



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE VON
WILLEBRAND EN TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS
BUCALES.**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

GERARDO RUIZ MORALES

TUTOR: C.D. SAMUEL JIMÉNEZ ESCAMILLA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Gracias a Dios...

Por darme la vida, por permitirme llegar a este punto de mi vida tan importante, por darme la oportunidad de continuar con mi formación académica.

Gracias a mi madre...

Candelaria Morales Alcántara, por brindarme un hogar cálido, por el esfuerzo tan grande que ha realizado durante toda su vida para hacer de mi una persona de bien, que lucho día a día para darme una formación académica, al apoyo y motivación durante toda mi carrera, por lo cual le debo este triunfo. De ella es este triunfo y satisfacción.

A mi hermana...

Rocío Ruiz Morales, por brindarme su apoyo y confianza, para que también siga superándose como persona y en su formación académica. A toda mi familia por apoyarme.

A la UNAM...

Máxima casa de estudios y a la facultad de odontología que me abrió las puertas como alumno y gracias a esto me forme como profesionalista.

A mi tutor...

C.D. Samuel Jiménez Escamilla por sus valiosas sugerencias, por el tiempo administrado en la revisión, por el apoyo brindado para el desarrollo y los consejos para la culminación de este trabajo.

A mis amigos...

Que siempre estuvieron cerca apoyándome y motivándome para seguir siempre adelante y poder conseguir un logro más en vida.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. ANTECEDENTES	4
4. CONCEPTOS GENERALES	6
4.1 Hemostasia y coagulación.	
4.2 Funciones del factor de von Willebrand.	
4.3 Gen de la enfermedad de von Willebrand.	
4.4 La proteína de la enfermedad de von Willebrand.	
5. ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	16
5.1 Definición.	
5.2 Clasificación.	
5.3 Tipos.	
5.4 Prevalencia.	
5.5 Sintomatología.	
5.6 Diagnóstico.	
5.7 Tratamiento.	
5.8.1 Terapias que incrementan las concentraciones plasmáticas del factor de la coagulación (FvW y FVIII).	
a) Desmopresina.	
b) Concentrados de factor FvW/VIII.	
5.8.2 Terapias coadyuvantes para proporcionar un beneficio hemostático indirecto.	
a) Agentes Antifibrinolíticos.	
b) Terapia hormonal en pacientes femeninos.	
c) Etamsilato.	

6. MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS BUCALES	37
6.1 Identificación del paciente.	
6.2 Protocolo de atención a pacientes con enfermedad de von Willebrand en tratamientos quirúrgicos bucales.	
6.3 Manejo del dolor.	
6.4 Indicaciones postoperatorias.	
7. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS QUE SE PUEDEN REALIZAR EN UN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	52
8. CONCLUSIONES	54
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS BUCALES.

1. INTRODUCCIÓN

La hemostasia es un mecanismo de defensa cuya finalidad es conservar la integridad vascular y constituye un conjunto de mecanismos fisiológicos que contribuyen a reducir y detener la pérdida de líquido hemático, es decir una hemorragia; una hemorragia es la salida de sangre del torrente circulatorio o sistema vascular, ya sea de forma espontánea o provocada por una herida cutánea o mucosa (hemorragia externa) o en una cavidad del organismo (hemorragia interna), y que es anormal por su intensidad y su duración.

La hemostasia involucra tres mecanismos estrechamente relacionados. La vasoconstricción, la aglomeración (adhesión y agregación), o hemostasia primaria, la activación de los factores de la coagulación o hemostasia secundaria.

La hemostasia se inicia al adherirse el factor de von Willebrand al colágeno expuesto en la herida de la pared vascular. Las moléculas del factor de von Willebrand tienen la propiedad de adherirse por un lado al colágeno que forma el subendotelio y por otro lado a los receptores que existen en la membrana de las plaquetas, denominadas glicoproteínas IB.

El último paso para conseguir la hemostasia definitiva, es la participación de las denominadas proteínas de la coagulación. La intervención de los factores de la coagulación se puede realizar a través de varias vías: intrínseca y extrínseca, que al final se unen para llegar a la vía común, con la finalidad de formar una malla de fibrina para proteger el coágulo.

Diversas intervenciones realizadas en odontología pueden provocar hemorragia. En circunstancias normales, estas técnicas se pueden llevar a cabo con bajo riesgo para el paciente; sin embargo, los pacientes cuya capacidad para controlar la hemorragia esté alterada pueden correr un grave riesgo, a no ser que el cirujano dentista identifique el problema antes de realizar cualquier intervención quirúrgica.

Actualmente la valoración de un paciente con historial hemorrágico, es un problema clínico frecuente, por lo que el cirujano dentista debe ser capaz de realizar un correcto diagnóstico y un tratamiento eficaz en los pacientes con alteraciones de la hemostasia.

La enfermedad de von Willebrand, coagulopatía con carácter hereditaria más común entre los seres humanos, es causada por la deficiencia de un gen que modifica la capacidad del organismo de producir los factores suficientes alterando la función plaquetaria para que generen la coagulación de manera normal, tiene un protocolo de tratamiento poco difundido entre los cirujanos dentistas.

En la mayoría de los casos, una vez identificado el paciente con enfermedad de von Willebrand, se pueden tomar medidas para reducir considerablemente el riesgo asociado con las intervenciones quirúrgicas, se debe iniciar un tratamiento multidisciplinar con el hematólogo, quien deberá programar la reposición de factores que el paciente necesita para el tratamiento quirúrgico bucal.

1. OBJETIVOS

- ❖ Describir un panorama amplio la enfermedad de von Willebrand, mencionar los tipos que actualmente existen, su prevalencia, y las repercusiones al momento de un tratamiento quirúrgico bucal.

- ❖ Enlistar los principales signos y síntomas en pacientes con enfermedad de von Willebrand.

- ❖ Describir los tipos de tratamientos y los medicamentos que se utilizan en la terapéutica de los pacientes con enfermedad de von Willebrand.

- ❖ Enfatizar en la importancia de los análisis de laboratorio previos a tratamientos quirúrgicos bucales para descartar trastornos hemorrágicos.

- ❖ Enfatizar sobre el papel tan importante que juega la interconsulta con el hematólogo previa a tratamientos quirúrgicos bucales al identificar un paciente con enfermedad de von Willebrand.

- ❖ Elaborar un protocolo de atención y especificar las pautas de actuación previas a un tratamiento quirúrgico bucal en pacientes que padezcan enfermedad de von Willebrand.

- ❖ Evaluar las posibles complicaciones en el transquirúrgico y postquirúrgico y la actuación para su resolución en pacientes con enfermedad de von Willebrand.

2. ANTECEDENTES

La historia de la enfermedad de von Willebrand se remonta a 1926, el doctor Erik von Willebrand, médico finlandés, publicó el primer manuscrito que describía un trastorno hemorrágico hereditario con características que indicaban que era diferente a la hemofilia. Este trastorno ahora es conocido con el nombre de su descubridor.

Los estudios del doctor von Willebrand empezaron con la evaluación de una familia que vivía en la isla de Föglö, en el archipiélago Åland, del Mar Báltico. El propósito de estudio de esta familia fue una mujer que sangró hasta morir durante su adolescencia debido a su periodo menstrual, y otros cuatro miembros de la familia también murieron antes que ella como resultado de hemorragias no controladas.

En estos estudios iniciales, el doctor von Willebrand notó que los pacientes tenían un tiempo de sangrado prolongado a pesar de presentar un recuento plaquetario normal y mostraban un modo de transmisión autosómico dominante del problema hemorrágico.

Durante los años 50 y principios de los 60 quedó demostrado que este trastorno por lo general también estaba relacionado con un nivel reducido de la actividad procoagulante del factor VIII (FVIII) y que esta deficiencia podía compensarse mediante la infusión de plasma o fracciones de plasma.

En 1971, dos grupos de investigadores lograron un importante avance al demostrar, por primera vez, mediante el uso de pruebas inmunológicas, que el FVIII y el factor von Willebrand (FvW) eran proteínas distintas.

Este descubrimiento también fue acompañado por una nueva estrategia de laboratorio para evaluar la función plaquetaria en este padecimiento.

La naturaleza diferente del FvW quedó definitivamente demostrada en 1985, cuando cuatro grupos independientes de investigadores caracterizaron al gen del FvW. Subsecuentemente, este descubrimiento ha llevado a una mejor comprensión de la base genética de la EvW y a la posibilidad de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de este trastorno. ^{1, 3, 5.}

3. CONCEPTOS GENERALES.

4.1 HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN.

En condiciones normales, cualquier hemorragia espontánea (a excepción de la menstruación) es anormal, e incluso las lesiones importantes provocan una pérdida de sangre relativamente escasa; sin embargo, si la capacidad del organismo para controlar la hemorragia está alterada, cualquier pequeña lesión puede provocar una pérdida de sangre masiva.

Para mantener la hemostasia, los vasos sanguíneos deben ser normales, ha de existir un número suficiente de plaquetas funcionales y los mecanismos de la coagulación deben estar intactos; además, el coágulo, una vez cumplida su misión, debe ser eliminado por el sistema fibrinolítico. Por consiguiente, el control de la hemorragia puede dividirse en cuatro fases: fase vascular, plaquetaria, de coagulación y fase metabólica fibrinolítica.

La fase vascular se inicia inmediatamente después de la lesión y consiste en la vasoconstricción de arterias y venas en la zona de la lesión, la retracción de las arterias seccionadas y el aumento de la presión extravascular por la sangre extravasada de los vasos rotos. Esta presión ayuda a colapsar los capilares y las venas adyacentes al área de la lesión. La integridad de la pared vascular es importante para mantener la fluidez de la sangre.

El revestimiento endotelial liso consiste en una superficie impermeable que, en condiciones normales, no activa la adhesión plaquetaria ni la coagulación. La disrupción del revestimiento endotelial deja expuestos los tejidos subendoteliales (colágeno y membrana basal) que activan las plaquetas y la coagulación.

Además, las células endoteliales lesionadas liberan difosfato de adenosina (ADP) y tromboplastina tisular.

El ADP induce adhesión plaquetaria y la tromboplastina tisular activa la coagulación a través de la vía extrínseca.

Las células endoteliales ejercen además funciones metabólicas, liberando agentes antitrombóticos.

Funciones del sistema vascular en la hemostasia.

Se secreta también un activador tisular del plasminógeno (TPA) que activa la fibrinólisis. Las células endoteliales contribuyen además a la hemostasia normal y a la integridad vascular mediante la síntesis de colágeno tipo IV, fibronectina y factor de von Willebrand.

Las plaquetas son fragmentos celulares del citoplasma de los megacariocitos que se mantienen en la circulación entre 9 y 12 días. Alrededor del 30% de las plaquetas están secuestradas en la microvasculatura o en el bazo y sirven como reserva funcional. Las plaquetas envejecidas o no viables son eliminadas y destruidas por el bazo y el hígado.

La estructura de la plaqueta se divide en tres áreas: 1) una zona periférica, 2) una zona sol-gel (citosqueleto) y 3) una zona de organelas.

La zona periférica sirve como región receptora y transmisora de estímulos. La membrana plasmática contiene receptores para el factor de von Willebrand (glucoproteína Ib), fibrinógeno y fibronectina (glucoproteínas IIb y IIIa), ADP, trombina, adrenalina y serotonina.

La porción fosfolipídica de la membrana plasmática contiene factor V, factor VIII, factor plaquetario 3 (FP3) y factor plaquetario 4 (FP4).

La zona sol-gel contiene filamentos y microtúbulos que, al ser estimulados, se contraen y facilitan la secreción de los gránulos de la zona de organelas a través del sistema canalicular, hasta el exterior.

La zona de organelas contiene gránulos densos (ADP), gránulos alfa (FP4, factor de crecimiento), lisosomas (hidrolasas acidas), un mecanismo para la síntesis de prostaglandinas y la secreción de calcio (sistema tubular denso) y mitocondrias para generar ATP.

Las funciones de las plaquetas consisten en mantener la integridad vascular, formar un tapón plaquetario para ayudar al control inicial de la hemorragia y estabilizar el tapón plaquetario mediante la intervención del proceso de la coagulación.

En torno al 10% de las plaquetas se emplean para nutrir a las células endoteliales, favoreciendo la regeneración endotelial y del músculo liso.

Los tejidos subendoteliales quedan expuestos en el área de la lesión y, mediante activación por contacto, hacen que las plaquetas se adhieran entre sí y a los tejidos subendoteliales (FvW/GP-Ib).

El ADP liberado por las células endoteliales dañadas inicia la agregación plaquetaria (primera ola) y cuando las plaquetas liberan su secreción, se produce una segunda ola de agregación. El tapón plaquetario se estabiliza mediante puentes de fibrinógeno, que se convierten en fibrina. El resultado de los mecanismos anteriores es un coágulo de plaquetas y fibrina adherido al tejido subendotelial.

Funciones y activación plaquetaria.

Un producto plaquetario, el tromboxano, es necesario para inducir la agregación plaquetaria. La enzima ciclooxigenasa es clave en el proceso de generar tromboxano.

Las células endoteliales mediante un proceso similar (dependiente también de la ciclooxigenasa), generan prostaciclina, que inhibe la agregación plaquetaria. En resumen, la fase plaquetaria sólo comienza segundos después de la lesión y consiste, en primer lugar, en un aumento de la adhesividad plaquetaria.

Ello hace que se adhieran a los tejidos endoteliales de los vasos lesionados y al colágeno de los tejidos circundantes. Las plaquetas comienzan pronto a adherirse entre sí, formando tapones plaquetarios que sellan los vasos lesionados.

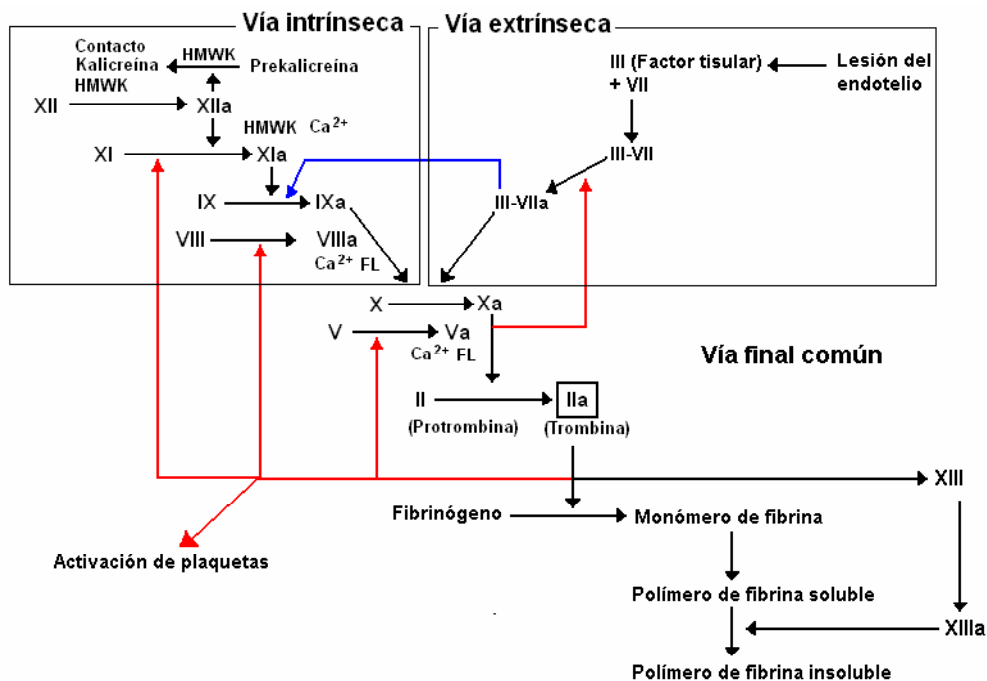
Todo este proceso se ve favorecido por la lentitud del flujo sanguíneo, que se produce poco después de la lesión. En la adhesión y agregación de las plaquetas influye el factor plasmático ADP, liberado por los tejidos lesionados, los hematíes y las mismas plaquetas.

La actividad de las prostaglandinas plaquetarias (tromboxano) estimulará la agregación plaquetaria. Por tanto, el papel de las plaquetas en la hemostasia es mecánico y también bioquímico; el tapón plaquetario sella mecánicamente los vasos lesionados y diversas sustancias asociadas con las plaquetas actúan física y bioquímicamente en la fase de coagulación.

El tiempo transcurrido desde la lesión hasta que se completa un coágulo de fibrina estable es de 9-18 minutos. En este proceso intervienen plaquetas, proteínas sanguíneas, lípidos e iones.

La trombina se genera en la superficie de las plaquetas y el fibrinógeno fijado se convierte en fibrina.

La coagulación se divide en dos vías, la intrínseca y la extrínseca. Ambas utilizan una vía común para formar el producto final, la fibrina.



Vías clásicas de la coagulación. Las flechas rojas indican retroalimentación positiva. La flecha azul indica conexión entre la vía extrínseca e intrínseca

La vía intrínseca se pone en marcha mediante la activación por contacto del factor XII, debido a la exposición de los tejidos subendoteliales en la zona de la lesión. La vía extrínseca (más rápida), es iniciada por la tromboplastina tisular liberada por los tejidos lesionados, que activa el factor VII.

Muchos de los factores de la coagulación son proenzimas que se activan en cascada, es decir, cada factor activado activa al siguiente siguiendo un orden secuencial.

FACTORES DE LA COAGULACIÓN			
FACTOR	DENOMINACION	INTERVALO DE NORMALIDAD	VIDA MEDIA EN HORAS
I	Fibrinógeno	1,5-4,0 g/L	100-150
II	Protrombina	0,65-1,35 U/ml	50-80
III	Tromboplastina		
IV	Calcio		
V	Proacelerina	0,65-1,35 U/ml	24
VI	No asignado		
VII	Proconvertina, Co-tromboplastina	0,65-1,35 U/ml	6
VIII	<u>Factor antihemofílico (FAH)</u>	0,65-1,35 U/ml	12
	<u>Factor de von Willebrand</u>	0,60-1,75 U/ml	24
IX	Componente de la tromboplastina	0,65-1,35 U/ml	24
X	Factor Stuart Power	0,65-1,35 U/ml	25-60
XI	Antecedente de la tromboplastina plasmática	0,65-1,35 U/ml	40-80
XII	Factor Hageman	0,65-1,35 U/ml	50-70
XIII	Factor estabilizador de la fibrina		150
FACTOR FITZGERALD	Cininógeno de alto peso molecular	0,65-1,35 U/ml	150
FACTOR FLETCHER	Precalcreína	0,65-1,35 U/ml	35

Fuente propia.

La trombina generada por la vía común extrínseca rápida se emplea para acelerar la vía común intrínseca lenta. La activación del factor XII actúa como elemento común entre los diversos componentes del mecanismo hemostático: coagulación, fibrinólisis, cinina y complemento.

El sistema de degradación de la fibrina (fibrinólisis) es necesario para prevenir la coagulación de la sangre intravascular lejos de la zona lesionada y para disolver el coágulo una vez cumplida su función hemostática.

En este sistema participa el plasminógeno (una proenzima de la enzima plasmina) y diversos activadores del plasminógeno e inhibidores de la plasmina. Los sistemas formadores de fibrina y degradador de fibrina están íntimamente relacionados; la activación del sistema formador de fibrina (coagulación) activa también el sistema fibrinolítico.

El TPA liberado por las células endoteliales lesionadas se une a la fibrina y activa la conversión del plasminógeno ligado a la fibrina en plasmina. El plasminógeno circulante (es decir, no ligado a la fibrina) no es activado por el TPA. Por tanto, el TPA sólo actúa disolviendo el coágulo, sin causar fibrinólisis sistémica.

La acción de la plasmina sobre la fibrina del coágulo consiste en escindir grandes porciones de cadenas alfa y beta y porciones menores de cadenas gamma. Los fragmentos restantes se denominan monómeros X e Y. Éstos se escinden a su vez en fragmentos D y E.

Los productos finales de la división de una molécula de fibrina son dos fragmentos D y un fragmento E. Los productos resultantes se conocen como productos de degradación de la fibrina (PDF) y pueden ser clínicamente importantes si se permite su acumulación. Los PDF interfieren en la formación de fibrina inducida por la trombina.

La vía intrínseca (factor XII) no se activa por contacto en ausencia de calicreína o factor Fitzgerald (CAPM). La activación del factor XI depende también de la presencia de factor Fitzgerald.

Cualquier alteración importante en la fase vascular o plaquetaria provocará inmediatamente problemas hemorrágicos tras una herida traumática o quirúrgica. Estas fases tienen que ver con el control de la pérdida de sangre inmediatamente después de la lesión y, si fallan, el problema se manifiesta precozmente. Por el contrario si las fases vascular y plaquetaria son normales y la fase de la coagulación está alterada, el problema hemorrágico no se detectará hasta varias horas después de la lesión o de la intervención quirúrgica.

Si el defecto de la coagulación es grave, esta lenta hemorragia continuara durante días. Aunque la hemorragia sea insignificante, puede producirse una importante pérdida de sangre, de 0.5 ml por minuto a unas 3 unidades al día. ^{1, 2, 3,6,7,12, 13, 14, 16, 18, 21, 23, 25, 29.}

4.2 FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND.

En contraste con la mayoría de los otros factores de coagulación, en la hemostasia, el FvW funciona como una proteína adhesiva que se une a varios ligandos que son componentes esenciales del proceso hemostático.

El FvW se une a:

1. Plaquetas y al subendotelio, a fin de fomentar la adhesión plaquetaria.
2. Plaquetas activadas, a fin de fomentar la agregación plaquetaria.
3. FVIII, para evitar la degradación prematura de este cofactor de coagulación.

Papel del factor von Willebrand en la hemostasia.

1. Facilita la adhesión plaquetaria a la pared del vaso sanguíneo lesionado (colágeno subendotelial).
2. Participa en la agregación plaquetaria
3. Es la proteína portadora del factor VIII.

4.3 GEN DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND.

El gen del FvW es codificado por un gen del cromosoma humano 12 (12p13.2). El gen es muy grande y complejo, tiene 52 exónes que abarcan 178kbp, lo que dificulta su análisis genético molecular. Por lo tanto, el estado del FvW de cada persona constituye el resultado combinado de las copias genéticas del FvW heredadas del padre y la madre.

Los tipos 1 y 2 se heredan como dominantes y el tipo 3 se hereda como recesivo. Ocasionalmente, el tipo 2 también se hereda de forma recesiva.²⁴

4.4 LA PROTEÍNA DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND.

El gen del FvW se sintetiza en dos tipos de células: endotelio vascular y megacariocitos. La proteína del FvW secretada comprende una subunidad repetida de 2,050 aminoácidos que se procesa en grandes polímeros (multímeros) de la proteína. Cada una de estas subunidades tiene sitios de unión al colágeno (en la matriz subendotelial), al FVIII, y a las plaquetas (receptores GPIb y GPIIb/IIIa). La regulación normal del tamaño del multímero del FvW y la preservación de los diversos sitios de unión en la subunidad del FvW son indispensables para la función fisiológica del FvW.

Una vez realizada la síntesis, el FvW es secretado al plasma o subendotelio, o almacenado en organelas citoplasmáticas en el endotelio (cuerpos Weibel-Palade) y las plaquetas (gránulos alfa). El FvW puede liberarse de estos lugares como respuesta a una variedad de estímulos fisiológicos y farmacológicos.²⁴

4. ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

5.1 DEFINICIÓN.

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno transmitido autosómicamente, que conduce a un déficit cuantitativo y/o cualitativo del factor von Willebrand (FvW).

El FvW es una glucoproteína de gran tamaño (encodada por un gen sobre el cromosoma 12), que se encuentra en el plasma, se sintetiza en la célula endotelial y en los megacariocitos, estos a su vez se encuentran circulando en el plasma junto al factor VIII.

El FvW formado en la célula endotelial es secretado a la circulación y a la matriz subendotelial, y se almacena en los gránulos denominados cuerpos de Weibel-Palade de la célula endotelial y dispuesto a liberarse por estímulos vasoactivos (ejercicio, inyección de agentes como adrenalina, y ácido nicótico, vasopresina y derivados).

El FvW sintetizado en los megacariocitos se deposita en los gránulos de las plaquetas para su secreción al tiempo que éstas se activan. De este modo, las localizaciones del FvW con capacidad funcional son: la célula endotelial, el subendotelio vascular, el plasma y las plaquetas.

Esta enfermedad es el trastorno hemorrágico hereditario más común en los seres humanos. La característica central de todos los tipos de EvW es la presencia de cantidades reducidas de FvW o de formas anormales del FvW en el torrente sanguíneo.^{2, 4, 6, 13, 14, 15, 23, 28, 29, 30.}

5.2 CLASIFICACIÓN.

La publicación más reciente de las recomendaciones oficiales de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia respecto a la clasificación de la EvW se realizó en el 2006. En esta clasificación, la EvW es considerada como un rasgo ya sea cuantitativo (tipo 1 y tipo 3) o cualitativo (tipo 2).

5.3 TIPOS.

EvW TIPO 1

Esta es la forma más común de la EvW y representa cerca del 80% de todos los casos. El trastorno es transmitido como rasgo autosómico dominante con penetración incompleta. La enfermedad tipo 1 se caracteriza por una reducción de leve a moderada (0.45-0.05 U/mL) en las concentraciones plasmáticas de FvW.

El FvW es normal desde el punto de vista funcional, y la concentración plasmática de la actividad coagulante del factor VIII (FVIII:C) se reduce en proporción a la concentración de FvW. Los pacientes manifiestan un grupo de síntomas de hemorragias mucocutáneas cuya gravedad por lo general está correlacionada con el nivel de su deficiencia de FvW.

EvW TIPO 2

La actual clasificación de la EvW reconoce cuatro distintas formas cualitativas del padecimiento: los tipos 2A, 2B, 2M y 2N. Las manifestaciones clínicas de las variantes del tipo 2 de la EvW son similares a las del tipo 1.

EvW TIPO 2A

Este padecimiento se caracteriza por una pérdida de la función del FvW dependiente de las plaquetas debida a la ausencia de formas de la proteína con alto peso molecular.

EvW TIPO 2B

Este subtipo de la EvW representa un clásico rasgo genético de ganancia de función. Las mutaciones en la EvW tipo 2B incrementan la adherencia del FvW al receptor plaquetario de la glicoproteína Ib y causan interacciones espontáneas entre FvW y plaquetas en el torrente sanguíneo, un fenómeno que no ocurre con el FvW normal.

Como resultado de las interacciones plaquetarias anormales, estos pacientes a menudo presentan trombocitopenia (recuento plaquetario bajo) de leve a moderada.

EvW TIPO 2M

Este subtipo de la EvW está caracterizado por la pérdida de función equivalente al tipo 2B de la enfermedad.

EvW TIPO 2N

La EvW tipo 2N se hereda como rasgo autosómico recesivo provocado por mutaciones en el sitio de unión del FVIII.

EvW TIPO 3

La EvW tipo 3 tiene una prevalencia de 1 a 3 personas por millón en la mayoría de las poblaciones, aunque en algunos lugares donde los matrimonios consanguíneos son frecuentes la prevalencia es considerablemente mayor.

El trastorno se hereda como rasgo autosómico recesivo y la mayoría de los padres de pacientes con enfermedad tipo 3 muestran pocos síntomas hemorrágicos si no es que nulos.

En la enfermedad tipo 3, las concentraciones de FvW siempre son menores a 0.05 U/mL y con frecuencia indetectables. La concentración plasmática de FVIII:C se reduce a entre 0.01 y 0.10 U/mL.

Estos pacientes manifiestan graves hemorragias mucocutáneas recurrentes, así como frecuentes hemorragias musculoesqueléticas y en tejidos blandos.

Con el transcurso del tiempo, si el tratamiento no es adecuado, se presenta daño musculoesquelético crónico y los pacientes de edad mediana con enfermedad tipo 3 podrían requerir cirugía de reemplazo articular.¹⁸

5.4 PREVALENCIA

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es el trastorno de la coagulación más común, que afecta a cerca del 1% de la población mundial, debido a que a menudo los síntomas son leves, una considerable mayoría de pacientes permanece sin diagnosticar.

No obstante, en todos los tipos de EvW los episodios hemorrágicos pueden ser graves y pueden requerir tratamiento, especialmente durante o después de procedimientos quirúrgicos bucales.

El diagnóstico de la EvW es complejo y deberían realizarlo médicos especializados en el tratamiento de trastornos de la coagulación. Sin embargo, el cirujano dentista puede y debería intervenir para reconocer los signos y síntomas de la EvW y para referir a los pacientes a fin de que reciban tratamiento adecuado.

La EvW presenta una distribución a escala mundial y es también común en otras especies animales, como perros y cerdos. Su prevalencia en la población humana varía dependiendo del enfoque utilizado para definir el diagnóstico.

En dos grandes estudios prospectivos epidemiológicos se ha encontrado que hasta el 1% de una población predominantemente pediátrica manifiesta síntomas y signos de laboratorio de EvW.

En contraste, en diversos países se calcula que la prevalencia de las manifestaciones más graves de la enfermedad (EvW tipo 3) es de entre 1 y 3 por millón.^{19, 20, 24, 29.}

La prevalencia de la enfermedad es de aproximadamente una de cada cien personas. Sin embargo, la mayoría de esas personas no presentan síntomas. La prevalencia de casos significativos clínicamente es de cien por millón.

Debido a que buena parte de las formas son más bien leves, se detectan con mayor frecuencia en mujeres, cuya tendencia al sangrado se muestra durante la menstruación. Puede ser más severa o aparente en personas con sangre tipo O.

Por otro lado los pacientes con enfermedad de von Willebrand que se presenta con síntomas hemorrágicos a médicos de atención primaria parece ser de 1 en 1,000.

En todos los estudios sobre la EvW, la prevalencia en mujeres es aproximadamente el doble de la documentada en varones, probablemente debido al potencial único de menorragia entre las mujeres.

Estudios epidemiológicos en Suecia realizados por Nilsson et al refieren una frecuencia de 70 casos por millón y Ewald et al en Venezuela estimaron una frecuencia de 73 casos por millón en la ciudad de Maracaibo.

Algunos otros autores mencionan que la frecuencia estimada es de 1 en cada 800 personas, siendo así el trastorno hemorrágico más frecuente entre los seres humanos.

5.5 SINTOMATOLOGÍA

La evaluación clínica de la EvW se fundamenta en gran medida en la obtención de un historial personal objetivo de hemorragias mucocutáneas excesivas.

Muchos de los síntomas observados en la EvW también ocurren con frecuencia en la población normal. Por lo tanto, si bien un historial clínico estándar podría identificar a pacientes con una tendencia hemorrágica excesiva, ahora están disponibles cuestionarios de puntuación validados y relativamente cortos que podrían facilitar la identificación y clasificación de personas con trastornos hemorrágicos.

La EvW presenta varios subtipos que van desde la presentación asintomática, se hace presente hasta el momento de un traumatismo o de un procedimiento quirúrgico en la que presenta un sangrado que no cese con técnicas hemostáticas comunes, hasta formas graves de la enfermedad.

Los síntomas que con más frecuencia experimentan los pacientes con EvW son:

- Epistaxis recurrentes.
- Laceraciones con hemorragias prolongadas.
- Propensión a la formación de hematomas.
- Menorragia.
- Hemorragias prolongadas posteriores a intervenciones médicas y odontológicas.
- Hemorragia abundante o prolongada después del parto.
- Hematomas musculares (EvW tipo 3).
- Hemartrosis (EvW tipo 3).

SIGNOS CLINICOS EN CAVIDAD ORAL

- Petequias en mucosa bucal.
- Equimosis.
- Hemorragia gingival (sin causa aparente).^{13, 18, 23.}

En algunas mujeres con EvW, la menorragia podría ser la única manifestación hemorrágica. Por ende, es particularmente importante realiza una evaluación detallada del historial menstrual de la paciente.

Las hemorragias excesivas y prolongadas a menudo se documentan después de procedimientos quirúrgicos orales tales como amigdalectomía y extracción de terceros molares.

En contraste, hemorragias en tejidos blandos, hematomas musculares y hemartrosis son resultado de las bajas concentraciones de FVIII y son acompañadas de concentraciones indetectables de FvW.^{2, 20.}

Debido a que la tendencia hemorrágica de la EvW es relativamente leve en muchos pacientes y solo causará problemas cuando se ponga a prueba la hemostasia (es decir, con cirugías o traumatismos), podría no haber un historial clínico obvio de problemas hemorrágicos espontáneos.

Esto puede ser particularmente cierto en casos de niños pequeños y varones cuyo sistema hemostático no se ha visto sometido a prueba.

En pacientes con manifestación grave de la EvW (tipo 3), los síntomas son: hemartrosis y hematomas musculares.

5.6 DIAGNÓSTICO

1. Historial personal de hemorragias mucocutáneas excesivas.

Los diversos tipos de EvW se presentan con distintos grados de hemorragia, generalmente en forma de dolor, sangrado nasal y sangrado de encías.

Los pacientes femeninos pueden experimentar periodos menstruales pesados y pérdida de sangre durante el parto. Las hemorragias internas o conjuntas de carácter grave son poco frecuentes, ocurriendo sólo en el tipo 3 de EvW.^{2, 20.}

2. Pruebas de laboratorio de hemostasia consistentes con la EvW.

Esto se logra midiendo la cantidad de FvW en un ensayo de antígeno FvW y la funcionalidad de FvW con un ensayo de glicoproteína vinculante (GPIb), un ensayo de colágeno vinculante o ensayos de actividad del cofactor ristocetin o de aglutinación plaquetaria inducida por ristocetin. Los niveles de factor VIII de coagulación también se estudian porque éste se une al FvW, que protege el factor VIII de la rápida distribución dentro de la sangre.

La deficiencia de FvW, por tanto, puede dar lugar a una reducción en los niveles de factor VIII. Los niveles normales no excluyen todas las formas de EvW: particularmente el tipo 2, que sólo puede ser revelado investigando la interacción de las plaquetas con subendothelium bajo flujo (PAF), un estudio altamente especializado de coagulación no realizado de forma rutinaria en la mayoría de laboratorios clínicos.^{2.}

Un ensayo de agregación plaquetaria mostrará una respuesta anormal a ristocetin con respuestas normales a otros agonistas utilizados. Un ensayo de función plaquetaria dará un tiempo de cierre anormal de colágeno y adrenalina y en la mayoría de los casos (pero no en todos) un tiempo normal de colágeno. El tipo 2N sólo puede ser diagnosticado mediante la realización de un ensayo de factor VIII vinculante.

La detección de la enfermedad es complicada debido a que el FvW es un reactivo de fase aguda con el aumento de niveles en infección, embarazo y estrés.

Otras pruebas realizadas a cualquier paciente con problemas de sangrado son un recuento sanguíneo completo (especialmente de plaquetas), tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de protrombina, tiempo de trombina. Los pacientes con EvW mostrarán, por lo general, un tiempo de protrombina normal, número de plaquetas normal y una prolongación variable del tiempo de tromboplastina parcial.

BIOMETRÍA HEMÁTICA

Es uno de los elementos diagnósticos básicos. Es un cuadro o fórmula sanguínea en el que se expresan el número, proporción y variaciones de los elementos sanguíneos.

Recaba: Número de hematíes, hematocrito, hemoglobina, índices eritrocitarios, recuento y fórmula leucocitaria y número de plaquetas que es el dato que se revisará para corroborar problemas de coagulación y sus valores normales son de 150.000 - 400.000 /mm³.

Hematíes (adultos)

Mujeres: 4,2 - 5,4 millones/mm³. Hombres: 4,6 - 6,2 millones/mm³.

Hemoglobina (adultos)

Mujeres: 12,5 - 16,0 g/dL. Hombres: 13,5 - 18,0 g/dL

Hematocrito (adultos) Es la proporción entre los hematíes y el plasma sanguíneo

Mujeres: 37 - 47 %. Hombres: 42 - 52 %

Leucocitos: Valores normales: 4,5 - 10,5 mil/mm³ (En unidades SI: 4,5 - 10,5 x10⁹/L).

Fórmula leucocitaria: consiste en la diferenciación de los distintos tipos de leucocitos de la sangre.

Se diferencian los siguientes tipos celulares básicos: polimorfonucleares (de los cuales los neutrófilos segmentados constituyen el 45-75%, eosinófilos 0-3% y basófilos 0-2%), linfocitos (15-45%) y monocitos (5-10%).

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO

El Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA), también conocido como TPT, es un examen que mide la capacidad de la sangre para coagular, específicamente la vía intrínseca (que implica al factor IX y cofactores VIII, IX y XII) y la vía común (factores X y II, y cofactores) de la coagulación. Está enfocado en un paso específico del proceso de coagulación.

Además de detectar anomalías de la coagulación, el TTPA se usa también para controlar el efecto del tratamiento con heparina, uno de los anticoagulantes más utilizados. Se usa conjuntamente con el tiempo de protrombina (PT), que mide la vía extrínseca (que implica al factor VII y el factor tisular).

Este test se denomina "parcial" debido a la ausencia de factor tisular en la mezcla reactiva.

Valores por debajo de 25 segundos o por encima de 39 s (dependiendo de los rangos locales normales) generalmente se consideran anormales. Un tiempo de TTPA corto tiene poca relevancia clínica. Un tiempo prolongado de TTPA puede indicar:

- Uso de heparina (o contaminación de la muestra).
- Presencia de un anticuerpo antifosfolípidos (sobre todo en el lupus anticoagulante, una afección que paradójicamente aumenta la propensión a la trombosis).
- Una deficiencia en un factor de coagulación, específica (por ejemplo, el Factor VIII en la hemofilia de tipo A ó ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND) o general (por ejemplo, debido a la carencia en vitamina K).

Para distinguir entre estas causas posibles, se realizan test de mezclado, en los que se mezcla el plasma del paciente (inicialmente en una dilución 50:50) con plasma normal. Si la anormalidad no desaparece, se dice que la muestra contiene un "inhibidor" (bien heparina, anticuerpos antifosfolípidos o inhibidores específicos de los factores de coagulación).

Si la anormalidad se corrige, es más probable una deficiencia en un factor de coagulación, por ejemplo, deficiencias en el factor VIII, IX, XI y XII, en la vitamina K (que provocará una deficiencia en factores II, VII, IX y X, y por tanto simultáneamente un alargamiento del tiempo de protrombina) y más raramente en el factor de von Willebrand (si causan un descenso en los niveles del FVIII) pueden producir un incremento del TTPA que se corrige en los estudios de mezclado.

TIEMPO DE PROTROMBINA E INR

El tiempo de protrombina (PT), junto con los valores que de él derivan, como la INR—por sus siglas en inglés International Normalized Ratio—son pruebas de laboratorio que evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. Se usan para determinar la tendencia de la sangre a coagularse ante la presencia de posibles trastornos de la coagulación como en la insuficiencia hepática, la deficiencia de vitamina K o cuando el individuo recibe fármacos anticoagulantes como la warfarina.

El rango normal del PT varía entre 12 y 15 segundos y el del INR entre 0,8 y 1,2. Una elevación en esos valores puede deberse a una deficiencia en los factores de coagulación II, V, VII, X o del fibrinógeno. Por lo general el PT y el INR se evalúan en combinación con el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA), el cual evalúa la vía intrínseca de la cascada de la coagulación.

TIEMPO DE HEMORRAGIA

El tiempo de hemorragia de Ivy (TH [Ivy]) se utiliza para estudiar las fases plaquetaria y vascular desde el punto de vista funcional. Se trata de una prueba que se lleva a cabo para determinar cuánto tiempo tarda en dejar de sangrar un corte de un determinado tamaño. Se coloca un brazalete de presión en el brazo y se presiona hasta 30 mm Hg.

Se realiza un corte en la superficie interna del antebrazo con un bisturí estéril y se seca cada 15 segundos con un trozo de papel de filtro estéril. La prueba termina cuando el papel de filtro deja de absorber sangre. El tiempo de hemorragia normal es de 1 a 6 minutos y si supera los 6 minutos se considera anormal o prolongado.

PRUEBAS DE LABORATORIO ESPECÍFICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND.

En el laboratorio de hemostasia, los componentes esenciales del diagnóstico de la EvW incluyen mediciones cuantitativas y cualitativas del FvW y del FVIII.

PRUEBA	PROPÓSITO
<i>Actividad coagulante del factor VIII (FVIII: C).</i>	<i>Mide la actividad funcional del factor VIII.</i>
<i>Antígeno del factor von Willebrand (FvW:Ag)</i>	<i>Mide la cantidad de FVW.</i>
<i>Cofactor de ristocetina y/o actividad fijadora del colágeno (FvW:CoR y/o FVW:CB).</i>	<i>Mide la actividad funcional del FVW.</i>
<i>Multímeros del factor von Willebrand.</i>	<i>Ofrece una visualización de qué tan bien se multimeriza (se une en cadenas) el monómero del FVW.</i>
<i>Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA, por sus siglas en inglés)</i>	<i>Mide qué tan sensible a la ristocetina es el FVW (útil para diagnosticar la EVW tipo 2B)</i>
ELISA	<i>Mide la cantidad de FVW.</i>
<i>Análisis de DNA (Técnicas de Biología Molecular)</i>	<i>Ofrece el diagnóstico y la clasificación de los subtipos</i>

Fuente propia.

3. HISTORIAL FAMILIAR DE HEMORRAGIAS EXCESIVAS.

La mayoría de los casos de EvW son hereditarios y, por ende, a menudo hay pruebas de un historial familiar de hemorragias excesivas. No obstante, este aspecto se complica debido al hecho de que algunas formas de la enfermedad muestran una presentación incompleta de los síntomas hemorrágicos.

En la mayoría de los casos, la enfermedad se hereda como rasgo dominante. En contraste, la manifestación grave del tipo 3 de la enfermedad presenta un patrón hereditario recesivo, con padres que generalmente no manifiestan síntomas clínicos.

INTERCONSULTA

Los cirujanos dentistas como parte del nivel de atención primaria, si durante consultas rutinarias detectamos un paciente con historial y sintomatología que correspondan a algún trastorno hemorrágico debemos:

- Referir al paciente a un centro hospitalario con médicos experimentados en el tratamiento de trastornos hemorrágicos que cuente con la infraestructura necesaria y los medios para su diagnóstico y tratamiento.
- Evitar iniciar pruebas de detección en laboratorios sin la capacidad y experiencia en la evaluación de trastornos hemorrágicos.

5.7 TRATAMIENTO

En términos generales, el tratamiento de la EVW puede dividirse en dos tipos:

- Terapias que incrementan las concentraciones plasmáticas del factor de la coagulación (FvW y FVIII).
- Terapias coadyuvantes para proporcionar un beneficio hemostático indirecto. ^{2, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 26, 27, 28, 29.}

5.8 TERAPIAS QUE INCREMENTAN LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DEL FACTOR DE COAGULACIÓN (FvW Y FVIII).

Para incrementar de manera aguda las concentraciones de FvW y FVIII en pacientes con EvW, existen dos métodos ampliamente utilizados: la administración parenteral o nasal de desmopresina y la infusión intravenosa de concentrados de FvW/FVIII derivados de plasma.

a) DESMOPRESINA

La desmopresina (1-deamino-8-D-arginina vasopresina ó DDAVP) es un análogo sintético de la hormona hipofisaria antidiurética vasopresina. En la actualidad se cuenta con más de 25 años de experiencia clínica en el uso de la desmopresina para el tratamiento de la EvW, y se han utilizado ampliamente todas las vías de administración: intravenosa, subcutánea e intranasal.

Los efectos secundarios de la desmopresina han sido bien descritos y, en la gran mayoría de los casos, son de naturaleza transitoria y menor. Taquicardia ligera, cefalea, efecto antidiurético leve y enrojecimiento facial son frecuentes, y dado que algunos pacientes experimentan mareos luego de su administración, el agente se administra mejor con el paciente sentado o recostado. La desmopresina se ha usado con éxito y de manera segura para evitar hemorragias al inicio del embarazo.

La desmopresina desempeña un papel en la prevención o el tratamiento de episodios hemorrágicos en algunos pacientes con EvW tipos 1, 2A, 2M y 2N. La desmopresina no es eficaz para el tratamiento de pacientes con EvW tipo 3 y podría exacerbar la trombocitopenia que a menudo se presenta en pacientes con EvW tipo 2B.

El efecto hemostático pico de la dosis normal de desmopresina (0.3 µg/kg) ocurre entre 30 minutos y 1 hora después de su administración, con un incremento promedio de FvW/FVIII de 3 a 5 veces por arriba de las concentraciones basales. En general, las altas concentraciones de factor VIII y factor FvW se mantienen en plasma por lo menos de 8 a 10 horas.

No obstante, dada la impredecible naturaleza de la respuesta a la desmopresina, todos los pacientes con EvW deberían someterse a una prueba de administración terapéutica a fin de determinar su nivel de respuesta individual. Si se documenta un beneficio hemostático inicial adecuado (incremento de más de tres veces en el FvW:CoR y el FvW:Ag a concentraciones de >0.30 U/mL), este método de tratamiento puede usarse para la prevención de hemorragias relacionadas con cirugías menores y procedimientos quirúrgicos bucales, así como para el tratamiento de hemorragias menstruales graves.

Si se necesitaran dosis repetidas de desmopresina, éstas no deberían administrarse más de una vez al día y, aun así, es muy probable que los tratamientos subsecuentes den por resultado respuestas reducidas (70% de los incrementos iniciales de FvW y FVIII).^{5, 6, 9, 10, 22, 23, 26, 27.}

b) CONCENTRADOS DE FvW/FVIII

En pacientes con EvW en quienes la desmopresina no sea eficaz o esté contraindicada, o en casos en los que se anticipa un riesgo de hemorragia elevado, o cuando la duración del apoyo hemostático requerido sea mayor a 2-3 días, las concentraciones de FvW y FVIII pueden restablecerse mediante la infusión de concentrados de estas proteínas derivados de plasma.

La imposibilidad de inactivar virus en el crioprecipitado (el hemoderivado que anteriormente se prefería para el tratamiento de la EvW) y la falta de cualquier concentrado de FvW recombinante aprobado ha generado el extenso uso de varios productos de FvW/FVIII derivados de plasma.^{11, 14, 16, 17, 19, 21, 22, 26.}

5.8.1 TERAPIAS COADYUVANTES PARA PROPORCIONAR UN BENEFICIO HEMOSTÁTICO INDIRECTO.

a) AGENTES ANTIFIBRINOLÍTICOS.

Su mecanismo de acción radica en un bloqueo de la formación de plasmina mediante la inhibición de la actividad proteolítica de los activadores de plasminógenos, que en definitiva inhibe la disolución de los coágulos (fibrinólisis).

Varias terapias coadyuvantes pueden usarse con importantes beneficios para el tratamiento de la EvW, particularmente en circunstancias tales como cirugías menores y procedimientos quirúrgicos bucales, así como para el tratamiento de la menorragia.

Estas terapias incluyen el uso de agentes antifibrinolíticos, como ácido tranexámico (AMCHA) y ácido épsilon aminocaproico (EACA), y el uso de hemostáticos tópicos (como sistema adhesivo de fibrina, en los sitios de hemorragia expuestos) y sistémicos como el Etamsilato y terapia hormonal en pacientes femeninos. ^{1, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 18, 27, 30.}

b) TERAPIA HORMONAL EN PACIENTES FEMENINOS

En mujeres con menorragia, la administración de una terapia hormonal como una combinación de anticonceptivos (que funcionan, por lo menos parcialmente, elevando las concentraciones de FvW y FVIII) o sistemas intrauterinos con progesterona, con frecuencia aporta beneficios clínicos considerables. Además, la reposición de las reservas de hierro en personas con esta deficiencia puede resultar en una mejor calidad de vida.

Efectos sobre la sangre de la terapia hormonal:

- Aumento de la concentración de los factores de la coagulación I, VII, VIII, IX y el factor X de coagulación.
- Disminución de los niveles de antitrombina III.
- Ligero incremento del hierro en la sangre y de la transferina. ^{2, 4, 7, 9, 21, 23, 27.}

c) ETAMSILATO

Es un hemostático y antihemorrágico que está indicado para la prevención y tratamiento de todas las hemorragias producidas por procedimientos quirúrgicos, el cual actúa en la primera fase de la hemostasia (hemostasia primaria) estimulando el cambio de las descargas electrostáticas en las plaquetas, incrementando la disponibilidad del PF3 circulante (factor plaquetario 3) e incrementando la captación del PF4 (factor plaquetario 4).

El mecanismo de acción anterior permite:

- Obtener una hemostasia rápida sin el riesgo de un efecto hipercoagulante.
- Obtener la formación de un "tapón plaquetario" sin riesgo de "trombosis".
- Reducir la cantidad del sangrado entre 30 y 40%.
- La disolución del "tapón plaquetario" por medios fisiológicos, ya que no altera la estructura interna ni la membrana plasmática de las plaquetas.¹³

TERAPIAS COADYUVANTES PARA EL TRATAMIENTO DE LA EVW

Agentes antifibrinolíticos

a) Ácido tranexámico (AMCHA)

b) Ácido épsilon aminocaproico (EACA)

Sistema adhesivo de fibrina

**Terapia hormonal en pacientes
femeninos**

Etamsilato

Fuente propia.

6. MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS BUCALES.

6.1 IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Existen varios métodos mediante los cuales el cirujano dentista puede detectar a los pacientes con problemas hemorrágicos. La experiencia desarrollada con estos métodos determinará en qué grado puede el odontólogo proteger a ciertos pacientes del riesgo de un sangrado excesivo una vez realizado un procedimiento quirúrgico.

Los tres principales métodos son:

- 1) Una buena historia clínica.
- 2) Exploración física.
- 3) Pruebas de laboratorio para detección selectiva.

1. HISTORIA CLÍNICA

Una buena historia clínica es el mejor procedimiento para identificar a los pacientes con posibles trastornos hemorrágicos. Debe interrogarse sobre los seis puntos siguientes:

- Enfermedades pasadas y que padezca actualmente.
- Aparición de hemorragias espontáneas.
 - a) Gingivales
 - b) Nasaes
 - c) Urinarias
 - d) Rectales
 - e) Gastrointestinales
 - f) Orales
 - g) Vaginales

Si se han producido, se determinará:

- a) La frecuencia
- b) La cantidad de sangre perdida
- c) El aspecto de la sangre
- d) Las medidas necesarias para detenerlas.

- Sangrado excesivo postraumatismos.
- Sangrado excesivo durante procedimientos quirúrgicos y extracciones dentales.
- Presencia de problemas hemorrágicos en familiares.
- Empleo de fármacos para tratamiento de infartos o el dolor crónico. (Aspirina)
- Presencia de enfermedades que puedan conllevar problemas hemorrágicos: hepatopatía.

2. HALLAZGOS EXPLORATORIOS

- Hemorragia gingival sin causa aparente.
- Petequias
- Equimosis
- Hemartrosis
- Hematomas extraorales
- Arañas vasculares

3. PRUEBAS DE LABORATORIO DE DETECCIÓN SELECTIVA

- Tiempo de Protrombina
- Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado.
- Tiempo de Trombina
- Tiempo de Hemorragia.
- Biometría hemática.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS BUCALES

No se debe realizar ningún procedimiento quirúrgico a aquel paciente que se sospeche de algún trastorno hemorrágico según la historia clínica y la exploración física.

Dicho paciente debe ser sometido a las pruebas de laboratorio indicadas y, si es necesario, remitido a un hematólogo para diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes en tratamiento médico por posibles alteraciones hemorrágicas no deben recibir tratamientos bucales hasta consultar con el hematólogo y tomar las medidas adecuadas para evitar un sangrado excesivo durante el procedimiento quirúrgico.

Una vez realizada la interconsulta con el hematólogo, presentará por escrito el diagnóstico y tratamiento del paciente a fin de estar en contacto para brindar un servicio completo y de calidad a pacientes con enfermedad de von Willebrand.

El tratamiento quirúrgico, incluyendo una sencilla extracción dental o un procedimiento quirúrgico debe planearse a fin de minimizar el riesgo de hemorragia.

1. PLAN DE TRATAMIENTO

El plan de tratamiento debe formularse usando los siguientes puntos:

1. Realizar un examen clínico y radiográfico completo.
2. Identificar qué tratamiento podría requerir cobertura profiláctica de hemorragias. Si además de un procedimiento quirúrgico, se requieren extracciones múltiples, durante la primera cita sólo deberán extraerse uno o dos órganos dentarios a fin de asegurarse de que es posible lograr la hemostasia.
3. Después de algún procedimiento quirúrgico, observar al paciente durante unos 35 o 40 min, para verificar la hemostasia.
4. Discutir el uso de agentes hemostáticos locales.
5. Considerar el uso de antibióticos después de una extracción para evitar infecciones. No obstante, si un paciente presenta infección antes del tratamiento, ésta debería tratarse con antibióticos.
6. Siempre realizar el tratamiento en la forma menos traumática posible.

2. PREQUIRÚRGICO

- Antes de cualquier intervención quirúrgica, asegurarse de que la cavidad oral se encuentre tan sana como sea posible. Eliminar la mayor cantidad de cálculo y placa posible. El uso cotidiano de un enjuague antibacterial por ejemplo, clorhexidina.

- Considerar el uso de un agente antifibrinolítico. Iniciar el tratamiento un día anterior al procedimiento quirúrgico. El ácido tranexámico (AMCHA) y el ácido épsilon aminocaproico (EACA) son los medicamentos más comunes. Deben administrarse ya que hay riesgo de hemorragia.

3. TRANSQUIRÚRGICO

- Hacer que el paciente utilice un enjuague bucal de clorhexidina durante dos minutos antes de la administración de la anestesia local.

Directrices para el tratamiento odontológico de pacientes con enfermedad de von Willebrand.

- Realizar la extracción o el procedimiento quirúrgico en la forma menos traumática posible.

CONSIDERACIONES PARA UNA TÉCNICA QUIRÚRGICA ATRAUMÁTICA

1. El diseño del colgajo debe ser lo más conservador posible, con el propósito de limitar el lecho quirúrgico, acelerar la cicatrización y evitar hemorragias.
2. La incisión se debe realizar de una sola intención para no desgarrar el tejido y la cicatrización se dé en tiempo adecuado.
3. Para reflejar el colgajo se debe utilizar una legra delgada y con el suficiente filo para provocar el menor daño posible al periostio para acelerar la cicatrización.
4. Durante la osteotomía debe utilizarse la suficiente irrigación para evitar sobrecalentamiento que pudiera ocasionar necrosis ósea.
5. La reposición del colgajo se hace mediante una gasa humedecida con suero y la sutura debe realizarse con un material no reabsorbible para evitar una respuesta inflamatoria consecuente con su degradación, que pudiese potencializar la fibrinólisis local.
6. En el caso de que se requiera colocar algún material hemostático, éste debe estar bien asentado dentro del alveolo y fijado con sutura si es que se requiriera.

7. Al término del procedimiento quirúrgico colocar una gasa humedecida con EACA o AMCHA en la incisión para fomentar una buena hemostasia y evitar fibrinólisis del coágulo.

- Utilizar medidas hemostáticas locales, en caso necesario. Ejemplo el uso de celulosa oxidada o sistema adhesivo de fibrina.
- En caso necesario, utilizar una protección suave, moldeado al vacío a fin de proteger la cavidad.

4. POSTOPERATORIO

Las indicaciones postoperatorias se deben dar por escrito con su respectiva explicación, esta debe ser lo más clara posible y descrita en un lenguaje coloquial para evitar confusiones y el paciente pueda llevarlas a cabo como se requieren con el fin de evitar complicaciones.

HEMORRAGIA POSTERIOR AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La planeación preoperatoria cuidadosa y el uso de agentes antifibrinolíticos evitarán muchos problemas postoperatorios. Sin embargo, algunas veces habrá hemorragia posterior a la cirugía. Si ésta llegara a ocurrir:

- Instruir al paciente para sentarse y mantener compresión con una gasa embebida con EMCHA O EACA durante por lo menos 30 minutos.
- Utilizar una solución de AMCHA o EACA como enjuague bucal en caso de que haya problemas para detener la hemorragia.

Si no se lograra:

- Comunicarse con el cirujano dentista.

- Inspeccionar el sitio de la hemorragia. Si hay cualquier signo de ruptura en la mucosa u otro punto de sangrado evidente, éste debe recibir tratamiento utilizando medidas locales.

VISIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO DEL HEMATÓLOGO

En cuanto a la terapéutica del hematólogo el tratamiento lo manejará por lo menos con un 60% del siguiente esquema de medicamentos citados en el protocolo de atención a pacientes con enfermedad de von Willebrand, si alguno de ellos es desconocido o no lo incluye en el tratamiento se tiene la obligación de pedir por escrito la autorización para recetar aquel que se considere necesario o que pueda causar algún beneficio para su tratamiento quirúrgico.

No es un reto atender a un paciente con alteraciones de la coagulación, sino un compromiso con la profesión, la recompensa y la grata satisfacción que nos deja.

6.2 PROTOCOLO DE ATENCIÓN A PACIENTES CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS BUCALES

PREQUIRÚRGICO: PROFILAXIA DE HEMORRAGIAS.

Terapias que incrementan las concentraciones plasmáticas de factor de la coagulación (FvW y FVIII).

Administración I.V de desmopresina. (Modalidad de procedimientos hospitalarios).

Se utiliza una perfusión de 0.3 µg/kg diluido en 50 o 100 ml de suero fisiológico a pasar en 30 minutos. Minurin® Ampolletas de 4 g.

Administración endonasal de desmopresina. (Para procedimientos en consultorio dental).

Se utilizan 300 µg en un adulto que equivalen a 2 nebulizaciones del medicamento y 150 µg en pacientes pediátricos una hora antes del procedimiento. Octostim® u Octim® nebulizador.

TRANSFUSIÓN

CONCENTRADO DE FvW/FVIII

Si el hematólogo considera que es necesaria la transfusión de concentrados de factor de von Willebrand y factor VIII, se realizará con días de anticipación al tratamiento quirúrgico para corroborar por medio de exámenes las concentraciones de dichos concentrados en plasma.

El paciente debe estar con el nivel plasmático de FvW de 10 mg/l, por un mínimo de 5 días, dado que una discreta reducción en la concentración plasmática de FvW, reduce la adhesividad plaquetaria, causando hemorragia clínica.

ANTIFIBRINOLÍTICOS

Acido épsilon aminocaproico (EACA). Dosis de 50 a 60 mg/kg/6 horas.
Amicar®.

Acido tranexámico (EAMCHA). Dosis de 10 a 15 mg/kg/8 horas.
Transamin®.

Ambos presentan una buena absorción oral, consiguiendo niveles plasmáticos máximos a las 2 horas; sus semividas difieren: AMCHA 80', EACA 90-120'. Se sabe que el EACA tiene una buena difusión tisular.

Por lo general los médicos internistas en procedimientos quirúrgicos bucales lo prescribirán sólo en colutorios después de la intervención aunque brindan un gran número de beneficios en el prequirúrgico y postquirúrgico para la profilaxis hemorrágica, iniciando el tratamiento un día antes y finalizándolo una vez cicatrizado el tejido.

Etamsilato.

Comprimidos de 500 mg.

Adultos: tomar 1 comprimido de 500 mg cada 8 horas un día antes del procedimiento quirúrgico. Dicynone®

TRANSQUIRÚRGICO: CONTROL DE HEMORRAGIAS

Durante el procedimiento quirúrgico en este tipo de pacientes se tiene que tener presente:

- La anestesia troncular debe ser cuidadosa sin movimientos bruscos ya que de un principio se podrían causar hematomas.

- Manejar cuidadosamente los tejidos ya que los desgarros de tejido blando retardará la cicatrización y por consecuencia aumentará el riesgo de sangrado.
- La sutura se realizará con seda esto con el fin de evitar reacciones inflamatorias que se presentan con la utilización de sutura reabsorbible por los periodos prolongados que necesitan para su reabsorción. ^{1, 6, 7, 8, 13, 14, 22, 25.}

HEMOSTASIA

Comprenden desde actos físicos tan simples como la compresión hasta la posibilidad de utilizar materiales específicos que favorecerán la hemostasia.

ELECTROCAUTERIZACIÓN

Es de vital importancia contar con un electrobisturí durante un procedimiento quirúrgico, ya que este nos permitirá mejorar la visibilidad durante las maniobras quirúrgicas así también evitará hemorragias postquirúrgicas.

Para la incisión se utilizará una corriente totalmente rectificadas para obtener cortes finos y nítidos, y al mismo tiempo hemostasia, ésta de consideración mínima pero benéfica, esto nos ayudará a que el tejido no sufra desgarros, y para obtener una hemostasia excelente se utilizará una corriente parcialmente rectificadas para evitar hemorragias postquirúrgicas.

LIGADURA DE VASOS

Durante el procedimiento quirúrgico al realizar maniobras quirúrgicas se pueden lesionar vasos importantes de la zona, por lo que es importante realizar alguna maniobra para detener la hemorragia, en este caso conocer la técnica para ligar una arteria o una vena si ésta se puede localizar y que sea de un calibre ideal para la sutura.

HEMOSTÁTICOS

Son muy útiles durante el tratamiento quirúrgico ya que nos proporcionarán un taponamiento de los vasos sangrantes y un nicho ideal para que se asiente el coágulo por lo cual es muy importante contar con varios tipos para ayudar en la hemostasia y acelerar la cicatrización.

Gelfoam, espongotan, oxichel, surgicel, hemocollagene: por lo general se presentan en mallas o en esponjas, se colocan o se empaquetan dentro del alveolo; estas actuarán aglutinando las plaquetas, estabilizando los filamentos de fibrina que constituirán el coágulo, y ocluyendo físicamente los pequeños vasos nutricios alveolares.

Algunos autores recomiendan combinar las mallas o las esponjas con polvo de colágeno, trombina, AMCHA O ECA para obtener mejores resultados.^{8, 12.}

Cera para hueso: se coloca con ayuda de una espátula en una de las paredes del hueso donde previamente se ha identificado la hemorragia.

Sistema adhesivo de fibrina: Se adapta en el interior del alvéolo y realizándose posteriormente sutura compresiva.

POSTQUIRÚRGICO: ESTABILIZACIÓN DEL COÁGULO.

Se administra una infusión I.V o 300 µg equivalentes a 2 nebulizaciones de desmopresina cada 12 o 24 horas, la dosis dependerá del tipo de paciente que se está atendiendo y estará de acuerdo al criterio del hematólogo tratante.

TERAPIAS CON ANTIFIBRINOLÍTICOS

Ácido tranexámico (AMCHA)

Solución al 4,8-5%.

1. Cuatro enjuagues locales al día de 10 ml. durante 2 minutos De 7-10 días.

Comprimidos de 500mg.

La dosis es de 10 a 15mg/kg/8 horas.

1. Diluidos en suero fisiológico. Cuatro enjuagues locales al día de 10 ml. durante 2 minutos De 7-10 días o en tanto persista el riesgo de hemorragia. Transamin®.
2. Ablandados con suero fisiológico y colocados sobre la herida protegiéndolos con una gasa humedecida con suero.

Ácido épsilon aminocaproico (EACA).

Solución al 25%.

1. Cuatro enjuagues locales de 5-10 ml durante 2 minutos de 7 a 10 días o en tanto persista el riesgo de hemorragia.
2. Ablandados con suero fisiológico y colocados sobre la herida protegiéndolos con una gasa humedecida con suero.

Comprimidos de 10 mg.

1. La dosis es de 50 a 60/kg/6 horas ésta dependerá del hematólogo.

Terapia hormonal.

Píldoras de Linosterol 2,5 mg + Etinilestradiol 50 µg. El uso está a cargo del médico tratante o del hematólogo.

Etamsilato.

Comprimidos de 500 mg.

Adultos: tomar un comprimido cada 4-6 horas en tanto persista el riesgo de hemorragia. Dicynone®

En pacientes pediátricos no es apropiado por la elevada concentración del principio activo.

6.3 MANEJO DE DOLOR.

Todos los AINES tienen un importante efecto antiagregante, fundamentalmente al interferir con la ciclooxigenasa plaquetaria por lo cual están contraindicados, el analgésico ideal en este tipo de pacientes será el paracetamol ya que actúa sobre la COX3 y no presentan ningún efecto sobre la coagulación ni en la función plaquetaria; si el dolor es severo se utilizarán analgésicos que actúen sobre COX2. ¹³.

PARACETAMOL

Tabletas de 500 mg. Tomar 1 cada 6-8 horas o en caso de dolor.

ANALGÉSICOS COX2

CELECOXIB

Cápsulas de 200 mg. Tomar 1 cada 8-12 horas o en caso de dolor.

PARECOXIB

Solución I.M de 20 mg. Aplicar una inyección cada 8 a 12 horas.

6.4 INDICACIONES POSTOPERATORIAS

- Mantener compresión con una gasa en la zona del procedimiento quirúrgico, esto ayudará a cohibir la hemorragia al formarse el coágulo. Cambiarse la gasa después de haber transcurrido un periodo de 35 minutos, antes de colocarla ésta debe estar humedecida en suero fisiológico con AMCHA o EACA.
- No realizar ejercicio físico o grandes esfuerzos mientras que no haya cicatrizado el tejido, ya que se podría desprender el coágulo que favorece la cicatrización.
- No mantenerse cerca de fuentes de calor (se recomienda no exponerse al sol, no cocinar, no planchar).
- No fumar hasta que haya cicatrizado la herida quirúrgica.
- La higiene de la cavidad bucal será indispensable, y será de manera rutinaria a excepción de la zona donde se realizó el procedimiento quirúrgico, en ésta se tendrá un mayor cuidado de no lastimarse o eliminar los puntos de sutura (si estos fueron colocados).
- La dieta será blanda para evitar que alimentos duros puedan causar daño a los tejidos subyacentes o al coágulo.
- No escupir ya que el esfuerzo podría desprender el coágulo. Al realizar los enjuagues, realizarlos de manera cuidadosa, no escupir la solución, sólo abrir la boca para dejarla salir.
- Colocarse fomentos de hielo para disminuir la inflamación.

- En caso de hemorragia colocarse una gasa humedecida con suero fisiológico con ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico, realizar ligera compresión y mantenerla 40 minutos, una vez transcurrido este tiempo verificar que se haya detenido la hemorragia, de no ser así comunicarse con el cirujano.
- Tomar los medicamentos a la hora y el tiempo indicado por el cirujano para evitar complicaciones. ^{1, 3, 6, 7, 8, 12, 13.}

7. PROCEDIMIENTOS QUE SE PUEDEN REALIZAR EN UN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

En décadas pasadas, pacientes que padecían de trastornos de la coagulación, una simple extracción implicaba un riesgo muy alto para su vida, actualmente con el descubrimiento de la etiología y tratamiento de estas enfermedades, la morbilidad ha disminuido considerablemente obteniendo un mejor nivel de vida.

En odontología múltiples tratamientos implican hemorragia, por lo cual es imprescindible realizar una buena historia clínica y exámenes de laboratorio para descartar coagulopatía, en este caso al brindarle atención a pacientes con enfermedad de von Willebrand se tiene que tener siempre presente que el tratamiento va a ser apoyado por interconsultas con el hematólogo, ya que éste será el encargado de dar tratamiento a la enfermedad y nos brindará documentos por escrito, es decir el protocolo específico de su tratamiento y las medidas necesarias para su atención en caso de tratamientos quirúrgicos.

El hematólogo será el encargado de autorizar si el paciente es candidato a recibir tratamiento quirúrgico en el consultorio o si este amerita ser internado en un centro hospitalario, esto dependerá del subtipo de coagulopatía y la respuesta al tratamiento, por lo que pacientes diagnosticados con enfermedad de von Willebrand tipo I y 2 que respondan al tratamiento y que no presenten graves riesgos podrán ser atendidos con las medidas necesarias en el consultorio dental pudiéndoseles realizar los siguientes tratamientos:

- **Extracciones simples y complejas.**
- **Cirugías de terceros molares.**
- **Curetajes abiertos y cerrados.**
- **Operculectomías.**
- **Regularización de procesos.**
- **Biopsias.**
- **Frenilectomías.**
- **Gingivectomías y gingivoplastias.**
- **Eliminación de torus.**
- **Drenaje de abscesos.**

Es muy importante que el cirujano dentista a partir del conocimiento en la enfermedad y en base a su criterio, decida realizar uno de los anteriores tratamientos teniendo siempre presente el **RIESGO-BENEFICIO** para el paciente.

Por el contrario pacientes que sean diagnosticados con enfermedad de von Willebrand tipo 2B que la desmopresina pueda causar trombocitopenia, tipo 3 que no respondan al tratamiento con desmopresina y que requieran transfusiones durante procedimientos quirúrgicos bucales, estos obligatoriamente serán atendidos a nivel hospitalario para brindarles una mejor atención médica y evitar complicaciones que puedan poner en peligro su vida.

8. CONCLUSIONES

La enfermedad de von Willebrand es la coagulopatía más frecuente a nivel mundial, por lo que es sumamente importante que el cirujano dentista como médico de atención primaria, en primera instancia realice historias clínicas a los pacientes de nuevo ingreso para conocer el estado actual de salud de paciente así como también descartar enfermedades sistémicas.

Si al momento de realizarla, los datos obtenidos hacen sospechar de alguna enfermedad, es necesario referir al paciente con el médico general o especialista para una interconsulta, siendo éste el encargado de su diagnóstico y tratamiento, con el fin de mejorar la atención médica.

Por otro lado, una vez tomada la decisión de realizar algún tratamiento quirúrgico, es obligatorio pedir exámenes de laboratorio tales como: biometría hemática, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, para descartar trastornos hemorrágicos y corroborar que el paciente cuente con un número adecuado de células sanguíneas para su coagulación y cicatrización, con el fin de evitar complicaciones en el periodo transquirúrgico y postquirúrgico que pongan en peligro la vida del paciente.

Así como también es importante que el cirujano dentista conozca un protocolo de atención a pacientes con enfermedad de von Willebrand, con el fin de brindar una mejor atención y conocer las probables complicaciones que se puedan dar durante su tratamiento, para estar preparados para resolverlas en el menor tiempo posible para no comprometer la vida del paciente.

Por lo tanto es necesario contar en el consultorio dental al momento de atender a un paciente con enfermedad de von Willebrand con el instrumental suficiente, así como también con productos tales como hemostáticos locales y enjuagues antifibrinolíticos que aporten beneficios durante el periodo transquirúrgico y postquirúrgico en procedimientos bucales, con el fin de evitar y resolver complicaciones, si estas llegasen a presentarse, tales como hemorragias.

Es importante hacer participativo al paciente en su tratamiento explicándole que la prevención juega un papel muy importante para evitar hemorragias asociadas a enfermedad periodontal.

Si se detecta un paciente con tales características, hacer énfasis en los cuidados que debe tener en la cavidad oral y poner en práctica las medidas profilácticas para evitar hemorragias asociadas a enfermedad periodontal, en caso de accidentes o procedimientos quirúrgicos bucales.

El paciente portador de la enfermedad de von Willebrand podrá recibir tratamientos quirúrgicos bajo consideraciones especiales que estarán a cargo de la interconsulta con el hematólogo, por lo que es indispensable que el paciente sea diagnosticado y reciba tratamiento para su posterior tratamiento.

Ya que el paciente haya sido remitido al hematólogo, este deberá traer por escrito las características del tipo de enfermedad con la cual fue diagnosticado, así como también el tratamiento que actualmente esté recibiendo y siendo lo más importante la autorización del especialista, en donde se especifique claramente si puede recibir tratamientos quirúrgicos bucales en un consultorio dental o si éste requiere de atención a nivel hospitalario para no poner en riesgo su vida.

No es un reto atender a un paciente con alteraciones de la coagulación, sino un compromiso con la profesión, la recompensa y la grata satisfacción que nos deja.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Gómez Moreno G, A. Cutando Soriano, C. Arana and C. Scully. Hereditary Blood Coagulation Disorders: Management and Dental Treatment. *J Dent Res* 84 (11): 978-985, 2005.
2. Federeci AB. Clinical diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia* 2004. Mar; 10 (2): 162-8.
3. Israels S, Schwetz N, Boyar R, McNicol A. Bleeding disorders: caracterizacion, dental considerations and management. *J Can Dent Assoc* 2006 Nov; 72 (9):827-7i.
4. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Assessing bleeding in von Willebrand disease with bleeding score *Blood Rev.* 2007 Mar;21 (2):89-97.
5. Franchini M. The use of the desmopresine as a haemostatic agent: a concise review. *Am J Hematol* 2007 Aug; 82 (8):731-5.
6. Stubbs M, Lloyd J. A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, haemophilia A and haemophilia B. *Aust dent J* 2001 Mar;46 (1):37-40.
7. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Lorenz C, Del Dot L, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders; 10 years experience in three Italian Haemophilia Centers. *Haemophilia* 2005 Sep; 11(5); 504-9.
8. Coetzee Mj. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007 Jul; 13(4):443-4.

9. Revel-Vilk S, Schmutz M, Carcao MD, Blanchette P, Rand ML, Blanchette VS. Desmopressin, (DDAVP) responsiveness in children with von Willebrand Disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 Nov; 25 (11) 874-9.
10. Khair K, Baker K, Mathias M, Burgess C, Liesner R. Intranasal desmopressin (Octim TM): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia* 2007 Sep; 13(5):548-51.
11. Mazurier C. Composition, Quality Control, and Labeling of Plasma-Derived Products for the Treatment of von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost* 2006 Jul; 32 (5):529-36.
12. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaert M, Mercier, J. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol oral Radiol Endod* 2002mar; 93(3):247-50.
13. de Miranda Chaves Netto HD, Monteiro Aarestrup F, Olate S, de Albergaria-Barbosa JR, Mazzonetto R, Miranda Chaves MGA. Odontologic Attention For Patients with von Willebrand Disease. *Av. Odontostomatol* 2010; 26 (3): 131-137.
14. A.K. Brewer. Advances in minor oral surgery in patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 2008, 14 (suppl. 3), 119-121.
15. P. H. B. Bolton- Maggs, D. Lilicrap, J. Goudemand and E. Berntorp. Von Willebrand disease update: diagnosis and treatment dilemmas. *Haemophilia* (2008), 14 (Suppl. 3), 56-61.
16. Federici AB. Management of von Willebrand disease with factor VIII/von Willebrand factor concentrates: results from current studies and surveys. *Blood coagul Fibrinolysis* 2005; 16 (Suppl. 1): S17-S21.

17. Mazurier Chilbert L. Type 2N von Willebrand disease. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 350-358.
18. Berntorp E, Prophylaxis and treatment of bleeding complications in von Willebrand disease type 3. *Semin Thromb Hemost* 2006; 2006; 32: 621-625.
19. J. L. Kujovich. von Willebrand disease and pregnancy. *J Thrombo Haemost* 2005; 3: 246-253.
20. J. L. kujovich. von Willebrand's Disease and Menorrhagia: Prevalence, Diagnosis, and Management. *Am. J. Hematol.* 79:220-228 (2005).
21. D. Keeling, C. Tait and M. makris. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* (2008), 14, 671-684.
22. Manucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005; 105: 3382.
23. Morimoto Y, Yoshioka A, Sugimoto M, Imai Y, Kirita T. Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with von Willebrand disease. *Oral diseases* 2005; 11: 243-8.
24. Björn Dahlbäck. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257: 257: 209-223.
25. Schardt-Sacco D. Update on coagulopathies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 559-63.

- 26.** Kaufman J, Okshe A, Wollheim C, Gunther G, Rosenthal W, Vischer U. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and camp. *J Clin Invest* 2000; 106: 107-16.

- 27.** Manucci P. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997; 90:2515-21.

- 28.** Mohri H. Acquired von Willebrand disease syndrome: features and management. *Am J Hematol* 2006; 81:616-23.

- 29.** P. Collins, U. Budde, J. H. Rand, A. B. Federici and C. M. Kessler. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia* (2008), 14 (Suppl, 3), 49-55.

- 30.** Manfredi E, Van Zanne B, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Squizzato A. Hypothyroidism and acquired von Willebrand syndrome: a systematic review. *Haemophilia* 2008; 14:423-33.