



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**SÍNDROME DE HEYDE ASOCIADO AL FACTOR DE VON
WILLEBRAND**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

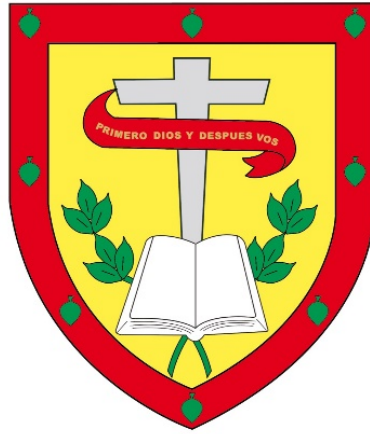
AUTOR: GABRIEL JOSEPH CÁRDENAS ANDRADE

DIRECTOR: ESTEBAN ADRIÁN REIBÁN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**SÍNDROME DE HEYDE ASOCIADO AL FACTOR DE
VON WILLEBRAND**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: GABRIEL JOSEPH CÁRDENAS ANDRADE

DIRECTOR: ESTEBAN ADRIÁN REIBÁN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Gabriel Joseph Cárdenas Andrade portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107130379**.

Declaro ser el autor de la obra: **Síndrome de Heyde asociado al factor de Von Willebrand**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 10 de octubre del 2024



F:

Gabriel Joseph Cárdenas Andrade

C.I. 0107130379

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **Síndrome de Heyde asociado al factor de Von Willebrand** realizado por **Gabriel Joseph Cárdenas Andrade** con documento de identidad **No. 0107130379**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 10 de octubre del 2024



F:

Dr. Esteban Adrian Reiban Espinoza

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios por haberme dado una gran familia que siempre ha creído en mí, dándome un ejemplo claro para superarme manteniendo siempre la humildad. Así enseñándome a valorar lo que tengo. Por eso este trabajo va dedicado a todas las personas que me han apoyado. De esta manera espero siempre contar con su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTO

A mi madre y abuelos que siempre han estado ahí para apoyarme he irme forjando como la persona que soy hoy en día. Me han formado con reglas estrictas pero siempre me motivaron para poder alcanzar mis anhelos y mantenerme en un buen camino.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Heyde es un trastorno que se caracterizó por primera vez en 1958. Este trastorno puede llegar a provocar altas tasas de mortalidad y morbilidad si no se llega a un correcto diagnóstico.

Objetivos: Ofrecer un acercamiento al tema del Síndrome de Heyde para centrar la atención de los diferentes investigadores y proporcionar un recopilatorio de información actualizada para un mejor entendimiento del tema.

Métodos: Se tomaron artículos como Meta-Análisis, Revisiones Bibliográficas, Revisión sistemática y pruebas clínicas con los criterios de exclusión de artículos que no cumplan lo anteriormente mencionado, aplicando los términos de búsqueda mediante el uso de términos MeSH como: “Estenosis aortica AND Gastrointestinal AND Hemorragia AND Síndrome AND Von Willebrand”.

Resultados: El síndrome de Heyde se presenta generalmente en edades avanzadas, los datos sobre la prevalencia de la misma son insuficientes siendo así el diagnóstico dificultoso. La estenosis aortica en el síndrome de Heyde suele ser una característica clave puesto que suele ir acompañada de hemorragias gastrointestinales. Demostrando que la estenosis aortica se relaciona con la actividad metaloproteasa produciendo una proteólisis de Von Willebrand.

Conclusión: El síndrome de Heyde es una enfermedad muy complicada que tiene varios signos y síntomas entre los cuales encontramos la estenosis aortica, hemorragia gastrointestinal y anemia. Se determinó que la implantación quirúrgica o transcater de una prótesis puede mejorar en gran medida este síndrome especialmente en pacientes con estenosis aortica grave.

Palabras clave: Estenosis aortica, Gastrointestinal, Hemorragia, Síndrome, Von Willebrand.

ABSTRACT

Introduction: Heyde's syndrome is a disorder that was described for the first time in 1958. This disorder can cause high mortality and morbidity rates if the correct diagnosis is not made.

Objectives: Bring up an approach of Heyde Syndrome to focus the attention of different researchers and provide a compilation of updated information for a better understanding of the topic.

Methods: Articles such as Meta-Analysis, Bibliographic Reviews, Systematic Reviews and clinical tests were taken in consideration for this article, leaving behind articles that did not meet the inclusion criteria mentioned before. MeSH terms such as: "Aortic stenosis AND Gastrointestinal AND Hemorrhage AND Syndrome AND Von Willebrand" were used for the search.

Results: Heyde's syndrome usually occurs at advanced ages, there are not enough studies, therefore there is no data for this disorder, making it difficult to diagnose. Aortic stenosis in Heyde's syndrome is a key finding when it is accompanied by gastrointestinal bleeding. Demonstrating that aortic stenosis is related to metalloprotease activity producing a Von Willebrand proteolysis.

Conclusion: Heyde's syndrome is a complicated pathology, with characteristic signs and symptoms such as aortic stenosis, gastrointestinal bleeding and anemia. Surgically placed or transcatheter prostheses can improve the severity of this pathology, especially in patients with advanced aortic stenosis.

Key words: Aortic stenosis, Gastrointestinal, Hemorrhage, Syndrome, Von Willebrand.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
ÍNDICE	9
INTRODUCCIÓN	10
METODOLOGÍA	11
RESULTADOS	12
Epidemiología.....	12
Fisiopatología.....	12
Manifestaciones clínicas.....	15
Exámenes de diagnóstico.....	15
Evaluación del FVW.....	19
DISCUSIÓN	20
TRATAMIENTO	24
Reemplazo de la válvula aórtica.....	24
Manejo del sangrado gastrointestinal.....	25
El papel de las terapias de reemplazo de VWF.....	25
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Heyde se caracteriza por la presencia de estenosis aórtica, hemorragia gastrointestinal y síndrome de Von Willebrand adquirido (1). Este síndrome fue caracterizado por primera vez en el año de 1958 en pacientes ancianos con sangrado gastrointestinal y estenosis aórtica (1).

Este trastorno puede provocar altas tasas de morbilidad y mortalidad si no es identificado a tiempo, lo cual plantea especial importancia pues se trata de un trastorno poco frecuente (2). Se explica como la unión de la hemorragia digestiva secundaria a angiodisplasia intestinal que suele estar acompañada por estenosis aórtica (3). Este síndrome definido como hemorrágico se lo relaciona con déficit que se adquiere del factor de Von Willebrand tipo IIA (3).

La hipótesis fisiopatológica planteada se resume en que el factor de Von Willebrand, al pasar por la válvula aórtica estenótica, se expone a un elevado flujo, lo cual induce que sus multímeros sean escindidos por una desintegrina metaloproteasa con trombospondina tipo 1-3; los multímeros son obligatorios para conservar la hemostasia en situaciones de elevado flujo (3).

Lo que se ha propuesto como tratamiento es el recambio valvular, mostrando significativas mejoras, tanto para la hemorragia como para la enfermedad cardíaca de base (4).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de investigación de tipo revisión bibliográfica descriptiva, se utilizaron artículos publicados en inglés y español con los criterios de inclusión como, pacientes con angiodisplasia con y sin estenosis aórtica severa, síndrome de Heyde, Von Willebrand, tratamiento, resultados clínicos. Tomando en cuenta los criterios de exclusión que son: pacientes sanos, sin alteraciones cardiacas que hayan tenido algún antecedente secundario a otra enfermedad realizando la búsqueda en la base de datos PubMed, Scopus y Scielo, en humanos publicados, utilizando términos DeCs y MeSH. Se tomaron artículos como Meta-Análisis, Revisiones Bibliográficas, Revisión sistemática y pruebas clínicas, el total de artículos revisados fueron de 86 con el descarte según los criterios de inclusión y de exclusión quedaron 39 bibliografías las cuales se estudiaron para la realización del artículo, aplicando los términos de búsqueda mediante el uso de términos MeSH como: “Estenosis aortica AND Gastrointestinal AND Hemorragia AND Síndrome AND Von Willebrand”.

RESULTADOS.

Epidemiología.

Se presenta característicamente en edades avanzadas de la vida, alrededor de los 65 años de edad (4). Existen pocos datos disponibles sobre la prevalencia real de este trastorno, aunque si se revisan por separado cada uno de los componentes de la triada del síndrome de Heyde se nota que la prevalencia de estas afecciones aumenta con edad (4). Es probable que esto dificulte tener un diagnóstico claro por tanto existiría un subregistro importante de esta entidad (5).

La frecuencia de la estenosis aórtica se estima en el 7,5% de las personas de 75 años o más (6). De estas el 1,8 % de las personas mayores de 75 años padecen la enfermedad de manera moderada o grave(7). En un estudio de pacientes con estenosis aórtica de moderada a grave, se ha reportado una frecuencia de hemorragia gastrointestinal significativa en 1% a 3% de los casos (8).

Otro estudio realizado por Vincentelli et al; reportó que entre el 20 % y el 70 % de los pacientes con estenosis aórtica se encontraba una reducción significativa de los multímeros de Von Willebrand de alto peso molecular (8). Igualmente otros estudios reportaron que la reducción de los multímeros de Von Willebrand se correlacionó inversamente con el grado de gravedad de la estenosis aórtica (9). Esto sugiere que el síndrome de Heyde es más común de lo que se conoce actualmente (9).

Fisiopatología.

Al parecer los multímeros de alto peso molecular de Von Willebrand (VWF) son destruidos por efecto del flujo turbulento a través del defecto valvular (6,10). Existen, sin embargo, cambios fisiopatológicos similares en otras patologías cardíacas que provocan turbulencia circulatoria, sin el mismo efecto sobre el factor de Von Willebrand (6,10).

La teoría más plausible que explica el síndrome de Heyde, es la estenosis aórtica y la hemorragia gastrointestinal por angiodisplasia puesto que existe una gran deficiencia de los multímeros de alto peso molecular del factor de Von Willebrand (10).

Se ha logrado demostrar que este factor actúa con más de 20 proteínas y juega un rol muy participativo en la homeostasis, inflamación y la propagación de las células musculares lisas, incluso en el desarrollo tumoral actúa como un inhibidor (11,12).

La observación de trastornos hemorrágicos con alteración de las pruebas de coagulación en pacientes con defectos cardíacos congénitos sugiere una relación causal entre los trastornos cardíacos y la coagulación sanguínea (13,14).

Esta enfermedad induce cambios en multímeros de alto peso molecular del VWF, los mismos que exponen el dominio A2 y de esta manera permite que la enzima ADAMSTS13 corte estos multímeros del VWF en fragmentos más pequeños, lo que interfiere con la inhibición natural de la angiogénesis y la estabilidad del factor VIII de la coagulación en todo el cuerpo (15). Otros factores como la isquemia mucosa, embolización del colesterol, disfunción de las plaquetas y diferentes reacciones inmunitarias, pueden estar implicados en la patogenia del síndrome de Heyde (16).

La sospecha diagnóstica es importante por cuanto los estudios de laboratorio pueden no dar una clara orientación; hay que tener en cuenta que se requiere estudios especiales para clasificar la enfermedad de Von Willebrand (17). Como son los siguientes factores: vWF:Ag, vWF:RCo, prueba de unión a colágeno, FVIII:C, multímeros, vWF:FVIII:B, Recuento de plaquetas, RIPA (17).

Tabla N-1: Categorización de la enfermedad de Von Willebrand.

Tipo	Descripción
1	Pérdida Cuantitativa incompleta del fvW
2	Pérdida Cuantitativa del fvW
2A	Reducción del apego plaquetario que depende del fvW con falta selectiva de los multímeros de alto peso molecular
2B	Amuleto de la semejanza por la proteína 1b plaquetaria
2M	Reducción del apego plaquetario que depende del fvW sin falta selectiva de los multímeros de elevado peso molecular
2N	Parecido por la alianza al factor VIII notablemente reducida
3	Pérdida virtual completa del fvW.

Manifestaciones clínicas.

Se caracterizan principalmente por hemorragias gastrointestinales (melenas, hematemesis y hematoquecia) (18). Este síndrome está muy asociado con la anemia y sus características clínicas como la palidez, fatiga, falta de energía y sensación constante de agotamiento, por la pérdida de sangre crónica (18).

El individuo que se presenta con una afección subyacente puede mostrarse con manifestaciones propias de la enfermedad que motiva la consulta médica en ausencia de otra enfermedad (19). Las patologías que pueden acompañar estos casos suelen ser trastornos linfoproliferativo, cardiovasculares, mieloproliferativos, cáncer o trastornos inmunológicos (19).

En el caso de los pacientes con sangrado inexplicable o de nuevo comienzo no tienen una causa subyacente y deberán ser evaluados en busca de la etiología del sangrado que podría ser un trastorno adquirido o hereditario que se representa de manera leve o severa (18,19).

Exámenes de diagnóstico.

Un alto índice de sospecha es requerido para lograr identificar a los pacientes con síndrome de Heyde (20). Se debe obtener una revisión completa de los antecedentes, así como un examen físico meticuloso en cada caso (20).

La presencia de signos clínicos de estenosis aórtica, sangrado gastrointestinal y trastornos de la hemostasia debe sugerir el diagnóstico; sin embargo, muchas veces el sangrado gastrointestinal oculto o intermitente puede pasar desapercibido; el examen físico puede no revelar mayores alteraciones por lo que es necesario evaluar de manera adecuada los antecedentes del paciente (20).

La valoración de la evolución de la astenia, su empeoramiento y la suma de palidez y Pica podría sugerir la presencia de sangrado oculto y anemia subyacente (21).

La evaluación inicial de laboratorio debe incluir:

Biometría hemática completa, panel de coagulación, panel metabólico, prueba de sangre oculta en heces, también se debe considerar un electrocardiograma y un ecocardiograma (21).

La enfermedad de Heyde ha demostrado que el factor que más se afecta es el VIII de Von Willebrand, existen diferentes tipos de anomalías en este factor pero el que sobresale más es el tipo 2A puesto que se aprecia la reducción en gran medida del factor (21).

Tabla N-2: Exámenes de laboratorio que se muestran afectados ante la enfermedad y cada uno de sus respectivos factores.

	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N	Tipo 3
vWF:Ag	Reducido	Reducido	Reducido	Reducido	Estándar	<5ui/dl
vWF:RCo	<30ui/dl	<30ui/dl	<30ui/dl	<30ui/dl	Estándar	
Prueba de unión a colágeno.	Reducido	Reducido	Reducido	Reducido	Estándar	
FVIII:C	Estándar o reducido	Estándar o reducido	Estándar o reducido	Estándar o reducido	Muy reducido	Muy reducido
Multímeros	Estándar	Pérdida de multímeros de elevado	Pérdida de multímeros de elevado	Estándar	Estándar	

		peso molecular	peso molecular			
vWF:FVIII	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Reducida
Recuento de plaquetas	Estándar	Estándar	Bajo	Estándar	Estándar	Estándar
RIPA	No presenta	No presenta	Muy elevada incluso <0,6 mg/dl	No presenta	No presenta	No presenta

Las siglas de los exámenes que se muestran son las siguientes.

VWF: Actividad del factor Von Willebrand
Ag: Componente Von Willebrand antigénico
FVIII: Factor coagulante
FVIIIIV: Prueba de unión al componente de Von Willebrand
RIPA: Agometría con dosis progresivas de ristocetina.

Se puede también requerir realizar endoscopia digestiva o angiografía por tomografía según el caso (22).

Tabla N-3: Laboratorio de la enfermedad de Von Willebrand

Laboratorio.
<p>Plaquetas y tiempos de coagulación:</p> <p>Conteo de plaquetas normal o disminuídas. Tiempo de sangría aleatoriamente aumentada su duración.</p>
<p>Dosificación del antígeno del componente Von Willebrand (vWF:Ag). Miden su concentración plasmática:</p> <p>Cambiable; puede ser estándar o levemente reducido (30 - 200 UI/ 100ml).</p>
<p>Acción del cofactor ristocetina del factor Von Willebrand (vWF:RCo).</p> <p>Ordinariamente reducido (<30 UI/100ml).</p>
<p>Correlación a la actividad del cofactor ristocetina/antígeno Von Willebrand (vWF:RCo/vWF:Ag:</p> <p>Generalmente reducido (<0,5-0,7%).</p>
<p>Adhesión plaquetaria inducida por ristocretina (RIPA):</p> <p>Disminuida con dosis estándar de ristocetina; ausente con dosis reducida (LD-RIPA).</p>
<p>Acción coagulante del factor VIII (F VIII:C):</p> <p>Estándar o levemente reducidas.</p>
<p>Tiempo de cierre con el PFA-100 en circunstancias de elevado shear stress:</p> <p>Típicamente aumentado (>300s).</p>

Evaluación del FVW.

Cuando se establece tendencia hemorrágica mediante la historia clínica del paciente se debe proceder a evaluar el Factor de Von Willebrand, sobre todo es importante el estudio de los multímeros de FVW cuando se confirme estenosis aórtica y sangrado gastrointestinal, especialmente cuando existe angiodisplasia gastrointestinal refractaria al tratamiento endoscópico (22).

Los exámenes iniciales para esta enfermedad son muy amplios y deben evaluarse otras posibles enfermedades como úlcera gástrica, diverticulitis, cáncer y enfermedad inflamatoria intestinal, en estos pacientes lo más recomendable es que se sometan a estudio endoscópico (23).

Dada a que esta enfermedad es muy compleja no existe un examen único para la determinación de una diátesis hemorrágica (23). En algunos casos los pacientes puede que en primera instancia no presenten sangre en las heces, pero si una notable pérdida de la hemoglobina en un examen sanguíneo por lo cual en exámenes complementarios como una biometría se podría apreciar desde una anemia moderada hasta una severa (23,24).

Una de las cosas que más se tiene que tomar en cuenta es la valoración clínica y los diferentes pasos a seguir con los grupos de riesgo que puedan existir (24). La valoración del riesgo se centra en antecedentes familiares que se pueda tener, generalmente los padres transmiten a los hijos el gen de la enfermedad, y en muy pocas ocasiones la enfermedad no se presenta definiendo así como un trastorno hereditario autosómico dominante (24). Se tiene un 50% de probabilidad de que la enfermedad sea transmitida genéticamente, pero la afección más grave es la autosómica recesiva haciendo que este gen mute (24). Se hace necesario un conglomerado de pruebas para poder determinar la presencia de la enfermedad de Von Willebrand, como se explicó en los párrafos anteriores (Tabla 2); incluso se requiere

electroforesis para así determinar los pesos moleculares de los multímeros de Von Willebrand y saber cuál es el factor específico que falla en esta enfermedad (25).

Otros de los exámenes que pueden aportar información son la angiografía para así poder determinar la ubicación de la hemorragia gastrointestinal (25). La endoscopia digestiva también se necesita para poder descartar o definir los puntos de sangrado; y por supuesto se requiere valorar también la actividad coagulante del factor VIII (26).

DISCUSIÓN.

En varios países americanos y europeos se realizaron diferentes estudios con respecto a este síndrome, como en un estudio realizado por Saha B; se determinó algunas características epidemiológicas que se describen en la **tabla N-4**; además de su asociación a patología valvular aórtica (26). La búsqueda que se realizó fue una síntesis cuantitativa, en la cual el primer caso informado fue en el año de 1986 y el más reciente de estos fue en el 2021 (26). La edad promedio de estos pacientes fue de $74,3 \pm 9,3$ años siendo las mujeres las más afectadas por la enfermedad en un total del 56% (27). Sin embargo el rango de edad que se abarcó fue de 42 a 93 años, entre los dos sexos no hubo una diferencia significativa en la edad entre hombres y mujeres (27).

La comorbilidad más presentada en esta enfermedad fue la hipertensión arterial en una relación de (25,77), la enfermedad más prevalente que le continúa es la enfermedad de arteria coronaria en relación de (21,77), insuficiencia cardíaca congestiva (19,78), DM tipo 2 (12,77), fibrilación auricular (10,77) y enfermedad renal crónica (10,77) (27).

Tabla N-4: Demografía y patología del síndrome de Heyde

Patología y Demografía	%
Sexo:	
Femenino	55,8
Masculino	44,2
	Media ± De
Edad, en los pacientes	74,3±9,3
Edad en hombres (años)	73,1±8,5
Edad en mujeres (años)	0
Gravedad de la enfermedad valvular.	Porcentaje sobre los casos(%)
Estenosis aórtica muy grave	41,6
Estenosis aórtica severa	48,1
Estenosis aórtica moderada	3,9
Gravedad no declarada	6,5
Comorbilidades	Porcentaje de todas las comorbilidades (%)
Hipertensión	19,8
Arteriopatía coronaria	16,7
Insuficiencia cardíaca congestiva	14,3

DM tipo 2	9,5
Fibrilación auricular	7,9
Enfermedad renal crónica	7,9
Hiperlipidemia	6,3
ACV	5,6
EPOC	4,8
Obesidad	2,4
Apnea obstructiva del sueño	1,6
Colangitis biliar primaria	1,6
Condiciones de tiroides.	1,6

Cuando se revisaron diferentes artículos de estenosis aórtica se determinó que esta patología favorece al sangrado de la vía digestiva, además que existe una asociación con el desarrollo de las angiodisplasias; sin dejar atrás a la deficiencia del factor de Von Willebrand que se hace presente en estos pacientes de diferentes maneras (Tabla 5) (27,28).

El método más utilizado que tiene mayor eficacia en el diagnóstico del sangrado digestivo fue la DBE (endoscopia digestiva baja) con una efectividad certera del 85.8% (28).

En la investigación se encontraron diferentes factores de riesgo. En los cuales el sexo femenino se ve más afectado en un 55.8% y el masculino un 44.2% (29,30). La edad y la genética predominan entre los factores de riesgo en un 74.3% (30).

La causa del sangrado es formada por una angiodisplasia o menos común el síndrome de GAVE (Ectasia vascular antral gástrica) donde la fuente de sangrado se identifica con éxito el 85,8% de los casos, en el 62,4% de los casos se encuentra una sola causa de sangrado, pero en un 23% se encuentra más de una causa responsable del sangrado (30). Los sangrados se originan con más predisposición en el yeyuno (22/90 pacientes) comparado con otras partes del intestino y colon (30).

Tabla N-5: Resolución del TAVI según los distintos autores.

BIBLIOGRÁFICA	PREVALENCIA	TRATAMIENTO
Thompsony (2022)	79%	45 pacientes tratados no tuvieron recurrencias con el sangrado intestinal mediante el TTO de reemplazo valvular.
Godino (2012)	86%	No tuvieron recurrencia del sangrado GI.
Amar (2002)	100%	Resolución completa de sangrado GI mediante TAVI.
Cappelly (2016)	100%	No más sangrado en heces en 18 meses de seguimiento mediante reemplazo valvular.

TRATAMIENTO

El síndrome de Heyde es aún una entidad en la cual no se dispone de guías de manejo basadas en la evidencia y tampoco se dispone de protocolos de manejo; usualmente se manejan los problemas asociados a este síndrome de manera individual (31).

El síndrome de Heyde es aún una entidad en la cual no se dispone de guías de manejo basadas en la evidencia y tampoco se dispone de protocolos de manejo; usualmente se manejan los problemas asociados a este síndrome de manera individual (31).

Reemplazo de la válvula aórtica.

La recomendación de expertos recomienda que el reemplazo de la válvula aórtica debe ser tratamiento de primera línea en el manejo del síndrome de Heyde (31). El reemplazo de la válvula aórtica ha demostrado altas tasas en cuanto al cese de la hemorragia gastrointestinal recurrente en comparación con otras modalidades de tratamiento (32).

En relación a las modalidades para el reemplazo de válvula aórtica se prefiere la técnica transcatéter (RVAT) por tener un mayor perfil de seguridad con riesgo posoperatorio menor que el reemplazo de válvula aórtica quirúrgica (RVAQ); además elimina la posibilidad de reducción de multímeros del factor de Von Willebrand (32).

En relación al manejo anticoagulante que se requiere en casos de reemplazo valvular, la decisión resulta desafiante debido a la falta de evidencia, sin embargo se debe pesar el riesgo trombótico de forma individual y administrar el anticoagulante según se indica en las diferentes guías; se espera que tras el reemplazo valvular no exista recurrencia del sangrado y el paciente pueda mantener terapia anticoagulante indefinida (33).

Manejo del sangrado gastrointestinal.

En caso de hemorragia gastrointestinal la evaluación inicial debe descartar la presencia de una hemorragia que ponga en peligro la vida; esta puede incluir inestabilidad hemodinámica o evidencia de shock (33).

Si hay evidencia de sangrado potencialmente mortal se deben realizar medidas de reanimación antes de proceder a cualquier intervención de procedimiento (34).

En el síndrome de Heyde, es frecuente encontrar angiodisplasias en el intestino delgado asociadas al sangrado gastrointestinal (35).

Existe la probabilidad que las endoscopías superiores e inferiores no localizan el sitio del sangrado, en este caso pueden requerir métodos avanzados de adquisición de imágenes, como la enteroscopia de empuje o la video endoscopia con cápsula (35).

El papel de las terapias de reemplazo de VWF.

En caso de enfermedad de Von Willebrand las estrategias terapéuticas incluyen el reemplazo de Factor de Von Willebrand o factor VIII, octreótide y desmopresina. Estas medidas no tienen mayor beneficio y a menudo son ineficaces en el tratamiento del síndrome de Heyde (36).

Las terapias farmacológicas son muy utilizadas pero su acceso es limitado por los efectos secundarios que estos producen, se han ensayado corticosteroides, talidomida, antifibrinolíticos, factores VII Y VIII de la coagulación con resolución del sangrado hasta de un 59.3% (37).

En el manejo de las angiodisplasias se puede controlar el sangrado a través de la resección del segmento intestinal, para evitar algún problema de mayor preocupación en los pacientes (38).

La corrección de la estenosis de la válvula aórtica tiene una relación muy cercana a la solución para el síndrome de Heyde, la recuperación de los multímeros de vWF son exitosos luego de un TAVI; según Saha B, el reemplazo valvular aórtico monstruo ser más efectivo que otras terapias para el control del sangrado ($p= 0.0001$) (33,39).

CONCLUSIONES

El síndrome de Heyde tiene una triada característica que engloba diferentes signos y síntomas entre los cuales se encuentra la estenosis aórtica, hemorragia gastrointestinal y algunas veces anemia ferropénica crónica. Han transcurrido más de 70 años desde que se han observado estos tipos de problemas con el síndrome de Heyde. La hemorragia gastrointestinal más la presencia de estenosis aórtica pueden sugerir un diagnóstico probable de Síndrome de Heyde.

Adultos mayores o personas que presentan estenosis aórtica, incrementa el riesgo de presentar hemorragia gastrointestinal; por lo que es muy importante reconocer la clínica del paciente, sin dejar a un lado este diagnóstico.

La implantación quirúrgica o transcater de una prótesis valvular aórtica, generalmente suele ocuparse para el tratamiento de la EA grave, pero se ha informado que sirve para una resolución para los pacientes con Von Willebrand.

El tratamiento más recomendado en el síndrome de Heyde es la renovación valvular, por implante percutáneo. Pero otras alternativas pueden ser el uso de coagulantes o concentrados de VWF, factores recombinantes FVWr, antifibrinolíticos y agentes tópicos, factor activado VII activado recombinante, IVIG, terapias inmunosupresoras, plasmaféresis, profilaxis del sangrado y manejo perioperatorio y tener cuidado con los pacientes que reciben terapia antitrombótica .

BIBLIOGRAFÍA

1. Randi AM, Laffan MA, Starke RD. Von Willebrand factor, angiodyplasia and angiogenesis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013 Sep 02;5(1):e2013060. doi: 10.4084/MJHID.2013.060.
2. Loscalzo J. From clinical observation to mechanism--Heyde's syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Nov 15;367(20):1954-6. doi: 10.1056/NEJMcibr1205363.
3. Salinas Laval José, Triantafilo Nicolás, Zúñiga Pamela. Asociación entre enfermedad de von Willebrand y angiodyplasia: ¿casualidad o causalidad? *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2020 Oct [citado 2023 Mayo 29] ; 148(10): 1475-1480. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020001001475&lng=es.
4. Martínez-Murillo C. Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento. *Hematol Méx*. 2018 abril-junio;19(2):61-72.
5. Chen LY, Shen WK, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Prevalence of syncope in a population aged more than 45 years. *Am J Med*. 2006 Dec;119(12):1088.e1-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.01.029.
6. Blackshear JL. Heyde Syndrome: Aortic Stenosis and Beyond. *Clin Geriatr Med*. 2019 Aug;35(3):369-379. doi: 10.1016/j.cger.2019.03.007.
7. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2018 Apr;93(4):488-508. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.01.020.
8. Undas A, Natorska J. Bleeding in patients with severe aortic stenosis in the era of transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Apr 27;8(5):701-3. doi: 10.1016/j.jcin.2015.03.001.

9. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003 Jul 24;349(4):343-9. doi: 10.1056/NEJMoa022831.
10. Ewenstein BM. Von Willebrand's disease. *Annu Rev Med*. 1997;48:525-42. doi: 10.1146/annurev.med.48.1.525.
11. Von Willebrand's disease. *Br Med J*. 1976 Sep 25;2(6038):715-6.
12. Tamura T, Horiuchi H, Imai M, Tada T, Shiomi H, Kuroda M, Nishimura S, Takahashi Y, Yoshikawa Y, Tsujimura A, Amano M, Hayama Y, Imamura S, Onishi N, Tamaki Y, Enomoto S, Miyake M, Kondo H, Kaitani K, Izumi C, Kimura T, Nakagawa Y. Unexpectedly High Prevalence of Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Severe Aortic Stenosis as Evaluated with a Novel Large Multimer Index. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(11):1115-23. doi: 10.5551/jat.30809.
13. Akutagawa T, Shindo T, Yamanouchi K, Hayakawa M, Ureshino H, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Noguchi R, Furukawa K, Morita S, Iwakiri R, Kimura S, Matsumoto M, Fujimoto K. Persistent Gastrointestinal Angiodysplasia in Heyde's Syndrome after Aortic Valve Replacement. *Intern Med*. 2017 Sep 15;56(18):2431-2433. doi: 10.2169/internalmedicine.8603-16.
14. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet*. 1992 Jul 04;340(8810):35-7. doi: 10.1016/0140-6736(92)92434-h.
15. Crawley JT, de Groot R, Xiang Y, Luken BM, Lane DA. Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2011 Sep 22;118(12):3212-21. doi: 10.1182/blood-2011-02-306597.
16. Davide Capodanno, Dominick J. Angiolillo, Antithrombotic Therapy for Prevention of Cerebral Thromboembolic Events After Transcatheter Aortic Valve Replacement:

- Evolving Paradigms and Ongoing Directions, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 10, Issue 13, 2017, Pages 1366-69. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.005.
17. Delgado Fernando, Machado Washington, Machado Gonzalo. Prevención y manejo del sangrado en cirugía cardíaca. *Rev.Urug.Cardiol.* [Internet]. 2020 Dic [citado 2023 Mayo 29] ; 35(3): 234-274. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202020000300234&lng=es.
18. Estigarribia Passaro Jorge. El síndrome de Heyde. *Rev.Urug.Cardiol.* 2021;36(3): e405. doi: 10.29277/cardio.36.3.11.
19. Holmberg L, Nilsson IM. von Willebrand's disease. *Eur J Haematol.* 1992 Mar;48(3):127-41. doi: 10.1111/j.1600-0609.1992.tb00584.x.
20. Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2020 Nov;191(3):329-339. doi: 10.1111/bjh.16681.
21. Swami A, Kaur V. von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Nov;23(8):900-910. doi: 10.1177/1076029616675969.
22. Calmette L, Clauser S. La maladie de Willebrand [Von Willebrand disease]. *Rev Med Interne.* 2018 Dec;39(12):918-924. French. doi: 10.1016/j.revmed.2018.08.005.
23. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov 24;375(21):2067-2080. doi: 10.1056/NEJMra1601561.
24. Mannuccio Mannucci P, Kyrle PA, Schulman S, Di Paola J, Schneppenheim R, Cox Gill J. Prophylactic efficacy and pharmacokinetically guided dosing of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate in adults and children with von Willebrand's

- disease undergoing elective surgery: a pooled and comparative analysis of data from USA and European Union clinical trials. *Blood Transfus.* 2013 Oct;11(4):533-40. doi: 10.2450/2013.0254-12.
25. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genet Med.* 2011 May;13(5):365-76. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182035931.
26. Waldschmidt L, Drolz A, Heimburg P, Goßling A, Ludwig S, Voigtländer L, Linder M, Schofer N, Reichenspurner H, Blankenberg S, Westermann D, Conradi L, Kluwe J, Seiffert M. Heyde syndrome: prevalence and outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol.* 2021 Dec;110(12):1939-1946. doi: 10.1007/s00392-021-01905-z.
27. Saha B, Wien E, Fancher N, et al. Heyde's syndrome: a systematic review of case reports. *BMJ Open Gastro* 2022;9:e000866. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000866.
28. Sedaghat A, Kulka H, Sinning JM, Falkenberg N, Driesen J, Preisler B, Hammerstingl C, Nickenig G, Pötzsch B, Oldenburg J, Hertfelder HJ, Werner N. Transcatheter aortic valve implantation leads to a restoration of von Willebrand factor (VWF) abnormalities in patients with severe aortic stenosis - Incidence and relevance of clinical and subclinical VWF dysfunction in patients undergoing transfemoral TAVI. *Thromb Res.* 2017 Mar;151:23-28. doi: 10.1016/j.thromres.2016.12.027.
29. Jamil D, Tran HH, Mansoor M, Bbutt SR, Satnarine T, Ratna P, Sarker A, Ramesh AS, Munoz Tello C, Mohammed L. Multimodal Treatment and Diagnostic Modalities in the Setting of Heyde's Syndrome: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Aug 16;14(8):e28080. doi: 10.7759/cureus.28080.

30. Lourdasamy D, Mupparaju VK, Sharif NF, Ibebuogu UN. Aortic stenosis and Heyde's syndrome: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2021 Sep 6;9(25):7319-7329. doi: 10.12998/wjcc.v9.i25.7319.
31. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *J Intern Med Suppl*. 1997;740:129-32.
32. Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2019 Nov 12;3(21):3481-3487. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000368.
33. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2004 Aug 12;351(7):683-94. doi: 10.1056/NEJMra040403.
34. Lethagen SR. Pathogenesis, clinical picture and treatment of von Willebrand's disease. *Ann Med*. 1995 Dec;27(6):641-51. doi: 10.3109/07853899509019250.
35. Ingerslev J, Hvitfeldt Poulsen L, Sørensen B. Current treatment of von Willebrand's disease. *Hamostaseologie*. 2004 Feb;24(1):56-64. doi: 10.1267/hamo04010056.
36. De Pablo-Moreno JA, Serrano LJ, Revuelta L, Sánchez MJ, Liras A. The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 27;23(15):8283. doi: 10.3390/ijms23158283.
37. Mehran R, Sorrentino S, Claessen BE. Paravalvular Leak: An Interesting Interplay of Acquired vWF-Disease and Late Bleeding After TAVR. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2149-2151. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.005.
38. Mital A. Acquired von Willebrand Syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2016 Nov-Dec;25(6):1337-1344. doi: 10.17219/acem/64942.
39. Goltstein LCMJ, Rooijackers MJP, Görtjes NCC, Akkermans RP, Zegers ES, Pisters R, van Wely MH, van der Wulp K, Drenth JPH, van Geenen EJM, van Royen N.

Reduction of Gastrointestinal Bleeding in Patients With Heyde Syndrome Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv.*

2022 Jul;15(7):e011848. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.011848.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Gabriel Joseph Cárdenas Andrade portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107130379**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **Síndrome de Heyde asociado al factor de Von Willebrand** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 10 de octubre del 2024



Firmado electrónicamente por:
**GABRIEL JOSEPH
CARDENAS ANDRADE**

F:

Gabriel Joseph Cárdenas Andrade
C.I. 0107130379