

Registro latinoamericano de pacientes con enfermedad de von Willebrand (RL-VWD) congénito y adquirido: resultados preliminares

Latin American registry of patients with congenital and acquired von Willebrand disease (RL-VWD): preliminary results

Woods AI¹, Goncalves N², Castera S¹, Villagra M¹, Guerrero O¹, Casinelli MM¹, Blanco AN¹, Alberto MF¹, Sánchez-Luceros A^{1,3}.

¹Departamento de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R Castex", Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA, Argentina.

²Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA, Argentina.

³Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Medicina Experimental-CO-NICET- Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA, Argentina.

adrianawoods@gmail.com

Fecha recepción: 19/11/2024

Fecha aprobación: 27/12/2024

PRIMER PREMIO AL MEJOR TRABAJO CIENTÍFICO CATEGORÍA "INVESTIGACIÓN CLÍNICA" EN EL MARCO DEL XVI CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS 2024, GRUPO CAHT Y VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 3: 8-12
Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: factor von Willebrand, enfermedad de von Willebrand, registros de enfermedades.

Keywords: von Willebrand factor, von Willebrand disease, diseases registries.

Resumen

Si bien la prevalencia de la enfermedad de von Willebrand (VWD) se calcula en el 1% de la población general, no se conoce su prevalencia en América Latina, la subregión más poblada de América del Sur, con aproximadamente 425 millones de habitantes.

Dado que actualmente no existe un registro de pacientes con VWD que integre la región y detalle cuáles son los subtipos más frecuentes y cuáles los tratamientos utilizados, nuestro grupo de trabajo dio inicio a la propuesta del Registro Latinoamericano de Pacientes con VWD (RL-VWD).

Este es un proyecto observacional, multicéntrico, prospectivo y retrospectivo, de no intervención. Su objetivo es describir la prevalencia y características

de la enfermedad en la región, y lograr que cada paciente afectado en América Latina reciba el mejor tratamiento estándar, basado en las recomendaciones internacionales existentes.

Métodos. La población de estudio son individuos de ambos sexos, sin límite de edad, con VWD congénita o adquirida (AVWS). Este proyecto se llevará a cabo mediante la recopilación de datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de cada paciente.

Resultados. Hasta julio de 2024 se reclutaron 704 pacientes, de los cuales 66,6% son pacientes VWD1; 28,6%, pacientes VWD2, siendo VWD2M el subtipo más frecuente (37,1%). Los países que hasta ahora nos acompañan son: Argentina, Chile, Cuba, Ecuador, México, Nicaragua, y Uruguay.

Conclusión. Este registro nos permitirá obtener información sustancial sobre esta enfermedad en nuestra región y puede servir para promover proyectos de investigación colaborativos y decidir políticas sanitarias adecuadas.

Esperamos incrementar el número de centros participantes de otros países de la región y la incorporación de mayor número de profesionales interesados en formar parte de este proyecto.

Summary

Although the prevalence of von Willebrand disease (VWD) is estimated at 1% of the general population, its prevalence is unknown in Latin America, the most populated subregion of South America, with approximately 425 million inhabitants.

Since there is currently no registry of patients with VWD in the region, detailing which are the most frequent subtypes and which are the treatments used, our working group initiated the proposal of the Latin American Registry of Patients with VWD (RL-VWD).

This is an observational, multicenter, prospective and retrospective, non-interventional project. Its objective is to describe the prevalence and characteristics of the disease in the region, and to ensure that each affected patient in Latin America receives the best standard treatment, based on existing international recommendations.

Methods. The study population is composed of individuals of both sexes, without age limit, with congenital VWD or acquired AVWS. This project will be carried out by collecting epidemiological, clinical and laboratory data of each patient.

Results. By July 2024, 704 patients were recruited, of which 66.6% are VWD1 patients; 28.6% are VWD2 patients, with VWD2M being the most frequent subtype (37.1%). The countries that have accompanied us so far are: Argentina, Chile, Cuba, Ecuador, Mexico, Nicaragua, and Uruguay.

Conclusion. This registry will allow us to obtain substantial information about this disease in our region and can serve to promote collaborative research projects and decide on appropriate health policies.

We hope to increase the number of participating centers from other countries in the region, and the incorporation of a greater number of professionals interested in being part of this project.

Introducción

La enfermedad de von Willebrand (VWD) es el trastorno de la hemostasia primaria más frecuente dentro de las enfermedades que cursan con síntomas hemorrágicos, causado por la ineficiencia cuantitativa o cualitativa del factor von Willebrand (VWF)⁽¹⁾. Se clasifica en dos grandes tipos: los déficits cuantitativos, tipo 1 y tipo 3, y los déficits cualitativos, el tipo 2, con cuatro subtipos⁽²⁾ según el fenotipo de laboratorio: 2A, 2B, 2N y 2M. Los subtipos del VWD tienen presentación clínica muy heterogénea, siendo algunos muy sangrantes. El diagnóstico es complejo, requiere diversas pruebas de laboratorio, incluyendo el análisis de multímeros del VWF para subtipificar las variantes cualitativas.

Aunque el patrón de herencia autosómica de la enfermedad sugeriría una distribución equitativa de pacientes masculinos y femeninos, se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres debido a los desafíos hemostáticos de tipo gineco-obstétricos propios del género⁽³⁾, estimándose que de 5 al 10% de las mujeres en edad fértil consultan por menorragia⁽⁴⁾. También se ha descrito una forma adquirida de la enfermedad (AVWS)⁽⁵⁾.

Si bien su prevalencia se calcula en el 1% de la población general⁽⁶⁾, existe información limitada sobre la prevalencia y/o el tratamiento de la VWD en los países en desarrollo, donde vive el 80% de la población mundial, con menos de un tercio del número esperado de pacientes diagnosticados⁽⁷⁾. La población total estimada de América Latina y el Caribe es de aproximadamente 629 millones de habitantes, siendo América del Sur la subregión más poblada, con alrededor de 425 millones de habitantes⁽⁸⁾.

Sobre la descripción y el manejo de VWD en América Latina, la literatura publicada es limitada y no refleja el estado actual de este trastorno en la región^(7,9,10). Actualmente no existe un registro de pacientes con VWD que integre esta región y que detalle cuáles son los subtipos más frecuentes y cuáles son los tratamientos utilizados. Además, el seguimiento de los pacientes no está estandarizado. Algunos países tienen registros únicamente de enfermedades graves que conllevan los costos más altos para los sistemas de salud regionales.

Nuestro grupo inicial de trabajo identificó esta problemática regional y dio inicio a la propuesta del Registro Latinoamericano de Pacientes con

VWD (RL-VWD), enfocado en poder estandarizar las pruebas y/o métodos de diagnóstico, los tratamientos indicados a cada paciente y notificar/informar las complicaciones de los mismos para mejorar las terapias disponibles.

Este proyecto se originó por una red de centros y profesionales, como estudio observacional, retrospectivo/prospectivo y de no intervención, utilizando una base de datos disponible en línea, común a todos.

Este proyecto se registró el 2020-02-07 con el número NCT04279717.

Website:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04279717>.

Investigador responsable: Dra. Analía Sánchez-Luceros, Departamento de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R Castex", Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA, Argentina.

Objetivo primario del proyecto:

- Reclutar los pacientes con diagnóstico de VWD y AVWS en América Latina, visualizar frecuencias de tipos y subtipos de la enfermedad.
- Jerarquizar las pruebas utilizadas para el diagnóstico.
- Describir los tratamientos terapéuticos utilizados y la respuesta a los mismos, así como las complicaciones presentadas debido a la enfermedad y/o secundarias a su tratamiento.
- Recopilar datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de los pacientes, que permitan caracterizar y describir la VWD en la región.
- Recopilar historial de sangrado, cirugías, eventos adversos (hemorrágicos y/o trombóticos), embarazos y su evolución.
- Investigar la influencia de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes.
- Lograr que cada paciente en América Latina afectado por VWD reciba el mejor tratamiento estándar, basado en las recomendaciones internacionales existentes.

Objetivos secundarios:

- Mejorar la atención de los pacientes con VWD.
- Ampliar la visibilidad de esta patología, acercando la posibilidad de un diagnóstico temprano a toda la población, con la precisión necesaria para ofrecer estas herramientas a los médicos y especialistas intervinientes.

- Generar guías de manejo regionales orientadas hacia un diagnóstico y un tratamiento efectivo.

Métodos

La población de estudio consiste en individuos con VWD congénita o adquirida.

Este proyecto se llevará a cabo mediante la recopilación de datos sobre presentación clínica, actualización periódica de historial de sangrado, respuesta a los tratamientos utilizados, eventos adversos relacionados a procedimientos mayores y menores, cirugías, embarazos, partos, presencia de anemia, requerimiento transfusional.

La evaluación de los síntomas hemorrágicos y su severidad se hará mediante el cuestionario ISTH BAT. Este Registro acepta cada modalidad de tratamiento local y no hace recomendaciones específicas acerca de qué producto utilizar.

Cada país participante realiza las determinaciones necesarias o disponibles para alcanzar el diagnóstico siguiendo las normativas internacionales aceptadas. El Registro no exige el uso de determinaciones de laboratorio específicas. Por lo tanto, se acepta el diagnóstico local con la metodología utilizada en cada Centro. La descripción de los métodos diagnósticos utilizados en cada país participante se verá reflejada en etapas más avanzadas del reclutamiento de pacientes.

Se requerirá consentimiento informado en línea de los investigadores participantes.

Criterios de inclusión:

- VWF:Ag y/o VWF:RCo y/o VWF:CB bajos, históricos o adquiridos (<50 UI/dL).
- FVIII:C históricamente bajo (<50 UI/dL) con diagnóstico genotípico de VWD2N.
- Hombres y mujeres, sin límite de edad.

Los datos se recopilan utilizando la herramienta electrónica de captura de datos *Research Electronic Data Capture* (REDCap), alojada en el Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina^(11,12).

REDCap es un programa diseñado para respaldar la captura de datos para investigación, proporcionando:

- Interfaz intuitiva para captura de datos validados.
- Pistas de auditoría para rastrear manipulación de datos y procedimientos de exportación.
- Procedimientos de exportación automatizados

para descargas de datos sin interrupciones a paquetes estadísticos comunes.

- Procedimientos para la integración de datos e interoperabilidad con fuentes externas.

Resultados

El reclutamiento de datos dio inicio en noviembre de 2021, con siete centros participantes: Argentina, Chile, Cuba, Ecuador, México, Nicaragua y Uruguay. Hasta julio de 2024 se reclutaron 704 pacientes, cuya distribución según el tipo y subtipo de VWD es la siguiente: 66,6% son pacientes VWD1; 28,6% son pacientes VWD2, siendo el tipo 2M el más frecuente (37,1%). Se han registrado 3,8% de pacientes con AVWS. Las estadísticas resultantes son muy similares a las descritas provenientes de otros grupos de trabajo y de otros países⁽¹³⁾. Los resultados según tipos y subtipos se muestran en la figura 1 y los datos de algunos parámetros de laboratorio de los pacientes con VWD congénito se muestran en la tabla 1.

Los datos estadísticos se actualizarán cada seis meses. A la fecha, todos los diagnósticos de VWD2A,

2B, 2M y 2N se han confirmado genotípicamente.

Tres pacientes de una misma familia se diagnosticaron con VWD2N y hemofilia A leve, remarcando la posibilidad de coexistencia de ambas entidades dada por el azar en un mismo paciente.

Discusión

La cantidad de pacientes reclutados hasta la fecha es baja y no representa la realidad del VWD en América Latina. Esperamos aumentar significativamente el número de pacientes ingresados.

Los registros de enfermedades han demostrado ser útiles para aumentar/ampliar el conocimiento sobre una enfermedad en particular, incluyendo cambios de políticas de salud para adaptarlas a necesidades regionales. Dado que en nuestra región no existen datos epidemiológicos ni conocimiento de formas de presentación (leve/moderada/severa) ni de variantes del VWD (cuantitativa/cualitativa; congénita/adquirida), este registro nos permitirá obtener información sustancial sobre la misma en nuestra región y podrá servir para promover proyectos de

Figura 1. Frecuencia de los tipos y subtipos de VWD reclutados a la fecha

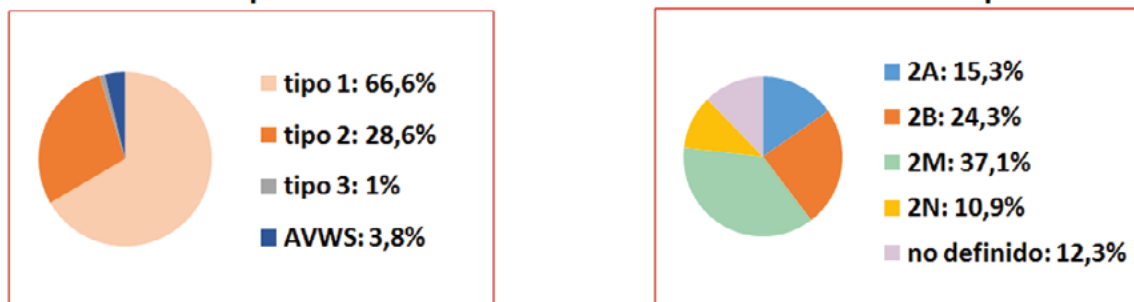


Tabla 1. Parámetros fenotípicos de los pacientes con VWD congénito

Variante	RP x10 ⁹ /L	FVIII UI/dL	VWF:Ag UI/dL	VWF:RCo UI/dL	VWFpp/ VWF:Ag	Patrón multimé- rico	RIPA-BD
Tipo 1	320±120	57±35,3	40,5±11,9	44,3±8,9	---	Normal	Ausente
2A	359,3±106,9	50,1±19,2	41,7±18,6	5,3±4	2,6±1,2	Ausencia de HMWM	Ausente
2B	145,3±86,9	55,1±24,4	55,7±29,1	38,3±27,4	2,2±0,7	Disminución de HMWM	Presente
2M	287,3±120,7	58,2±24	45,4±26,4	8,6±7,8	2,2±0,8	Normal	Ausente
2N	315,2±132,7	34,4±24,5	84,1±33,6	79,9±23,8	---	---	Ausente
Tipo 3	290,6±88,7	5,1±0,4	1,2±0,5	1±0,8	---	Ausencia de toda la población	Ausente

investigación colaborativos y decidir políticas sanitarias adecuadas.

Este proyecto está abierto a la comunidad científica (médicos, bioquímicos, internistas, etc.) involucrados en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes para que se sumen al mismo.

Esperamos incrementar el número de centros

participantes de otros países de la región, y la incorporación de mayor número de profesionales interesados en este proyecto.

Para todos los que así lo deseen, la página web para incorporarse es la siguiente: <http://registrolatino-vwd.com/formulario>.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Contribución de los autores: todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Bibliografía

- Nichols WL, Hultin MB, James AH et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008;14:171-232. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x.
- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC et al. Working Party on von Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2103-2114. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. 2020;105:2032-2037. doi:10.3324/haematol.2020.255117.
- Haley KM, Sidonio RF Jr, Abraham S, Cheng D, Recht M, Kulkarni R. A Cross-Sectional Study of Women and Girls with Congenital Bleeding Disorders: The American Thrombosis and Hemostasis Network Cohort. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29:670-676. doi: 10.1089/jwh.2019.7930.
- Kouides PA. Bleeding symptom assessment and hemostasis evaluation of menorrhagia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:465-472. PMID: 18695369.
- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*. 1987; 69:454-459. doi: 10.1182/blood.V69.2.454.454.
- Srivastava A, Rodeghiero F. Epidemiology of von Willebrand disease in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:569-76. doi: 10.1055/s-2005-922229.
- Total Population of Latin America and the Caribbean by Subregions 2024. <https://www.worldometers.info/world-population/latin-america-and-the-caribbean-population>
- Woods AI, Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Kempfer AC, Blanco AN, Lazzari MA. Diagnosis and management of von Willebrand disease in a single institution of Argentina. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:568-575. doi: 10.1055/s-0031-1281044.
- Rezende SM, Rodrigues SH, Brito KN et al.; HEMOVIDA web Coagulopatias Study Group. Evaluation of a web-based registry of inherited bleeding disorders: a descriptive study of the Brazilian experience with HEMOVIDA web Coagulopatias. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:27. doi: 10.1186/s13023-016-0560-6.
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)-a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42:377-381. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
- Harris PA, Taylor R, Minor BL et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. doi:10.1016/j.jbi.2019.103208.
- Favaloro EJ. Von Willebrand disease: local diagnosis and management of a globally distributed bleeding disorder. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:440-455. doi:10.1055/s-0031-1281028.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.