

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

GUÍA DE PRACTICA CLINICA **GPC**

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de **VON WILLEBRAND**

Evidencias y recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-XXX-XX**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

Ave. Reforma No. 450, piso 13, Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600, México, D. F.

www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC.

© Copyright CENETEC.

Editor General.

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de von Willebrand**, México: Secretaría de Salud, 2010.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: D680 Enfermedad de von Willebrand

GPC: Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad de von Willebrand

Coordinador:

Dr. Carlos Martínez Murillo	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinación de UMAE
-----------------------------	-------------	--------------------------------------	----------------------

Autores :

Dra. Adolfin Berges García	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HG CMN La Raza
Dra. María Teresa García Lee	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Banco Central de Sangre del CMN, Siglo XXI
Dra. María Paula Hernández	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGR No. 1 del DF
Dr. José Eduardo Murillo Tapia	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGR No. 1 Querétaro.
Dra. Sandra Quintana González	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGR 1 DF Sur

Validación Interna:

Dr. Saida Zavala Cervantes	Hematología	SSa	Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea, Yucatán.
Dra. Uendy Pérez Lozano	Hematología	SSa	UMAE HE Puebla.

ÍNDICE

1. Clasificación.....	5
2. Preguntas a responder por esta guía	6
3. Aspectos generales	7
3.1 Justificación	7
3.2 Objetivo de esta Guía	8
4. Evidencias y Recomendaciones	9
4.1 Prevención Primaria.....	10
4.1.1 Promoción de la Salud	10
4.1.1.1 Que es la Enfermedad de von Willebrand	10
4.1.1.2 Cual es la epidemiología de la Enfermedad de von Willebrand.....	11
4.2 Prevención Secundaria	13
4.2.1 Detección.....	13
4.2.1.1 Pruebas de detección específica o factores de Riesgo	13
4.2.2 Diagnóstico.....	16
4.2.2.1 Diagnóstico Clínico.....	16
4.2.2.2 Clasificación de la EvW	17
4.2.2.2 Clasificación de la EvW	19
4.3 Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand	23
4.4 Modalidades del Tratamiento	24
4.4.1 Opciones del Tratamiento Farmacológico	24
4.5 Criterios de Referencia y Contrarreferencia.....	26
4.5.1 Criterios Técnico Médico de Referencia	26
4.5.1.1 Referencia al segundo nivel de atención	26
4.5.1.2 Referencia al tercer nivel de atención	26
4.5.2 Criterios Técnico Médicos de Contrarreferencia.....	27
4.5.1.1 Contrarreferencia al segundo nivel de atención	27
4.5.1.2 Contrarreferencia al primer nivel de atención	27
Algoritmos.....	28
5. Anexos	29
5.1. Protocolo de búsqueda.....	29
5.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la recomendación	30
5.3 Clasificación o Escalas de la Enfermedad	31
5.4 Medicamentos.....	39
6. Glosario.	41
7. Bibliografía.....	42
8. Agradecimientos.	45
9. Comité académico.	46
10. Directorios.....	47

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo maestro: <código de catálogo>	
Profesionales de la salud.	Medico Hematólogo
Clasificación de la enfermedad.	D 680 Enfermedad de von Willebrand GRD397 Trastornos de la coagulación
Categoría de GPC.	Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención Diagnóstico Tratamiento
Usuarios potenciales.	Médico Familiar, Hematólogo, Ortopedista, Pediatra, Psicólogo y en general, todo el personal de salud encargado de la atención de pacientes con hemofilia
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social UMAE HP CMN S.XXI UMAE HE CMN S. XXI Banco Central de Sangre del CMN, Siglo XXI UMAE HG CMN La Raza. HGR 1 Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro
Población blanco.	Pacientes de ambos sexos con enfermedad de von Willebrand
Fuente de financiamiento / patrocinador.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas.	Orientación y educación para la salud. Evaluación clínica. Diagnóstico. Tratamiento: Tratamiento del evento agudo y profilaxis específica. Fármacos: Factor Antihemofílico Humano (Factor VIII), Factor de von Willebrand, Desmopresina, Ácido Aminocaproico, Eptacog Alfa (Factor de Coagulación VII Alfa Recombinante)
Impacto esperado en salud.	Diagnóstico temprano y oportuno. Tratamiento médico óptimo. Mejorar la calidad y esperanza de vida.
Metodología*	Definición el enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 155 Guías seleccionadas: 4 del período 2000-2008 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas: 4 Ensayos controlados aleatorizados: 6 Reporte de casos Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Responder a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones * Ver Anexo 1
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Revisión externa : Academia Nacional de Medicina
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro y actualización	Catálogo maestro <código de catálogo>

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX/.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Qué es la enfermedad de von Willebrand?
2. ¿Cuál es la frecuencia de la enfermedad?
3. ¿Como se sospecha el diagnóstico de hemofilia?
4. ¿Como se confirma el diagnóstico de hemofilia?
5. ¿Cómo se clasifica la enfermedad?
6. ¿Cuáles son los tratamientos en la enfermedad de von Willebrand?
7. ¿Cuales son los criterios de referencia para el segundo tercer nivel de atención de un paciente con enfermedad de von Willebrand?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 JUSTIFICACIÓN

La EvW es el defecto hemorrágico hereditario más frecuentemente descrito en la literatura médica con una distribución mundial y sin predominio de sexo, incluso se menciona que esta enfermedad se presenta por igual en todos los grupos étnicos.

En población blanca se estima una frecuencia desde 30 casos por 1 millón de habitantes hasta el 1% de la población. Ahora bien los casos de EvW sintomáticos se estiman en 100 por millón de habitantes. Es decir, si en el mundo existen aproximadamente 6.2 billones de habitantes, se espera que deben existir 620,000 casos sintomáticos de la enfermedad distribuidos en todas las regiones, sin embargo, debido que el 80% se encuentra en países en desarrollo, se calcula que aproximadamente 496,000 casos habitan estos países,

Rodeghiero y cols en un estudio realizado en el norte de Italia informa una prevalencia del 0.9%, aproximadamente 8.2 casos por 1000 habitantes y el mismo autor ha determinado una prevalencia del 1.3% en población multiétnica.

Aproximadamente 125 individuos por millón presentan EvW sintomática en los Estados Unidos, esta incidencia es más del doble que la informada para la hemofilia en ese país. De los pacientes con EvW el 70 al 80% son tipo 1, 5 al 15% tienen alguna variedad del tipo 2 y la prevalencia del tipo 3 (EvW severa) es de 1 a 5 por millón de habitantes en Europa y de 3 por millón en Suecia e Israel, en Alemania el tipo 3 representa el 12% de los casos, en Italia el 17% y en Israel hasta el 29%.

Se estima la prevalencia de la forma severa en algunos países como; Chile, Venezuela e Israel en 2.71, 1.75 y 1.6 por millón respectivamente.

Otros estudios en México informan de baja prevalencia en México, *Viveros Sandoval y Martínez-Murillo* han estudiado 30 casos en México, sin embargo, es necesario efectuar estudios epidemiológicos en México a efecto de determinar la prevalencia real. Por otro lado si nos basamos en las estimaciones mundiales de 100 casos de EvW sintomáticos por cada millón de habitantes, en México deben existir aproximadamente 1000 casos.

3. ASPECTOS GENERALES

3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica *para el Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad de von Willebrand*. Forma parte de las Guías que integrarán el *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica*, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción *Específico de Guías de Práctica Clínica*, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el *Programa Sectorial de Salud 2007-2012*.

La finalidad de este Catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal de los tres niveles de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- Proporcionar recomendaciones razonadas con sustento en medicina basada en evidencia sobre el tratamiento óptimo de la Hemofilia en adultos en el Instituto Mexicano del Seguro Social.
- . Servir de instrumento para estandarizar los esquemas de tratamiento en el paciente con Enfermedad de von Willebrand, derechohabiente del IMSS.

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud

3. ASPECTOS GENERALES

3.3 DEFINICIÓN

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es una enfermedad hemorrágica hereditaria que se caracteriza por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable y que afecta primordialmente la hemostasia primaria en su interacción plaqueta, factor de von Willebrand (FvW) y endotelio. El factor de von Willebrand (FvW) se codifica en el Cromosoma12, por lo tanto la transmisión de la enfermedad es autosómica. La EvW se caracteriza por defectos cuantitativos o cualitativos del FvW que da lugar a diferentes tipos y subtipos de la enfermedad. La EvW debe su nombre a su descubridor, el Dr. Erick von Willebrand, médico finlandés.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de éstos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

4.1.1 PROMOCIÓN DE LA SALUD

4.1.1.1 QUE ES LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>La enfermedad de von Willebrand (EvW) es una enfermedad hemorrágica hereditaria que se caracteriza por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable y que afecta primordialmente la hemostasia primaria en su interacción plaqueta, factor de von Willebrand (FvW) y endotelio.</p>
<p>IV [Shekelle] Rodeghiero F, 2009.</p>	<p>von willebrand disease (vwd): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA), 2008.</p>
	<p>El factor de von Willebrand (FvW) se codifica en el Cromosoma12, por lo tanto la transmisión de la enfermedad es autosómica.</p>
<p>IV [Shekelle] Rodeghiero F, 2009.</p>	<p>von willebrand disease (vwd): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA), 2008.</p>

E

La EvW se caracteriza por defectos cuantitativos o cualitativos del FvW que da lugar a diferentes tipos y subtipos de la enfermedad.

IV
[Shekelle]
Rodeghiero F, 2009.

von willebrand disease (vwd): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA), 2008.

E

El FvW tiene dos funciones en la hemostasia;
1. Hemostasia primaria- es esencial para la formación del coágulo plaquetario por sus funciones en la adhesión y agregación plaquetaria a través de los grandes multímeros del FvW.
2. Hemostasia secundaria- integra un complejo con el factor VIII por medio de una unión no covalente protegiendo a este factor de la degradación enzimática.

IV
[Shekelle]
Rodeghiero F, 2009.

von willebrand disease (vwd): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA), 2008.

E

La EvW es una enfermedad muy heterogénea desde la genética, la clínica, el diagnóstico, incluso el tratamiento.

IV
[Shekelle]
Rodeghiero F, 2009.

von willebrand disease (vwd): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA), 2008.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.1.1.2 CUAL ES LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>La EvW es el defecto hemorrágico hereditario más frecuentemente descrito en la literatura médica con una distribución mundial y sin predominio de sexo.</p>	<p>III [Shekelle] Rodeghiero F, 1987</p>
<p>E</p> <p>Rodeghiero en un estudio realizado en el norte de Italia informa una <u>prevalencia del 0.9%</u>, aproximadamente 8.2 casos por 1000 habitantes y el mismo autor ha determinado una <u>prevalencia del 1.3%</u> en población multiétnica.</p>	<p>III [Shekelle] Rodeghiero F, 1987</p>

E

Srivastava y Rodeghiero sugieren que la EvW se presenta en todos los grupos étnicos, sin embargo, hay variaciones en las frecuencias entre población blanca europea y la sudafricana o sudamericana.

III
[Shekelle]
Srivastava A, Rodeghiero F, 2005.

E

La prevalencia de la EvW se ha estimado desde 30 por millón de habitantes hasta el 1%.

III
[Shekelle]
Srivastava A, Rodeghiero F, 2005.
IV
[Shekelle]
Report on the Annual Global Survey 2008. World Federation of Hemophilia 2009.

E

Por otro lado se ha estimado 100 casos sintomáticos por millón de habitantes.

Se calcula que en el mundo puede haber 620,000 casos, de los cuales 496,000 casos se encontrarían en países en desarrollo.

III
[Shekelle]
Srivastava A, Rodeghiero F, 2005.
IV
[Shekelle]
Report on the Annual Global Survey 2008. World Federation of Hemophilia 2009.

E

La prevalencia en Chile es de 113 por millón y en Venezuela 43 por millón.

China e Irán han informado frecuencias de casos de EvW del 6% entre individuos afectados con enfermedades hemorrágicas hereditarias.

III
[Shekelle]
Srivastava A, Rodeghiero F, 2005.
IV
[Shekelle]
Report on the Annual Global Survey 2008. World Federation of Hemophilia 2009.

E

La prevalencia de la forma grave de la enfermedad (Tipo 3) se informa de 0.1 a 3.1 por millón.

III
[Shekelle]
Srivastava A, Rodeghiero F, 2005.
IV
[Shekelle]
Report on the Annual Global Survey 2008. World Federation of Hemophilia 2009.

E

En EEUU de las mujeres con menorragia del 5 hasta el 20% pueden tener EvW.

III
[Shekelle]
Srivastava A, Rodeghiero F, 2005.

IV
[Shekelle]

Report on the Annual Global Survey 2008. World Federation of Hemophilia 2009.

E

Otros estudios en México informan de baja prevalencia en México, *Viveros Sandoval y Martínez-Murillo* han estudiado 30 casos en México, sin embargo, es necesario efectuar estudios epidemiológicos en México a efecto de determinar la prevalencia real. Por otro lado si nos basamos en las estimaciones mundiales de 100 casos de EvW sintomáticos por cada millón de habitantes, en México deben existir aproximadamente 10,000 casos.

III
[Shekelle]
Martínez-Murillo C, Viveros, 1997

R

La EvW es una enfermedad poco conocida y heterogénea, si bien es cierto no se conoce su prevalencia en México, se recomienda sospechar de ella ante una enfermedad hemorrágica de difícil diagnóstico.

C
[Shekelle]
Srivastava A, Rodeghiero F, 2005.
D
[Shekelle]
Report on the Annual Global Survey 2008. World Federation of Hemophilia 2009.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.2.1 DETECCIÓN

4.2.1.1 PRUEBAS DE DETECCIÓN ESPECÍFICA O FACTORES DE RIESGO

Evidencia / Recomendación

E

El FvW es una glucoproteína de alto peso molecular que es sintetizado y almacenado en médula ósea, megacariocitos y células endoteliales.

Nivel / Grado
IV
[Shekelle]
De Meyer SF, 2009.
Mannucci PM, 2009

E

La estructura del FvW esta compuesta de un polipéptido de 270 kD con una subunidad que comprende 2,050 residuos de aminoácidos, cada subunidad contiene sitios de unión para la colágena y para las glicoproteínas plaquetarias (Ib/IX, IIb/IIIa).

IV
[Shekelle]
De Meyer SF, 2009.
Mannucci PM, 2009

E

La estructura del FvW tiene múltiples dominios (D1-D2-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2-CK) que son fundamentales para la función.

En los sitios de daño vascular las fibras de colágena se unen vía el dominio A3. En sitios de alta fricción (*high shear stress*) se induce la exposición del dominio A1 y pérdida del efecto de los dominios A2 y D3.

IV
[Shekelle]
De Meyer SF, 2009.
Mannucci PM, 2009

E

Se han identificado más de 250 mutaciones en el sitio donde se codifica el FvW en el cromosoma 12.

IV
[Shekelle]
De Meyer SF, 2009.
Mannucci PM, 2009

E

El FvW es una proteína mutimérica de alto peso molecular que incrementa sus sitios de unión con la célula endotelial, las plaquetas y el factor VIII de la coagulación.

IV
[Shekelle]
De Meyer SF, 2009.
Mannucci PM, 2009

E

El FvW plasmático tiene una vida media de 12 horas (rango 9 a 15 horas). Los multímeros del FvW están sujetos a degradación fisiológica por una metaloproteasa, ADAMTS 13 [*A Disintegrin like And Metalloprotease domain (reprolysin type) with Thrombospondin type 1 motif, member 13*].

IV
[Shekelle]
De Meyer SF, 2009.
Mannucci PM, 2009

E

El FvW al ser codificado en el brazo corto del Cr. 12 (12p13.3), su herencia es autosómica.

IV
[Shekelle]
De Meyer SF, 2009.
Mannucci PM, 2009

E

Los factores que afectan al FvW son: raza, edad, grupo sanguíneo ABO, Lewis, epinefrina, mediadores inflamatorios y hormonas endócrinas (particularmente las asociadas con el ciclo menstrual y el embarazo).

El FvW se incrementa en el embarazo (tres a cinco veces). Los africanos y afroamericanos tienen en promedio niveles más altos que la población blanca o caucásica.

IV
[Shekelle]
von willebrand disease (vwd): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA), 2008.

E

El FvW en plasma varía de acuerdo al grupo sanguíneo ABO, teniendo niveles más bajos los del grupo O. Por el momento no está aclarado si realmente el grupo sanguíneo influye en los niveles de FvW.

III
[Shekelle]
M. Laffan, 2004.

E

Las diferencias étnicas parecen tener mayor importancia que el grupo ABO, la raza negra tiene niveles más elevados del FvW-Ag, pero no del FvW:RCo. En estudios realizados se encontró que los afroamericanos tienen mayor actividad del FvW que los caucásicos.

III
[Shekelle]
Ruggieri, 2006.

E	Los neonatos tienen niveles de FvW más elevados y alcanzan los niveles estándares a los 6 meses de edad. En los primeros 6 meses hay gran variabilidad de los niveles del factor, esta gran variación puede hacer sospechar el tipo 1 de EvW	<p>III [Shekelle] <i>Ruggieri, 2006.</i></p>
R	En niños menores de 6 meses se deben correlacionar los niveles del FvW en relación a rangos normales para la edad y repetir cuándo pase de los 6 meses de vida extrauterina	<p>C [Shekelle] <i>Ruggieri, 2006.</i></p>
E	Ciclo menstrual: para las mujeres que no tienen EvW se encontró disminución de los niveles de FvW Ag durante la menstruación comparado con la fase folicular, en las pacientes con EvW no hubo variabilidad.	<p>III [Shekelle] <i>Ruggieri, 2006.</i></p>
R	Al presente los datos son insuficientes para recomendar los estudios de EvW durante una parte específica del ciclo menstrual	<p>C [Shekelle] <i>Ruggieri, 2006.</i></p>
E	Los niveles de FvW incrementan de 3 a 5 veces durante el embarazo en mujeres sin EvW, pero no en todas las que si lo tienen. Los niveles, por lo general, se elevan en las primeras etapas del embarazo. No se incrementa en las que presentan el tipo 3. Los cambios en los tipos 2A y 2M son variables con incremento en FvW:Ag y FVIII:C, pero no necesariamente se eleva el FvW:RCo	<p>IV [Shekelle] <i>von willebrand disease (vwd): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA), 2008.</i></p>
R	Las embarazadas con sospecha de EvW y embarazo se deberán reestudiar	<p>C [Shekelle] <i>Ruggieri, 2006.</i></p>
E	El reemplazo hormonal no tiene efectos sobre los niveles de FvW en mujeres que no tienen la enfermedad. Controversial en las que si lo tienen.	<p>III [Shekelle] <i>Ruggieri, 2006.</i></p>
E	El ejercicio físico moderado o extremo en personas sin EvW conlleva a un rápido y significativo aumento de las fracciones de FvW:Ag y FVIII:C	<p>III [Shekelle] <i>Ruggieri, 2006.</i></p>
R	Después de un ejercicio extremo un reposo de 15 a 30 minutos no es suficiente para realizar la prueba, por tanto, es recomendable diferir el estudio.	<p>C [Shekelle] <i>Ruggieri, 2006.</i></p>

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.2.2 DIAGNÓSTICO

4.2.2.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p>	<p>III [Shekelle] Tosetto A, Rodeghiero F, 2006. Federico AB, 2006</p> <p>The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organization, 2004.</p>
<p>E</p>	<p>III [Shekelle] Methan AD, 2009</p>
<p>E</p>	<p>III [Shekelle] Tosetto A, Rodeghiero F, 2006. Rodeghiero F, 2005.</p>
<p>E</p>	<p>III [Shekelle] Tosetto A, Rodeghiero F, 2006. Rodeghiero F, 2005.</p>
<p>E</p>	<p>III [Shekelle] Tosetto A, Rodeghiero F, 2006. Rodeghiero F, 2005.</p>

R

En base a los resultados del BS, se establecieron dos modelos; **1-** un sujeto es considerado como posible si tiene al menos dos síntomas de hemorragia con un puntaje > 3 o 5 y en el **2-** un sujeto es considerado como posible si tiene al menos dos síntomas de hemorragia o si tiene puntaje > 3 a 5.

Los valores de sensibilidad y especificidad fueron los siguientes:

1- Cualitativa (> 2 síntomas): sensibilidad- 50%, especificidad- 99.5%, VPP- 52.1, VPN- 99.5.

2- Puntaje (> 3 o 5 en hombres o mujeres): sensibilidad- 64.2,

III

[Shekelle]

Tosetto A, Rodeghiero F, 2006.

Rodeghiero F, 2005.

C

[Shekelle]

Tosetto A, Rodeghiero F, 2006.

Methan AD, 2009.

The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organization, 2004.

E

En los pacientes con historia de hemorragias recurrentes (epistaxis, cavidad Oral, menorragias, postquirúrgica, etc) en edad temprana sin causa aparente sospechar de enfermedad hemorrágica hereditaria, especialmente EvW.

C

[Shekelle]

Tosetto A, Rodeghiero F, 2006.

Methan AD, 2009.

The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organization, 2004.

R

El criterio de hemorragia transvaginal con pérdida de > 80 mL puede determinarse por tres condiciones: 1- coágulo > 2.5 cm, 2- ferritina baja, 3-cambio de toalla sanitaria cada hora. Tabla.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.2.2.2 CLASIFICACIÓN DE LA EvW

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

Tipo 1

Es la forma más común de la EvW, del 80 al 90% de todos los casos en centros no especializados.

Autosómico dominante con penetración incompleta.

Disminución de leve a moderada en los niveles de FvW: Ag y FvW:RCo. El nivel de FVIII: C se reduce en proporción al nivel de FvW.

La gravedad de los síntomas de hemorragias está correlacionada con el nivel de deficiencia del FvW.

Todos los multimeros se encuentran presentes.

III

[Shekelle]

Rodeghiero F, 2009.

WFH, 2008.

Federici A, 2009.

E

E

Tipo 1

Mutaciones asociadas: La mayoría de los casos parecen deberse a mutaciones sustitutivas en el gen del FvW. El cambio de tirosina a cisteína en el codón 1584, se encuentra en 10 a 20% de los pacientes en América del Norte y Europa. Usualmente co-dominante o dominante-negativa. En la EvW tipo Vicenza (R1205H) y en otras mutaciones raras la vida media del factor esta acortada

III
[Shekelle]

*Rodeghiero F, 2009.
WFH, 2008.
Federici A, 2009.*

E

Tipo 2A

Se caracteriza por la pérdida de la función del FvW dependiente de las plaquetas.

Hay una ausencia o disminución relativa de los multímeros de alto peso molecular (MAPM) y peso intermedio.

Existen 2 mecanismos demostrados en los experimentos de expresión:

Grupo I: Secreción inadecuada de los MAPM debido a transporte intracelular defectuoso **Grupo II:** Síntesis y secreción normal del FVW con mayor susceptibilidad a la degradación en el plasma.

Existe una alteración de la capacidad de agregación plaquetaria inducida por la ristocetina (RIPA).

Hay mutaciones en los dominios D2, A1 y A2 del gen del FvW.

III
[Shekelle]

*Rodeghiero F, 2009.
WFH, 2008.*

E

Tipo 2B

Se clasifica como un rasgo genético de ganancia de función. Es co-dominante. Se debe a mutaciones sustitutivas en la región de unión de la glicoproteína Ib en el dominio A1 del FVW, lo que incrementa la afinidad al FvW para este receptor. Existe hiperagregabilidad plaquetaria y los pacientes cursan con trombocitopenia crónica leve. Hay trombocitopenia después de la administración con desmopresina y, en ocasiones, durante el embarazo o en situaciones de estrés. La trombocitopenia puede agravar el riesgo de hemorragia.

III
[Shekelle]

*Rodeghiero F, 2009.
WFH, 2008.*

E

Tipo 2B

Hay un incremento en la agregación plaquetaria inducida por la ristocetina

Multímeros: Ausencia de MAMP. En las variantes de Nueva York y Malmö el patrón es normal

Mutaciones asociadas: Mutaciones en el dominio A1; el 90% de los casos se deben a R1306W, R1308C, V1316M y R12341Q. La mutación P1288L se asocia a conversión génica y a los fenotipos Nueva York y Malmö.

III
[Shekelle]

*Rodeghiero F, 2009.
WFH, 2008.*

E

III
[Shekelle]

*Rodeghiero F, 2009.
WFH, 2008.*

E

Tipo 2M

Usualmente es co-dominante. El patrón multimérico es normal. La función del FvW es anormal y al parecer hay incremento en la proteólisis.

Mutaciones en el NH2-terminal. La desmopresina puede ser útil en algunos casos. ..

Tipo 2N

El defecto en este subtipo es la falta de la afinidad del FvW al factor VIII, lo que provoca la disminución del factor VIII. El FvW puede estar normal o ligeramente disminuido. Usualmente se hereda de forma recesiva.

Los síntomas hemorrágicos se presentan en los pacientes homocigotos o dobles heterocigotos. La desmopresina puede ser útil en hemorragias leves.

Todos los multímeros están presentes.

III

[Shekelle]

Rodeghiero F, 2009. WFH, 2008.

E

III

[Shekelle]

Rodeghiero F, 2009. WFH, 2008.

E

Tipo 3 (Grave)

Tiene una prevalencia de 1-3 personas por millón. Se hereda con un patrón autosómico recesivo, por lo que los padres no presentan síntomas hemorrágicos. Se presenta con hemorragias mucocutáneas. La homocigocidad para las deleciones génicas está asociada con un mayor riesgo de inhibidor. La desmopresina no es útil ya que no hay FvW almacenado.

Ausencia de multímeros

Mutaciones asociadas: Mutaciones distribuidas por todo el gen. Alta prevalencia de mutaciones *null* (codones de paro, deleciones, errores del marco de lectura)

III

[Shekelle]

Rodeghiero F, 2009. WFH, 2008.

R

Es recomendable clasificar a la EvW para tomar la mejor opción terapéutica y consejo genético.

III

[Shekelle]

Rodeghiero F, 2009. WFH, 2008.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.2.2.2 CLASIFICACIÓN DE LA EVW

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

La primera fase de estudio del paciente con EvW debe incluir la determinación de las pruebas de escrutinio con: Biometría hemática completa, Tiempo de hemorragia (TH) de Ivy, Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de protrombina (TP) y Tiempo de Trombina (TT).

III

[Shekelle]

Bennett SE, 2007.

E

El tiempo de hemorragia es una prueba no específica y está sujeta a variación operacional. Las variables que pueden afectar los resultados incluyen el llanto, niños intranquilos, diferencias en la aplicación de la presión sanguínea, profundidad de la lanceta automática, entre otros.

IV

[Shekelle]

Rodgers RP, 1990.

R

El tiempo de hemorragia o sangrado (TH) en EvW tiene una sensibilidad del 64.2% y especificidad del 99.1%

C

[Shekelle]

Se recomienda solicitar los siguientes estudios de laboratorio en los pacientes con sospecha de EvW:

Biometría Hemática Completa, TTPa, TP, TT, TH

Estas pruebas no determinan la EvW pero evalúan la posibilidad de EvW

Bennett SE, 2007.

E

El analizador de la función plaquetaria (PFA-100) se ha encontrado anormal en la mayoría de los pacientes con EvW, pero su empleo como prueba de escrutinio no se ha establecido.

III

[Shekelle]

Los pacientes con EvW tipo 1 grave o 3 el PFA-100 se encuentra anormal, mientras que en las personas con EvW tipo 1 leve o moderado y algunos con tipo 2 el PFA-100 se puede encontrar normal.

Cattaneo M, 1999.

Quiroga T, 2004.

Dean JA, 2000.

Cariappa R, 2003.

No se ha encontrado concordancia entre el TH y PFA-100.

R

El tiempo de hemorragia (TH) o el analizador de la función plaquetaria (PFA-100) se han considerado como pruebas iniciales para el estudio de la EvW, sin embargo, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EvW no proporcionan datos suficientes para emplearlas como pruebas de escrutinio para la EvW.

D

[Shekelle]

Nichols WL, 2009.

R

El TH y el PFA 100 no se recomiendan como pruebas de escrutinio iniciales para descartar EvW

C

[Shekelle]

Cattaneo M, 1999.

Quiroga T, 2004.

Dean JA, 2000.

Cariappa R, 2003.

E

La segunda fase que establece el diagnóstico de EvW son las siguientes pruebas:

III

[Shekelle]

- FvW antigénico (FvW:Ag)
- Actividad del FvW; cofactor de ristocetina (FvW:RiCo)
- Actividad de Factor VIII (FVIII:C)

Favaloro EJ, 2000.

Chuansumrit 2004

Barrowcliffe, 2004

Bennett, 2007

Favaloro EJ, 2004.

R	<p>Se recomienda realizar las tres pruebas para establecer el Dx de EvW:</p>	<p>B [Shekelle] <i>Favaloro EJ, 2000.</i> <i>Chuansumrit 2004</i> <i>Barrowcliffe, 2004</i> <i>Bennett, 2007</i> <i>Favaloro EJ, 2004.</i></p>
	<p>📁🕒 FvW:Ag 📁🕒 FvW:RiCo 📁🕒 FVIII:C (coagulométrico o cromogénico)</p>	
	<p>Se recomiendan como evaluación inicial y los resultados no solo establecen el diagnóstico sino sugieren el tipo y gravedad de la EvW</p>	
E	<p>Sí una o más de las tres pruebas para establecer el diagnóstico de EvW esta disminuido se deben de considerar las pruebas especiales para establecer el tipo de la EvW</p>	<p>III [Shekelle] <i>Favaloro EJ, 2000.</i> <i>Chuansumrit 2004</i> <i>Barrowcliffe, 2004</i> <i>Bennett, 2007</i> <i>Favaloro EJ, 2004.</i></p>
R	<p>Sí la historia de hemorragia es muy evidente considerar de inicio las tres pruebas para determinar EvW desde la visita inicial</p>	<p>B [Shekelle] <i>Favaloro EJ, 2000.</i> <i>Chuansumrit 2004</i> <i>Barrowcliffe, 2004</i> <i>Bennett, 2007</i> <i>Favaloro EJ, 2004.</i></p>
R	<p>Sí las pruebas para establecer el diagnóstico de la EvW están disminuidas y/o si el rango de FvW:RiCo y FvW:Ag se encuentra entre 0.5-0.7 realizar las pruebas que determinen el tipo de Ev (Anexo)</p>	<p>B [Shekelle] <i>Favaloro EJ, 2000.</i> <i>Chuansumrit, 2004.</i> <i>Barrowcliffe, 2004.</i> <i>Bennett, 2007.</i> <i>Favaloro EJ, 2004.</i></p>
E	<p>El diagnóstico en individuos con disminución del FvW (30-50% o UI/dL) requiere la correlación con los datos clínicos e historia familiar de hemorragia</p>	<p>III [Shekelle] <i>Nichols WL. Haemophilia 2008</i></p>
R	<p>En pacientes con FvW entre 30-50% verificar con la historia clínica y otras variables pre-analíticas de laboratorio (colección de la muestra, proceso, transporte, almacenamiento, etc).</p>	<p>B [Shekelle] <i>Nichols WL. Haemophilia 2008</i></p>
E	<p>Las pruebas que establecen el subtipo de EvW son:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Análisis de multímeros del FvW ➤ Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) a dosis bajas ➤ Prueba de unión del FvW al FVIII (FvW:FVIII B) 	<p>III [Shekelle] <i>Nichols WL. Haemophilia 2008</i></p>

- Prueba de unión a la colágena (FvW:CB)
- Prueba de unión del FvW a plaquetas fijadas en paraformaldehído con bajas concentraciones de ristocetina (FvW:PB)
- Razón entre el FvW:RCo y FvW:Ag (Razón FvW:RCo/FvW:Ag)
- Determinación de FvW plaquetario
- Análisis secuencial de DNA

Análisis de multímeros, los cuales visualizan la distribución de los multímeros del FvW en plasma y la interpretación es cualitativo. El análisis de los multímeros de “baja resolución” diferencian la EvW tipo 1, 2 o 3, las de “alta resolución” los cuales diferencian cada banda multimérica de los multímeros pequeños dentro de 3-8 bandas satélites que logran diferenciar los subtipos 2 (Anexo)

E

III
[Shekelle]
Studt JD, 2001.

R

Realizar la prueba de multímeros del FvW cuando las pruebas que determinan el diagnóstico de EvW son anormales para determinar el subtipo de la EvW.

B
[Shekelle]
Nichols WL. Haemophilia 2008
Studt JD, 2001.

R

La prueba de los multímeros del FvW no se recomienda como una prueba inicial para determinar el diagnóstico de la EvW

B
[Shekelle]
Nichols WL. Haemophilia 2008

RIPA dosis bajas se realiza para ayudar al diagnóstico de la EvW 2B. RIPA puede ser realizada como parte de la agregación plaquetaria. RIPA a dosis bajas se realiza en PRP con concentraciones bajas de ristocetina (<0.6 mg/mL). Las concentraciones bajas de ristocetina no causa unión del FvW y agregación en personas normales, pero causa unión del FvW y agregación plaquetaria en muestras de pacientes con EvW tipo 2B o en mutaciones en el receptor del FvW de las plaquetas. Estos últimos defectos reciben el nombre de pseudos-EvW o EvW tipo plaquetario.

E

III
[Shekelle]
Studt JD, 2001.

R

En pacientes con sospecha de EvW 2B se deberá realizar la prueba de RIPA a dosis bajas siempre con el control para demostrar la hiperagregabilidad con este agonista

B
[Shekelle]
Nichols WL. Haemophilia 2008
Studt JD, 2001.

E

La evaluación del laboratorio de una persona con EvW es compleja por la variabilidad potencial en los resultados y no existe una sola prueba de laboratorio que determine o descarte la EvW

IV
[Shekelle]
Nichols WL. Haemophilia 2008



Se sugiere realizar algoritmo para el diagnóstico clínico y de laboratorio de la EvW (Anexo).

D
[Shekelle]
Nichols WL, 2009.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.3 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>Los diferentes estudios y guías hacen referencia a la importancia de tener un diagnóstico preciso de la EvW previo al inicio del tratamiento de la enfermedad.</p>	<p>IV Grado C</p> <p><i>The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National Guidelines Clearinghouse, 2007.</i></p>
	<p>En los pacientes sin diagnóstico definitivo de EvW, pero con historia de hemorragia y niveles del FvW:RCo de entre 30 y 50 UI/dL, pueden requerir tratamiento para las hemorragias.</p>	<p>III B</p> <p><i>The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National Guidelines Clearinghouse, 2007.</i></p>
	<p>Las personas con niveles de FvW:RCo >10 IU/dL y FVIII >20 IU/dL, deben ser evaluados para respuesta con desmopresina 1-desamino-8-D-argnina vasopresina (DDAVP), mientras se encuentra en un período asintomático (no hemorragias). Los pacientes con valores menores tienen menor probabilidad de respuesta de acuerdo a informes de estudios clínicos.</p>	<p>Ila Grado B</p> <p><i>The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National Guidelines Clearinghouse, 2007.</i></p>

R

Las personas con hemorragia y niveles de FvW:RCo >10 UI/dL y FVIII:C >20 UI/dL realizar la prueba con DDAVP

B

[Shekelle]

The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National Guidelines Clearinghouse, 2007.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.4 MODALIDADES DEL TRATAMIENTO

4.4.1 OPCIONES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

E

Evidencia / Recomendación

La desmopresina libera e incrementa de manera transitoria los niveles plasmáticos del Factor VIII y FvW de los cuerpos de Weibel-Palade en las células endoteliales, también libera el Factor de plasminógeno tisular (t-PA) e interleucina-8 (IL-8)

Nivel / Grado

IV

[Shekelle]

Mannucci, 1997.

R

Se recomienda el uso de desmopresina en pacientes con EvW tipo 1 y que se demuestre previamente la prueba de respuesta a la DDAVP

D

[Shekelle]

Mannucci, 1997.

E

La desmopresina administrada en dosis de 0.3 g/Kg de peso en 20-30 mL de solución fisiológica en infusión continua durante 30 minutos por vía intravenosa, en promedio aumentará el Factor VIII y el FvW de 3-5 veces las concentraciones basales de estos factores en un lapso de 30-60 minutos, con una vida media de 8-12 hrs. No se debe usar por más de 72 hrs porque produce taquifilaxia

IV

[Shekelle]

Mannucci, 1997.

R

La desmopresina es administrada en niños y adultos a dosis de 0.3 g/Kg de peso en 20-30 mL de solución fisiológica en infusión continua durante 30 minutos por vía intravenosa, en promedio aumentará el Factor VIII y el FvW de 3-5 veces de las concentraciones basales de estos factores en un lapso de 30-60 minutos, cada 8-12 hrs y no más de 72 hrs . No debe administrarse en menores de 2 años de edad

D

[Shekelle]

Mannucci, 1997.

E

Los antifibrinolíticos inhiben la activación del plasminógeno y la actividad de la plasmina, por lo tanto, previenen la lisis del coágulo. Los antifibrinolíticos se pueden administrar en forma sistémica o local

R

Se recomienda el empleo de antifibrinolíticos para hemorragias en mucosas o postquirúrgicas en pacientes con hemofilia A o B.

E

Los antifibrinolíticos se pueden administrar en forma sistémica o local, entre ellos se encuentran al ácido epsilon aminocaprónico (Amicar) que se indica a dosis de 50-60mg/Kg./6 hrs. el ácido tranexámico (10-15mg./Kg/8 hrs.), puede administrarse VO, IV o tópica.

E

El tratamiento de la EvW puede realizarse con terapia sustitutiva con concentrados de factor VIII que contengan FvW, para ello existen diferentes estudios clínicos con diferentes concentrados de FVIII/FvW. La mayoría de ellos con resultados de efectividad por arriba del 90%.

E

Un estudio clínico ha demostrado que el concentrado de FVIII/FvW (**Wilate**), tiene una efectividad del 96% en 1095 hemorragias en pacientes con EvW de todos los tipos. La dosis promedio fue de 26 UI/kg.

E

Un estudio retrospectivo realizado por el grupo italiano ha demostrado que con otro tipo de concentrado (Alphanate) de FVIII/FvW el porcentaje de efectividad es del 94 al 99%, sin efectos adversos.

IV

Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia. 2008.

III

Guía Clínica para el manejo de la Hemofilia del niño y el adulto. Gobierno de Chile Ministerio de salud 2007.

D

Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia. 2008.

C

Guía Clínica para el manejo de la Hemofilia del niño y el adulto. Gobierno de Chile Ministerio de salud 2007.

IV

Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia. 2008.

III

Guía Clínica para el manejo de la Hemofilia del niño y el adulto. Gobierno de Chile Ministerio de salud 2007.

II

[Shekelle]

Jacques Michiels J, 2009

II

[Shekelle]

Berntorp E, 2009.

III

[Shekelle]

Federico AB, 2009

E

Un estudio clínico prospectivo ha demostrado porcentajes de respuesta con esotro concentrado de FVIII/FvW es Humate-P del 97% sin efectos adversos.

II
[Shekelle]
Auerswald G, Kreuz W, 2008
Schramm W, 2008

E

Los estudios clínicos con Wilfactin han demostrado hasta 89% de respuestas
Yo sugiero que mejor lo dejemos con diferentes nombres comerciales X resultado (quizás una tabla).

III
[Shekelle]
J Thromb Haemost 2007.

E

El empleo de Fandhi en pacientes con EvW ha demostrado una efectividad del 95% (94-99%).

III
[Shekelle]
Haemophilia, 2008.

R

Se recomienda el uso de concentrados de factor VIII/FvW en el tratamiento de la EvW con productos que tengan alta efectividad y bioseguridad.

B,C
[Shekelle]
Federico AB, 2009
Berntorp E, 2009.
Auerswald G, Kreuz W, 2008

✓/R

Esta guía no recomienda un concentrado en especial ya que los que se han comentados son efectivos y bioseguros.

Punto de buena práctica

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.5 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

4.5.1 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICO DE REFERENCIA

4.5.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

4.5.1.2 REFERENCIA AL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación

Se recomienda referir a las unidades de segundo o tercer nivel a los pacientes que cumplan las siguientes condiciones:

Nivel / Grado

✓/R

Antecedentes heredofamiliares de hemorragia anormal.
Padecimiento actual caracterizado por hemorragias espontáneas, postraumáticas, postquirúrgicas mayores de lo esperado de acuerdo al evento causal, a excepción de aquellos pacientes con enfermedades hemorrágicas adquiridas (hepatopatía, insuficiencia renal, etc.)

Punto de buena práctica



En todos los casos deberá cumplirse con el envío de resumen clínico y la realización de los estudios de laboratorio siguientes:

1. Cuenta de plaquetas, tiempo de sangrado, TTPa, TP y TT.
2. Estudios radiológicos (Radiografías de articulaciones).

Punto de buena práctica

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.5.2 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS DE CONTRARREFERENCIA

4.5.1.1 CONTRARREFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

4.5.1.2 CONTRARREFERENCIA AL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



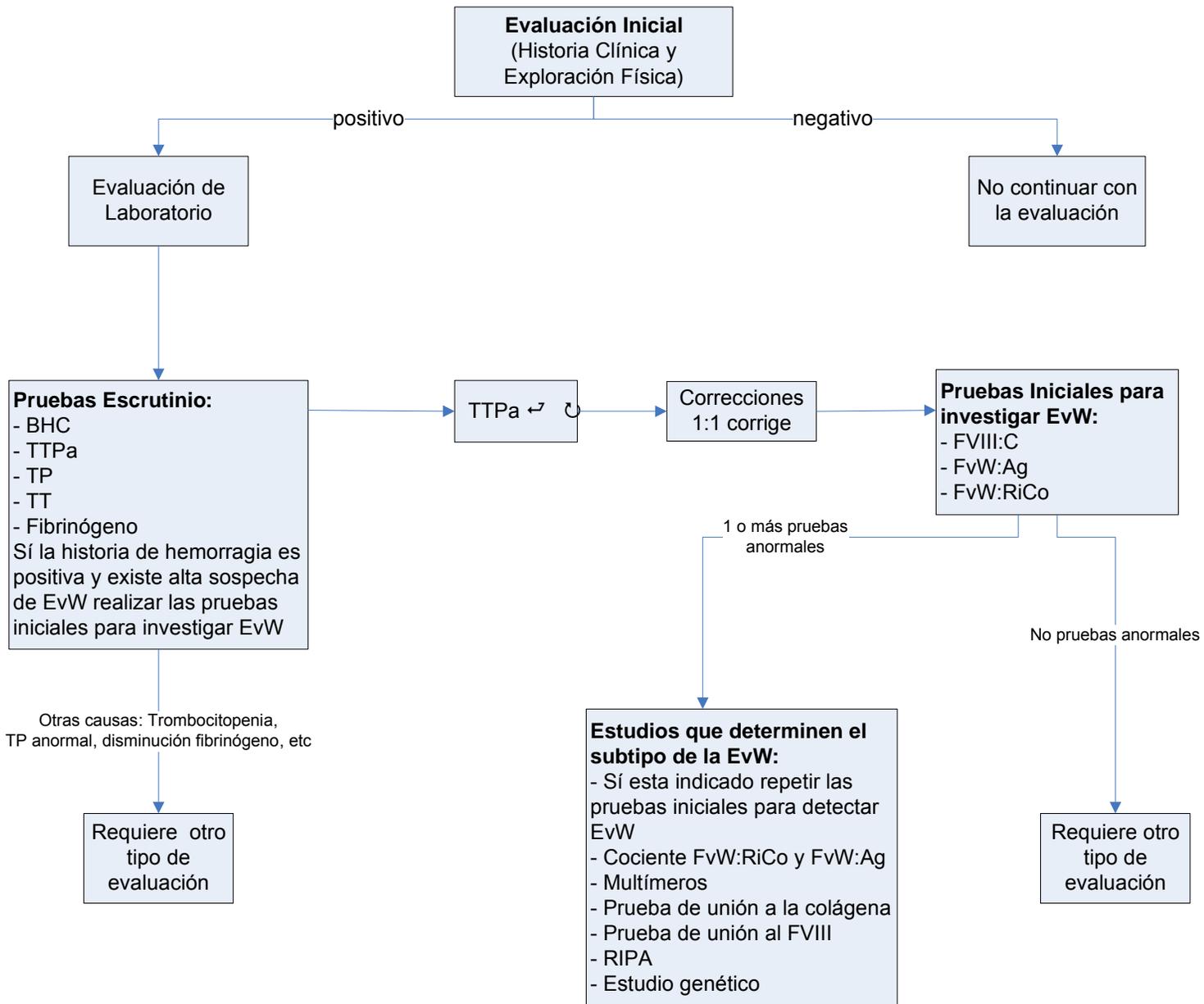
Se recomienda contrarreferir de 3er a 2o nivel a los pacientes que cumplan con las condiciones para la vigilancia y tratamiento como:

1. Pacientes en quienes no se documenta hemofilia y otras alteraciones hereditarias de la coagulación.
2. Pacientes con descripción precisa del tratamiento establecido en el 3er nivel de atención.
3. Pacientes con diagnóstico de certeza de hemofilia y otras alteraciones de la coagulación que no requieren algún recurso adicional con el que no cuente la Unidad Médica de referencia.

Punto de buena práctica

ALGORITMOS

ALGORITMO 1. SECUENCIA DIAGNÓSTICA EN HEMOFILIA.



5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre el tratamiento de la hemofilia en pacientes pediátricos.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC), a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre el tratamiento de la hemofilia en pacientes pediátricos en las siguientes bases de datos: Fisterra, Guidelines International Networks, Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

El grupo de trabajo selecciono las guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

1. Idioma inglés y español
2. Metodología de medicina basada en la evidencia
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones
4. Publicación reciente
5. Libre acceso

Se encontraron 2 guías las cuales fueron seleccionadas:

The National Heart, Lung, and Blood Institute. The Diagnosis, Evaluation, and Management of Von Willebrand Disease. Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. 2007. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd>

Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, Montgomery RR, Sadler JE, Yawn BP, James AH, Hultin MB, Manco-Johnson MJ, Weinstein M. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: A synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am. J. Hematol.* 2009; 84:366–70.

De estas guías se tomaron gran parte de las recomendaciones. Para las recomendaciones no incluidas en las guías de referencia el proceso de búsqueda se llevo a cabo en Pubmed y Cochrane Library Plus utilizando los términos y palabras claves: "von Willebrand factor and disease".

La búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos controlados en idioma inglés y español, publicados a partir del 2000.

En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se empleo el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones. Se marcaron con el signo √ y recibieron la consideración de práctica recomendada u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.

5. ANEXOS

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá. En palabras de Sackett, “la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales” (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero et al, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R et al, 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se describen las escalas de evidencia para las referencias utilizadas en esta guía y de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

5. ANEXOS

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

CUADRO I. LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoridad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

Tabla 1 Evaluación de las síntomas y riesgo de hemorragia obtenidos en la Historia Clínica y Exploración Física.**I. Preguntas Generales:**

- ¿Usted o algún familiar han requerido de atención médica por hemorragia, o le han informado de problemas de hemorragia? (**Grado II-B**)
- Sí la respuesta es afirmativa, obtener la siguiente información:
 - Atención médica después de cirugía, tratamiento dental o trauma
 - Información de equimosis, petequias, etc (**Grado II-B**), enfermedad hepática, renal o hematológica, cuenta de plaquetas elevada o disminuida, uso de fármacos (AAS, AINEs, clopidogrel, warfarina, heparina, etc.) (**Grado IV-C**)
- **Sí la respuesta a la preguntas I. a son positivas, preguntar sí el paciente o cualquiera de sus familiares han presentado:**
 - Enfermedad hemorrágica, como EvW o hemofilia
 - Hemorragia prolongada y grave, o recurrente:
 - Hemorragia de una herida superficial con duración de más de 15 minutos o que recurre espontáneamente 7 días después de la herida
 - Procedimientos quirúrgicos como la tonsilectomía
 - Hemorragia sin trauma o trauma mínimo
 - Epistaxis espontánea con una duración mayor a 10 minutos o que requiere atención médica
 - Hemorragia post-extracción dental, prolongada o recurrente
 - Hemorragia en heces, sin explicación (como úlcera, gastritis, pólipos en colon, etc) que requiere de atención médica
 - Anemia que requiere tratamiento o que requiere de transfusión
 - En mujeres, menorragia, caracterizada por la presencia de coágulos mayores a una pulgada o cambios frecuentes (cada hora) de toallas sanitarias o tampon, o que produce anemia o disminución en el nivel de hierro.

Si las respuestas a la información obtenida del apartado II son positivas, obtener la información específica (**Nivel IIb Recomendación B**)
- **Realizar la Exploración Física, la cual debe incluir:**
 - evidencia clínica de enfermedad hemorrágica, incluyendo sitio, tamaño, distribución de las equimosis, petequias, hematomas, etc y evidencia de anemia (**Nivel IV recomendación C**)

Evidencia que sugiera otras causas o riesgos del incremento en la hemorragia, como enfermedad hepática (ictericia, hepatoesplenomegalia, datos de insuficiencia hepática, etc), artropatía, laxitud de la piel y articulaciones (síndrome de Ehlers-Danlos), telangiectasia (Telangiectasia hemorrágica hereditaria) o lesiones ginecológicas (**Nivel IV Recomendación C**)

Tabla 2. Puntuación internacional en los síntomas de la EvW

Calificación						
Síntoma	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	-	No o trivial (menos de 5 episodios al año)	>5 episodios al año >10 min de duración	Sólo consulta	Taponamiento, cauterización o antifibrinolítico	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o desmopresina
Hemorragia cutánea	-	No o trivial (<1 cm)	>1 cm sin traumatismos	Sólo consulta		
Hemorragia en heridas menores	-	No o trivial (<5cm)	>5 episodios por año o >5 min de duración	Sólo consulta	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o desmopresina
Cavidad oral	-	No	Referido cuando al menos en una ocasión	Sólo consulta	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	-
Hemorragia gastrointestinal	-	No	Asociada a úlcera, hipertensión portal, hemorroides o angiodisplasia	Espontánea	Hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, tratamiento de reemplazo, desmopresina o antifibrinolíticos	-
Extracción dental	Sin hemorragia en, al menos, 2 extracciones	No realizadas o sin hemorragia en 1 extracción	Referidas en <25% de todos los procedimientos	Referida es >25% de todos los procedimientos, sin intervención	Sutura o empaquetamiento	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o desmopresina

Cirugía	Sin hemorragia en, al menos, 2 cirugías	No realizadas o sin hemorragia en 1 cirugía	Referidas en <25% de todas las cirugías	Referida es >25% de todas las cirugías	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o desmopresina
Menorragia	-	No	Sólo consulta	Antifibrinolíticos o uso de hormonales	Legrado o tratamiento con hierro,	Transfusión sanguínea, tratamiento de reemplazo, desmopresina o histerectomía
Hemorragia postparto	Sin hemorragia en al menos 2 partos	Sin partos o sin hemorragia en al menos 1 parto	Sólo consulta	Legrado, tratamiento con hierro o antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea, tratamiento de reemplazo o desmopresina	Histerectomía
Hematomas musculares	-	Nunca	Posttraumáticos, sin tratamiento	Espontáneos, sin tratamiento	Espontáneos o traumáticos, requiriendo desmopresina o tratamiento de reemplazo	Espontáneos o traumáticos, requirean intervención quirúrgica o transfusión sanguínea
Hemartrosis	-	Post traumático sin tratamiento	Espontánea sin tratamiento	Espontánea, sin tratamiento	Espontánea o traumática, requiriendo desmopresina o tratamiento de reemplazo	Espontánea o traumática, requiriendo intervención quirúrgica, o transfusión sanguínea.
Hemorragia del Sistema nervioso central	-	Nunca	-	-	Subdural, cualquier intervención	Intracerebral, cualquier intervención

Figura 1. Cuantificación del sangrado transvaginal

Toalla	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Cuantificación								
TAMPON	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Cuantificación								

Tabla 3. Clasificación de la Enfermedad de von Willebrand

Tipo de EvW	Exámenes de laboratorio	Multímeros	Mutaciones asociadas	Comentarios
Tipo 1	FVIII:C y FvW Razón FVW:RCo/VWF:Ag \geq 0.6	Todos los multímeros se encuentran presentes; con métodos sensibles es posible detectar anomalías menores	Mutaciones sin sentido distribuidas por todo el gen. Posible efecto dominante-negativo. Se encuentra la mutación Y15844C en 10% de los pacientes. No se ha asociado ningún alelo nulo con la hemorragia	Usualmente co-dominante o dominante-negativa. En la EvW tipo Vincenza (R1205H) y en otras mutaciones raras la vida media del factor está acortada
Tipo 2A	Usualmente VWF:RCo/VWF:Ag $<$ 0.6	Falta o disminución relativa de los multímeros de alto peso molecular (MAPM) y peso intermedio	Mutaciones en el dominio A2; El 60% de los pacientes tiene las mutaciones R1597W ó Q y ó y S1506L	Usualmente co-dominante. Existen 2 mecanismos demostrados en los experimentos de expresión: Grupo I: secreción inadecuada de los MAPM debido a transporte intracelular defectuoso. Grupo II: Síntesis y secreción normal del FVW con mayor susceptibilidad <i>in vivo</i> a la proteólisis.
Tipo 2B	Usualmente VWF:RCo/VWF:Ag $<$ 0.6	Ausencia de MAMP. En las variantes de Nueva York y Malmö el patrón es normal	Mutaciones en el dominio A1; el 90% de los casos se deben a R1306W, R1308C, V1316M y R12341Q. La mutación P1288L se asocia a conversión génica y a los fenotipos Nueva York y Malmö	Usualmente co-dominante. Aumento en la afinidad del FVW anormal al receptor plaquetario GpIb. Hay trombocitopenia después la administración de desmopresina y, en ocasiones, durante el embarazo o en situaciones de estrés. La trombocitopenia puede agravar el riesgo de hemorragia.
Tipo 2M	Usualmente FVW:RCo/VWF:Ag $<$ 0.6	Los grandes multímeros están presentes. Se pueden apreciar anomalías internas (por ej. "patrón barrido")	Algunas mutaciones heterogéneas recurrentes (ej. R1315C, G1324S/A, R1374C/H)	Usualmente co-dominante. Se puede superponer con la enfermedad tipo 2A. La desmopresina puede ser útil en algunos casos seleccionados.

<p>Tipo 2N</p>	<p>El FVW puede ser normal o estar discretamente disminuido. FVIIC/VW:Ag<0.5 Unión defectuosas del FVIII-FVW</p>	<p>Todos los multímeros están presentes</p>	<p>Mutaciones en el NH2-terminal. La mutación más frecuente</p>	<p>Usualmente recesiva. Hemorragia solo en homocigotos o heterocigotos compuestos. Hasta el 2% de la población del norte de Europa es heterocigota para R854Q. La desmopresina puede ser de utilidad en la mayoría de las hemorragias leves</p>
<p>Tipo 3</p>	<p>Ausencia del FVW. Disminución del FVIII:C (<5 UI/dL)</p>	<p>Ausencia de multímeros</p>	<p>Mutaciones distribuidas por todo el gen; algunas mutaciones (ej 2430delC exón 18* ó Arg2535stop) son recurrentes en el norte de Europa. Alta prevalencia de mutaciones <i>null</i> (codones de terminación, alteración del marco de lectura, deleciones génicas)</p>	<p>Recesiva. La homocigocidad para la deleción génica está asociada con un riesgo elevado de inhibidor, causando reacciones anafilácticas al FVW exógeno. La desmopresina no es útil ya que no hay FVW almacenado.</p>

Tabla 4. Pruebas iniciales en el Diagnóstico de la Enfermedad de von Willebrand

Tipo EvW	FvW:RCo (UI/dL)	FvW:Ag (UI/dL)	FVIII	Razón entre FvW:RCo/FvW:Ag
Tipo 1	<30	<30	o normal	>0.5-0.7
Tipo 2A	<30	<30-200*	o normal	<0.5-0.7
Tipo 2B	<30	<30-200*	o normal	Usualmente <0.5-0.7
Tipo 2M	<30	<30-200*	o normal	<0.5-0.7
Tipo 2N	<30	30-200		>0.5-0.7
Tipo 3	<3	<3	(<10 UI/dL)	No aplica
FvW disminuido	30-50	30-50	Normal	>0.5-0.7
Normal	50-200	50-200	Normal	>0.5-0.7

*generalmente los niveles son <50 UI/dL

Generalmente los tipo 1 y 2A, 2B y 2M tienen niveles de FvW:RCo y FvW:Ag son de <30 UI/dL; algunos pacientes con tipo 1 y 2 que los niveles de FvW:RCo y FvW:Ag se encuentran entre 30-50 UI/dL.

Tabla 5. RIPA y patrón multimérico en los subtipos de la Enfermedad de von Willebrand

Tipo	RIPA	Patrón Multimérico (plasma)
1	o normal	Todos los tamaños presentes
2A		Ausencia de multímeros de tamaño intermedio y grandes
2B		Ausencia de grandes multímeros
2M	o normal	Todos los tamaños presentes
2N	Normal	Todos los tamaños presentes
3		Ausencia total del FvW

5. ANEXOS

5.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE HEMOFILIA PEDIATRICA

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
4237	Acido Aminocaproico	Intravenosa (infusión). Adultos: Inicial 5 g / hora, continuar con 1 a 1.25 g / hora, hasta controlar la hemorragia; dosis máxima 30 g / día. Niños: 100 mg / kg de peso corporal / hora, continuar con 33.3 mg / kg de peso corporal / hora, hasta controlar la hemorragia; dosis máxima 18 g / día.	Solución Inyectable. Cada frasco ampula contiene: Acido aminocaproico 5 g. Envase con un frasco ampula con 20 ml.		Mareo, náusea, diarrea, malestar, cefalea, hipotensión, bradicardia, arritmias, tinitus, obstrucción nasal, lagrimeo, eritema, trombosis generalizada.	Los estrógenos y anticonceptivos orales aumentan la probabilidad de trombosis. Su uso junto con agentes antifibrinolíticos en el manejo de la hemorragia subaracnoidea aumenta la presencia de hidrocefalia, isquemia cerebral.	Hipersensibilidad al fármaco y evidencia de coagulación intravascular activa.
5169	Desmopresina (DDAVP)	Intravenosa (infusión). Adultos: 0.3 microgramos / kg de peso corporal; se puede repetir la dosis a las 6 horas.	Cada ampolleta contiene: Acetato de desmopresina 15 µg Envase con 5 ampolletas con un ml.		Dolor abdominal, náusea, rubor facial durante la administración, palidez, cefalea.	La carbamazepina, clorpropamida y antiinflamatorios no esteroideos incrementan el efecto antiidiurético.	Hipersensibilidad al fármaco. Enfermedad de von Willebrand tipo Ib Enfermedad coronaria Hipertensión arterial. Hemofilia. Congestión nasal.

4239	Factor Antihemofílico Humano (Factor VIII)	Intravenosa (lenta). Adultos y niños: 10 a 20 UI / kg de peso corporal, seguido de 10 a 25 UI / kg de peso corporal, cada 8 a 12 horas, hasta que la hemorragia sea cohibida.			Dolor en el sitio de inyección, cefalea, vértigo, reacciones alérgicas.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco, la administración de dosis altas puede producir hemólisis a pacientes con grupo sanguíneo A, B, o AB, no utilizar jeringa de vidrio para su administración.
------	--	---	--	--	---	---------------------------------	---

6. GLOSARIO.

Antígeno del FvW. Fracción identificada por método inmunoenzimático

Cofactor de ristocetina. Es la fracción de la proteína del FvW con la que se identifica la función de la proteína.

Desmopresina (DDAVP). Análogo sintético de la vasopresina que se administra por vía parenteral y que actúa a través de los receptores V2 endoteliales para estimular la liberación del FvW y del Factor VIII de la coagulación.

Factor de von Willebrand. Proteína multimérica sintetizada por el endotelio y plaquetas que participa en la hemostasia primaria en la fase de adhesión y agregación plaquetaria en la interacción entre subendotelio y plaquetas.

Bleeding Score. Puntaje clínico para establecer la probabilidad de diagnóstico de EvW

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Auerswald G, Kreuz W. Haemate P/Humate-P for the treatment of von Willebrand disease: considerations for use and clinical experience. *Haemophilia* 2008 (sup 5):39-46.
2. Berntorp E, Windynga J. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease – efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. *Haemophilia* 2009;15:122-130.
3. Cariappa R, Wilhite TR, Parvin CA, Luchtman-Jones L. Comparison of PFA-100 and bleeding time testing in pediatric patients with suspected hemorrhagic problems. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 474–9.
4. Cattaneo M, Federici AB, Lecchi A et al. Evaluation of the PFA-100 system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 35–9.
5. De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K..vonWillebrand factor to the rescue.*Blood* 2009;113:5049-5057.
6. Dean JA, Blanchette VS, carcao MD y cols. Von Willebrand disease in a pediatric-based population: comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100 and a von Willebrand factor/collagen-binding assay. *Thromb Haemost* 2000; 84: 401-9.
7. Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G et al. Laboratory diagnosis of von Willebrands disorder: quality and diagnostic improvements driven by peer review in a multilaboratory test process. *Haemophilia* 2004; 10: 232–42.
8. Favaloro EJ, Thom J, Baker R, Australasian Society for Thrombosis, Haemostasis (ASTH) Emerging Technologies Group. Assessment of current diagnostic practice and efficacy in testing for von Willebrand_s disorder: results from the second Australasian multilaboratory survey. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 729–37.
9. Favaloro EJ. Collagen binding assay for von Willebrand factor (VWF:CBA): detection of von Willebrand disease (VWD), and discrimination of VWD subtypes, depends on collagen source. *Thromb Haemost* 2000; 83: 127–35.
10. Federicci, A. Classification on inherited von Willebrand disease and implications in clinical practice. *Thrombosis Research* 124 Suppl. 1 S2-S6.
11. Federicci AB, Barillaria G, Zanon E, Mazzucconi MG, Musso R, Targhetta R, Mannucci M. VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand's disease: results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity store. *Haemophilia* 2009:1-10.
12. Federicci AB, Castaman G, Thompson A, Berntorp E. von Willebrand's disease: clinical management. *Haemophilia* 2006;12:(Suppl. 3):152–158.
13. 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: 1691–5
14. Ginsburg D. Molecular genetics of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 585–91.
15. Hillery CA, Mancuso DJ, Sadler JE et al. Type 2M von Willebrand disease: F606I and I662F mutations in the glycoprotein Ib binding domain selectively impair ristocetin- but not botrocetin-mediated binding of von Willebrand factor to platelets. *Blood* 1998; 91: 1572– 81.
16. James AH, Ragni MV, Picozzi VJ. Bleeding disorders in premenopausal women: (another) public health crisis for hematology?. *Hematology* 2006; 474-85
17. Lafan M, Brown M, Rown SA, Collins PW, Cumming AS, Hill FG, Keeling D, Peaje IR, Pasi KJ. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Haemophilia* 2004;10:199–217.
18. Makris M, Colvin B, Gupta V, Shields ML, Smith MP. Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease. *Thromb Haemost* 2002;88:387–8.

19. Mancuso DJ, Kroner PA, Christopherson PA, Vokac EA, Gill JC, Montgomery RR. Type 2M:Milwaukee-1 von Willebrand disease: an in-frame deletion in the Cys509-Cys695 loop of the von Willebrand factor A1 domain causes deficient binding of von Willebrand factor to platelets. *Blood* 1996; 88: 2559–68.
20. Mannucci PM, Federico AB, James AH, Kessler CM. von Willebrand disease in the 21st century: current approaches and new challenges. *Haemophilia* 2009; 15: 1154–1158.
21. Mannucci PM, Lombard R, Bader R y cols. Heterogeneity of type I von Willebrand disease: evidence for a subgroup with an abnormal von Willebrand factor. *Blood* 1985; 66:796-802.
22. Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;88:378–9.
23. Martínez-Murillo C, Viveros ME, Reyes E, Quintanar E, Ibarra J. A study of von Willebrand factor multimers suitable for clinical laboratories in Mexico. *Thrombosis Haemost* 1997; Supp 1, 2583: 634.
24. Mauser Bunschoten EP, van Houwelingen JC, Sjamsoedin Visser EJ, van Dijken PJ, Kok AJ, Sixma JJ. Bleeding symptoms in carriers of hemophilia A and B. *Thromb Haemost* 1988; 59: 349–52.
25. Mazurier C, Meyer D. Subcommittee on von Willebrand factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Factor VIII binding assay of von Willebrand factor and diagnosis of type 2N von Willebrand disease: results of an international survey. *Thromb Haemost* 1996; 76: 270-4.
26. Methan AD, Wang C, Sood SL, Cuker A, Peterson SM, Soucie JM, Konkle BA. Bleeding symptoms and laboratory correlation in patients with severe von Willebrand disease. *Haemophilia* 2009;15:918–925.
27. Michiels JJ, van Vliet H, Berneman Z, Wilfried Schroyens and Alain Gadisseur. Managing patients with von Willebrand disease type 1, 2 and 3 with desmopressin and von Willebrand factor-factor VIII concentrate in surgical settings. *Acta Haematol* 2009;121:167–176.
28. Montgomery RR. Structure and function of von Willebrand factor. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, 4th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 249–74.
29. Montgomery RR. von Willebrand disease – the relevance of history. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2617–8.
30. Nichols WI, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TI, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (vwd): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171–232.
31. Nishino M, Girma JP, Rothschild C, Fressinaud E, Meyer D. New variant of von Willebrand disease with defective binding to factor VIII. *Blood* 1989; 74:1591-9.
32. Nitu-Whalley IC, Riddell A, Lee CA et al. Identification of type 2 von Willebrand disease in previously diagnosed type 1 patients: a reappraisal using phenotypes, genotypes and molecular modeling. *Thromb Haemost* 2000; 84: 998–1004.
33. Posan E, McBane RD, Grill DE, Motosko CL, Nichols WI. Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. *Thromb Haemost* 2003; 90: 483-90.
34. Quiroga T, Goycoolea M, Munoz B et al. Template bleeding time and PFA-100 have low sensitivity to screen patients with hereditary mucocutaneous hemorrhages: comparative study in 148 patients. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 892–8 (Erratum in: *J Thromb Haemost* 2005; 3: 622)
35. Rodeghiero F, Castaman C, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69:454-459.
36. Rodeghiero F, Castaman G, Tassetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood* 2009;114:1158-1165.
37. Rodeghiero F, Castaman G, Tassetto A. Optimizing treatment of von Willebrand disease by using phenotypic and molecular data. *Hematology*. 2009:113-123
38. Rodeghiero F, Castaman G, Tassetto A, Battle J, Baudo F, Cappelletti A, Casana P, De Bosch N, Eikenboom JC, Federici AB, Lethagen S, Linari S, Srivastava A. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of von Willebrand disease type 1: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2619–26.

39. Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 1–20.
40. Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R, Federici AB, Reininger AJ. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. *Blood* 2006; 108:1903–10.
41. Schramm W. Haemate P von Willebrand factor/factor VIII concentrate: 25 years of clinical experience. *Haemophilia* 2008;14(sup 5):3–10.
42. Silwer J. Von Willebrand_s disease in Sweden. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1973; 238: 1–159.
43. Sramek A, Eikenboom JC, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Usefulness of patient interview in bleeding disorders. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1409–15.
44. Srivastava A, Rodeghiero F. Epidemiology of von Willebrand Disease in Developing Countries. *Sem Thromb Haemost* 2005;31(5):569,576.
45. Studt JD, Budde U, Schneppenheim R et al. Quantification and facilitated comparison of von Willebrand factor multimer patterns by densitometry. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 567–74.
46. The basic science, diagnosis, and clinical management of von Willebrand disease. WFH, 2008.
47. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federico AB, Batlle J, Meyer D, Fressinaud E, Mazurier C, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Budde U, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Lethagen S, Pasi J, Hill F, Peaje A. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMMD-1 VWD). *J Thromb and Haemost* 2006;4: 766–773.
48. The National Heart, Lung, and Blood Institute. The Diagnosis, Evaluation, and Management of Von Willebrand Disease. Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. 2007. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd>.
49. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): Evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171–232.

8. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Dr. Santiago Rico Aguilar	Jefe de Prestaciones Médicas Delegación Campeche, Campeche
Dr. Francisco Rodríguez Ruiz	Director HGZ/MF No. 1 Campeche, Campeche
Srita. María del Carmen Villalobos González	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. Cecilia Esquivel González	Analista Coordinador Comisionado UMAE HE CMNR

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. Mario Madrazo Navarro	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Gonzalo Pol Kippes	Comisionado a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador

10. DIRECTORIOS.

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud.

Dr. José Ángel Córdova Villalobos.

Secretario de Salud.

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS.

Mtro. Daniel Karam Toumeh.

Director General.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE.

Lic. Miguel Ángel Yunes Linares.

Director General.

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF.

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín.

Titular del organismo SNDIF.

Petróleos Mexicanos / PEMEX.

Dr. Jesús Federico Reyes Heróles González Garza.

Director General.

Secretaría de Marina.

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza.

Secretario de Marina.

Secretaría de la Defensa Nacional.

General Guillermo Galván Galván.

Secretario de la Defensa Nacional.

Consejo de Salubridad General.

Dr. Enrique Ruelas Barajas.

Secretario del Consejo de Salubridad General.

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. Mario Madrazo Navarro

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

10. DIRECTORIOS

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaría de Innovación y Calidad y Presidenta del Comité Nacional de Gulas de Práctica Clínica	Presidenta
Dr. Mauricio Hernández Avila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	
Dr. Julio Sotelo Morales Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Octavio Amancio Chassin Representante del Consejo de Salubridad General	Titular
General de Brigada Médico Cirujano Víctor Manuel Rico Jaime Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Contralmirante SSN MC Miguel Ángel López Campos Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Carlos Tena Tamayo Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Ma. de las Mercedes Gómez Mont Urueta Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Jorge E. Valdez García Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
M en A María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular; suplente del presidente del CNGPC
Dr. Octavio Rodrigo Martínez Pérez Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Chihuahua	Titular 2009-2010
Dra. Elvia E. Patricia Herrera Gutiérrez Secretaría de Salud y Directora General de los Servicios de Salud del Estado de Durango	Titular 2009-2010
Dr. Ramón Armando Luna Escalante Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Michoacán	Titular 2009-2010
Acad. Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Acad. Dr. Jorge Elías Dib Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dra. Mercedes Juan Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	Asesor Permanente
Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	Asesor Permanente
Mtro. Rubén Hernández Centeno Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simón Sauma Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados	Asesor Permanente
Dr. Luis Miguel Vidal Pineda Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	Asesor Permanente
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud de CENETEC y Secretario Técnico del Comité Nacional de GPC	Secretario Técnico