantidad de firmas sea mayoritaria, el Director del Servicio Canario de Salud reconsiderará la situación.

6.- Oferta Pública de Empleo. Por orden de rango superior imposibilidad de modificación actual; compromiso por parte de la Gerente y Director del Servicio Canario de Salud de estudio de la situación. La Sociedad Canaria de Pediatría Extrahospitalaria interpondrá recurso e impugnación de la convocatoria si se aprueba en Junta.

7.- Exigir 8 minutos/paciente de forma extensiva a todos los pediatras, tal como se concertó con La Plataforma de Centros de Salud. Incluir en esta medida a los pediatras de cupo y zona. Implica limitación de la demanda. Para los pediatras de cupo y zona se solicitan 30-45 minutos para dedicarlo a la consulta programada. Denuncia de la situación de algunos pediatras de mayor presión asistencial.

Situación actual: Compromiso de la Gerente de Atención Primaria para hacerlo efectivo y extensivo a todos los pediatras en breve plazo y la solución inmediata para los pediatras con mayor presión asistencial.

- **Intervención de Valentín Ruiz Caballero** (Presidente de la Plataforma de Centros de Salud de Las Palmas y Fuerteventura y Vicepresidente de la Sociedad Canaria de Pediatría Extrahospitalaria).
  - Análisis retrospectivo del conflicto en Atención Primaria. Las causas que lo motivaron. La escasez de personal y el exceso de trabajo.
  - Presentación de la Plataforma de Centros de Salud de Gran Canaria y Fuerteventura a los compañeros de otras islas. Presentación del Boletín Informativo y de la página Web de la Plataforma.
  - Denunció que los responsables de la situación, desde el Presidente del Gobierno Canario y antiguo Director del Servicio Canario de Salud al anterior Gerente de Atención Primaria y todo su equipo no asumieran su responsabilidad. Criticó que la mayoría de ellos recibieran ascensos en vez de ceses. Exigió asumir responsabilidades por parte de los responsables de una situación caótica en Atención Primaria que afectó seriamente a la salud pública y a los profesionales.
  - Disposición de la Plataforma de Centros de Salud, aprobada en la Asamblea General, para negociar y ayudar en la solución de problemas a medio y largo plazo, con las autoridades sanitarias, siempre y cuando el fin sea una Atención Primaria Digna y de Calidad.
  - Como Vicepresidente de la Sociedad Canaria de Pediatría Extrahospitalaria transmitió la decisión de la Junta Directiva de exigir negociaciones con las Autoridades del Servicio Canario de Salud en todo aquello que afecte a la actividad profesional del pediatra de Atención Primaria. Aceptación por parte de las Autoridades del Servicio. De hecho ya ha tenido lugar una reunión de dicha Sociedad con la gerente de Atención Primaria sobre el tema de la O.P.E.
  
- **Intervención de Rafaela Ariza Oviedo** (Gerente de Atención Primaria del Área de Salud de Gran Canaria).
  - Predisposición al diálogo y negociación.
  - Comparte nuestra visión de determinados problemas pero asegura que los recursos son limitados para la solución de todos ellos.
  - Percibe insatisfacción por parte de todos los pediatras, más acusado en los de cupo y zona y en los MESTOS.
  - La línea de trabajo de la nueva Gerencia está en la gestión de la calidad y en obtener resultados no solo económicos, sino además lograr la satisfacción de los profesionales y de la población atendida.

- Intervención de Alberto Talavera Déniz (Director del Servicio Canario de la Salud).
  - Análisis de la situación actual de la Salud en nuestra Comunidad en comparación de nuestro entorno europeo. “Nuestra comunidad ocupa una muy buena posición al respecto”.
  - Sistema Sanitario Canario Universal y Gratuito envidiable.
  - ¿Qué sistema de salud queremos para el futuro?. Hay que contar con:
    - Limitación medios.
    - No puede seguir creciendo el gasto per cápita sin elevar los impuestos.
    - Comprende todas nuestras necesidades y las comparte pero hay que buscar financiación.
    - Avisa que el sistema no es ilimitado en recursos.
    - Asegura que existe, por parte de la Dirección del Servicio, buena disposición al diálogo y a la negociación con los profesionales.

En el coloquio final destaca una petición: la necesidad de un Consenso Político sobre la Sanidad Pública Canaria para aislarlo de la manipulación política. La necesidad de un debate social acerca del modelo de Sanidad Canaria que se desea para el futuro, antes de las próximas elecciones. De la necesaria información a la población de la situación económica actual de la misma y de las necesidades de financiación actuales y futuras.