Guías 2021 de ASH, ISTH, NHF, FMH para el diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand

Paula D. James,[1] Nathan T. Connell,[2] Barbara Ameer,[3, 4] Jorge Di Paola,[5] Jeroen Eikenboom,[6] Nicolas Giraud,[7] Sandra Haberichter,[8] Vicki Jacobs-Pratt,[9] Barbara Konkle,[10, 11] Claire McLintock,[12] Simon McRae,[13] Robert R. Montgomery,[14] James S. O'Donnell,[15] Nikole Scappe,[16] Robert Sidonio Jr,[17] Veronica H. Flood,[14, 18] Nedaa Husainat,[19] Mohamad A. Kalot,[19] y Reem A. Mustafa[19]

[1]Departamento de Medicina, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá; [2]Brigham and Women's Hospital, Escuela de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts, EE. UU.; [3]Consultoría en farmacología, Princeton Junction, Nueva Jersey, EE. UU; [4]Escuela de Medicina Rutgers–Robert Wood Johnson, New Brunswick, Nueva Jersey, EE. UU; [5]Departamento de Pediatría, Universidad de Washington en San Luis, San Luis, Misuri, EE. UU.; [6]División de Trombosis y Hemostasia, Departamento de Medicina Interna, Centro Médico de la Universidad de Leiden, Leiden, Países Bajos; [7]Marsella, Francia; [8]Laboratorios de Diagnóstico, Instituto de Investigación Sanguínea Versiti, Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.; [9]Auburn, Maine, EE. UU.; [10]Bloodworks Northwest, Seattle, Washington, EE. UU.; [11]División de Hematología, Universidad de Washington, Seattle, Washington, EE. UU.; [12]National Women's Health, Hospital de la Ciudad de Auckland, Auckland, Nueva Zelanda; [13]Northern Cancer Service, Hospital General de Launceston, Launceston, Tasmania, Australia; [14]Instituto de Investigación Sanguínea Versiti, Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.; [15]Centro Irlandés de Biología Vascular, Real Colegio de Cirujanos de Irlanda, Dublín, Irlanda; [16]Coraopolis, Pensilvania, EE. UU.; [17]Cáncer y Trastornos Hemáticos Aflac, Atención de la Salud Infantil de Atlanta, Universidad Emory, Atlanta, Georgia, EE. UU.; [18]Departamento de Pediatría, Colegio Médico de Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, EE: UU.; y [19]Unidad de Investigación de Resultados e Implementación, División de Nefrología e Hipertensión, Departamento de Medicina Interna, Centro Médico de la Universidad de Kansas, Kansas City, Kansas, EE. UU.

Antecedentes La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es el trastorno de la coagulación hereditario más común en los seres humanos. Su diagnóstico exacto y oportuno presenta numerosos desafíos.

Objetivo El objetivo de estas guías basadas en pruebas científicas, de la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH por su sigla en inglés), la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia (ISTH por su sigla en inglés), la Fundación Nacional de Hemofilia (NHF por su sigla en inglés), y la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) es apoyar a pacientes, médicos y otros profesionales de la salud en sus decisiones sobre el diagnóstico de la EVW.

Métodes Las organizaciones ASH, ISTH, NHF y FMH establecieron un panel multidisciplinario para la elaboración de las guías que incluyó a 4 representantes de pacientes y se equilibró a fin de reducir al mínimo posibles sesgos por conflictos de interés. La Unidad de Investigación de Resultados e Investigación del Centro Médico de la Universidad de Kansas (KUMC por su sigla en inglés) apoyó el proceso de elaboración de las guías, inclusive realizando u actualizando revisiones sistemáticas de las pruebas científicas hasta el 8 de enero de 2020. El panel priorizó preguntas y resultados clínicos según su importancia para médicos y pacientes. El panel utilizó el método GRADE (en inglés, **G***rading of* **R***ecommendations* **A***ssessment,* **D***evelopment and* **E***valuation*), inclusive los marcos de referencia de pruebas científicas-para-decisiones (*Evidence-to-Decision* o EtD por su sigla en inglés) de GRADE, a fin de evaluar las pruebas científicas y hacer recomendaciones, las cuales posteriormente se presentaron para comentarios del público.

Resultados El panel estuvo de acuerdo en 11 recomendaciones.

Conclusiones Las recomendaciones clave de estas guías abarcan el papel de las herramientas de valoración de hemorragias para la evaluación de pacientes en quienes se sospecha EVW; ensayos diagnósticos y valores de corte de laboratorio para la EVW tipo 1 y tipo 2; cómo atender a un paciente con EVW tipo 1 con niveles normalizados a lo largo del tiempo; y el papel de las pruebas genéticas en comparación con los ensayos fenotípicos para los tipos 2B y 2N. También se identifican prioridades esenciales para la investigación en el futuro.

Para obtener más información sobre las pautas de ASH, ISTH, NHF y WFH para la enfermedad de Willebrand, visite **https://ashpublications.org/bloodadvances/pages/vwd-guidelines.**

Resumen de las recomendaciones

Estas guías se basan en revisiones sistemáticas originales y actualizadas de pruebas científicas, realizadas bajo la dirección de la Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC. El panel siguió las mejores prácticas para la elaboración de guías, recomendadas por el Instituto de Medicina y la Red de Guías Internacionales (G-I-N por su sigla en inglés).[1-3] El panel utilizó el método GRADE[4-10] a fin de valorar la certeza de las pruebas científicas y formular recomendaciones.

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es un trastorno de la coagulación hereditario común. La clasificación actual abarca los tipos 1 y 3, que se caracterizan por deficiencias cuantitativas del factor Von Willebrand (FVW), así como los tipos 2A, 2B, 2M y 2N, que son variantes cualitativas. Clínicamente, los pacientes con EVW presentan hemorragias mucocutáneas excesivas, incluido flujo menstrual abundante, epistaxis, propensión a moretones, hemorragias prolongadas como resultado de lesiones menores y en la cavidad oral, y hemorragias gastrointestinales, así como hemorragias posteriores a intervenciones dentales, partos y cirugías, además de hemorragias musculoesqueléticas también observadas en los casos más graves. El tratamiento abarca terapias complementarias, tales como ácido tranexámico, y terapias que incrementan directamente los niveles de FVW, tales como desmopresina y concentrados de FVW. El diagnóstico exacto y oportuno de la EVW sigue siendo un desafío tanto para médicos como para pacientes.

Véase la Figura 1 sobre el algoritmo general para abordar el diagnóstico de la EVW.

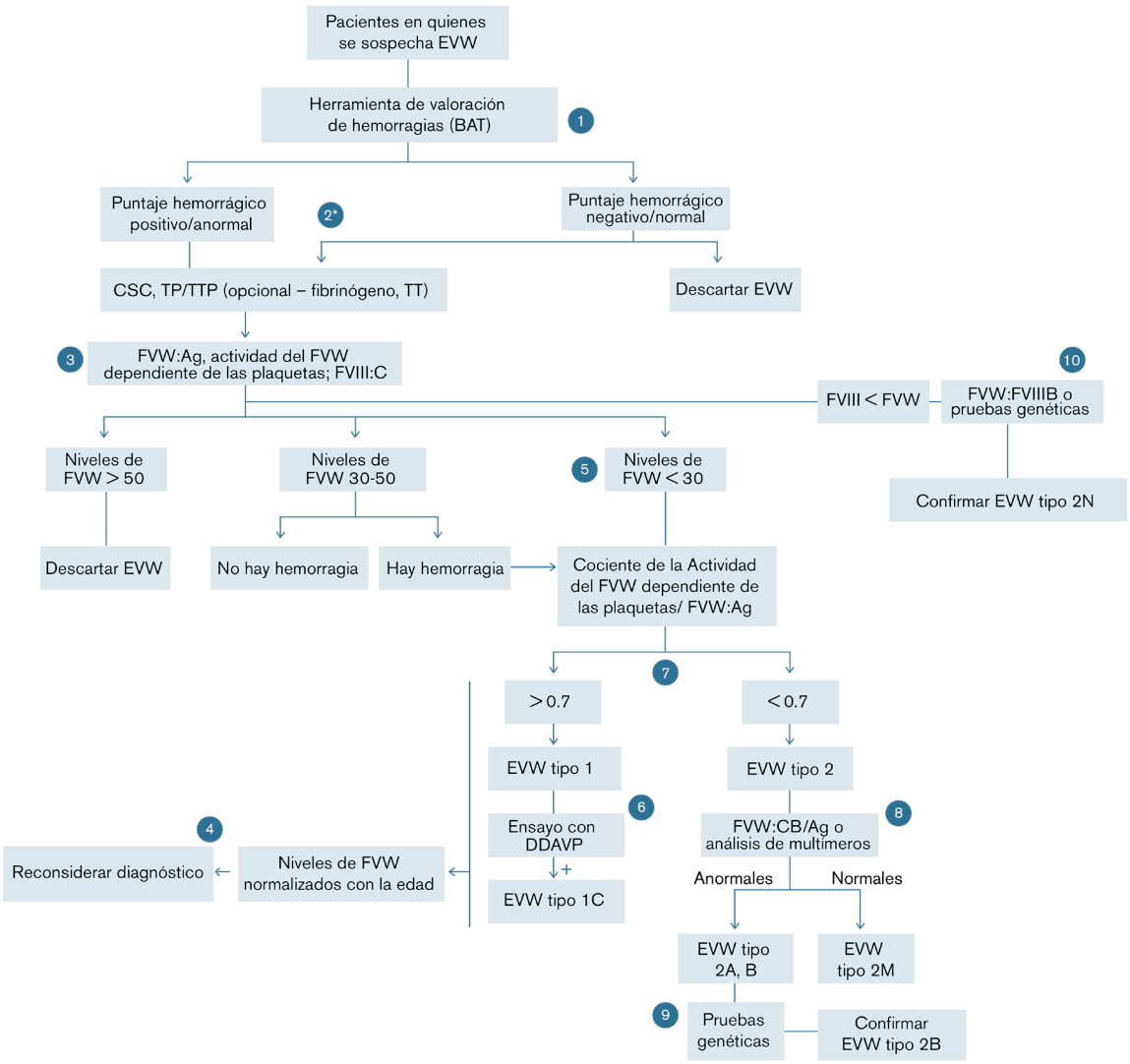


Figura 1
Un algoritmo general que aborda el diagnóstico de la EVW. Los números en los círculos amarillos corresponden a las preguntas de las guías. Los niveles de FVW se refieren al antígeno del FVW (FVW:Ag) y/o a la actividad del FVW dependiente de las plaquetas. El algoritmo señala un nivel de FVW de 30 a 50 para simplificar; esto se refiere a niveles de FVW de 0.30 a 0.50 UI/mL, con la advertencia de que debería utilizarse el límite inferior del rango normal, según lo determine el laboratorio local, si fuera <0.50 UI/mL.
*Hombres y menores referidos a un hematólogo y/o pariente de primer grado que padece EVW. CSC, conteo sanguíneo completo; DDAVP, desmopresina; FVIII, factor VIII; FVW:FVIIIB, unión del FVW al FVIII; FVIII:C, actividad coagulante del FVIII; FVW:CB/Ag, cociente de la unión del colágeno al antígeno del FVW; PH, puntaje hemorrágico; TP, tiempo de protrombina; TT, tiempo de trombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

Interpretación de recomendaciones sólidas y condicionales

La fuerza de una recomendación se expresa ya sea como sólida ("el panel de las guías *recomienda*..."), o bien condicional ("el panel de las guías *sugiere*…") y se interpreta de las siguientes maneras:

Recomendación sólida

- Para pacientes: La mayoría de las personas en esta situación desearía el procedimiento a seguir recomendado, excepto por una pequeña minoría.

- Para médicos: La mayoría de las personas debería actuar según el procedimiento a seguir recomendado. Es poco probable que se requieran auxiliares formales para ayudar a pacientes individuales a tomar decisiones consistentes con sus valores y preferencias.

- Para legisladores: La recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones. El apego a esta recomendación, de acuerdo con la guía, podría usarse como criterio de calidad o indicador del desempeño.

- Para investigadores: La recomendación está apoyada por investigación confiable u otros juicios convincentes que hacen poco probable que una mayor investigación modificara la recomendación. Ocasionalmente, una recomendación sólida se basa en una baja o muy baja certeza en las pruebas científicas. En tales casos, una mayor investigación podría ofrecer información adicional que modificaría las recomendaciones.

Recomendación condicional

- Para pacientes: La mayoría de las personas en esta situación desearía el procedimiento a seguir recomendado, pero posiblemente muchas otras no. Podrían ser útiles auxiliares formales para ayudar a pacientes individuales a tomar decisiones consistentes con sus valores y preferencias.

- Para médicos: Reconocer que habrá opciones diferentes adecuadas para pacientes individuales y que el médico tendrá que ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de tratamiento consistente con sus valores y preferencias. Podrían ser útiles auxiliares formales para ayudar a las personas a tomar decisiones consistentes con sus riesgos, valores y preferencias individuales.

- Para legisladores: La elaboración de políticas requerirá un debate considerable y la participación de diversas partes interesadas. Las mediciones del desempeño sobre el procedimiento a seguir sugerido deberían enfocarse en si se documenta debidamente un proceso de toma de decisiones adecuado.

- Para investigadores: Es muy probable que esta recomendación se fortalezca (para actualización o adaptación futuras) mediante investigación adicional. Una evaluación de las condiciones y criterios (y los juicios, las pruebas de investigación y las consideraciones adicionales correspondientes) que determinaron la recomendación condicional (y no sólida) ayudará a identificar posibles lagunas en la investigación.

Interpretación de los enunciados de buenas prácticas

Como lo describe el Grupo de Orientación GRADE, las declaraciones de buenas prácticas respaldan las intervenciones o prácticas que el panel de las guías está de acuerdo tienen un beneficio neto inequívoco y sin embargo podrían no ser ampliamente reconocidas o utilizadas.[11] Las declaraciones de buenas prácticas en estas guías no se basan en una revisión sistemática de las pruebas científicas disponibles. No obstante, pueden interpretarse como recomendaciones sólidas.

Recomendaciones

Herramientas de valoración de hemorragias

RECOMENDACIÓN 1

En el caso de pacientes con una baja probabilidad de EVW (ej.: atendidos en un entorno de atención primaria), el panel *recomienda* usar una herramienta de valoración de hemorragias (BAT por su sigla en inglés) validada como prueba inicial de detección para determinar quién necesita pruebas de sangre específicas, por sobre una valoración clínica no estandarizada (recomendación sólida basada en una certeza moderada en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⊕⊕⊕◯).

Observaciones

- Esta recomendación se aplica predominantemente a mujeres adultas, ya que los datos que apoyan el uso de una BAT como herramienta de detección son más sólidos para este grupo de pacientes.
- La calidad de la valoración clínica no estandarizada variará entre los usuarios de estas guías.
- Las pruebas de sangre específicas para la EVW se refieren a la del antígeno del FVW (FVW:Ag), a la de actividad del FVW dependiente de las plaquetas [ej.: afinidad del FVW a la glicoproteína IbM (FVW:GPIbM)], y a la de actividad coagulante del factor VIII (FVIII:C).

RECOMENDACIÓN 2

En el caso de pacientes con una probabilidad intermedia de EVW (ej.: referidos a un hematólogo), el panel *sugiere no* apoyarse en una BAT para decidir si solicitar pruebas de sangre específicas (recomendación condicional basada en una certeza moderada en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⊕⊕⊕◯).

Observaciones

- Esta recomendación se refiere a pacientes con una probabilidad intermedia (20%) de EVW previa a las pruebas, correspondiente a aquellos generalmente referidos para una valoración hematológica debido a un historial personal hemorrágico anormal o a resultados anormales de pruebas de laboratorio iniciales [ej.: tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) prolongado] (incluso hombres y menores).
- Más allá de su utilidad como prueba de detección en el entorno de atención primaria, las BAT pueden utilizarse en el entorno de referencias para valorar y documentar la gravedad de la hemorragia, y pueden usarse junto con pruebas de sangre específicas como parte del método diagnóstico inicial.
- Las pruebas de sangre específicas para la EVW se refieren a la de FVW:Ag, a la de actividad del FVW dependiente de las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM), y a la de FVIII:C.

RECOMENDACIÓN 3

En el caso de pacientes con una alta probabilidad de EVW (ej.: con un pariente de primer grado afectado), el panel *recomienda no* apoyarse en una BAT para decidir si solicitar pruebas de sangre específicas (recomendación sólida basada en una certeza moderada en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⊕⊕⊕◯).

Observaciones

- Esta recomendación se refiere a pacientes con una probabilidad alta (50%) de EVW previa a las pruebas, correspondiente a aquellos generalmente referidos para una valoración hematológica debido a que tienen un pariente de primer grado afectado, independientemente de sus síntomas hemorrágicos o de los resultados de pruebas de laboratorio iniciales (incluso hombres y menores).

- Más allá de su utilidad como prueba de detección en el entorno de atención primaria, las BAT pueden utilizarse en el entorno de referencias para valorar y documentar la gravedad de la hemorragia, y pueden usarse junto con pruebas de sangre específicas como parte del método diagnóstico inicial.

- Las pruebas de sangre específicas para la EVW se refieren a la de FVW:Ag, a la de actividad del FVW dependiente de las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM), y a la de FVIII:C

Ensayos de la actividad de unión del FVW a las plaquetas

RECOMENDACIÓN 4

El panel *sugiere* ensayos más nuevos que miden la actividad de unión del FVW a las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM, FVW:GPIbR), por sobre el ensayo de FVW cofactor de ristocetina (FVW:RCo) (automatizado o no automatizado) para el diagnóstico de la EVW (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⊕⊕◯◯).

Declaración de buena práctica.

Los ensayos de actividad del FVW deberían realizarse en un laboratorio que cuente con la experiencia adecuada.

Niveles de FVW que se normalizan con la edad

RECOMENDACIÓN 5

El panel *sugiere* reconsiderar el diagnóstico, y no eliminarlo, para pacientes con EVW tipo 1 anteriormente confirmada que ahora presentan niveles de FVW que se han normalizado con la edad (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕◯◯◯).

Observaciones

- En el caso de esta recomendación, el panel trabajó bajo el supuesto de que el diagnóstico original de EVW tipo 1 era exacto.

- Se sabe que el envejecimiento y las comorbilidades incrementan los niveles de FVW. Sin embargo, no se ha establecido la relación entre aumento de los niveles de FVW y síntomas hemorrágicos.

- Las decisiones para reconsiderar o eliminar el diagnóstico deberían tomar en cuenta los valores y preferencias del paciente, y estar documentadas en un proceso de toma de decisiones compartidas.

EVW tipo 1

RECOMENDACIÓN 6

El panel *recomienda* un nivel de FVW de <0.30 UI/mL independientemente de la hemorragia, y para pacientes con hemorragias anormales, un nivel de FVW de <0.50 UI/mL para confirmar el diagnóstico de EVW tipo 1 (recomendación sólida basada en una baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕⊕◯◯).

Observaciones

- El(los) nivel(es) de FVW se refiere(n) a FVW:Ag y/o actividad del FVW dependiente de las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM).

- Debería utilizarse el límite inferior del rango normal, según lo determine el laboratorio local, si el valor fuera <0.50 UI/mL. No se requieren rangos de referencia específicos para ABO.

- El FVW es un reactante de fase aguda que se incrementa en respuesta a una variedad de estímulos (ej.: hemorragias, traumatismos, embarazos). Las pruebas diagnósticas de la EVW deberían realizarse cuando los pacientes se encuentren en un estado basal de salud.

EVW tipo 1C

RECOMENDACIÓN 7

El panel *sugiere no* usar el propéptido del FVW (FVWpp)/FVW:Ag (el cociente entre el propéptido y el antígeno del FVW) y preferiblemente utilizar un ensayo de desmopresina con pruebas de sangre 1 y 4 horas después de la infusión, a fin de confirmar una mayor depuración del FVW en el caso de pacientes que se sospecha padecen EVW tipo 1C (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstic ⊕⊕◯◯).

EVW tipo 2

RECOMENDACIÓN 8

El panel *sugiere no* utilizar un cociente de <0.5 como valor de corte para el ensayo de actividad del FVW dependiente de las plaquetas/FVW:Ag, y preferiblemente utilizar un valor de corte más alto de <0.7 para confirmar la EVW tipo 2 (2A, 2B o 2M) en el caso de pacientes con resultados anormales en las pruebas iniciales de detección del FVW (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de estudios de diagnóstico ⊕◯◯◯).

Observación

- Algunos pacientes con EVW tipo 2 presentan valores normales en las pruebas de FVW:Ag y de actividad del FVW dependiente de las plaquetas, pero un cociente bajo entre actividad del FVW dependiente de las plaquetas y FVW:Ag.

RECOMENDACIÓN 9

El panel *sugiere* usar ya sea el análisis de multímeros del FVW o FVW:CB/FVW:Ag (el cociente entre el ensayo de unión del FVW al colágeno y el ensayo de FVW:Ag) para diagnosticar la EVW tipo 2 en pacientes en quienes se sospecha EVW tipo 2A, 2B o 2M que necesitan pruebas adicionales (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⨁◯◯◯).

Observación

- La mayoría de los laboratorios que realizan el ensayo de FVW:CB utilizan colágeno tipo I y/o tipo III, que se sabe son sustitutos para detectar la presencia de FVW de alto peso molecular.

RECOMENDACIÓN 10

El panel *sugiere* pruebas genéticas específicas, por sobre la prueba de aglutinación plaquetaria inducida con dosis bajas de ristocetina (RIPA por su sigla en inglés) para el diagnóstico de la EVW tipo 2B en el caso de pacientes en quienes se sospecha EVW tipo 2A o 2B que requieren pruebas adicionales (Figura 2) (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⨁⨁◯◯).

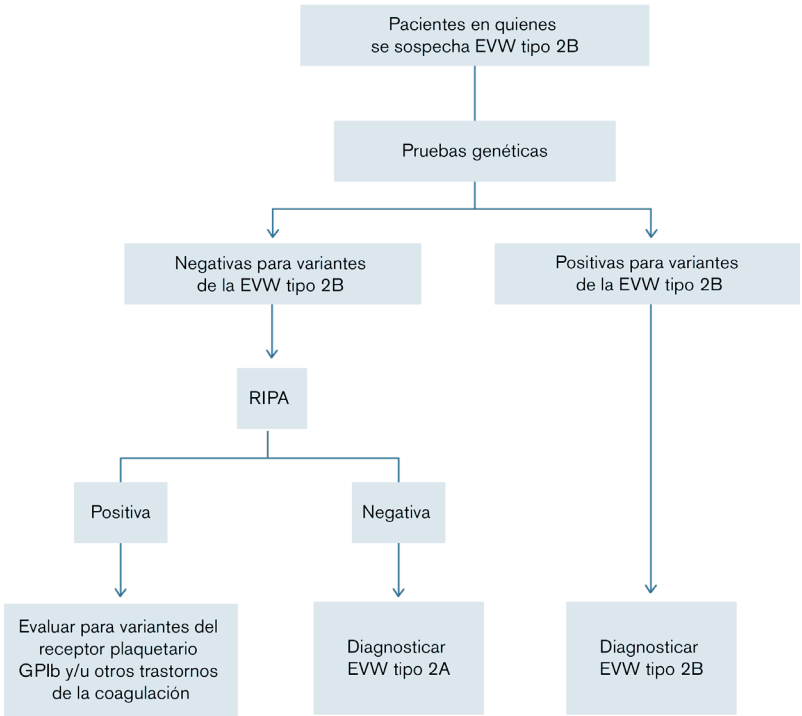


Figura 2
Un algoritmo para el diagnóstico de la EVW tipo 2B. GPIb, glicoproteína Ib; RIPA, siglas en inglés de aglutinación plaquetaria inducida con ristocetina.

RECOMENDACIÓN 11

El panel *sugiere* usar ya sea el ensayo de unión del FVW al FVIII (FVW:FVIIIB) o pruebas genéticas específicas (de estar disponibles) en el caso de pacientes que se sospecha padecen EVW tipo 2N que necesitan pruebas adicionales (Figura 3) (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⨁⨁◯◯).

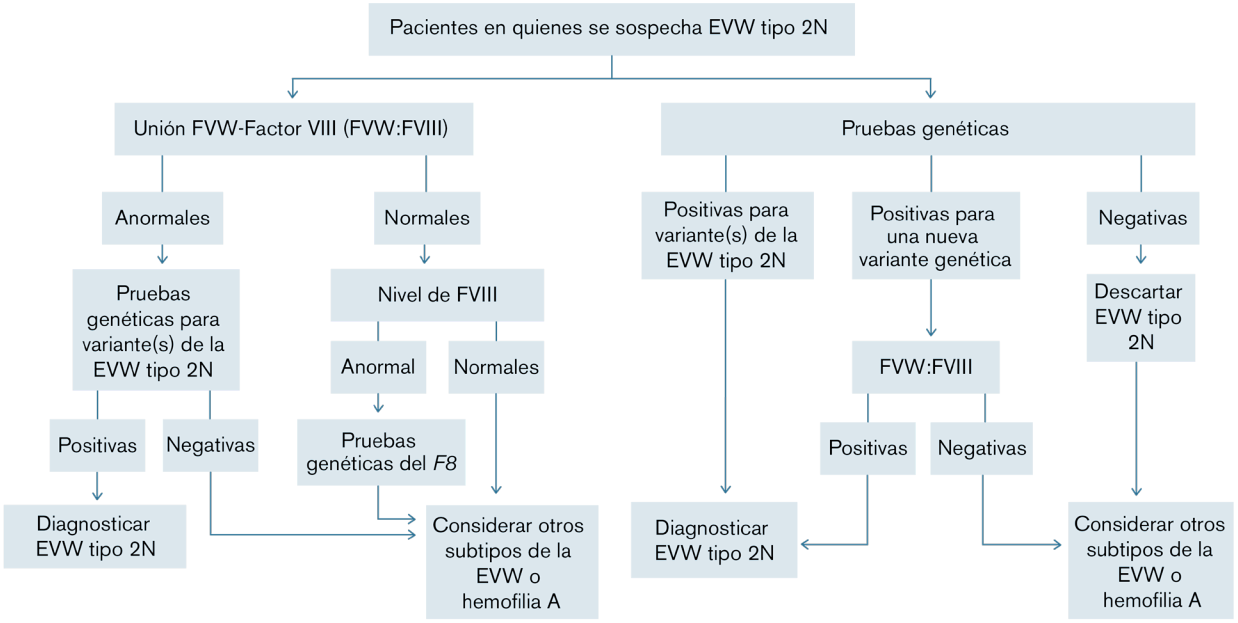


Figura 3
Un algoritmo para el diagnóstico de la EVW tipo 2N.

Valores y preferencias

Estas recomendaciones asignan un mayor valor a no pasar por alto a los pacientes afectados a fin de garantizar su acceso a la atención. El panel consideró los siguientes resultados como fundamentales para la toma de decisiones médicas respecto a las preguntas: hemorragia importante, transfusión y tratamiento, hemorragia gastrointestinal, pérdida de sangre, gravedad de los síntomas, hemorragias leves, mortandad, y pruebas innecesarias. Estos resultados se verán afectados por el diagnóstico exacto de los diferentes subtipos de la EVW y la prevención de una caracterización errónea del trastorno de los pacientes.

Explicaciones y otras consideraciones

Estas recomendaciones toman en cuenta costos y rentabilidad, necesidades de recursos, impacto en la equidad de la atención, aceptabilidad y factibilidad. Muchos estudios incluidos tenían un riesgo de sesgo elevado debido a la falta de normas de referencia claras y a problemas con la selección de pacientes.

Introducción

Metas de estas guías y objetivos específicos

El propósito de estas guías es ofrecer recomendaciones basadas en pruebas científicas sobre el diagnóstico de la EVW. Las metas principales de estas guías son revisar, valorar de manera crítica e implementar recomendaciones basadas en pruebas científicas que mejorarán la identificación precisa de pacientes afectados, al tiempo que se reducen al mínimo pruebas inadecuadas y los perjuicios del sobrediagnóstico. Mediante una mejor instrucción a proveedores y pacientes, a partir de las pruebas científicas y las recomendaciones basadas en pruebas científicas disponibles, el objetivo de estas guías es apoyar decisiones médicas para la toma de decisiones compartidas que generarán diagnósticos exactos de la EVW, los cuales a su vez darán lugar a una mejor instrucción y asesoría a los pacientes, así como al tratamiento eficaz y la prevención de episodios hemorrágicos. El público objetivo abarca hematólogos, médicos generales, internistas, otros especialistas, encargados de la toma de decisiones, y pacientes. Entre los legisladores que podrían estar interesados en estas guías se cuentan quienes elaboran planes locales, nacionales o internacionales con el propósito de mejorar las vidas de los pacientes con EVW. Este documento también podría servir como base para su adaptación por parte de paneles de guías locales, regionales o nacionales.

Descripción del problema de salud

En 1926, un médico finlandés, Erik Von Willebrand, publicó una descripción de un nuevo trastorno de la coagulación que observó en una familia que vivía en las Islas Åland, del Mar Báltico.[12] El caso inicial fue una joven que se desangró hasta morir durante su cuarto periodo menstrual; muchos otros miembros de la familia también presentaban hemorragias excesivas. En el informe original se denominó al trastorno "seudohemofilia"; sin embargo, posteriormente llegó a conocerse como EVW. La EVW es causada por una deficiencia o disfunción de la glicoproteína multimérica FVW, la cual desempeña papeles hemostáticos clave en la circulación, entre ellos la adhesión y agregación plaquetarias en sitios de lesiones vasculares, y funciona como chaperona del FVIII.[13] El gene del FVW se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 y comprende 52 exones que codifican 2813 aminoácidos.[14]

La EVW se caracteriza por hemorragias mucocutáneas excesivas, tales como flujo menstrual abundante, epistaxis, propensión a moretones, hemorragias prolongadas como resultado de lesiones menores y en la cavidad oral, y hemorragias gastrointestinales, así como hemorragias posteriores a intervenciones dentales, partos y cirugías, además de hemorragias musculoesqueléticas también observadas en los casos más graves.[13] Es el trastorno de la coagulación más común en seres humanos, y hombres y mujeres lo heredan en la misma proporción; sin embargo, es más probable que las mujeres reciban atención médica debido a hemorragias ginecológicas y obstétricas. Los cálculos de prevalencia de la EVW van desde 1 en 100 a 1 en 10 000 personas.[13, 15-17] A nivel de atención primaria, 1 en 1000 personas la padecen y requieren atención médica para hemorragias.[18, 19] La actual clasificación de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia (ISTH por su sigla en inglés) reconoce 3 tipos: El tipo 1 es una deficiencia cuantitativa parcial de FVW; el tipo 2 es causado por anormalidades cualitativas del FVW, y el tipo 3 es la ausencia virtual de la proteína de FVW, con muy bajos niveles correspondientes de FVIII. La EVW tipo 2 se divide en 4 subtipos: El tipo 2A se caracteriza por cantidades reducidas o ausentes de FVW de alto peso molecular; el tipo 2B se debe a una mutación de ganancia de función en el FVW que incrementa su afinidad por las plaquetas; el tipo 2M es causado por la interacción reducida entre el FVW con las plaquetas o el colágeno; y el tipo 2N es resultado de una menor unión del FVW al FVIII.[20] El panel abordó esta guía dentro del marco de este sistema de clasificación, agregando la EVW tipo 1C, la cual es causada por un aumento en la depuración del FVW, debido a que tiene implicaciones de tratamiento para los pacientes.[21, 22]

Un problema importante para los pacientes afectados es lograr un diagnóstico exacto y oportuno.[23-26] Los pacientes experimentan retrasos de 15 años o más desde la aparición de los síntomas hemorrágicos hasta un diagnóstico de la EVW, y sigue habiendo confusión en cuanto a la distinción e importancia de los tipos y subtipos descritos anteriormente.[27] Entre las barreras para un diagnóstico exacto se cuentan una falta de comprensión de la diferencia entre síntomas hemorrágicos normales y anormales, falta de claridad respecto a un método diagnóstico adecuado, y disponibilidad y experiencia limitadas de pruebas de diagnóstico especializadas. Estas consideraciones documentaron las deliberaciones del panel, otorgándose un alto valor a no pasar por alto a los pacientes afectados. En general, las prioridades para estas guías se documentaron mediante una encuesta internacional de partes interesadas, entre ellas proveedores de atención médica, pacientes y cuidadores, facilitada por el grupo de organizaciones que preparó estas guías.[28]

Métodos

El panel de las guías preparó y calificó las recomendaciones, y valoró la certeza de las pruebas científicas en las que se basan, siguiendo el método GRADE.[4-9, 29, 30] El proceso de elaboración de las guías en general –inclusive el financiamiento del trabajo, la composición del panel, la gestión de conflictos de interés, las revisiones interna y externa, y la aprobación organizacional– fue orientado por las políticas y procedimientos de la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH por su sigla en inglés), a su vez derivadas de la lista de verificación para la elaboración de guías G I N McMaster (http://cebgrade.mcmaster.ca/guidecheck.html)[31] y su objetivo fue satisfacer las recomendaciones para guías confiables del Instituto de Medicina (IOM por su sigla en inglés) y de la G I N.[1-3]

Organización, composición del panel, planificación y coordinación

Estas guías se desarrollaron como colaboración entre las siguientes organizaciones: La Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH por su sigla en inglés), la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia (ISTH por su sigla en inglés), la Fundación Nacional de Hemofilia (NHF por su sigla en inglés), y la Federación Mundial de Hemofilia (FMH). El trabajo del panel lo coordinaron la ASH y la Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC (financiado por las organizaciones colaboradoras bajo un convenio remunerado). El Subcomité de Supervisión de Guías de la ASH, el cual reporta al Comité de Calidad de la ASH, se encargó de la supervisión del proyecto. Las cuatro organizaciones colaboradoras hicieron nominaciones, y la ASH aprobó a todas las personas nombradas para participar en el panel de las guías. La Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC aprobó y contrató a investigadores para realizar revisiones sistemáticas de pruebas científicas y coordinar el proceso de elaboración de las guías, inclusive el uso del método GRADE. Los miembros del panel y del equipo de revisión sistemática se describen en el Archivo complementario 1.

En el panel participaron hematólogos pediátricos y para adultos, internistas y especialistas de laboratorio, todos con experiencia médica y de investigación en el tema de las guías, así como cuatro representantes de pacientes. Uno de los presidentes es experto en contenido, y el otro presidente es experto en metodología para el desarrollo de guías. El panel también contó con un vicepresidente médico que participó tanto en el panel de diagnóstico como en el de tratamiento a fin de garantizar la coordinación de los esfuerzos. Todos los panelistas fueron miembros integrales y con derecho a voto en lo que respecta a las recomendaciones, excepto por las recusaciones que se describen en la siguiente sección.

Además de la síntesis sistemática de pruebas científicas, el equipo de métodos del KUMC apoyó el proceso de elaboración de las guías, incluso la determinación de los métodos, la preparación de los materiales para las reuniones y la facilitación de las discusiones del panel. El trabajo del panel se realizó con herramientas basadas en internet (www.surveymonkey.com y www.gradepro.org), así como mediante reuniones presenciales y en línea.

Financiamiento de las guías y gestión de conflictos de interés

La elaboración de estas guías fue completamente financiada por las cuatro organizaciones colaboradoras: ASH, ISTH, NHF y FMH. Personal de las organizaciones apoyó a los nombramientos del panel y asistió a las reuniones, pero no intervino en la selección de las preguntas de las guías o en la determinación de las recomendaciones.

Los miembros del panel de las guías recibieron reembolsos de gastos de viaje por su asistencia a reuniones presenciales. Los representantes de pacientes recibieron honorarios de 200 dólares cada uno. A través de la Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC, algunos investigadores que contribuyeron a las revisiones sistemáticas de pruebas científicas recibieron un salario o apoyo con una subvención. Otros investigadores participaron para satisfacer requisitos de un programa o grado académico.

Los conflictos de interés de todos los participantes se gestionaron con base en las políticas de la ASH y las recomendaciones del IOM (2009) y de la G-I-N.[3] Los participantes divulgaron todos los intereses financieros y no financieros relevantes para el tema de las guías. Personal de la ASH y del Subcomité de Supervisión de Guías de la ASH revisó todas las divulgaciones y conformó el panel de las guías para que incluyera una diversidad de experiencia y perspectivas y se evitara que la mayoría del panel tuviera conflictos iguales o similares. La mayor atención se puso en conflictos financieros directos con empresas lucrativas que pudieran resultar directamente afectadas por las guías. La mayoría de los integrantes del panel de las guías, inclusive los copresidentes, no tuvieron tales conflictos. Ninguno de los investigadores de la Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC que participaron en las revisiones sistemáticas de pruebas científicas o que apoyaron el proceso de elaboración de las guías tuvo tales conflictos.

La recusación se utilizó para gestionar algunos conflictos.[5, 32-34] Durante las deliberaciones sobre las recomendaciones, cualquier miembro del panel que tuviera un conflicto directo actual con una entidad que comercializara cualquier producto que pudiera verse afectado por una recomendación específica participó en las discusiones sobre las pruebas científicas y el contexto clínico, pero se recusó para emitir juicios o votar sobre dominios individuales (ej.: magnitud de las consecuencias deseables) y de la dirección y fortaleza de la recomendación. El marco de referencia de pruebas científicas-para-decisiones (*Evidence-to-Decision* o EtD por su sigla en inglés) para cada recomendación describe qué personas se recusaron para emitir juicios acerca de cada recomendación.

En julio de 2020, un panelista divulgó que durante el proceso de elaboración de las guías había recibido un pago directo de una empresa que podría resultar afectada por las guías. Esta actividad y divulgación ocurrieron después de que el panel se había puesto de acuerdo sobre las recomendaciones; por ende, el panelista no se recusó. Los miembros del Subcomité de Supervisión de Guías revisaron las guías en relación con esta divulgación tardía y estuvieron de acuerdo en que era poco probable que el conflicto hubiera incidido en ninguna de las recomendaciones.

El Archivo complementario 2 compila todos los formularios de divulgación de intereses de todos los miembros del panel. En la parte A del formulario, los participantes divulgaron intereses financieros directos durante los dos años previos a su nombramiento al panel; los intereses financieros indirectos aparecen en la parte B, y otros intereses relevantes (no financieros principalmente) aparecen en la parte C. La parte D describe nuevos intereses divulgados por los miembros después de su nombramiento al panel. La parte E resume las decisiones de la ASH sobre los intereses que fueron juzgados conflictivos y la manera en la que se gestionaron, incluso mediante recusaciones.

El Archivo complementario 3 compila todos los formularios de divulgación de intereses de los investigadores que colaboraron en la elaboración de estas guías.

Formulación de preguntas clínicas específicas y determinación de resultados de interés

El panel utilizó la herramienta para elaboración de guías GRADEpro (www.gradepro.org)[35] y SurveyMonkey (www.surveymonkey.com) para generar una lluvia de ideas y una posterior priorización de las preguntas descritas en el Cuadro 1. Para generar la lista inicial de posibles preguntas, antes de la formación del panel de las guías se estableció un grupo de trabajo conformado por médicos, pacientes y representantes de ASH, ISTH, NHF y FMH. El equipo de métodos del KUMC preparó una encuesta para priorizar estas preguntas, la cual posteriormente se tradujo del inglés al francés y al español y se publicitó ampliamente. Se recibieron respuestas de 601 participantes de 71 países, entre ellos médicos, pacientes y cuidadores, y miembros de equipos de salud afines. La información detallada sobre este proceso que determinó las 19 preguntas que se incluirían en las guías se publicó en 2019.[28]

El panel seleccionó a priori resultados de interés para cada pregunta, siguiendo el método descrito detalladamente en otra sección.[6] Si bien reconoció una considerable variación en el impacto en los resultados de los pacientes, el panel consideró que los siguientes resultados son fundamentales para la toma de decisiones en todas las preguntas: hemorragia importante, transfusión y tratamiento, hemorragia gastrointestinal, pérdida de sangre, gravedad de los síntomas, hemorragias leves, mortandad, y pruebas innecesarias. Estos resultados se verán afectados por el diagnóstico exacto de los diferentes subtipos de la EVW y la prevención de una caracterización errónea del trastorno de los pacientes.

Cuadro 1

Resumen de las preguntas priorizadas

	Población	Intervención	Comparador	Resultado
1.	Pacientes en quienes se sospe-cha EVW	Uso de una BAT para detectar EVW	Valoración clínica no estandarizada (sin uso de una BAT)	Diagnóstico exacto de la EVW
2.	Pacientes en quienes se sospe-cha EVW con resultados de BAT negativos/normales (ej.: hom-bres y menores)	Se realizan análisis de sangre	No se realizan análisis de sangre	Diagnóstico exacto de la EVW
3.	Pacientes en quienes se sospe-cha EVW	FVW:RCo (ensayos automatizados y no automatizados)	Ensayos más nuevos que reflejan la activi-dad de unión del FVW a las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM, FVW:GPIbR)	Diagnóstico/ clasificación exactos de la EVW

4.	Pacientes con historial de diag-nóstico de EVW tipo 1, pero que ahora tienen niveles normales de FVW	Reconsiderar el diag-nóstico	Eliminar el diagnóstico	Diagnóstico exacto de la EVW
5.	Pacientes con resultados anor-males en pruebas de detección iniciales de la EVW (valores bajos en FVW:Ag y/o actividad del FVW dependiente de las plaque-tas) y en quienes se sospecha EVW tipo 1	Diagnóstico de EVW tipo 1 con FVW:Ag y/o actividad del FVW dependiente de las plaquetas de <0.30 UI/mL	Diagnóstico de EVW tipo 1 con FVW:Ag y/o actividad del FVW dependiente de las plaquetas de <0.50 UI/mL	Diagnóstico exacto de la EVW (para identificar el tipo 1 EVW)
6.	Pacientes en quienes se sospe-cha EVW tipo 1C	FVWpp/FVW:Ag	Ensayo de desmopre-sina con análisis de sangre 1 y 4 horas después	Clasificación exacta de la EVW (para identificar el tipo 1C)
7.	Pacientes con resultados anormales en pruebas de detección iniciales de la EVW (valores bajos en FVW:Ag y/o actividad del FVW dependiente de las plaque-tas) y en quienes se sospecha EVW tipo 2	Cociente entre activi-dad del FVW depen-diente de las plaque-tas y FVW:Ag de <0.5	Valor de corte más elevado <0.7	Clasificación exacta de la EVW (para identificar a quienes se sospecha tienen los tipos 2A, 2B o 2M, que necesitan más pruebas)
8.	Pacientes en quienes se sospe-cha EVW tipo 2A, 2B o 2M, que necesitan más pruebas	Análisis de multímeros del FVW	FVW:CB/FVW:Ag	Clasificación exacta de la EVW (para identificar tipos 2A, 2B o 2M)
9.	Pacientes en quienes se sospe-cha EVW tipo 2A o 2B	RIPA con dosis bajas	Pruebas genéticas específicas	Clasificación exacta de la EVW (para identificar el tipo 2B)
10.	Pacientes en quienes se sospe-cha EVW tipo 2N, que necesitan más pruebas	Unión FVW:FVIII	Pruebas genéticas específicas	Clasificación exacta de la EVW (para identificar el tipo 2N)

Revisión de las pruebas científicas y elaboración de las recomendaciones

Para cada pregunta de las guías, el equipo de métodos de la Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC preparó un marco de referencia EtD, usando la herramienta de elaboración de guías GRADEpro (www.gradepro.org).[4, 5, 31] El cuadro EtD resumió los resultados de las revisiones sistemáticas de la literatura que se actualizaron o se realizaron para estas guías. El cuadro EtD abordó los efectos de intervenciones, utilización de recursos (rentabilidad), valores y preferencias (importancia relativa de los resultados), equidad, aceptabilidad y factibilidad. El panel de las guías revisó los

borradores de los cuadros EtD antes, durante o después de la reunión del panel de las guías, hizo sugerencias para correcciones, e identificó pruebas científicas faltantes. A fin de garantizar que no se pasaran por alto estudios recientes, las búsquedas (presentadas en el Archivo complementario 4) se actualizaron el 8 de enero de 2020, y se solicitó a los miembros del panel que sugirieran cualesquiera estudios que pudieran considerarse faltantes y que cumplieran con los criterios de inclusión para las preguntas individuales.

Bajo la dirección de la Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC, los investigadores siguieron los métodos generales descritos en el Manual Cochrane para la Revisión Sistemática de Intervenciones (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*; handbook.cochrane.org) a fin de actualizar o realizar nuevas revisiones sistemáticas de efectos de intervención. En el caso de revisiones nuevas, el riesgo de sesgo se valoró a nivel del resultado de salud, utilizando la herramienta de Cochrane Collaboration para riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados y la herramienta de Valoración de la Calidad de Estudios de Precisión Diagnóstica (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* 2 o QUADAS-2) para estudios de precisión diagnóstica.[36] Además de realizar revisiones sistemáticas de la precisión de los ensayos, los investigadores buscaron pruebas científicas relacionadas con riesgos iniciales, valores, preferencias y costos, y resumieron los hallazgos en los marcos de referencia EtD.[4, 5, 30] Subsecuentemente se valoró la certeza del cuerpo de pruebas científicas (también conocida como calidad de las pruebas científicas o confianza en los efectos estimados) para resultados de precisión de ensayos siguiendo el método GRADE, con base en los siguientes dominios: riesgo de sesgo; precisión, consistencia, y magnitud de los cálculos de los efectos; exactitud de las pruebas científicas; y riesgo de sesgo de publicación. La certeza se categorizó en cuatro niveles: Muy baja (⨁◯◯◯), baja (⨁⨁◯◯), moderada (⨁⨁⨁◯), y alta (⨁⨁⨁⨁).[7, 8, 29, 30, 37-39]

Durante una reunión presencial de 2 días, seguida de comunicaciones en línea y conferencias telefónicas, el panel preparó recomendaciones clínicas con base en las pruebas científicas resumidas en los cuadros EtD. Para cada recomendación, el panel adoptó una perspectiva de población y llegó a un consenso sobre lo siguiente: La certeza de las pruebas científicas; el equilibrio de beneficios y perjuicios de las opciones de tratamiento comparadas, y los supuestos acerca de los valores y preferencias relacionados con la decisión. El panel de las guías también tomó explícitamente en consideración el grado de uso de recursos relacionados con opciones de tratamiento alternas. El panel llegó a un acuerdo por consenso sobre las recomendaciones (incluso dirección y fortaleza), observaciones y calificaciones, con base en el equilibrio de todas las consecuencias deseables y no deseables. Todos los miembros del panel revisaron y aprobaron la versión final de las guías, incluyendo las recomendaciones.

Interpretación de recomendaciones sólidas y condicionales

Las recomendaciones se califican ya sea como "sólidas" o "condicionales", de acuerdo con el método GRADE. Las palabras "el panel de las guías *recomienda*" se utilizan para recomendaciones sólidas, y las palabras "el panel de las guías *sugiere*" para recomendaciones condicionales. El Cuadro 2 ofrece la interpretación de las recomendaciones sólidas y condicionales que, de acuerdo con GRADE, harían pacientes, médicos, legisladores del campo de la salud e investigadores.

Cuadro 2

Interpretación de recomendaciones sólidas y condicionales

Implicaciones para	Recomendación sólida	Recomendación condicional
Pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearía el procedimiento a seguir recomendado, excepto por una pequeña minoría.	La mayoría de las personas en esta situación desearía el procedimiento a seguir recomendado, pero posiblemente muchas otras no. Podrían ser útiles auxiliares formales para ayudar a pacientes individuales a tomar decisiones consistentes con sus valores y preferencias.
Médicos	La mayoría de las personas debería actuar según el procedimiento a seguir recomendado. Es poco probable que se requieran auxiliares formales para ayudar a pacientes individuales a tomar decisiones consistentes con sus valores y preferencias.	Reconocer que habrá opciones diferentes adecuadas para pacientes individuales y que el médico tendrá que ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de tratamiento consistente con sus valores y preferencias. Podrían ser útiles auxiliares formales para ayudar a las personas a tomar decisiones consistentes con sus riesgos, valores y preferencias individuales.
Legisladores	La recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones. El apego a esta recomendación, de acuerdo con la guía, podría usarse como criterio de calidad o indicador del desempeño.	La elaboración de políticas requerirá un debate considerable y la participación de diversas partes interesadas. Las mediciones del desempeño sobre el procedimiento a seguir sugerido deberían enfocarse en si se documenta debidamente un proceso de toma de decisiones adecuado.
Investigado-res	La recomendación está apoyada por investigación confiable u otros juicios convincentes que hacen poco probable que una mayor investigación modificara la recomendación. Ocasionalmente, una recomendación sólida se basa en una baja o muy baja certeza en las pruebas científicas. En tales casos, una mayor investigación podría ofrecer información adicional que modificaría las recomendaciones.	Es muy probable que esta recomendación se fortalezca (para actualización o adaptación futuras) mediante investigación adicional. Una evaluación de las condiciones y criterios (y los juicios, las pruebas de investigación y las consideraciones adicionales correspondientes) que determinaron la recomendación condicional (y no sólida) ayudará a identificar posibles lagunas en la investigación.

Revisión de documentos

Todos los miembros del panel repasaron el borrador de recomendaciones, lo revisaron y lo publicaron en línea el 6 de abril de 2020 para su revisión externa por partes interesadas entre las que se cuentan organizaciones aliadas, otros profesionales médicos, pacientes y el público; 51 personas presentaron comentarios. El documento se revisó para abordar los comentarios pertinentes, pero no se realizaron cambios a las recomendaciones. El 18 de agosto de 2020, el Comité de Calidad de la ASH confirmó que se había seguido el proceso de elaboración de guías definido; y el 28 de agosto de 2020, los funcionarios del Comité Ejecutivo de la ASH aprobaron la presentación de las guías para su publicación con el visto bueno de la ASH. El 25 de agosto de 2020, La FMH confirmó que se había seguido el proceso de elaboración de guías definido; el 27 de agosto de 2020, la NHF confirmó que se había seguido el proceso de elaboración de guías definido; y el 28 de agosto de 2020, la ISTH confirmó que se había seguido el proceso de elaboración de guías definido. Enseguida, las guías se presentaron a *Blood Advances* para su revisión por expertos.

Cómo utilizar estas guías

El objetivo principal de estas guías es ayudar a los médicos a tomar decisiones sobre alternativas de diagnóstico y tratamiento. Otros fines son documentar políticas, instrucción y actividades de cabildeo, y enunciar futuras necesidades de investigación. También pueden utilizarlas los pacientes. El objetivo de estas guías no es constituirse en normas terapéuticas y tampoco deben interpretarse como tales. Los médicos deben tomar decisiones con base en la presentación clínica específica de cada paciente, idealmente mediante un proceso compartido que tome en cuenta los valores y preferencias del paciente con respecto a los resultados anticipados de la opción seleccionada. Las decisiones podrían estar limitadas por las realidades de un entorno clínico específico y los recursos a nivel local, entre ellos –de manera enunciativa, pero no limitativa– políticas institucionales, limitaciones de tiempo, y disponibilidad de pruebas diagnósticas y/o tratamientos. Estas guías podrían no incluir todos los métodos de atención adecuados para los escenarios clínicos descritos. Conforme evoluciona la ciencia y surgen nuevas pruebas científicas, las recomendaciones podrían volverse obsoletas. El seguimiento de estas guías no puede garantizar resultados exitosos. La ASH, la ISTH, la NHF y la FMH no respaldan ni garantizan ninguno de los productos descritos en estas guías.

Los enunciados sobre los valores y preferencias subyacentes, así como las observaciones calificadoras que acompañan a cada recomendación forman parte integral de la misma y sirven para facilitar una interpretación más precisa. Nunca deberán omitirse al citar o traducir las recomendaciones de estas guías. La implementación de las guías se facilitará con los correspondientes auxiliares para la toma de decisiones disponibles en el futuro. El uso de estas guías también se facilita con los enlaces a los marcos de referencia EtD y a los cuadros interactivos de resúmenes de hallazgos en cada sección.

Recomendaciones

Herramientas de valoración de hemorragias

En el caso de pacientes en quienes se sospecha EVW, ¿debería usarse una BAT o una valoración clínica no estandarizada (sin usar una BAT) para detectar la EVW?

En el caso de pacientes (particularmente hombres y menores) en quienes se sospecha EVW, con un puntaje hemorrágico negativo/normal (basado en una BAT), ¿deberían realizarse análisis de sangre o estos análisis no son necesarios?

RECOMENDACIÓN 1

En el caso de pacientes con una baja probabilidad de EVW (ej.: atendidos en un entorno de atención primaria), el panel *recomienda* usar una BAT validada como prueba inicial de detección para determinar quién necesita pruebas de sangre específicas, por sobre una valoración clínica no estandarizada (recomendación sólida basada en una certeza moderada en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⊕⊕⊕◯).

Observaciones

- Esta recomendación se aplica predominantemente a mujeres adultas, ya que los datos que apoyan el uso de una BAT como herramienta de detección son más sólidos para este grupo de pacientes.
- La calidad de la valoración clínica no estandarizada variará entre los usuarios de estas guías.
- Las pruebas de sangre específicas para la EVW se refieren a la de FVW:Ag, a la de actividad del FVW dependiente de las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM), y a la de FVIII:C.

RECOMENDACIÓN 2

En el caso de pacientes con una probabilidad intermedia de EVW (ej.: referidos a un hematólogo), el panel *sugiere no* apoyarse en una BAT para decidir si solicitar pruebas de sangre específicas (recomendación condicional basada en una certeza moderada en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⊕⊕⊕◯).

Observaciones

- Esta recomendación se refiere a pacientes con una probabilidad intermedia (20%) de EVW previa a las pruebas, correspondiente a aquellos generalmente referidos para una valoración hematológica debido a un historial personal hemorrágico anormal o a resultados anormales de pruebas de laboratorio iniciales (ej.: TTPA prolongado) (incluso hombres y menores).
- Más allá de su utilidad como prueba de detección en el entorno de atención primaria, las BAT pueden utilizarse en el entorno de referencias para valorar y documentar la gravedad de la hemorragia, y pueden usarse junto con pruebas de sangre específicas como parte del método diagnóstico inicial.
- Las pruebas de sangre específicas para la EVW se refieren a la de FVW:Ag, a la de actividad del FVW dependiente de las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM), y a la de FVIII:C.

RECOMENDACIÓN 3

En el caso de pacientes con una alta probabilidad de EVW (ej.: con un pariente de primer grado afectado), el panel *recomienda no* apoyarse en una BAT para decidir si solicitar pruebas de sangre específicas (recomendación sólida basada en una certeza moderada en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⊕⊕⊕◯).

Observaciones

- Esta recomendación se refiere a pacientes con una probabilidad alta (50%) de EVW previa a las pruebas, correspondiente a aquellos generalmente referidos para una valoración hematológica debido a que tienen un pariente de primer grado afectado, independientemente de sus síntomas hemorrágicos o de los resultados de pruebas de laboratorio iniciales (incluso hombres y menores).

- Más allá de su utilidad como prueba de detección en el entorno de atención primaria, las BAT pueden utilizarse en el entorno de referencias para valorar y documentar la gravedad de la hemorragia, y pueden usarse junto con pruebas de sangre específicas como parte del método diagnóstico inicial.

- Las pruebas de sangre específicas para la EVW se refieren a la de FVW:Ag, a la de actividad del FVW dependiente de las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM), y a la de FVIII:C.

Resumen de las pruebas científicas

Estas recomendaciones se estratificaron en 3 niveles de prevalencia de la EVW para tomar en cuenta la frecuencia de pacientes afectados en diferentes poblaciones o entornos clínicos. La Recomendación 1 está dirigida a médicos de atención primaria, suponiendo una prevalencia de EVW relativamente baja entre la población que atienden, con base en literatura que muestra una prevalencia de trastornos de la coagulación de 3% en una población con resultados anormales de pruebas de laboratorio (ej.: TTPA prolongado).[40] La Recomendación 2 supone una prevalencia de EVW de 20% y se basa en estudios de pacientes consecutivos referidos a una clínica hematológica, generalmente debido a un historial personal de hemorragias/moretones y/o debido a resultados anormales en pruebas de laboratorio iniciales (ej.: TTPA prolongado).[41] La Recomendación 3 supone una prevalencia de 50% y se basa en personas con un pariente de primer grado afectado, tomando en cuenta el patrón de herencia autosómico dominante de la mayoría de los subtipos de la enfermedad, independientemente de los síntomas hemorrágicos o de los resultados de las pruebas de laboratorio iniciales.[42, 43] Para estas recomendaciones se valoraron y se consideraron sumamente exactos siete estudios de cohorte que incluyeron a 112 pacientes, con una sensibilidad combinada de 0.75 [intervalo de confianza (IC) del 95%, 0.66-0.83]; Los datos de sensibilidad fueron más sólidos para mujeres adultas. En cuanto a especificidad, los siete estudios de cohorte incluyeron 863 pacientes, con una especificidad combinada de 0.54 (IC 95%, 0.29-0.77) con precisión diagnóstica moderada.[44-50] Es importante señalar que los estudios incluidos valoraron el uso de BAT validadas en comparación con no usar una BAT, más que con pruebas no estandarizadas.

Puede encontrarse un análisis detallado de las BAT validadas en https://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/#bleeding_assessment_tools1a42-60ce78a1-2573f205-9a34.

Los marcos de referencia EtD para estas recomendaciones están disponibles en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/RBzFDJwKapc and https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/aVdJ7pZVxu4.

Beneficios, perjuicios y carga

El principal beneficio de una BAT es identificar a pacientes que tienen EVW, pero que no se detectarían sin el uso de esta herramienta. Además, las BAT ofrecen una metodología estandarizada para la valoración. El panel consideró que no pasar por alto a un paciente constituye un beneficio importante, además de identificar a pacientes de manera oportuna y de reducir las pruebas de sangre innecesarias. Asimismo, las BAT ofrecen valor educativo a pacientes y expertos clínicos sobre síntomas hemorrágicos y posibles intervenciones, y proporcionan validación a los pacientes al reconocer los síntomas de la enfermedad. Es importante reconocer que los estudios identificados que utilizan BAT como herramienta de detección incluyeron principalmente a mujeres; son más eficaces en este grupo de pacientes.

Entre los posibles perjuicios que podría causar el uso de una BAT se cuentan la posibilidad de pasar por alto a personas afectadas que no han manifestado síntomas hemorrágicos, tales como hombres y menores. Este problema clave es la razón por la cual, en entornos de mayor prevalencia, la BAT debería usarse junto con pruebas de sangre específicas, más que como herramienta de detección única para decidir si deberían realizarse pruebas de sangre. Las BAT también podrían identificar a personas que tienen trastornos de la coagulación diferentes a la EVW; no obstante, las pruebas de laboratorio adecuadas deberían distinguir a tales personas. Asimismo, algunos tratamientos también serán útiles para personas con otros trastornos de la coagulación (tales como ácido tranexámico o anticonceptivos orales combinados para flujo menstrual abundante).

Otros criterios y consideraciones EtD

Todas las BAT publicadas están disponibles gratuitamente, pero la versión aplicada por un experto toma tiempo en la clínica (inclusive el requisito de capacitación y formación adecuadas para la persona que administra la herramienta). La BAT autoadministrada aborda este problema; sin embargo, actualmente solo está disponible en inglés y en francés.[46] La BAT de la ISTH (administrada por expertos) se ha traducido y está disponible en alemán, italiano, noruego, español,[51] y japonés (http://square.umin.ac.jp/kintenka/index.html). Las BAT son generalmente aceptadas por los pacientes, ya que existe amplia familiaridad con el llenado de cuestionarios relacionados con la salud en múltiples entornos clínicos. Las BAT (particularmente las versiones administradas por expertos) pueden ser menos factibles en el entorno de atención primaria debido a restricciones de tiempo y recursos.

Conclusiones y necesidades de investigación para estas recomendaciones

El panel determinó que existe una certeza moderada en las pruebas científicas de estudios de precisión diagnóstica de las BAT validadas. El panel estuvo de acuerdo en que el uso de las BAT en un entorno de baja prevalencia ofrece un beneficio neto, pero que en entornos de mayor prevalencia las BAT no deberían usarse como la única prueba de detección para determinar quién necesita pruebas adicionales. Con base en las pruebas científicas disponibles, es probable que el uso de BAT detecte a pacientes con EVW en entornos de atención primaria, para ayudar a los médicos a identificar quién necesita otras pruebas de laboratorio especializadas. En otros entornos clínicos, el uso de BAT ofrece un método estandarizado para la documentación de síntomas hemorrágicos y la valoración de su gravedad, como auxiliar de las pruebas de laboratorio. Con estas recomendaciones, el panel consideró la publicación de datos sobre el uso de varias BAT diferentes; sin embargo, muchas han surgido del cuestionario sobre hemorragias de Vicenza, publicado en 2005, y tienen un alto grado de traslape en sus preguntas y sistemas de puntaje.[52] Asimismo, la ISTH recientemente publicó una BAT de consenso apoyada por dicha organización.[53] El panel identificó la necesidad de estudios futuros enfocados en la sensibilidad y especificidad de diferentes umbrales de puntaje en la población pediátrica (particularmente la población adolescente) y en hombres.

Ensayos de actividad del FVW dependiente de las plaquetas

En el caso de pacientes en quienes se sospecha EVW, ¿debería usare el ensayo de FVW:RCo (automatizado o no automatizado) o ensayos más nuevos que reflejan la actividad de unión del FVW a las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM, FVW:GPIbR) para diagnosticar la EVW?

RECOMENDACIÓN 4

El panel *sugiere* ensayos más nuevos que miden la actividad de unión del FVW a las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM, FVW:GPIbR), por sobre el ensayo de FVW:RCo (automatizado o no automatizado) para el diagnóstico de la EVW (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⊕⊕◯◯).

Declaración de buena práctica.

Los ensayos de actividad del FVW deberían realizarse en un laboratorio que cuente con la experiencia adecuada.

Resumen de las pruebas científicas

Se identificó un total de 13 estudios como relevantes para esta pregunta; sin embargo, seis de ellos documentaron la recomendación final. Se revisaron datos sobre todos los métodos publicados para los ensayos de FVW:RCo, FVW:GPIbM, FVW:GPIbR y FVW:Ab (Archivo complementario 5); sin embargo, de acuerdo con la recomendación de la ISTH y de otros grupos, enfocamos nuestras deliberaciones a los primeros tres, como medidas directas de la actividad de unión del FVW a las plaquetas.[54, 55] Los rangos de sensibilidad y especificidad en los cuatro estudios del FVW:RCo fueron de 0.83 a 1.00 y de 0.87 a 0.95, respectivamente.[56-59] Para el FVW:GPIbR, de cuatro estudios, los rangos fueron de 0.80 a 1.00 y de 0.81 a 0.97;[56-59] y para el FVW:GPIbM, de dos estudios, los rangos fueron de 0.62 a 0.82 y de 0.90 a 0.97, respectivamente.[56-59]Por ende, el panel determinó que la exactitud de las pruebas era generalmente comparable entre los diferentes ensayos. Hubo un riesgo de sesgo grave en todos los estudios debido al diseño del control de caso, y solamente dos estudios reportaron sobre la totalidad de las tres pruebas.[56-59] Asimismo, los estudios publicados abordaron el problema indirectamente porque las pruebas se usaron para clasificar pacientes y no para hacer nuevos diagnósticos de EVW. El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/VRjivq3oyEY.

Beneficios, perjuicios y carga

El panel determinó que los ensayos más nuevos ofrecen beneficios moderados, reflejando menor coeficiente de variación y mayor reproducibilidad en comparación con el ensayo de FVW:RCo. Además, si bien los estudios publicados fueron comparables en términos de exactitud de las pruebas, no incluyeron un número grande de pacientes de descendencia africana, y por ende no reflejan claramente la presencia de variantes del FVW en esa población que pueden afectar la unión de la ristocetina con el FVW, pero que no afectan la función del FVW o representan el verdadero riesgo de hemorragia (ej.: la secuencia variante D1472H).[60, 61] Esto crea el riesgo de sobrediagnóstico entre estos pacientes con el ensayo de FVW:RCo, lo que se consideró un posible perjuicio.

Otros criterios y consideraciones EtD

Si bien los cálculos varían entre países, en general, el precio es comparable entre ensayos, pero los encargados del pago y los niveles de aseguramiento varían considerablemente. La naturaleza técnica especializada de estos ensayos (y la experiencia requerida para realizarlos e interpretarlos) constituye otra limitante para su disponibilidad extendida, al igual que problemas con la aprobación de los ensayos

por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por su sigla en inglés) en Estados Unidos. Por último, no todas las pruebas están disponibles en todos los laboratorios, y las decisiones para cambiar de un ensayo a otro deben tomar en cuenta las circunstancias locales.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de las guías determinó que hay pruebas científicas de baja certeza sobre un beneficio de salud neto a partir del uso de ensayos más nuevos que miden la actividad de unión del FVW a las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM, FVW:GPIbR), por sobre los ensayos de FVW:RCo para pacientes en quienes se sospecha EVW. Otros criterios EtD generalmente fueron a favor del uso de los ensayos más nuevos. El panel identificó la necesidad de mayor investigación enfocada al desempeño de los ensayos en diferentes grupos étnicos/raciales. Asimismo, el panel identificó la necesidad de orientación internacional sobre las características detalladas de la experiencia de laboratorio adecuada para realizar ensayos del FVW.

Niveles de FVW que se normalizan con la edad

En el caso de pacientes con un diagnóstico anterior de EVW tipo 1, pero que ahora presentan niveles normales de FVW, ¿debería el diagnóstico de EVW reconsiderarse o debería eliminarse?

RECOMENDACIÓN 5

El panel *sugiere* reconsiderar el diagnóstico, y no eliminarlo, para pacientes con EVW tipo 1 anteriormente confirmada que ahora presentan niveles de FVW que se han normalizado con la edad (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕◯◯◯).

Observaciones

- En el caso de esta recomendación, el panel trabajó bajo el supuesto de que el diagnóstico original de EVW tipo 1 era exacto.
- Se sabe que el envejecimiento y las comorbilidades aumentan los niveles de FVW. Sin embargo, no se ha establecido la relación entre mayores niveles de FVW y síntomas hemorrágicos.
- Las decisiones para reconsiderar o eliminar el diagnóstico deberían tomar en cuenta los valores y preferencias del paciente y estar documentadas en un proceso de toma de decisiones compartidas.

Resumen de las pruebas científicas

Identificamos seis estudios de observación que indirectamente abordan esta pregunta y muestran que 43% de los pacientes con EVW presentan niveles de FVW que se normalizan con la edad;[62-67] sin embargo, solamente un estudio tomó en cuenta comorbilidades que también podrían incrementar los niveles de FVW.[62] Asimismo, no hubo estudios que evaluaran longitudinalmente si el fenotipo hemorrágico mejoró o se resolvió con el aumento de los niveles de FVW. La extensa falta de rangos normales específicos a la edad también se identificó como un factor de complicación. Se consideró la posibilidad de que cambios en la capacidad de los laboratorios para medir el FVW:RCo pudieran ser un factor; sin embargo, en 1987, Gill *et al* publicaron un estudio transversal de donantes de sangre que mostró un incremento anual de 0.01 UI/mL en los niveles de FVW entre los 20 y los 60 años de edad, apuntando a que los niveles verdaderamente se incrementan con la edad.[68] Todavía no está claro si lo anterior está o no relacionado con comorbilidades. El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/JHcpxNiXNGU.

Beneficios, perjuicios y carga

Reconsiderar (a diferencia de eliminar) el diagnóstico permitiría a los médicos considerar un trastorno de la coagulación concomitante (ej.: un trastorno de la función plaquetaria) y realizar las pruebas pertinentes, particularmente si éstas no se realizaron al momento del diagnóstico de la EVW tipo 1. El panel reconoce que el grado de normalización del FVW puede incidir en las decisiones de tratamiento para hemorragias/procedimientos futuros y que los médicos podrían elegir usar ácido tranexámico por sí solo y evitar la desmopresina debido a preocupaciones de complicaciones cardiovasculares y/o trombosis en pacientes de mayor edad. Al panel le preocupaba que la decisión de eliminar el diagnóstico de EVW pudiera dar lugar a que el paciente no recibiera tratamiento adecuado para una hemorragia o antes de un procedimiento, además de que el paciente no recibiera seguimiento y monitoreo clínicos adecuados.

Otros criterios y consideraciones EtD

No se requieren recursos específicos para eliminar un diagnóstico de EVW; no obstante, el panel reconoce que la conversación necesaria entre el médico y el paciente podría resultar complicada y necesitar tiempo adecuado. Asimismo, la eliminación del diagnóstico podría tener efectos importantes en la cobertura del seguro en algunos países. Reconsiderar el diagnóstico también requiere una conversación detallada y podría no evitar completamente el problema de la pérdida de cobertura del seguro; por ejemplo, en Estados Unidos, a los pacientes con un diagnóstico de hemorragia de etiología desconocida generalmente se les restringe la cobertura de desmopresina intranasal. El panel reconoció que los pacientes pueden tener puntos de vista ampliamente diferentes sobre la aceptabilidad de eliminar un diagnóstico de EVW. Es probable que los pacientes con síntomas hemorrágicos mínimos estén menos preocupados que aquellos con hemorragias importantes, y un cambio en el diagnóstico podría ser menos aceptable para estos últimos. Independientemente de todo lo anterior, una comunicación clara y la toma de decisiones compartidas son clave en este importante aspecto del tratamiento del paciente, y debe tenerse en cuenta su impacto físico y psicosocial en el paciente.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel determinó que hay pruebas científicas de muy baja certeza que apoyen un beneficio de salud neto al reconsiderar, a diferencia de eliminar, un diagnóstico de EVW en el caso de pacientes con EVW anteriormente confirmada que ahora presentan niveles de FVW que se han normalizado con la edad. Múltiples factores dificultan un diagnóstico firme de EVW. Debe reconocerse que los niveles levemente reducidos de FVW:Ag y FVW:RCo o FVW:GPIbM no siempre establecen de manera firme un diagnóstico de EVW; en cambio, niveles en el extremo inferior del rango normal no siempre excluyen tal diagnóstico. Si bien el ensayo de FVW:Ag tiene buena precisión y reproducibilidad, el de FVW:RCo tiene mayor variabilidad, pudiendo resultar en un posible diagnóstico equivocado y/o mal clasificado. No hay datos disponibles que muestren que el incremento en niveles de FVW con la edad esté acompañado por una disminución en riesgos/síntomas hemorrágicos; por ende, la eliminación de un diagnóstico de EVW es muy difícil. El panel identificó una necesidad importante de estudios longitudinales que correlacionen niveles de FVW con síntomas hemorrágicos conforme los pacientes envejecen, tomando en cuenta comorbilidades.

EVW tipo 1

En el caso de pacientes con resultados anormales en una prueba inicial de detección de la EVW (valores bajos en ensayos de FVW:Ag y/o actividad del FVW dependiente de las plaquetas) en quienes se sospecha EVW tipo 1, ¿deberían los valores de corte diagnósticos para los resultados de FVW:Ag y/o actividad del FVW dependiente de las plaquetas establecerse en <0.30 UI/mL o en <0.50 UI/mL?

RECOMENDACIÓN 6

El panel *recomienda* un nivel de FVW de <0.30 UI/mL independientemente de la hemorragia, y para pacientes con hemorragias anormales, un nivel de FVW de <0.50 UI/mL para confirmar el diagnóstico de EVW tipo 1 (recomendación sólida basada en una baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕⊕◯◯).

Observaciones

- El(los) nivel(es) de FVW se refieren a FVW:Ag y/o actividad del FVW dependiente de las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM).
- Debería utilizarse el límite inferior del rango normal, según lo determine el laboratorio local, si el valor fuera <0.50 UI/mL. No se requieren rangos de referencia específicos para los grupos ABO.
- El FVW es un reactante de fase aguda que se incrementa en respuesta a una variedad de estímulos (ej.: hemorragias, traumatismos, embarazos). Las pruebas diagnósticas de la EVW deberían realizarse cuando los pacientes se encuentren en su estado basal de salud.

Resumen de las pruebas científicas

Se analizó un total de nueve estudios de observación que abordaban esta pregunta, inclusive estudios que evaluaron la base genética de la EVW tipo 1,[42, 65, 69, 70] determinaron cocientes de probabilidad (CP) para la EVW tipo 1,[42, 71-73] correlacionaron niveles de FVW con hemorragias,[65, 71] y evaluaron a pacientes referidos para investigación por un posible trastorno de la coagulación.[18, 74] El valor de corte de 0.30 UI/mL se evaluó con base en el consenso de expertos y en recomendaciones de anteriores guías.[75] Se mostró que en pacientes con niveles de FVW de <0.30 UI/mL se detectaban mutaciones en el FVW de 75% a 82% de las veces.[69, 70] En contraste, en pacientes con niveles de FVW de 0.30 a 0.50 UI/mL se detectaban mutaciones en el FVW de 44% a 60% de las veces.[65, 69, 70] En términos de CP, pacientes con niveles de FVW de 0.30 a 0.40 UI/mL tenían un CP de infinito, dado que la EVW se confirmó en todos los casos con pruebas de segundo nivel. Para niveles de FVW de 0.41 a 0.50 UI/mL, el CP fue de 0.73 (0.41-1.30); para niveles de FVW de 0.51 a 0.60 UI/mL, el CP fue de 0.33 (0.18-0.62).[71] De importancia fundamental, los estudios que evalúan la correlación de niveles de FVW y síntomas hemorrágicos muestran un fenotipo hemorrágico similar a lo largo del rango de niveles de FVW y específicamente no muestran más hemorragias graves en quienes tienen niveles de <0.30 UI/mL.[65, 69] Adicionalmente se investigó a 70 de 93 pacientes con niveles de FVW de 0.30 a 0.50 UI/mL después de un episodio hemorrágico: 35 con hemorragia mucocutánea; 25 presentaron hemorragia posterior a una cirugía, y 10 sufrieron hemorragias después de procedimientos dentales. Diez experimentaron >1 síntoma hemorrágico.[71] El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/Ckc7oThe8q0.

Beneficios, perjuicios y carga

El problema de los valores de corte diagnósticos es de gran importancia en ciertos sistemas de atención de la salud, ya que tiene un impacto importante en quién puede tener acceso a la atención. El panel determinó que quienes tienen niveles de FVW de entre 0.30 y 0.50 UI/mL y síntomas hemorrágicos tendrían un beneficio de salud neto con un diagnóstico claro de EVW tipo 1. El panel consideró recomendar que los pacientes con niveles de FVW entre 0.30 y 0.50 UI/mL y un historial familiar positivo también deberían recibir un diagnóstico de EVW tipo 1 (independientemente de los síntomas hemorrágicos); no obstante, el riesgo de un diagnóstico inexacto en un familiar se consideró una preocupación importante. Asimismo, se reconoció que las estructuras familiares varían considerablemente y podrían incidir en la posibilidad de un diagnóstico: Por ejemplo, si alguien tuviera muchas familiares mujeres que presentan flujo menstrual abundante. Además, si bien el patrón de herencia de la EVW tipo 1 en familias con niveles de FVW de <0.30 UI/mL es autosómico dominante, en familias con niveles de FVW de 0.30 a 0.50 UI/mL, los problemas de penetrancia incompleta y expresividad variable complican la herencia.[70] En este último grupo es probable que la hemorragia sea compleja, con contribución de genes ajenos al FVW; debería considerarse un trastorno de la coagulación concomitante; por ejemplo, un trastorno de la función plaquetaria. Estos problemas llevaron a debatir la causa de una hemorragia en alguien con reducciones leves de FVW; no obstante, es probable que estos pacientes se beneficien de los muchos tratamientos administrados para la EVW, aunque podrían padecer los perjuicios de los efectos secundarios.

Otros criterios y consideraciones EtD

El diagnóstico de personas con EVW tipo 2 que tienen niveles de FVW entre 0.30 y 0.50 UI/mL podría dar lugar a una mayor repetición de pruebas para quienes presentan valores limítrofes. Esto podría tener implicaciones de accesibilidad y factibilidad, particularmente para quienes no viven en lugares con laboratorios de coagulación especializados.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel determinó que existen pruebas científicas de baja certeza que apoyan un beneficio de salud neto de criterios diagnósticos menos restrictivos para el diagnóstico de la EVW tipo 1. A pesar de la baja certeza de las pruebas científicas, el panel decidió emitir una recomendación sólida por dos razones: (1) se otorgó un alto valor al diagnóstico explícito a fin de garantizar el acceso a la atención para quienes presentan un fenotipo hemorrágico, y (2) con el propósito de garantizar uniformidad internacional en los criterios diagnósticos y evitar umbrales específicos por centros, basados en una recomendación condicional.[76] Si bien el diagnóstico definitivo de EVW tipo 1 es claro en quienes tienen niveles de FVW de <0.30 UI/mL, el beneficio de procurar y asignar un diagnóstico definitivo en casos leves o limítrofes se sopesó contra el riesgo de sobrediagnóstico y sobremedicación. Como se señaló, el panel asignó una alta prioridad a no pasar por alto el diagnóstico, especialmente en el caso de pacientes con síntomas hemorrágicos, con el objeto de garantizar que se proporcione tratamiento para detener/prevenir hemorragias. Se identificaron prioridades de investigación, entre ellas datos detallados (inclusive resultados de hemorragias en caso de procedimientos, y prevalencia de un trastorno de la coagulación concurrente) para pacientes con niveles de FVW de entre 0.30 y 0.60 UI/mL, así como la correlación con síntomas hemorrágicos e información sobre familiares de pacientes con EVW tipo 1.

EVW 1C

En el caso de pacientes en quienes se sospecha EVW tipo 1 con mayor depuración del FVW (EVW tipo 1C), ¿debería usarse el cociente entre el propéptido y el antígeno del FVW (FVWpp/FVW:Ag) o un ensayo de desmopresina con pruebas de sangre 1 y 4 horas después de la infusión para confirmar el incremento en la depuración del FVW?

RECOMENDACIÓN 7

El panel *sugiere no* usar FVWpp/FVW:Ag (el cociente entre el propéptido y el antígeno del FVW) y preferiblemente utilizar un ensayo de desmopresina con pruebas de sangre 1 y 4 horas después de la infusión a fin de confirmar el incremento en la depuración del FVW en el caso de pacientes que se sospecha padecen EVW tipo 1C (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⊕⊕◯◯).

Resumen de las pruebas científicas

Durante mucho tiempo se ha sugerido un decremento en la supervivencia del FVW (o incremento en la depuración del FVW) como posible mecanismo para la EVW tipo 1, y ahora se sabe que representa del 15% al 20% de los casos.[20, 21] Esto se describió claramente por primera vez en pacientes con EVW tipo Vicenza, que se sabe es causada por la mutación de sentido erróneo del R1205H del *FVW*.[77] Subsecuentemente se demostró que este fenotipo podía identificarse mediante un aumento en el cociente FVWpp/FVW:Ag, dado que el propéptido se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade de células endoteliales, con un cociente de 1:1 respecto de la proteína madura, pero se separa después de la secreción.[78] Si un FVW maduro se somete a una mayor depuración, se incrementará el cociente entre FVWpp y FVW:Ag. La respuesta a la desmopresina también puede identificar a estos pacientes, si se incluye un intervalo de 4 horas posterior a la infusión y este muestra un decremento de >30% de la concentración máxima de FVW.[79] Se analizaron cinco estudios para abordar esta cuestión, incluso dos que evaluaron la correlación entre el cociente FVWpp/FVW:Ag y la vida media del FVW,[78, 79] y tres que reportaron sobre la correlación entre el cociente FVWpp/FVW:Ag y la mutación del FVW.[21, 22, 80] En los estudios incluidos no se presentaron resultados de la exactitud de las pruebas debido a la falta de una norma de referencia aceptada para definir la EVW tipo 1C. En general, un mayor cociente VWFpp/FVW:Ag se relacionó con una vida media más corta del FVW y con una mayor tasa de una mutación del *FVW* identificada, aunque se señaló que, en el caso de algunos pacientes, el cociente puede ser normal, pero la depuración del FVW rápida.[79] El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/wBmLq8BFekg.

Beneficios, perjuicios y carga

La identificación precisa de pacientes con EVW tipo 1C tiene implicaciones para el tratamiento, ya que tales pacientes podrían necesitar concentrado de FVW para el tratamiento/prevención de hemorragias. Un ensayo de desmopresina, además de identificar a pacientes con una mayor depuración de FVW, también ofrece útil información al médico sobre la utilidad del tratamiento para un paciente específico. No todos los pacientes pueden someterse de manera segura a un ensayo de desmopresina, entre ellos pacientes muy jóvenes o muy viejos, debido a los riesgos relacionados con la desmopresina (ej.: hiponatremia o trombosis); en estos pacientes, el cociente FVWpp/FVW:Ag podría resultar útil.

Otros criterios y consideraciones EtD

Los ensayos de desmopresina requieren considerables recursos para realizarse, en términos de tiempo del personal de enfermería, espacio clínico y costos de laboratorio. Se requieren varias tomas de sangre, lo que podría reducir su aceptabilidad para algunos pacientes. También es necesario un considerable compromiso de tiempo para completar el ensayo, que incluye la medición de niveles 1 y 4 horas después de la infusión, lo que implica que los pacientes necesitan realizar una segunda visita a la clínica y perder un día de clases o de trabajo; no obstante, con una clara explicación de por qué es necesario el ensayo (y la medición de los niveles 4 horas después de la infusión), es probable que la mayoría de los pacientes acepten someterse al ensayo. Por último, los protocolos para completar los ensayos de desmopresina y las definiciones del grado de respuesta varían considerablemente. Por el contrario, el ensayo de FVWpp es fácil de realizar y solo requiere una toma de sangre, pero no está disponible en la mayoría de los laboratorios clínicos.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

En general, el panel determinó que existe baja certeza de un beneficio neto para la salud a partir del uso de un ensayo de desmopresina, por sobre el cociente FVWpp/FVW:Ag para la identificación de la EVW tipo 1C. Las consideraciones de factibilidad y aceptabilidad para los ensayos de desmopresina se juzgaron sustanciales, pero esto no compensa la falta de disponibilidad del ensayo de FVWpp. Las prioridades de investigación abarcan la necesidad de estudios que aborden la sensibilidad y especificidad de varios umbrales FVWpp/FVW:Ag, la depuración y vida media del FVWpp, y si tales variables son constantes, además de estudios que siempre incluyan el intervalo de 4 horas posterior a la infusión para los ensayos de desmopresina.

EVW tipo 2

En el caso de pacientes con resultados anormales de una prueba de detección de la EVW (valores bajos en ensayos de FVW:Ag y/o actividad del FVW dependiente de las plaquetas) en quienes se sospecha EVW tipo 2, ¿debería usarse un valor de corte de <0.5 para el cociente actividad del FVW dependiente de las plaquetas/FVW:Ag o un valor de corte más alto de <0.7 para confirmar la EVW tipo 2?

RECOMENDACIÓN 8

El panel *sugiere* no utilizar un cociente de <0.5 como valor de corte para el ensayo de actividad del FVW dependiente de las plaquetas/FVW:Ag, y preferiblemente utilizar un valor de corte más alto de <0.7 para confirmar la EVW tipo 2 (2A, 2B o 2M) en el caso de pacientes con resultados anormales en las pruebas iniciales de detección del FVW (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⨁◯◯◯).

Observación

- Algunos pacientes con EVW tipo 2 presentan valores normales en las pruebas de FVW:Ag y de actividad del FVW dependiente de las plaquetas, pero un cociente bajo entre actividad del FVW dependiente de las plaquetas y FVW:Ag.

Resumen de las pruebas científicas

Se identificaron seis estudios de observación que abordan esta pregunta; todos ellos evaluaron la exactitud de la prueba diagnóstica,[59, 81-85] y uno de ellos también abordó las mutaciones del FVW que se cree causan la EVW tipo 2M.[83] La sensibilidad combinada para el valor de corte más alto de <0.70 fue de 0.90 (IC 95%, 0.83-0.94) en comparación con 0.58 a 0.79 para el valor de corte de <0.5. Se supuso que la especificidad era de 100% para el valor de corte de <0.5, pero no estuvo directamente disponible en los estudios publicados. El panel determinó que había un grave riesgo de sesgo en cuatro estudios debido al diseño de control de caso, y una grave e inexplicada heterogeneidad entre los estudios. El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/Orzbo0O_gbw.

Beneficios, perjuicios y carga

Al panel le preocuparon menos los falsos positivos para esta pregunta, ya que generalmente se realizan pruebas adicionales para la EVW tipo 2, tales como análisis de multímeros del FVW, ensayo FVW:CB, y/o genotipificación, las cuales ofrecen mayor clarificación sobre el subtipo. Expertos tanto médicos como pacientes consideraron los falsos negativos de mayor importancia debido a la preocupación de pasar por alto a pacientes que podrían beneficiarse con el tratamiento. La tasa de falsos negativos fue mucho más elevada para el valor de corte de <0.5 que para el valor de corte de <0.7 (65 falsos negativos más por 1000 en una población con prevalencia del 30%). No obstante, debería señalarse que esto se aplica a pacientes con resultados anormales de pruebas iniciales de detección del FVW, siendo más factible que a un paciente se le diagnostique EVW tipo 1, y no que se le pase por alto.

Otros criterios y consideraciones EtD

No habría un cambio directo en el costo de usar diferentes cocientes como valores de corte para diagnosticar la EVW tipo 2; no obstante, es probable que un valor de corte más elevado resulte en la realización de más pruebas repetidas y ensayos adicionales. Se destacaron como problemas la falta de una amplia disponibilidad y los diferentes niveles de cobertura de seguro médico para los ensayos de FVW, además de la variabilidad en términos de experiencia clínica y de laboratorio sobre la EVW tipo 2. También se señalaron problemas con el ensayo de FVW:RCo y falsos resultados positivos entre la población afroamericana.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de las guías determinó que hay pruebas científicas de baja evidencia que apoyan un beneficio de salud neto a partir del uso de un valor de corte de <0.7 para el ensayo de FVW:RCo/FVW:Ag, por sobre un valor de corte más bajo de <0.5 en el caso de pacientes en quienes se sospecha EVW tipo 2. Se requiere investigación adicional a fin de comprender la variabilidad del FVW:RCo en diferentes grupos étnicos.

En el caso de pacientes en quienes se sospecha EVW tipo 2A, 2B o 2M que necesitan pruebas adicionales, ¿debería usarse un análisis de multímeros del FVW o bien el cociente entre FVW:CB y FVW:Ag (FVW:CB/FVW:Ag)?

RECOMENDACIÓN 9

El panel *sugiere* usar ya sea el análisis de multímeros del FVW o el ensayo FVW:CB/FVW:Ag (cociente entre la unión al colágeno y el antígeno del FVW) para diagnosticar la EVW tipo 2 en pacientes en quienes se sospecha EVW tipo 2A, 2B o 2M que necesitan pruebas adicionales (recomendación condicional basada en una muy baja calidad de los estudios de exactitud del diagnóstico ⨁◯◯◯).

Observación

- La mayoría de los laboratorios que realizan el ensayo de FVW:CB utilizan colágeno tipo I y/o tipo III, que se sabe son sustitutos para detectar la presencia de FVW de alto peso molecular

Resumen de las pruebas científicas

Hubo un total de 10 estudios que abordaron esta pregunta. Diez de ellos abordaron la exactitud de la prueba diagnóstica para los tipos 2A y 2B,[59, 85-93] y seis de ellos para el tipo 2M.[87-90, 92,93] para los tipos 2A y 2B, la sensibilidad del ensayo FVW:CB/FVW:Ag fue de 0.90 (IC 95% , 0.78-0.96) y la especificidad fue de 0.95 (IC 95%, 0.89-0.98), en comparación con una sensibilidad de 0.90 (IC 95%, 0.90-0.99) y una especificidad de 0.97 (IC 95%, 0.94-0.99) para el análisis de multímeros. Para la EVW tipo 2M, la sensibilidad del ensayo FVW:CB/FVW:Ag fue de 0.98 (IC 95%, 0.96-1.00) con una especificidad de 0.99 (IC 95%, 0.98-1.00), en comparación con una sensibilidad de 0.86 (IC 95%, 0.73-0.98) y una especificidad de 0.97 (IC 95%, 0.94-0.99) para el análisis de multímeros. Sin embargo, hubo un grave riesgo de sesgo en muchos de los estudios debido al diseño del control de caso, y debe reconocerse que los centros que realizaron el análisis de multímeros para estos estudios fueron centros de referencia con considerables conocimientos y experiencia. Además, no hubo un valor de corte consistente para el cociente FVW:CB/FVW:Ag. Por último, la EVW tipo 2M se define por un perfil multimérico normal, haciendo de este ensayo la norma de referencia para dicho subtipo. El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/26d0oeZn088.

Beneficios, perjuicios y carga

La identificación precisa de pacientes con los tipos 2A, 2B o 2M de la EVW es importante para la prognosis y la asesoría familiar. Los pacientes con EVW tipo 2 generalmente presentan hemorragias de mayor importancia que aquellos con EVW tipo 1, y los historiales familiares son claramente autosómicos dominantes, sin los problemas de penetrancia incompleta o expresividad variable que complican las formas más leves de la EVW tipo 1.[45] La desmopresina está relativamente contraindicada para la EVW tipo 2B ya que podría causar trombocitopenia debido al incremento en la aglutinación de las plaquetas; no obstante, los pacientes en quienes se sospecha este subtipo generalmente se someterían a análisis adicionales, tales como pruebas genéticas, que aclararían el subtipo.[94] Es menos probable que los pacientes con EVW tipo 2A o 2M respondan a la desmopresina, pero esto se identificaría al realizar el ensayo de desmopresina.[95] Es probable que no haya variaciones importantes en otras decisiones de tratamiento entre los subtipos.

Otros criterios y consideraciones EtD

El ensayo de FVW:CB no está ampliamente disponible, y hay diferencias en el tipo de colágeno usado. El colágeno de tipo I y III interactúa con el dominio A3 del FVW, y el colágeno tipo IV lo hace con el dominio A1; como se señaló, la mayoría de los laboratorios que realizan este ensayo lo hacen con colágeno tipo I y/o III. El análisis de multímeros del FVW es técnicamente difícil y es generalmente mucho más costoso que el ensayo de FVW:CB. La cobertura de seguro médico para ambos ensayos varía considerablemente.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel determinó que hay pruebas científicas de baja certeza para recomendar ya sea realizar el análisis de multímeros o usar el cociente FVW:CB/FVW:Ag para identificar la EVW de tipo 2A, 2B o 2M. Es necesaria una mayor investigación para valorar la exactitud de la prueba diagnóstica de multímeros en pacientes con EVW que tienen niveles anormales conocidos de FVW:CB.

En el caso de pacientes en quienes se sospecha EVW tipo 2A o 2B, ¿debería usarse una prueba RIPA con dosis bajas o una prueba genética específica a fin de diagnosticar la EVW tipo 2B?

RECOMENDACIÓN 10

El panel *sugiere* pruebas genéticas específicas, por sobre la prueba RIPA con dosis bajas para el diagnóstico de la EVW tipo 2B en el caso de pacientes en quienes se sospecha EVW tipo 2A o 2B que requieren pruebas adicionales (Figura 2) (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⊕⊕◯◯).

Resumen de las pruebas científicas

Se identificaron 15 estudios que abordan esta pregunta, 14 de los cuales reportaron la identificación de mutaciones de la EVW tipo 2B,[84, 94-106] y nueve que reportaron correlaciones fenotipo-genotipo en la EVW tipo 2B.[84, 94, 97, 98, 100-103, 105] Las sensibilidades combinadas fueron de 1.00 (IC 95%, 1.00-1.00) para la prueba genética, y de 0.99 (IC 95%, 0.60-1.00) para la prueba RIPA; los estudios incluidos no tenían datos disponibles sobre la especificidad. Hubo un grave riesgo de sesgo debido al diseño del control de caso, y graves problemas de sesgo con la norma de referencia y/o la prueba índice en muchos de los estudios; la EVW tipo 2B a menudo se define por la mutación del FVW y/o la identificación de la aglutinación plaquetaria con una baja concentración de ristocetina en el ensayo RIPA. El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/hGn1YO1dxh4.

Beneficios, perjuicios y carga

La identificación precisa de la EVW tipo 2B es importante porque tiene relevancia para la prognosis y también para el tratamiento. Los pacientes con este subtipo de la EVW generalmente presentan un fenotipo hemorrágico más grave en comparación con pacientes con otras variantes del tipo 2 de la EVW y con EVW tipo 1, y se ha demostrado que el riesgo hemorrágico se correlaciona con el grado de trombocitopenia.[94] Asimismo, la desmopresina está relativamente contraindicada debido a que puede empeorar la trombocitopenia.

Otros criterios y consideraciones EtD

Las variantes patogénicas del *FVW* que causan la EVW tipo 2B se encuentran en el exón 28; por tanto, son posibles pruebas genéticas específicas para mutaciones de sentido erróneo bien caracterizadas. Las pruebas genéticas no están disponibles en todos los centros, pero es relativamente fácil enviar muestras para este tipo de análisis. Del mismo modo, el ensayo RIPA no está disponible en todos los centros y dicha prueba requiere una muestra fresca; por ende, los envíos no son posibles, lo que limita la accesibilidad al ensayo. Además, la metodología para realizar el ensayo RIPA no está uniformizada, y se han propuesto diferentes concentraciones de ristocetina como indicadoras de un resultado positivo (ej.: 0.5 mg/mL y 0.25 mg/mL). En general, los pacientes aceptan someterse a cualquiera de las dos pruebas; sin embargo, hay algunos grupos de pacientes a quienes les preocupan las pruebas genéticas (ej.: algunas personas de las Primeras Naciones). Las pruebas genéticas son generalmente más costosas que el ensayo RIPA, y la cobertura de seguro médico es variable.

Conclusiones y necesidades de investigación

El panel determinó que hay pruebas científicas de baja certeza que apoyan un beneficio de salud neto a partir del uso de pruebas genéticas específicas (de estar disponibles) por sobre el ensayo RIPA para el diagnóstico de la EVW tipo 2B. Sería provechosa mayor investigación enfocada en la exactitud de la prueba diagnóstica RIPA.

En el caso de pacientes en quienes se sospecha EVW tipo 2N que necesitan pruebas adicionales, ¿debería usarse en el ensayo de FVW:FVIIIB o pruebas genéticas específicas para el diagnóstico de la EVW tipo 2N?

RECOMENDACIÓN 11

El panel *sugiere* usar ya sea el ensayo FVW:FVIIIB o pruebas genéticas específicas (de estar disponibles) en el caso de pacientes que se sospecha padecen EVW tipo 2N que necesitan pruebas adicionales (Figura 3) (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de estudios de exactitud del diagnóstico ⊕⊕◯◯).

Resumen de las pruebas científicas

Se identificaron 17 estudios que abordan esta pregunta; 16 de ellos reportaron la identificación de una mutación para el tipo 2N,[57, 103, 105, 107-119] y 13 reportaron una correlación entre ensayos.[57, 102, 103, 105, 107, 109-111, 114-117, 119] Las sensibilidades tanto de las pruebas genéticas como del ensayo FVW:FVIIIB se reportaron como 1.00 (IC 95%, 1.00-1.00); no obstante, ambos se usaron como norma de referencia, dando lugar a un grave sesgo. Los estudios incluidos no tenían datos disponibles sobre la especificidad. Hubo también un grave sesgo en la selección de pacientes debido al diseño del estudio de control de caso en todos los estudios. El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/HDVamZn5f-0.

Beneficios, perjuicios y carga

La identificación precisa de la EVW tipo 2N es importante por varias razones. En contraste con los demás tipos 2 y con el tipo 1 de la EVW, el tipo 2N es autosómico recesivo, lo cual es fundamental para proporcionar asesoría genética adecuada a las familias. La EVW tipo 2N puede confundirse con hemofilia A debido al bajo nivel de FVIII, con graves implicaciones para el tratamiento: Los pacientes con hemofilia A reciben tratamiento con concentrado de FVIII; sin embargo, los pacientes con EVW tipo 2N requieren terapia de reemplazo con FVW para el tratamiento/prevención de hemorragias graves. Las variantes patogénicas del *FVW* que causan la EVW tipo 2N generalmente se encuentran en los exones 18 al 20; no obstante, podrían encontrarse nuevas variantes no descritas o caracterizadas anteriormente.[120] En tales casos se requiere evidencia del fenotipo (menor unión del FVW al FVIII, que se identificaría mediante el ensayo de FVW:FVIIIB). Sin embargo, realizar únicamente el ensayo de FVW:FVIIIB no resultará tan informativo como las pruebas genéticas para la asesoría familiar, ya que los pacientes con EVW tipo 2N pueden ser homocigotas para una sola variante 2N o heterocigotas compuestos para dos variantes 2N (y en ambos casos un menor sería heterocigota para un alelo 2N con pocas probabilidades de manifestar hemorragias); algunas veces, solamente se encuentra una sola variante 2N, en cuyo caso se supone que hay herencia combinada de un alelo nulo (por ende, un menor podría ser heterocigota para 2N sin hemorragias o podría tener EVW tipo 1). Asimismo, si se identificara una variante del *F8* y no una variante del *FVW*, entonces el diagnóstico puede confirmarse como hemofilia A, con la terapia y la asesoría genética adecuadas para la herencia ligada al cromosoma X.[120]

Otros criterios y consideraciones EtD

Las pruebas genéticas no están disponibles en todos los centros, pero es relativamente fácil enviar muestras a laboratorios de referencia para este tipo de análisis. De manera similar, el ensayo de FVW:FVIIIB no está disponible en todos los centros, pero el envío de plasma es posible. En general, los pacientes aceptan que se les realicen cualquiera de las dos pruebas; sin embargo, hay algunos grupos de pacientes a quienes les preocupan las pruebas genéticas (ej.: algunas personas de las Primeras Naciones). Las pruebas genéticas son más costosas que el ensayo de FVW:FVIIIB, y la cobertura de seguro médico es variable.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel determinó que hay pruebas científicas de baja certeza para sugerir el uso ya sea del ensayo FVW:FVIIIB o de pruebas genéticas en el caso de pacientes que se sospecha padecen EVW tipo 2N. De hecho, el panel estuvo de acuerdo en que estas pruebas pueden ser complementarias para la metodología diagnóstica de los pacientes. La determinación de una norma de referencia para la EVW tipo 2N se identificó como una prioridad de investigación.

Comentarios de terceros y novedades sobre estas guías

Múltiples guías publicadas recomiendan un valor de corte de <0.30 UI/mL para un diagnóstico definitivo de EVW tipo 1, y las guías del Instituto Nacional para el Corazón, los Pulmones y la Sangre de (NHLBI por su sigla en inglés) de EE. UU. establecen que "esta recomendación no precluye el diagnóstico de EVW en personas con FVW:RCo de 30 a 50 UI/dL, si hubiera pruebas científicas clínicas que lo apoyen y/o pruebas de EVW en la familia."[75] La recomendación de la Organización de Médicos de Centros de Hemofilia del Reino Unido (UKHCDO por su sigla en inglés) establece que: "Los pacientes con historial hemorrágico adecuado y actividad del FVW de 0.30-0.50 UI/mL deberían considerase como pacientes con hemorragia hemostática primaria, con FVW reducido como factor de riesgo, y no con EVW. Sugerimos referirse a esto como 'FVW bajo'."[55] El panel de estas guías dio prioridad a garantizar el acceso a la atención médica, y por ende recomienda un nivel de <0.30 UI/mL independientemente de la hemorragia, y un nivel de FVW de 0.30 a 0.50 UI/mL en caso de pacientes con hemorragias anormales para confirmar el diagnóstico de EVW tipo 1. Hubo una considerable preocupación en cuanto a que el término 'FVW bajo' crea una barrera no intencional para que los pacientes reciban atención adecuada debido a la falta de un diagnóstico claro, particularmente en países que no cuentan con sistemas universales para la atención de la salud. Los síntomas hemorrágicos de un paciente constituyeron la principal consideración para esta recomendación.

Recientemente, el Comité Asesor Científico y Médico (MASAC por su sigla en inglés) de la NHF expresó preocupación sobre la importancia decisiva de las variables preanalíticas en pruebas de la EVW, y la posibilidad de resultados falsos positivos de muestras procesadas o enviadas inadecuadamente.[121] Este panel de las guías reconoce la importancia de dicho problema a fin de prevenir un diagnóstico erróneo de la EVW, el cual se reportó en una cohorte de mujeres a las que se realizaban pruebas de detección de un trastorno de la coagulación.[122]

Estas guías se centran en las formas hereditarias más comunes de la EVW; sin embargo, nos gustaría destacar el documento de guías recientemente publicado por el Subcomité de Fisiología Plaquetaria de la ISTH sobre el diagnóstico y tratamiento de la EVW de tipo plaquetario,[123] así como varios análisis recientes sobre el síndrome Von Willebrand adquirido.[124, 125]

Limitaciones de estas guías

Las limitaciones de estas guías son inherentes a la baja o muy baja certeza de las pruebas científicas identificadas para muchas de las preguntas.

Planes de actualización para estas guías

Después de la publicación de estas guías, las organizaciones colaboradoras las mantendrán mediante vigilancia en busca de nuevas pruebas científicas, revisiones constantes por expertos, y revisiones basadas en búsquedas de literatura.

Actualización o adaptación de las recomendaciones a escala local

La adaptación de estas guías será necesaria en muchas circunstancias. Estas adaptaciones deberían basarse en los marcos de referencia EtD correspondientes.[10]

Los datos para los marcos de referencia EtD estarán disponibles al público a través de enlaces electrónicos en la versión en línea del documento.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a las siguientes personas:

William L. Nichols Jr., quien fungió como presidente del Panel de expertos de NHLBI sobre la enfermedad de Von Willebrand, y de la publicación de 2007, *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease*, por su asesoría y orientación durante las primeras fases de elaboración de estas guías.

Jenny Castano, Emily Senerth y Rob Kunkle, de la ASH; Cary Clark, de la ISTH; Ellen Riker y Mark Skinner, de la NHF; y Fiona Robinson, de la FMH, por su apoyo organizacional.

Paula James, presidente

Nathan T. Connell, vicepresidente

Jeroen Eikenboom, representante de la ISTH

Magdy El Ekiaby, representante de la FMH

Veronica Flood, representante de la NHF

Jessica Graham, representante de pacientes de la NHF

Susan Halimeh, representante de pacientes de la FMH

Barbara Konkle, representante de la NHF

Frank Leebeek, representante de la ISTH

William L. Nichols Jr., representante de la ASH

Flora Peyvandi, representante de la FMH

Francesca Stufano, por su participación en la priorización de las preguntas de las guías y en la selección de desenlaces.

Omar Abughanimeh, Abdalla El Alayli, Osama Diab, Ahmad Dimassi, Bader Madoukh, Aref Qureini y Sammy Tayiem, por su trabajo en el equipo de revisión sistemática.

Estas guías están dedicadas a la memoria de J. Evan Sadler, miembro del panel de las guías para el tratamiento de la EVW, quien falleció en diciembre de 2018. Su trabajo desafió a la comunidad a pensar de manera crítica sobre el diagnóstico de la EVW. El panel agradece su asesoría y aportaciones durante las primeras fases de la preparación de las guías, así como toda una vida de erudición y servicio dedicados a la comunidad de trastornos de la coagulación.

Autoría

Contribución: P.D.J. escribió el primer borrador del manuscrito y revisó el manuscrito con base en las sugerencias de los autores. Los miembros del panel de las guías, B.A., J.D.P., J.E., N.G., S.H., V.J.-P., B.K., C.M., S.M., R.R.M., J.S.O., N.S., y R.S. revisaron de manera crítica el manuscrito y ofrecieron sugerencias para mejorarlo; los miembros del equipo de síntesis de conocimientos, M.A.K., N.H., y R.A.M., aportaron resúmenes de pruebas científicas a las guías, revisaron de manera crítica el manuscrito y ofrecieron sugerencias para mejorarlo; P.D.J., N.T.C., y R.A.M. fueron copresidentes del panel y encabezaron sus reuniones; V.H.F. presidió el panel concurrente sobre tratamiento de la EVW, revisó de manera crítica el manuscrito y ofreció sugerencias para mejorarlo; y todos los autores aprobaron el contenido.

Divulgaciones de conflictos de interés: Los autores fueron miembros del panel de las guías de diagnóstico o miembros del equipo de revisión sistemática, o de ambos, además de que V.H.F. encabezó el panel de tratamiento. Todos completaron formularios de divulgación de conflictos de interés, los cuales fueron revisados por la ASH y se encuentran disponibles como archivos complementarios 2 y 3.

Correspondencia: Paula D. James, Queen's University, Room 2015 Etherington Hall, 94 Stuart St, Kingston, ON K7L 3N6, Canadá; correo-e: jamesp@queensu.ca.

Referencias

1. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
2. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. Ann Intern Med. 2012;156(7):525-531.
3. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. Ann Intern Med. 2015;163(7):548-553.
4. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016;353:i2089.
5. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016;353:i2016.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4): 395-400.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-926.
8. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. BMC Health Serv Res. 2004;4(1):38.
9. Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD; GRADE Working Group. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. CMAJ. 2003;169(7):677-680.
10. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. 2017;81:101-110.
11. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. J Clin Epidemiol. 2016;80:3-7.
12. Von Willebrand EA. Hereditary pseudohaemophilia. Haemophilia. 1999;5(3):223-231.
13. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2000;84(2):160-174.
14. Goodeve AC. The genetic basis of von Willebrand disease. Blood Rev. 2010;24(3):123-134.
15. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. J Pediatr. 1993;123(6):893-898.
16. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood. 1987;69(2):454-459.
17. Castaman G, Eikenboom JC, Bertina RM, Rodeghiero F. Inconsistency of association between type 1 von Willebrand disease phenotype and genotype in families identified in an epidemiological investigation. Thromb Haemost. 1999;82(3):1065-1070.
18. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. J Thromb Haemost. 2010;8(1):213-216.
19. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, Silva M, James P. A prospective evaluation of the prevalence of symptomatic von Willebrand disease (VWD) in a pediatric primary care population. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(1):171-173.
20. 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(10):2103-2114.
21. Haberichter SL, Balistreri M, Christopherson P, et al. Assay of the von Willebrand factor (VWF) propeptide to identify patients with type 1 von Willebrand disease with decreased VWF survival. Blood. 2006;108(10):3344-3351.
22. Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, et al; MCMDM-1VWD Study Group. VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease. Blood. 2013;121(12):2336-2339.
23. Sidonio RF Jr, Zia A, Fallaize D. Potential undiagnosed VWD or other mucocutaneous bleeding disorder cases estimated from private medical insurance claims. J Blood Med. 2020;11:1-11.
24. James AH. Von Willebrand disease in women: awareness and diagnosis. Thromb Res. 2009;124(suppl 1):S7-S10.
25. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. Pathology. 2016;48(4):303-318.
26. De Jong A, Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2016;14(3):449-460.
27. Kirtava A, Crudder S, Dilley A, Lally C, Evatt B. Trends in clinical management of women with von Willebrand disease: a survey of 75 women enrolled in haemophilia treatment centres in the United States. Haemophilia. 2004;10(2):158-161.
28. Kalot MA, Al-Khatib M, Connell NT, et al; VWDWorking Group. An international survey to inform priorities for new guidelines on von Willebrand disease. Haemophilia. 2020;26(1):106-116.
29. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011; 64(4):383-394.
30. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, et al; GRADE Working Group. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. J Clin Epidemiol. 2016;76:89-98.
31. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etxeandia I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. CMAJ. 2014;186(3):E123-E142.
32. Akl EA, El-Hachem P, Abou-Haidar H, Neumann I, Schünemann HJ, Guyatt GH. Considering intellectual, in addition to financial, conflicts of interest proved important in a clinical practice guideline: a descriptive study. J Clin Epidemiol. 2014;67(11):1222-1228.
33. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. Ann Intern Med. 2010;152(11):738-741.
34. Schünemann HJ, Osborne M, Moss J, et al; ATS Ethics and Conflict of Interest Committee and the Documents Development and Implementation Committee. An official American Thoracic Society Policy statement: managing conflict of interest in professional societies. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(6):564-580.
35. Brozek J, Nowak A, KunstmanP, Schünemann HJ. GRADEpro Guideline Development Tool (G2DT), version 2.xx. Available from: www.guidelinedevelopment.org. Accessed 11 April 2020.
36. Whiting PF, Rutjes AW,Westwood ME, et al; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155(8):529-536.

37. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 22. The GRADE approach for tests and strategies-from test accuracy to patient-important outcomes and recommendations. J Clin Epidemiol. 2019;111:69-82.

38. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2020;122:142-152.

39. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. J Clin Epidemiol. 2020;122:129-141.

40. Hayward CP, Moffat KA, Liu Y. Laboratory investigations for bleeding disorders. Semin Thromb Hemost. 2012;38(7):742-752.

41. Quiroga T, Goycoolea M, Panes O, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. Haematologica. 2007;92(3):357-365.

42. Eikenboom J, Van Marion V, Putter H, et al. Linkage analysis in families diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD. J Thromb Haemost. 2006;4(4):774-782.

43. O'Brien LA, James PD, Othman M, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Founder von Willebrand factor haplotype associated with type 1 von Willebrand disease. Blood. 2003;102(2):549-557.

44. Bowman M, Riddel J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. J Thromb Haemost. 2009;7(8):1418-1421.

45. Bowman M, Mundell G, Grabell J, et al. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2008;6(12):2062-2066.

46. Deforest M, Grabell J, Albert S, et al. Generation and optimization of the self-administered bleeding assessment tool and its validation as a screening test for von Willebrand disease. Haemophilia. 2015;21(5):e384-e388.

47. Malec LM, Moore CG, Bennett CM, et al. Validation study of the composite score to identify von Willebrand disease in children. J Pediatr Hematol Oncol. 2016;38(2):139-142.

48. Bidlingmaier C, Grote V, Budde U, Olivieri M, Kurnik K. Prospective evaluation of a pediatric bleeding questionnaire and the ISTH bleeding assessment tool in children and parents in routine clinical practice. J Thromb Haemost. 2012;10(7):1335-1341.

49. Philipp CS, Faiz A, Dowling NF, et al. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(2):163.e1-163.e8.

50. Marcus PD, Nire KG, Grooms L, Klima J, O'Brien SH. The power of a standardized bleeding score in diagnosing paediatric type 1 von Willebrand's disease and platelet function defects. Haemophilia. 2011;17(2):223-227.

51. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al; Global Emerging HEmostasis Experts Panel (GEHEP). Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. Haemophilia. 2016;22(6):912-918.

52. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. [published correction appears in J Thromb Haemost. 2006;4(4):925] J Thromb Haemost. 2005;3(12): 2619-2626.

53. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost. 2010;8(9):2063-2065.

54. Bodo´ I, Eikenboom J, Montgomery R, Patzke J, Schneppenheim R, Di Paola J; vonWillebrand factor Subcommittee of the Standardization and Scientific Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2015;13(7):1345-1350.

55. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;167(4):453-465.

56. Boender J, Eikenboom J, van der Bom JG, et al; WiN Study Group. Clinically relevant differences between assays for von Willebrand factor activity. J Thromb Haemost. 2018;16(12):2413-2424.

57. Costa-Pinto J, Pérez-Rodríguez A, del C Gom´ ez-del-Castillo M, et al. Diagnosis of inherited von Willebrand disease: comparison of two methodologies and analysis of the discrepancies. Haemophilia. 2014;20(4):559-567.

58. Sagheer S, Rodgers S, Yacoub O, Dauer R, Mcrae S, Duncan E. Comparison of von Willebrand factor (VWF) activity levels determined by HemosIL AcuStar assay and HemosIL LIA assay with ristocetin cofactor assay by aggregometry. Haemophilia. 2016;22(3):e200-e207.

59. Vangenechten I, Mayger K, Smejkal P, et al. A comparative analysis of different automated von Willebrand factor glycoprotein Ib-binding activity assays in well typed von Willebrand disease patients. J Thromb Haemost. 2018;16(7):1268-1277.

60. Flood VH, Friedman KD, Gill JC, et al. No increase in bleeding identified in type 1 VWD subjects with D1472H sequence variation. Blood. 2013;121(18): 3742-3744.

61. Flood VH, Gill JC, Morateck PA, et al. Common VWF exon 28 polymorphisms in African Americans affecting the VWF activity assay by ristocetin cofactor. Blood. 2010;116(2):280-286.

62. Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BA, et al; WiN study group. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. J Thromb Haemost. 2014;12(7):1066-1075.

63. Borghi M, Guglielmini G, Mezzasoma AM, et al. Increase of von Willebrand factor with aging in type 1 von Willebrand disease: fact or fiction? Haematologica. 2017;102(11):e431-e433.

64. Nummi V, Lassila R, Joutsi-Korhonen L, Armstrong E, Szanto T. Comprehensive re-evaluation of historical von Willebrand disease diagnosis in association with whole blood platelet aggregation and function. Int J Lab Hematol. 2018;40(3):304-311.

65. Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, et al. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. Blood. 2017; 130(21):2344-2353.

66. Rydz N, Grabell J, Lillicrap D, James PD. Changes in von Willebrand factor level and von Willebrand activity with age in type 1 von Willebrand disease. Haemophilia. 2015;21(5):636-641.

67. Abou-Ismail MY, Ogunbayo GO, Secic M, Kouides PA. Outgrowing the laboratory diagnosis of type 1 von Willebrand disease: a two decade study. Am J Hematol. 2018;93(2):232-237.

68. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood. 1987;69(6):1691-1695.

69. Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, et al. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. Blood. 2016;127(20):2481-2488.

70. James PD, Notley C, Hegadorn C, et al. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: Results from a Canadian cohort study. Blood. 2007; 109(1):145-154.

71. Bucciarelli P, Siboni SM, Stufano F, et al. Predictors of von Willebrand disease diagnosis in individuals with borderline von Willebrand factor plasma levels. J Thromb Haemost. 2015;13(2):228-236.

72. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Impact of plasma von Willebrand factor levels in the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1VWD). J Thromb Haemost. 2007;5(4):715-721.

73. Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD) [published correction appears in Blood. 2008;111(6):3299-300]. Blood. 2007;109(1):112-121.

74. Quiroga T, Goycoolea M, Belmont S, et al. Quantitative impact of using different criteria for the laboratory diagnosis of type 1 von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2014;12(8):1238-1243.

75. Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. Am J Hematol. 2009;84(6):366-370.

76. Alexander PE, Gionfriddo MR, Li SA, et al. A number of factors explain why WHO guideline developers make strong recommendations inconsistent with GRADE guidance. J Clin Epidemiol. 2016;70:111-122.

77. Casonato A, Pontara E, Sartorello F, et al. Reduced von Willebrand factor survival in type Vicenza von Willebrand disease. Blood. 2002;99(1):180-184.

78. Sztukowska M, Gallinaro L, Cattini MG, et al. Von Willebrand factor propeptide makes it easy to identify the shorter Von Willebrand factor survival in patients with type 1 and type Vicenza von Willebrand disease. Br J Haematol. 2008;143(1):107-114.

79. Haberichter SL, Castaman G, Budde U, et al. Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor survival by assay of the VWF propeptide in the European study: molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMDM-1VWD). Blood. 2008;111(10):4979-4985.

80. Stufano F, Boscarino M, Bucciarelli P, et al. Evaluation of the utility of von Willebrand factor propeptide in the differential diagnosis of von Willebrand disease and acquired von Willebrand syndrome. Semin Thromb Hemost. 2019;45(1):36-42.

81. de Maistre E, Volot F, Mourey G, et al. Performance of two new automated assays for measuring von Willebrand activity: HemosIL AcuStar and Innovance. Thromb Haemost. 2014;112(4):825-830.

82. Chen D, Tange JI, Meyers BJ, Pruthi RK, Nichols WL, Heit JA. Validation of an automated latex particle-enhanced immunoturbidimetric von Willebrand factor activity assay. J Thromb Haemost. 2011;9(10):1993-2002.

83. James PD, Notley C, Hegadorn C, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Challenges in defining type 2M von Willebrand disease: results from a Canadian cohort study. J Thromb Haemost. 2007;5(9):1914-1922.

84. Caron C, Hilbert L, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H, Goudemand J, Mazurier C. Measurement of von Willebrand factor binding to a recombinant fragment of glycoprotein Ibalpha in an enzyme-linked immunosorbent assay-based method: performances in patients with type 2B von Willebrand disease. Br J Haematol. 2006;133(6):655-663.

85. Adcock DM, Bethel M, Valcour A. Diagnosing von Willebrand disease: a large reference laboratory's perspective. Semin Thromb Hemost. 2006;32(5): 472-479.

86. Ni Y, Nesrallah J, Agnew M, Geske FJ, Favaloro EJ. Establishment and characterization of a new and stable collagen-binding assay for the assessment of von Willebrand factor activity. Int J Lab Hematol. 2013;35(2):170-176.

87. Pérez-Rodríguez A, Batlle J, Corrales I, et al. Role of multimeric analysis of von Willebrand factor (VWF) in von Willebrand disease (VWD) diagnosis: lessons from the PCM-EVW-ES Spanish project. PLoS One. 2018;13(6):e0197876.

88. Popov J, Zhukov O, Ruden S, Zeschmann T, Sferruzza A, Sahud M. Performance and clinical utility of a commercial von Willebrand factor collagen binding assay for laboratory diagnosis of von Willebrand disease. Clin Chem. 2006;52(10):1965-1967.

89. Jousselme E, Jourdy Y, Rugeri L, N´egrier C, Nougier C. Comparison of an automated chemiluminescent assay to a manual ELISA assay for determination of von Willebrand Factor collagen binding activity on VWD plasma patients previously diagnosed through molecular analysis of VWF. Int J Lab Hematol. 2018;40(1):77-83.

90. Bowyer AE, Goodfellow KJ, Seidel H, et al. Evaluation of a semi-automated von Willebrand factor multimer assay, the Hydragel 5 von Willebrand multimer, by two European centers. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2(4):790-799.

91. Federici AB, Canciani MT, Forza I, Cozzi G. Ristocetin cofactor and collagen binding activities normalized to antigen levels for a rapid diagnosis of type 2 von Willebrand disease–single center comparison of four different assays. Thromb Haemost. 2000;84(6):1127-1128.

92. Flood VH, Gill JC, Friedman KD, et al; Zimmerman Program Investigators. Collagen binding provides a sensitive screen for variant von Willebrand disease. Clin Chem. 2013;59(4):684-691.

93. Riddell AF, Jenkins PV, Nitu-Whalley IC, McCraw AH, Lee CA, Brown SA. Use of the collagen-binding assay for von Willebrand factor in the analysis of type 2M von Willebrand disease: a comparison with the ristocetin cofactor assay. Br J Haematol. 2002;116(1):187-192.

94. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. Blood. 2009;113(3):526-534.

95. Freitas SDS, Rezende SM, de Oliveira LC, et al. Genetic variants of VWF gene in type 2 von Willebrand disease. Haemophilia. 2019;25(2):e78-e85.

96. Casaña P, Mart´ınez F, Espinós C, Haya S, Lorenzo JI, Aznar JA. Search for mutations in a segment of the exon 28 of the human von Willebrand factor gene: new mutations, R1315C and R1341W, associated with type 2M and 2B variants. Am J Hematol. 1998;59(1): 57-63.

97. Cooney KA, Nichols WC, Bruck ME, et al. The molecular defect in type IIB von Willebrand disease. Identification of four potential missense mutations within the putative GpIb binding domain. J Clin Invest. 1991;87(4):1227-1233.

98. Facey DA, Favaloro EJ, Maxwell E, Baker R, Hertzberg MS. Type 2B von Willebrand's disease in thirteen individuals from five unrelated Australian families: phenotype and genotype correlations. Am J Hematol. 2000;63(4):197-199.

99. Wood N, Standen GR, Bowen DJ, et al. UHG-based mutation screening in type 2B von Willebrand's disease: detection of a candidate mutation Ser547Phe. Thromb Haemost. 1996;75(2):363-367.

100. Woods AI, Kempfer, AC, Paiva J, et al. Phenotypic parameters in genotypically selected type 2B von Willebrand disease patients: a large, single-center experience including a new novel mutation. Semin Thromb Hemost. 2017;43(1):92-100.

101. Álvarez-Laderas I, Núñez R, Jiménez-Bárcenas R, et al. The spectrum of mutations in southern Spanish patients with von Willebrand disease. Haemophilia. 2015;21(3):e240-e242.

102. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): proposal for a new diagnostic paradigm. Thromb Haemost. 2016;115(1):40-50.

103. Borr`as N, Battle J, Pérez-Rodríguez A, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): comprehensive genetic analysis by next-generation sequencing of 480 patients. Haematologica. 2017;102(12):2005-2014.

104. Kaur H, Ozelo M, Scovil S, James PD, Othman M. Systematic analysis of bleeding phenotype in PT-VWD compared to type 2B VWD using an electronic bleeding questionnaire. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20(8):765-771.

105. Veyradier A, Boisseau P, Fressinaud E, et al; French Reference Center for von Willebrand disease. A laboratory phenotype/genotype correlation of 1167 French patients from 670 families with von Willebrand disease: a new epidemiologic picture. Medicine (Baltimore). 2016;95(11):e3038.

106. Shen M-C, ChenM, Ma G-C, et al. De novo mutation and somaticmosaicismof gene mutation in type 2A, 2B and 2MVWD. Thromb J. 2016;14(suppl 1):36.

107. Taylor SL, Bromidge E, Savidge GF, Alhaq A. Evaluation of an automated screening assay for von Willebrand disease type 2N. Clin Lab Haematol. 2002; 24(6):369-375.

108. Bowen DJ, Standen GR, Mazurier C, et al. Type 2N von Willebrand disease: rapid genetic diagnosis of G2811A (R854Q), C2696T (R816W), T2701A (H817Q) and G2823T (C858F)–detection of a novel candidate type 2N mutation: C2810T (R854W). Thromb Haemost. 1998;80(1): 32-36.

109. Caron C, Mazurier C, Goudemand J. Large experience with a factor VIII binding assay of plasma von Willebrand factor using commercial reagents. Br J Haematol. 2002;117(3):716-718.

110. Casonato A, Pontara E, Sartorello F, et al. Identifying carriers of type 2N von Willebrand disease: procedures and significance. Clin Appl Thromb Hemost. 2007;13(2):194-200.

111. Casonato A, Pontara E, Zerbinati P, Zucchetto A, Girolami A. The evaluation of factor VIII binding activity of von Willebrand factor by means of an ELISA method: significance and practical implications. Am J Clin Pathol. 1998;109(3):347-352.

112. Casonato A, Galletta E, Sarolo L, Daidone V.Type 2N von Willebrand disease: characterization and diagnostic difficulties. Haemophilia. 2018;24(1): 134-140.

113. Corrales I, Ram´ırez L, Altisent C, Parra R, Vidal F. Rapid molecular diagnosis of von Willebrand disease by direct sequencing. Detection of 12 novel putative mutations in VWF gene. Thromb Haemost. 2009;101(3):570-576.

114. Hampshire DJ, Abuzenadah AM, Cartwright A, et al. Identification and characterisation of mutations associated with von Willebrand disease in a Turkish patient cohort. Thromb Haemost. 2013;110(2):264-274.

115. Rodgers SE, Lerda NV, Favaloro EJ, et al. Identification of von Willebrand disease type 2N (Normandy) in Australia: a cross-laboratory investigation using different methods. Am J Clin Pathol. 2002;118(2):269-276.

116. Schneppenheim R, Budde U, Krey S, et al. Results of a screening for von Willebrand disease type 2N in patients with suspected haemophilia A or von Willebrand disease type 1. Thromb Haemost. 1996;76(4):598-602.

117. Veyradier A, Caron C, Ternisien C, Wolf M, Trossaert M, Fressinaud E, Goudemand J. Validation of the first commercial ELISA for type 2N von Willebrand's disease diagnosis. Haemophilia. 2011;17(6):944-951.

118. Wang QY, Song J, Gibbs RA, Boerwinkle E, Dong JF, Yu FL. Characterizing polymorphisms and allelic diversity of von Willebrand factor gene in the 1000 Genomes. J Thromb Haemost. 2013;11(2):261-269.

119. Zhukov O, Popov J, Ramos R, et al. Measurement of von Willebrand factor-FVIII binding activity in patients with suspected von Willebrand disease type 2N: application of an ELISA-based assay in a reference laboratory. Haemophilia. 2009;15(3):788-796.

120. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. Genet Med. 2011;13(5):365-376.

121. Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation (NHF). MASAC Resolution on Off-Site Hemostasis Testing. MASAC Document #262, approved by MASAC 8 August 2020. https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/262_Off-Site_Hemostasis_Testing.pdf. Accessed 12 May 2020.

122. Jaffray J, Staber JM, Malvar J, et al. Laboratory misdiagnosis of von Willebrand disease in post-menarchal females: a multi-center study [published correction appears in Am J Hematol. 2020;95(11):1432-1440]. Am J Hematol. 2020;95(9):1022-1029.

123. Othman M, Gresele P. Guidance on the diagnosis and management of platelet-type von Willebrand disease: a communication from the Platelet Physiology Subcommittee of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020;18(8):1855-1858.

124. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. Haematologica. 2020;105(8):2032-2037.

125. Biguzzi E, Siboni SM, Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. Blood. 2020;136(10):1125-1133.