

XXII Congreso Internacional-Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis. Montevideo, Uruguay, Setiembre 1-3, 2011.

**Dra Adriana I Woods, Departamento de Hemostasia y Trombosis
Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.
Argentina**

Estudios de estandarización

Bleeding score (BS) para Enfermedad de von Willebrand (VWD)

Con el objetivo de cuantificar los síntomas de sangrado, como método útil en el diagnóstico de VWD tipo 1 se elaboró un cuestionario que le asigna un valor a la severidad de cada síntoma de sangrado; la suma del puntaje dado a cada uno determina el score (puntaje) de sangrado de cada paciente. Así surge el bleeding score (BS) en adultos, conocido como score Vicenza, publicado por Rodeghiero (2005) con una escala de 0 a 3 según la severidad del síntoma hemorrágico, donde sugiere como positivo un score >3 en hombres y >5 en mujeres y que la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) detalla en su página web: (http://www.med.unc.edu/isth/ssc/collaboration/bleeding_type1_vwd.pdf).

A posteriori, con el objeto de mejorar la sensibilidad y especificidad del BS, Tosetto A (2006) publica el MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire (en el marco del estudio europeo de VWD tipo 1), con una escala de -1 a 4, siendo -1 la ausencia de determinados síntomas por lo menos en dos momentos diferentes (exodoncia, hemorragia post parto y post cirugía), que también está disponible en la web (http://www.shef.ac.uk/euvwd/bleed_score.htm).

En otro trabajo, Eikenboom J (2006), basado en este mismo score (-1 a 4), sugiere considerar un score >3 como anormal. Asimismo Bowman M (2008) presenta una versión condensada del cuestionario del estudio europeo, con una escala de -1 a 4.

En nuestra experiencia, en el Departamento de Hemostasia y Trombosis del Instituto estamos usando el BS con la escala de 0 a 3. Woods AI (2008), publicó que este BS no fue predictor de hemorragia mayor relacionada con cirugías en pacientes con VWD tipo 1 y posible tipo 1.

James P, en un resumen presentado en ISTH 2011, reporta que si se usa el BS como herramienta de screening, el uso de la escala 0 a 3 es muy útil, especialmente en pediatría; si se usa para medir severidad del VWD; la escala expandida de -1 a 4 mejora la posibilidad de distinguir subtipos de VWD.

Se comenzó a discutir la necesidad de establecer un BS pediátrico. Bowman M (2009) publicó el “pediatric bleeding questionnaire” (PBQ), con escala de -1 a 4, donde incluye síntomas hemorrágicos específicos para pediatría. Este PBQ fue posteriormente refrendado en la práctica clínica por Biss TT (2010), quien considera anormal un score ≥ 2 . El score Vicenza parece tener un limitado valor predictivo para VWD tipo 1 en pediatría (Marcus PD, 2010). En la reunión de 2010 del Scientific and Standardization Committee (SSC) de ISTH (El Cairo, Egipto), el grupo de trabajo de VWF y Hemostasia Perinatal/Pediátrico nuevamente trabaja en la estandarización del BS al que llaman BAT (bleeding assesment tool), con la escala del BS condensado para adultos, de 0 a 4, e incluye los síntomas pediátricos; el informe del SSC fue publicado posteriormente (Rodeghiero F, 2010) y evaluado clínicamente (Tosetto A, 2011).

Los síntomas pediátricos específicos son:

- 1-sangrado por caída de cordón umbilical
- 2-cefalo hematoma
- 3-hematoma en mejilla al succionar pecho o mamadera o chupete,
- 4-hemorragia conjuntival
- 5-hemorragia por circuncisión o venipuntura (vacunas, etc.)

La presencia de cualquiera de estos síntomas requiere investigación detallada, independiente del score total del niño.

Para evaluar el sangrado menstrual, Sanchez-Luceros A (2010), usa el método de score conocido como Pictorial Bleeding Assesment Chart (PBAC) (Janssen CA, 1995), que ha demostrado ser fácil de implementar. Consiste de una serie de diagramas que representan tampones y toallitas higiénicas con leve, medio y abundante nivel de flujo menstrual; esto y el número de veces por día que la paciente se cambia, determina su score, considerando anormal un valor ≥ 185 (factores de multiplicación de uno, cinco y 20, respectivamente, para las toallitas; uno, cinco y 10 para los tampones).

| Los números 1 a 8 representan los días de su período menstrual. Cada día registre cuántos tampones/toallas cambia por día (según los dibujos) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TOALLITAS | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| Coágulos si/no | | | | | | | | |

| TAMPONES | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| Coágulos si/no | | | | | | | | |

Los números 1 a 8 representan los días de su período menstrual. Cada día registre cuántos tampones/toallas cambia por día (según los dibujos)



Estandarización de las concentraciones de ristocetina en los estudios de agregación plaquetaria (RIPA), para el estudio de enfermedad de von Willebrand, en especial, la variante VWD2B.

Una de las pruebas diagnósticas para VWD es medir la agregación plaquetaria del plasma rico en plaquetas (PRP) del paciente usando ristocetina como agente agregante (RIPA). De acuerdo a los niveles plasmáticos del VWF, el RIPA resulta disminuida o ausente en las variantes cuantitativas (VWD tipo 1 y 3), en el VWD 2A o 2M, o aumentada, como en el caso de la variante VWD 2B y en el VWD plaquetario ó pseudo VWD (PT-VWD).

La variante tipo 2B se caracteriza por aumento de la afinidad del VWF por su receptor plaquetario, la glicoproteína Ib (GPIb), con pérdida de los multímeros de alto peso molecular (HMWM) en plasma. Federici AB (2009), describe que el 30% de los pacientes desarrollan trombocitopenia en estado de reposo y el 60% después de la infusión de DDAVP o de estrés fisiológico (embarazo, ejercicio), o patológico (sepsis), considerando RIPA positiva la concentración de ristocetina que produce un 30% de agregación plaquetaria, siendo normal de 0,8-1,2 mg/ml de ristocetina. Aún se discute cuál es la concentración mínima de ristocetina adecuada para detectar pacientes con VWD2B. Federici AB (2009) sugiere RIPA positiva a una concentración de ristocetina $<0,8$ mg/ml, mientras que otros autores (Szanto T, 2007) utilizan ristocetina 0,5 mg/ml. La mayoría de los autores, si bien acuerdan en el uso de RIPA a bajas concentraciones como fundamental para el diagnóstico diferencial de VWD2B, no sugieren una concentración precisa a utilizar.

Además, el RIPA a baja concentración puede llegar a ser diagnóstica del subtipo 2B atípico, caracterizado por $VWF:RCo/VWF:Ag < 0.6$, multímeros normales y ausencia de trombocitopenia, donde el hallazgo de RIPA positivo a bajas concentraciones puede ser la única alteración del fenotipo (Casonato A, 2010).

Concentración usual de trabajo para realizar RIPA: Ristocetina: 1,2 mg/ml

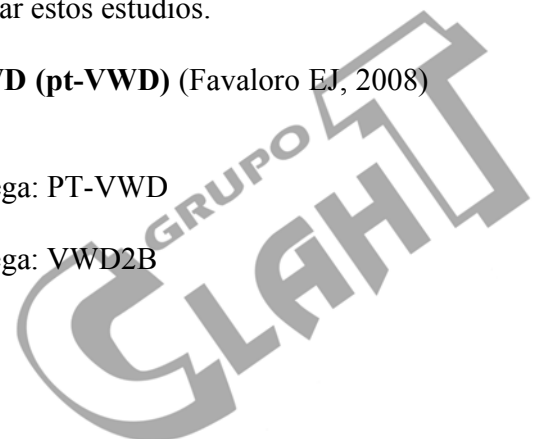
- En caso de que el RIPA inducida por ristocetina 1,2 mg/ml sea normal, repetir el ensayo usando ristocetina 0,5-0,7 mg/ml.

- En caso de que el RIPA inducida por ristocetina 1,2 mg/ml sea ausente, repetir el ensayo usando ristocetina 2 mg/ml.

Es importante recomendar flexibilidad en el uso de las concentraciones de ristocetina al realizar RIPA, variando las mismas hasta alcanzar aquellas que inducen un 30% de agregación de plaquetas. A través de la practica diagnostica se ha revalorizado en forma sistemática el estudio de la hiperagregación con ristocetina con plaquetas autólogas (RIPA), con pruebas de mezclas de plaquetas y de plasma, de normal y de paciente, ensayando con ristocetina y crioprecipitado, para diferenciar entre VWD 2B y PT-VWD, tal como ha sido descrito (Favaloro E, 2008). En nuestro Departamento, la Dra Emilse Bermejo es la encargada de realizar estos estudios.

Pruebas de mezclas para diferenciar VWD2B de pseudo VWD (pt-VWD) (Favaloro EJ, 2008)
a cargo de la Dra E Bermejo en el Instituto

- Plaquetas pte + plasma normal + risto 0,5mg/ml → agrega: PT-VWD
+ crioprecipitado
- Plaquetas normal +plasma pte + risto 0,5 mg/ml → agrega: VWD2B
+ crioprecipitado



Estándares

VWFpp a cargo de la Dra AC Kempfer en el Instituto

En la reunión de ISTH 2011 (Kyoto) se reportó el resultado del estudio multicéntrico donde se testearon el WHO 6th IS FVIII/VWF plasma y el SSC/ISTH Secondary Coagulation Standard lote#3 para VWFpp, asignando al WHO 6th IS y al SSC lote#3 un valor promedio de 1.03 UI/ampolla y 1.01 UI/ml respectivamente.

WHO 6to international standard for blood coagulation Factor VIII and VWF en plasma (07/316)

Hubbard AR (2011) publicó la comunicación oficial del SSC con los valores de FVIII y VWF asignados del 6to estándar (<http://www.nibsc.ac.uk>). Los valores se dan en UI/ampolla

| | |
|----------|------|
| FVIII:C | 0,68 |
| FVIII:Ag | 1,04 |
| VWF:Ag | 1,00 |
| VWF:RCo | 0,87 |
| VWF:CB | 1,03 |
| VWFpp | 1,03 |

También se presentaron los valores del SSC Estándar Secundario de Coagulación lote #3. Los valores se dan en UI/mL

| | |
|---------|------|
| FVIII:C | 0,87 |
| VWF:Ag | 1,06 |
| VWF:RCo | 0,86 |
| VWF:CB | 1,07 |
| VWFpp | 1,01 |

<http://www.isth.org/default/index.cfm/standards/>
(SSC/ISTH VWF Subcommittee Minutes. Japan, 2011)

WHO 2nd International Standard von Willebrand factor, concentrate (09/182)

Durante 2011, una comunicación oficial del SSC (Hubbard AR, 2011) y en Kyoto, se presentó el 2nd International Standard von Willebrand factor, concentrate (09/182), para testear concentrados. Los valores se dan en UI/ampolla

| | |
|---------|------|
| VWF:Ag | 10,7 |
| VWF:RCo | 9,2 |
| VWF:CB | 10,3 |

