

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

Actualización
2017

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
ENFERMEDAD DE
VON WILLEBRAND
HEREDITARIA.
PERSONAS DE TODAS LAS EDADES.
SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE
ATENCIÓN**

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-408-10



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL

MTRO. MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JOSÉ DE JESÚS ARRIAGA DÁVILA

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. HÉCTOR DAVID MARTÍNEZ CHAPA

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. GILBERTO PÉREZ RODRÍGUEZ

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL EN SEGUNDO NIVEL

DR. LUIS RAFAEL LÓPEZ OCAÑA

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

LIC. DAVID BACA GRANDE

COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA

COORDINACIÓN DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN EN SALUD

DRA. CAROLINA DEL CARMEN ORTEGA FRANCO

UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD

DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL A LA SALUD EN EL PRIMER NIVEL

DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

DR. ROMEO SERGIO RODRÍGUEZ SUÁREZ

COORDINACIÓN DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. MANUEL DÍAZ VEGA

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social** “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

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. El personal de salud que participó en su integración 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, declaran que no tienen conflicto de intereses y, en caso de haberlo, lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

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.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico y tratamiento enfermedad de Von Willebrand hereditaria. Personas de todas las edades. Segundo y tercer nivel de atención.** Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 16/03/2017.

Actualización: **con modificaciones parciales**

Esta guía puede ser descargada de Internet en:
<http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

ISBN: 978-607-8290-12-3

CLAVE PADECIMIENTO O INTERVENCIÓN: CIE-10 D680

GPC:DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
 DE VON WILLEBRAND HEREDITARIA

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN DE LA GUÍA
 ANTERIOR AÑO 2010

COORDINACIÓN:				
Dr. Carlos Martínez-Murillo	Hematología	IMSS	Coordinación de UMAE	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)
AUTORÍA:				
Dra. Adolfina Bergés García	Hematología Pediátrica	IMSS	UMAE HG CMN La Raza, CDMX, IMSS	AMEH
Dra. María Teresa García Lee	Hematología	IMSS	BCS Sangre CMN, Siglo XXI, CDMX, IMSS	AMEH
Dra. María Paula Hernández	Hematología	IMSS	HGR No. 1, CDMX, IMSS	AMEH
Dr. José Eduardo Murillo Tapia	Hematología	IMSS	HGR No. 1 Querétaro, IMSS	AMEH
Dra. Sandra Quintana González	Hematología	IMSS	HGR. 1 CDMX, IMSS	AMEH
Dra. María Antonieta Velez Ruelas	Hematología Pediátrica	IMSS	HGR. 1 CDMX, IMSS	AMEH
VALIDACIÓN:				
Dr. Saida Zavala Cervantes	Hematología	SS	Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea, Yucatán.	AMEH
Dra. Uendy Pérez Lozano	Hematología	IMSS	UMAE HE, Puebla, IMSS	AMEH

COORDINACIÓN, AUTORÍA, VALIDACIÓN Y REVISIÓN 2017

COORDINACIÓN				
Dra. Adolfin Berges García	Hematología Pediátrica	IMSS	Coordinadora Programas Médicos	AMEH
AUTORÍA				
Dr. Jaime García Chávez	Hematología	IMSS	UMAE HE CMN La Raza, CDMX, IMSS	AMEH Consejo Mexicano de Hematología
Dra. Ana Itamar González	Hematología Pediátrica	IMSS	HGR. 1 CDMX, IMSS	AMEH Consejo Mexicano de Hematología
Dra. Uendy Pérez Lozano	Hematología	IMSS	UMAE HE, Puebla, IMSS	AMEH
VALIDACIÓN				
Dr. Herminia Benitez Aranda	Hematología Pediátrica	Práctica Privada	Asesora Médica Federación de Hemofilia de la República Mexicana	AMEH Academia de Pediatría
Dr. Carlos Martínez Murillo	Hematología	SS	HG México, SSA	AMEH

ÍNDICE

1.	Clasificación.....	7
2.	Preguntas a Responder	8
3.	Aspectos Generales.....	9
3.1.	Justificación.....	9
3.2.	Actualización del Año 2010 al 2017	11
3.3.	Objetivo.....	12
3.4.	Definición	13
4.	Evidencias y Recomendaciones	14
4.1.	Enfermedad de von Willebrand	15
4.2.	Sospecha Clínica.....	16
4.2.1.	<i>Manifestaciones Clínicas</i>	16
4.3.	Diagnóstico.....	18
4.3.1.	<i>Diagnóstico de Laboratorio</i>	18
4.3.2.	<i>Diagnóstico Laboratorio Según el Tipo de Enfermedad de von Willebrand-Pruebas Confirmatorias</i>	22
4.3.3.	<i>Factores que afectan los niveles del Factor von Willebrand</i>	24
4.3.4.	<i>Diagnóstico Diferencial</i>	27
4.4.	Clasificación.....	28
4.5.	Tratamiento	32
4.5.1.	<i>Desmopresina</i>	33
4.5.2.	<i>Concentrados de Factores de Coagulación-FVIII/FvW</i>	37
4.5.3.	<i>Antifibrinolíticos</i>	39
4.5.4.	<i>Tratamiento en Ginecología y Embarazo</i>	41
4.5.5.	<i>Cirugía</i>	45
4.5.6.	<i>Tratamiento Profiláctico</i>	47
4.5.7.	<i>Complicaciones relacionadas al Tratamiento</i>	48
4.6.	Criterios de referencia y contrareferencia	49
4.6.1.	<i>Criterios de referencia al segundo y tercer nivel</i>	49
4.6.2.	<i>Criterios de contrareferencia</i>	49
5.	Anexos.....	50
5.1.	Protocolo de Búsqueda.....	50
5.1.1.	<i>Estrategia de búsqueda</i>	50
5.1.1.1.	<i>Primera Etapa</i>	50
5.2.	Escalas de Gradación	53
5.3.	Cuadros o figuras.....	55
5.4.	Diagramas de Flujo	59
5.5.	Listado de Recursos	62
5.5.1.	<i>Tabla de Medicamentos</i>	62
5.6.	Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica	63
6.	Glosario	65
7.	Bibliografía	66
8.	Agradecimientos	69
9.	Comité Académico.....	70

1. CLASIFICACIÓN

CATÁLOGO MAESTRO: IMSS-408-10

Profesionales de la salud	1.20 (hematología). http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/ANEXOS_METODOLOGIA_GPC.pdf .
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: D-680.
Categoría de GPC	Nivel(es) de atención de la(s) enfermedad (es): 3.1.2 (segundo) y 3.1.3 (tercer nivel).
Usuarios potenciales	4.12 (médicos especialistas), 4.13 (médicos generales), 4.21 (personal laboratorio clínico), 4.24 (pediatras).
Tipo de organización desarrolladora	6.6 (Instituto Mexicano del Seguro Social). UMAE Hospital Especialidades CMN-La Raza. Cd. de México, UMAE General Manuel Avila camacho, Puebla, HGR#1 Carlos McGregor. Cd. de México.
Población blanco	7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8 (todas las edades), 7.9 (hombre), 7.10 (mujer).
Fuente de financiamiento / Patrocinador	8.1 (Gobierno Federal). y 6.6 Solo Gobierno Federal e Institución desarrolladora.
Intervenciones y actividades consideradas	CIE-9MC: 89.0 (entrevista, consulta y evaluación diagnóstica. 89.03 Entrevista y evaluación descrita como global. 89.39 Otras mediciones y exámenes no quirúrgicos)
Impacto esperado en salud	Realizar diagnóstico preciso, con base a una sospecha clínica dirigida; para ofrecer tratamiento oportuno y dirigido de acuerdo al tipo de la enfermedad. Al dar un tratamiento dirigido se busca reducir los eventos fatales y complicaciones incapacitantes. Mejorar la calidad de vida del paciente y familiares.
Metodología de Actualización¹	Evaluación de la guía a actualizar con el instrumento AGREE II, ratificación o rectificación de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados, o estudios observacionales publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
Método de integración	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 2 fuentes vigentes de la guía original, del periodo 2000 al periodo 2010 y 29 número total de las fuentes utilizadas en la actualización, del periodo 2006 al periodo 2016, especificadas por tipo en el anexo de Bibliografía. Guías seleccionadas: 4. Revisiones sistemáticas: 4. Ensayos clínicos aleatorizados: 0. Estudios observacionales: 4. Otras fuentes seleccionadas: 29 revisiones.
Método de validación	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: Dr. Carlos Martínez-Murillo. Secretaria de Salud. Validación de la guía: Dra. Herminia Benitez Aranda. Academia de Pediatría
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro	Código del catálogo maestro
Actualización	Fecha de publicación de la actualización: 16/03/2017. Esta guía será actualizada nuevamente cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación de la actualización.

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1º, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

2. PREGUNTAS A RESPONDER

Preguntas a responder de GPC anterior

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

Preguntas a responder de GPC actual

1. ¿Cómo se sospecha la EvW?
2. ¿Cómo se hace el diagnóstico de EvW?
3. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial?
4. ¿Cuales son los factores que influyen en los niveles plasmático del factor de von Willebrand?
5. ¿Cuáles son los tratamientos de la EvW de acuerdo al tipo y condición clínica?
6. ¿Cuáles son los criterios de referencia y contra referencia para segundo y tercer nivel de atención de las personas con EvW?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1. Justificación

En 1926, Erik von Willebrand describió a una niña finlandesa de 5 años de edad, procedente de las islas Aaland, con un trastorno hemorrágico, diferente a la hemofilia, de transmisión autosómica recesiva, con presencia de hemorragia mucocutánea, sin afectar articulaciones y un tiempo de hemorragia prolongado (Bugá Corbu I, 2014).

La Enfermedad de von Willebrand (EvW) es el padecimiento hemorrágico hereditario más frecuente. Tiene una distribución mundial, sin predominio de raza ni sexo. Con una prevalencia global que va de 0.1 a 1% de la población general. La prevalencia de individuos sintomáticos es de alrededor de 1:10,000 (Ng C, 2015, James P, 2011). En el 2010, Bowman M et al, reportan en edad pediátrica una prevalencia global de 5% y una prevalencia, de casos sintomáticos, de cuando menos, de 1:1,000 habitantes (Bowman M, 2010). En México se desconoce la prevalencia de este padecimiento (Majluf-Cruz A, 2012). Los síntomas clínicos pueden presentarse a cualquier edad (Ng C 2015).

En un estudio de Majluf et al, se encontró en población mexicana que la distribución de los tipos de EvW es similar a la reportada en la literatura mundial con 87 % para el tipo 1, 3% para tipo 3, y 7% para tipo 2, todos correspondientes al tipo 2-A. (Majluf-Cruz A, 2012). En los últimos 30 años se ha avanzado en el conocimiento de la estructura de la molécula del FvW, su mecanismo de producción y en el diagnóstico por laboratorio. Esta coagulopatía se caracteriza por manifestaciones hemorrágicas mucocutáneas asociadas a alteraciones cuantitativas o cualitativas del factor von Willebrand (FvW). Este factor es una glucoproteína que se sintetiza en los megacariocitos y endotelio vascular y de ahí es liberado a la circulación. Se codifica en el brazo corto del cromosoma 12. Los monómeros de FvW contienen múltiples dominios que le proveen sus funciones hemostáticas, incluyendo los sitios de unión a plaquetas, dominios A1, C1 y C2, sitios de unión al colágeno en los dominios A1 y A3 y los sitios de unión al factor VIII (FVIII) en los dominios D' y D3. El FvW tiene la capacidad de multimerizarse formando complejos que van de dímeros a multímeros. Los Multímeros de Alto Peso Molecular (MAPM), forma funcional de FvW mas efectiva para la adhesión plaquetaria al sitio de la lesión vascular. El modulador biológico del FvW es la ADAMTS 13 (**A** **D**esintegrin **A**nd **M**etalloproteinase with **T**rombo**S**pondin type 1 motif) quien puede romper al FvW en el dominio 2A. La ruptura de la gran molécula de multímeros de alto peso molecular conlleva a la producción de mutímeros de bajo peso molecular que son hemostaticamente menos activos, lo cual es deseable fisiológicamente, ya que de producirse este fenomeno acarrearía la acumulación de MAPM que conllevaría a trombosis patológica como en la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (Ng C, 2015).

El defecto de la EvW puede ser cuantitativo o cualitativo; al primero corresponden los tipo 1 y 3 y al segundo el tipo 2, el cual se subdivide en 4 subtipos, A, B, M y N. En el primer grupo también se incluye el tipo 1C, donde no hay deficiencia en la producción del FvW, sino un aclaramiento acelerado del mismo. En el tipo 1 la deficiencia del FvW va de leve a moderada; y en el tipo 3 la deficiencia es grave, este tipo representa la forma grave de la enfermedad. La herencia es autosómica y puede ser de carácter dominante o recesivo, los tipos 1, 2A, 2B y 2M se heredan de forma autosómico dominante y los tipos 2N y 3 la herencia es autosómica recesiva (Ng C, 2015, Branchford BR, 2012).

La hemorragia clínica generalmente es leve en el tipo 1 la gravedad incrementa en los tipo 2 y 3. Se considera que la gravedad de la hemorragia se correlaciona con los niveles de FVIII. Rara vez presentan hemorragias espontáneas aun en las deficiencias graves de FvW. El sitio mas común de localizacion de las hemorragias son las mucosas; epistaxis, menorragias, gingivorragias En el tipo 3 las hemorragias suelen ser muy similares a las de la hemofilia moderada, con hemartrosis y hematomas (Castamán G, 2013).

La EvW tipo 1 es la forma mas frecuente del padecimiento, aunque su herencia es dominante, la penetrancia puede ser variable por lo que no todos las personas afectadas presentan el mismo rango de manifestaciones clínicas, aun dentro de una misma familia. Este fenómeno causa que se presente una gran dificultad en diagnosticar correctamente a este tipo (Branchford BR, 2012).

La evolución y el pronóstico dependeran principalmente de un diagnóstico correcto para dar el tratamiento adecuado.

3.2. Actualización del Año 2010 al 2017

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser descontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El **Título**

- Título desactualizado: **Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand**
- Título actualizado: **Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand hereditaria. Personas de todas las edades. En el Segundo y Tercer nivel de Atención**

2. La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en:

- **Diagnóstico**
- **Tratamiento**

3.3. Objetivo

- La Guía de Práctica Clínica **Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand Hereditaria** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

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 del **segundo y tercer nivel (es)** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Establecer rutas diagnósticas en la EvW Hereditaria**
- **Describir las modalidades de tratamiento en la EvW Hereditaria**
- **Homologar diagnóstico y tratamiento de la EvW en segundo y tercer nivel de atención**

Lo anterior 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, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.4. Definición

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es un padecimiento hemorrágico, hereditario que se presenta por la deficiencia del factor von Willebrand (FvW). Las manifestaciones clínicas van a depender del nivel de deficiencia del factor y de las características específicas de la molécula, por lo que las personas afectadas pueden presentar grados variables de defectos hemostáticos, tanto de la hemostasia primaria como secundaria. Lo complejo de la estructura de la proteína y el amplio rango de niveles plasmáticos encontrados en la población, hacen que el diagnóstico y el seguimiento por laboratorio sea complejo. (Laffan MA, 2014).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la(s) escala(s): **NICE**

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia



Recomendación



Punto de buena práctica






En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del/la primer(a) autor(a) y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	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.	la Shekelle <i>Matheson S, 2007</i>



4.1. Enfermedad de von Willebrand

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La Enfermedad de von Willebrand (EvW) es un padecimiento hereditario que se caracteriza por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable. Afecta primordialmente la hemostasia primaria en su interacción con el Factor de von Willebrand (FvW), plaquetas, y endotelio vascular.	4 NICE <i>Lillicrap D, 2013</i>
	El FvW se codifica en el brazo corto del cromosoma 12, el gen que lo codifica es de gran tamaño, 178 kb con 52 exónes, la transmisión de la enfermedad es autosómica, por lo que la herencia no está relacionada con el sexo, afecta por igual hombres y mujeres.	4 NICE <i>Buga-Corbu I, 2014</i>
	La EvW se caracteriza por defectos cuantitativos o cualitativos del FvW que da lugar a diferentes tipos y subtipos del padecimiento. Es una enfermedad muy heterogénea, desde la genética, la clínica, el diagnóstico, e incluso el tratamiento.	4 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Lillicrap D, 2013</i>
	El FvW tiene funciones en la hemostasia primaria y secundaria: <ul style="list-style-type: none"> • Primaria: esencial para la formación del coágulo plaquetario por sus funciones en la adhesión y agregación plaquetaria a través de los grandes multímeros. • Secundaria: integra un complejo con el Factor VIII (FVIII) por medio de una unión no covalente, protegiéndolo de la degradación enzimática. 	4 NICE <i>Buga-Corbu I, 2014</i>
	Se recomienda sospechar EvW en la persona que presenta alteración de la hemostasia, principalmente, en la primaria y en menor grado en la secundaria, independientemente del sexo.	D NICE <i>Buga-Corbu I, 2014</i> <i>Lillicrap D, 2013</i>
	El FvW es una glucoproteína de alto peso molecular, sintetizada y almacenada en células endoteliales, megacariocitos y médula ósea. La estructura está compuesta de un polipéptido de 270 kD con una subunidad de 2,813 aminoácidos, cada subunidad contiene sitios de unión para colágeno y para las glucoproteínas plaquetarias (Ib/IX, IIb/IIIa). También tiene sitios de unión con la célula	4 NICE <i>Buga-Corbu I, 2014</i> <i>Branchford BR, 2012</i>

	endotelial, y el FVIII de la coagulación.	
	<p>El FvW tiene múltiples dominios (D1-D2-D₃-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2-CK) que son fundamentales para su función.</p> <p>En los sitios de daño vascular las fibras de colágena se unen al FvW vía el dominio A3.</p> <p>En sitios de alta fricción (<i>high shear stress</i>) se induce la exposición del dominio A1 y pérdida del efecto de los dominios A2 y D₃.</p>	<p>4 NICE <i>Luo GP, 2012</i></p>
	<p>El FvW se sintetiza en el endotelio vascular. Se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade y se libera en respuesta al estres y a la demospresina, y en los megacariocitos de la médula ósea, en este caso se almacena en los gránulos alfa de las plaquetas y se libera en respuesta a señales de activación plaquetaria.</p>	<p>4 NICE <i>Branchford BR, 2012</i></p>
	<p>El FvW plasmático tiene una vida media de 12 horas (rango de 9 a 15 h). Los multímeros del FvW están sujetos a degradación fisiológica por una metaloproteasa, ADAMTS 13 [A <i>Disintegrinlike</i> And <i>Metalloprotease domain (reprolysin type) with <u>ThromboSpondin</u> type 1 motif, member 13</i>].</p>	<p>4 NICE <i>Buga-Corbu I, 2014</i></p>

4.2. Sospecha Clínica

4.2.1. Manifestaciones Clínicas


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>La evaluación de la persona con hemorragia mucocutánea debe iniciar con los antecedentes, personales y familiares, sobre este tópico. Es importante interrogar sobre periodicidad, cronicidad de la misma, sí requiere para su control transfusión de componentes sanguíneos.</p> <p>Cuadro #1</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Rydz N, 2012</i></p>
	<p>Cuanto es la duración, (10 minutos o más es significativa). Sí hay hemorragias de difícil control durante las extracciones dentales o cirugías. En la mujer a partir de la pubertad que cursa con menorragias.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Rydz N, 2012</i></p>

E	A diferencia de la hemofilia, la localización más frecuente de las hemorragias es en mucosas. A muchas mujeres se les realiza el diagnóstico con la menarca o en relación a menorreas.	3 NICE <i>Ng C, 2015</i>
E	Es necesario interrogar si la persona ingiere o ha ingerido medicamentos que alteran la función plaquetaria, incluyendo los naturistas, aspirina y anti-inflamatorios no esteroideo. También sobre enfermedades crónicas, hepáticas, renales, o uso de anticoagulantes.	3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i>
E	El subcomité científico de ISTH, siglas en inglés <i>International Society of Thrombosis and Hemostasis</i> , define como hemorragia mucocutánea significativa cuando el paciente tiene por lo menos 2 síntomas, sin requerimiento de transfusión sanguínea o un síntoma que requiere transfusión sanguínea, o un síntoma recurrente, cuando menos en 3 ocasiones diferentes.	3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Rydz N, 2012</i>
E	Este mismo subcomité define como historia familiar positiva, compatible con EvW tipo 1: un familiar de primer grado o 2 familiares de segundo grado con historia familiar de hemorragias mucocutáneas significativas y pruebas de laboratorio compatibles con EvW tipo 1.	3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i>
E	Este puntaje de hemorragia para la EvW, mejor conocido como <i>Bleeding Score (BS)</i> se efectuó para establecer la gravedad de la hemorragia e incrementar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. Este BS establece una graduación para los diferentes síntomas de acuerdo a la gravedad. Hay diferentes BS, por modificación del primero. Este puntaje es útil tanto para niños como adultos. Ver cuadro #2	3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Rydz N, 2012</i> <i>O'Brien SH, 2012</i>
E	El BS gradúa los síntomas de -1 a grado 4: -1 ausencia de síntomas en procedimientos invasivos o extracciones dentales Cero (0)-ausencia de síntomas Grado 1 presencia de hemorragia leve Grado 2 los síntomas requieren evaluación médica sin intervención Grado 3 los síntomas de hemorragia requieren alguna intervención médica, ej. cauterización, antifibrinolíticos Grado 4 cuando la hemorragia requiere transfusión o administración de desmopresina (DDAVP). Ver cuadro #2.	2+ NICE <i>Tosetto A, 2006</i> 4 NICE <i>O'Brien SH, 2012</i>

	<p>Se recomienda sospechar EvW, tanto en mujeres como en hombres, si tienen historia personal o familiar de hemorragias significativas. Considerar hemorragia mucocutánea significativa cuando el paciente tiene por lo menos 2 síntomas, sin requerimiento de transfusión sanguínea o un síntoma que requiere transfusión sanguínea, o un síntoma recurrente, cuando menos en 3 ocasiones diferentes. Se recomienda tomar como historia familiar positiva, compatible con EvW tipo 1: un familiar de primer grado o 2 familiares de segundo grado con historia familiar de hemorragias mucocutáneas significativas y pruebas de laboratorio compatibles con EvW. Cuadro #1</p>	<p>C NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Ng C, 2015</i> <i>O'Brien SH, 2012</i></p>
	<p>Se recomienda aplicar el BS para evaluar a la persona con sospecha de EvW. Dependerá del puntaje alcanzado para considerar si padece o no de alteración de la coagulación. Ver cuadro #2</p>	<p>C NICE <i>Tosetto A, 2006</i> D NICE <i>O'Brien SH, 2012</i></p>
	<p>Sospechar EvW en la persona con antecedente de haber cursado con hemorragias mucocutáneas, no relacionadas a traumatismos; o asociadas a extracciones dentales, u otros procedimientos quirúrgicos. Menorragias y hemorragias post parto. Descartando ingesta de medicamentos que afecten función plaquetaria y afección hepática o renal.</p>	<p>D NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Ng C, 2015</i></p>

4.3. Diagnóstico

4.3.1. Diagnóstico de Laboratorio

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>Las pruebas de tamizajes para EvW son: Biometría hemática completa (BHC) con cuenta de plaquetas y frotis de sangre periférica. Tiempo de Protrombina (TP). Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa).</p>	<p>2+ NICE <i>Marques M, 2011</i></p>

E	<p>El TP y TTPa no son trascendente como pruebas de tamizaje en el diagnóstico de EvW. El TTPa, en la mayoría de los casos es normal, aunque, dependiendo de la actividad plasmática del FVIII, puede estar prolongado en los tipos 2N y 3.</p> <p>El beneficio de realizar estos estudios es para considerar otras posibilidades diagnósticas (fuera de EvW) como sería en deficiencia de FXI.</p>	<p>2+ NICE <i>Ng C, 2015</i></p>
E	<p>El tiempo de hemorragia (TH) se consideró el estándar de oro dentro de las pruebas de escrutinio. Sin embargo, su valor diagnóstico ha sido descartado por la ISTH debido a dificultades para estandarización, reproducibilidad, falta de sensibilidad y especificidad.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i></p>
E	<p>Se ha sugerido que la PFA-100 pueda ser de utilidad como prueba inicial de escrutinio pero se ha demostrado su baja sensibilidad (24 a 41%) para EvW tipo 1.</p> <p>La agregometría plaquetaria con ristocetina solo sirve para diagnosticar el tipo 2B.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i></p>
R	<p>En toda persona con sospecha de EvW se recomienda realizar:</p> <p>Biometría hemática completa (BHC) con cuenta de plaquetas y frotis de sangre periférica, Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa).</p>	<p>D NICE <i>Marques M, 2011</i></p>
R	<p>Como parte de la evaluación diagnóstica para EvW no es necesario realizar el tiempo de hemorragia ni el PFA 100.</p> <p>Tampoco es necesario realizar agregometría plaquetaria con ristocetina como prueba de escrutinio, excepto en personas con sospecha de EvW tipo 2.</p>	<p>D NICE <i>Branchford BR, 2012</i></p>
R	<p>El TTPa normal no excluye el diagnóstico de EvW. Si está prolongado considerar los tipos 2N y 3.</p>	<p>D NICE <i>Ng C, 2015</i> <i>Branchford BR, 2012</i></p>
E	<p>Las pruebas para confirmar EvW son determinación plasmática de:</p> <ul style="list-style-type: none"> Factor von Willebrand antigénico (FvW:Ag). Factor von Willebrand Cofactor de Ristocetina (FvW:Co R). Determinación Factor VIII coagulante (F VIII:C). 	<p>3 NICE <i>Ng C, 2015</i> <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Marques M, 2011</i></p>

R	<p>Recomendamos a toda persona con alta sospecha de EvW medir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factor de von Willebrand antigénico (FvW:Ag) • Factor de von Willebrand Cofactor de Ristocetina (FvW:CoR) • Determinación factor VIII coagulante (FVIII:C) 	<p>C NICE Ng C, 2015 Branchford BR, 2012 Marques M, 2011</p>
E	<p>Los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand en individuos normales tienen una variación muy amplia, de 40 UI/dl a 240 UI/dl. En personas con grupo sanguíneo cero (0) estos niveles son hasta 25 UI/dl más bajos que en individuos con otro grupo sanguíneo (no 0).</p>	<p>2 NICE Laffan MA, 2014</p>
R	<p>En los individuos del grupo sanguíneo 0, para realizar el diagnóstico de EvW, es necesario utilizar rangos de referencia de los niveles de FvW relacionados al grupo sanguíneo.</p>	<p>C NICE Laffan MA, 2014</p>
E	<p>Una actividad del FvW menor a 30 UI/dl generalmente se asocia con síntomas hemorrágicos y es más probable que presenten mutaciones en el FvW. Sin embargo estas asociaciones son menos probables cuando los niveles del FvW están entre 30 y 50 UI/dl.</p>	<p>2 NICE Laffan MA, 2014</p>
R	<p>Se recomienda sospechar EvW en paciente que cursa con hemorragias mucocutáneas y actividad del FvW (FvW:CoR) <30 UI/dl.</p>	<p>C NICE Laffan MA, 2014</p>
E	<p>En pacientes reclutados en el estudio (MCMDM-1 EvW) se encontró que cuando los niveles de la fracción antigénica (FvW:Ag) o la actividad del cofactor de ristocetina (FvW:CoR) estaban por debajo de 40 UI/dl incrementaba significativamente la posibilidad de que se tratara de EvW tipo 1.</p>	<p>2 NICE Laffan MA, 2014</p>
E	<p>La relación del Cofactor de ristocetina/la fracción antigénica del FvW (FvW:CoR/FvW:Ag) se utiliza para considerar el diagnóstico de los subtipos 2A, 2B y 2M y ayuda a diferenciar a los del tipo 1. En los primeros el resultado del cociente es < 0.6, en el tipo 1 y en los sujetos normales este índice va de 0.6-1.66 (>0.6).</p>	<p>3 NICE Ng C, 2015 Castaman G, 2013 Marques M, 2011</p>





R	<p>Se recomienda buscar la relación del cofactor de ristocetina entre la fracción antigénica (FvW:CoR/FvW:Ag). Si el cociente es < de 0.6 hay que sospechar se trata de un tipo 2 A, 2B o 2M. Si es > 0.6 puede tratarse del Tipo 1, a más cercano a la unidad es más probable que se trate de una persona sin la enfermedad.</p>	<p>D NICE Ng C, 2015 Castaman G, 2013 Marques M, 2011</p>
E	<p>La mayoría de las personas con niveles bajos de FvW (30-50 UI/dl) nunca sangran; tal y como ha sido demostrado en familiares de pacientes con EvW tipo 3, quienes son asintomáticos. El riesgo de hemorragia en este grupo de personas sólo está ligeramente incrementado.</p>	<p>2 NICE Laffan MA, 2014</p>
R	<p>En la persona con historia de hemorragias y actividad del FvW de > 30UI/dl, mas alla de la EvW, hay que considerar otra posibilidad diagnóstica, que implique afectación de la hemostasia primaria. Un hallazgo incidental de FvW < 30 UI/dl hay que considerar EvW adquirido, en especial en adolescentes y adultos.</p>	<p>C NICE Laffan MA, 2014</p>
E	<p>Por lo menos 12% de individuos sanos pueden tener equimosis de facil aparición, 7% gingivorragias, 5% epistaxis recurrente, 2.4% hemorragias importante después de extracción dental, 1.4% hemorragia postquirúrgica y 0.2% hemorragias en heridas pequeñas.</p>	<p>3 NICE Branchford BR, 2012</p>
E	<p>El 23% de mujeres sanas en edad reproductiva presentan menorragia y el 6% hemorragia postparto.</p>	<p>3 NICE Branchford BR, 2012</p>
E	<p>Las dificultades diagnósticas de EvW tipo 1 incluyen la falta de un marcador genético específico y la dificultad para la estandarización de las pruebas coagulométricas. La evidencia indica que el 2.5% de la población sana tendrán en algun momento valores de FvW por debajo de los niveles de corte (30-50 UI/dl) sin padecer EvW, aún cuando presenten hemorrágias ocasionales.</p>	<p>3 NICE Branchford BR, 2012</p>
R	<p>En pacientes con niveles de FvW moderadamente bajos (30-50 UI/dl) que presentan hemorragias ocasionales, se recomienda evaluar otras causas diferentes a EvW.</p>	<p>3 NICE Branchford BR, 2012</p>










Por consenso, se recomienda no realizar estudios diagnóstico de EvW cuando la persona no tiene ni historia familiar ni personal de hemorragias, aun cuando los niveles de FvW estén moderadamente bajos (>30 UI/dl).

Punto de buena práctica

4.3.2. Diagnóstico Laboratorio Según el Tipo de Enfermedad de von Willebrand-Pruebas Confirmatorias

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Las pruebas para la clasificación de la EvW, idealmente, tienen que explorar las propiedades mas importantes del FvW como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivel de FvW:Ag. • Interacción del FvW y la glicoproteina Ib (FvW:CoR.). • Interacción del FvW y la colágena del subendotelio, Unión a la colágena, (FvW:CB). • Interacción del FvW con FVIII (FvW:FVIII:C). • Capacidad del FvW para organizarse en multímeros. 	<p>3 NICE Castaman G, 2010</p>
	<p>La actividad procoagulante del FVIII también se incluye, ya que refleja la capacidad del FvW para protegerlo de la degradación y es un complemento cuando se sospecha tipo 2N.</p>	<p>3 NICE Castaman G, 2010</p>
	<p>La EVW tipo 1 representa la forma mas común del padecimiento en todas las poblaciones. Representa del 65-75% de los casos. En este tipo el fenotipo es muy heterogéneo, con niveles de FvW que van desde 5% a 40%. Herencia dominante y penetrancia variable.</p>	<p>4 NICE Lillicrap D, 2013</p>
	<p>Se caracteriza por una reducción parcial, equitativa, tanto del FvW: Ag como del FvW:CoR en plasma. Los mutímeros de FvW son normales. La actividad FVIII está disminuida en plasma, por lo general en igual proporción al FvW, pero en concentración mas alta que este. Las manifestaciones clínicas de hemorragias mucocutáneas van de leves a moderadas.</p>	<p>3 NICE Casteman G, 2013</p>

	<p>El tipo 1-C (<u>C</u> de <u>clearance</u>), no es por falta de producción sino por un aclaramiento acelerado de FvW, lo que favorece niveles bajos de FvW. Aunque tienen una respuesta a la DDAVP mas elevada que lo normal, la vida media del factor es corta.</p>	<p>3 NICE <i>Ng C, 2015</i></p>
	<p>Se recomienda hacer diagnóstico de EvW tipo 1, si tanto el FvW:Ag y el FvW:CoR están equitativamente disminuídos, la relación FvW:CoR/FvW:Ag mayor de 0.6. Actividad plasmática del FVIII bajo, pero no tanto como el FvW. Con una historia clínica familiar y personal de hemorragias mucocutáneas.</p>	<p>C NICE <i>Ng C, 2015 Casteman G, 2013</i></p>
	<p>La EvW tipo 2 generalmente presenta disminución asimétrica del FvW:CoR y del FvW:Ag, lo que conlleva a que el cociente de la relación FvW:CoR/FvW:Ag, sea menor a 0.7. Los subtipos de EvW tipo 2 son a consecuencia de mutaciones del FvW que causan anomalías en la interacción del FvW con sus ligandos, lo que condiciona defectos funcionales.</p>	<p>3 NICE <i>Ng C, 2015</i></p>
	<p>Las pruebas específicas para discriminar entre los tipos 2A, 2B y 2M son: Determinación de multímeros. Agregometría plaquetaria con baja dosis de ristocetina (LD-RIPA, por siglas en inglés). Prueba de unión a la colágena FvW: CB.</p>	<p>3 NICE <i>Laffan MA, 2014 Nichols WL, 2009</i></p>
	<p>La distribución de los multímeros del FvW se analiza utilizando electroforesis en gel de agarosa duodecilsulfato de sodio no reducido, se han descrito diferentes metodologías para visualizar estos multímeros. La concentración del gel de agarosa puede ser modificado para examinar la presencia de multímeros de alto peso molecular (MAPM) o la anomalía de bandas satélites.</p>	<p>3 NICE <i>Laffan MA, 2014</i></p>
	<p>La realización de multímeros, agregometría plaquetaria con ristocetina (RIPA, por siglas en inglés), la prueba de unión a la colágena FvW:CB son estudios recomendables para la clasificación específica de la EvW tipo 2A, 2M y 2B.</p>	<p>C NICE <i>Laffan MA, 2014 Nichols WL, 2009</i></p>
	<p>La RIPA se recomienda en todos los pacientes con reducción en la relación del cofactor de ristocetina entre la fracción antigénica del FvW (FvW:CoR/FvW:Ag); si hay trombocitopenia realizar LD-RIPA.</p>	<p>C NICE <i>Laffan MA, 2014</i></p>

E	La forma mas obvia de EvW es el tipo 3. Los niveles tanto de la fracción FvW:Ag como FvW:CoR son <0.05UI/ml y el FVIII:C es <0.10 UI/ml. Muchos tipos 3 tienen niveles indetectables de FvW. En algunos casos atípicos el nivel del FVIII puede ser >0.10UI/ml.	3 NICE <i>Laffan MA, 2014</i>
R	Se recomienda considerar el diagnóstico de EvW tipo 3 sí los niveles tanto de la fracción FvW:Ag como FvW:CoR son <0.05UI/ml y el FVIII:C es <0.10 UI/ml.	C NICE <i>Laffan MA, 2014</i>
E	El análisis de los multímeros de von Willebrand es esencial para clasificar las variantes del tipo 2 de la enfermedad, en caso de no estar disponible esta prueba, puede inferirse con cautela, si la relación: FvW:RCo/FvW: Ag es < 0.6.	4 NICE <i>Branchford BR, 2012</i>
R	Para hacer el diagnóstico diferencial entre los subtipos 2, se recomienda realizar electroforesis en agarosa de los multímeros de FvW. Siempre que se haya realizado el diagnóstico de EvW con sospecha de tipo 2.	D NICE <i>Branchford BR, 2012 Laffan MA, 2014</i>





4.3.3. Factores que afectan los niveles del Factor von Willebrand

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Las situaciones que afectan los niveles del FvW son: grupo sanguíneo ABO, Lewis, raza, edad, 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). La raza negra tiene en promedio niveles más altos que la blanca o caucásica.	3 NICE <i>Laffan MA, 2014 James PD, 2012</i>
E	El FvW en plasma varía de acuerdo al grupo sanguíneo ABO, teniendo niveles más bajos los del grupo O. El nivel del FvW está incrementado al nacimiento por lo que se repetirán estudios de laboratorio después de los 6 meses de vida extrauterina.	3 NICE <i>Laffan MA, 2014</i>
R	En personas con grupo sanguíneo O, es necesario, confirmar diagnóstico de acuerdo a niveles de FvW de referencia para este grupo sanguíneo. En lactantes menores de 6 meses se recomienda correlacionar los niveles del FvW con los rangos	C NICE <i>Laffan MA, 2014 James PD, 2012</i>

	establecidos para la edad y repetir cuándo pase de los 6 meses de vida extrauterina.	
	Hay factores ambientales que influyen el nivel del FvW. El FvW es una proteína reactante de fase aguda, al igual que el FVIII y el fibrinógeno. Incrementa hasta 3 veces sus niveles plasmáticos cuando el individuo padece infecciones tanto bacterianas como virales y persisten así entre 1 a 2 semanas durante el proceso infeccioso. También el daño endotelial crónico, diabetes por ejemplo, puede mantener niveles elevados del FvW por largo tiempo.	4 NICE <i>James PD, 2012</i>
	Se recomienda no realizar estudios para diagnóstico EvW, en las 2 primeras semanas de iniciado el cuadro infeccioso. En personas diabéticas con EvW, considerar que los niveles del FvW pueden estar cercano a lo normal.	D NICE <i>James PD, 2012</i>
	Otros factores que influyen en el incremento de los niveles de FvW son: niveles altos de estrógenos ya sea por uso de contraceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal y embarazo.	4 NICE <i>James PD, 2012</i>
	Se recomienda no realizar estudios para EvW sí la paciente tiene niveles altos de estrógenos, ya sea fisiológico o por administración exógena.	D NICE <i>James PD, 2012</i>
	El grupo recomienda que a las mujeres con sospecha de EvW realizarles cuando menos una determinación del FvW:Ag, durante los primeros días del periodo menstrual.	Punto de buena práctica
	En mujeres sanas y con EvW tipo 1, durante el embarazo, los niveles de FvW se incrementan de 3 a 5 veces. Al final del embarazo los niveles pueden llegar a 300-400%. En estos casos los niveles de este factor se elevan en las primeras semanas del embarazo y regresan a niveles basales de 7 a 21 días postparto. No sucede igual en las demás pacientes con otro tipo de EvW. En el tipo 3 no se produce ningún incremento y en los tipos 2A y 3M los cambios son variables, con elevación en FvW:Ag y FVIII:C, pero no necesariamente el FvW:CoR.	3 NICE <i>Quiroga T, 2012</i> <i>James PD, 2012</i>
	La hemorragia postparto ocurre en menos del 1% de los nacimientos en mujeres sanas. Se ha reportado en 20 al 25% de las mujeres con EvW que no sean tipo 1.	4 NICE <i>James PD, 2012</i>


E	James et al, realizaron estudio prospectivo, comparativo, observacional sobre niveles de FvW y FVIII en mujeres con y sin EVW durante el tercer trimestre del embarazo hasta 42 días después del parto.	2+ NICE <i>James AH, 2015</i>
E	Encontró que el nivel del FvW alcanzó niveles de hasta 250% del basal, a las 12 h post parto, en mujeres con EvW, y a las 4h post parto en mujeres sin EvW. Los niveles cayeron rápidamente en la primera semana, alcanzando los niveles basales a las 3 semanas post parto.	2+ NICE <i>James AH, 2015</i>
R	A la embarazada con sospecha de EvW que requiera ser estudiada, se le tomarán las muestras sanguíneas, cuando menos 3 semanas después del parto.	C NICE <i>James AH, 2015</i> <i>Quiroga T, 2012</i> <i>James PD, 2012</i>
E	El riesgo de hemorragia, en mujeres con EvW, está incrementado sobre todo en la segunda y tercera semana del puerperio. Por lo que se recomienda vigilancia estrecha en este periodo por el alto riesgo de que presenten hemorragia grave.	3 NICE <i>Quiroga T, 2012</i> <i>James PD, 2012</i> <i>James AH, 2015</i>
E	El FvW es una de las tantas proteínas reactantes de fase aguda, se incrementa aproximadamente 3 veces sus niveles plasmáticos en personas con infecciones bacterianas y virales. Estos niveles persisten elevados por una a dos semanas después del periodo de infección.	3 NICE <i>Quiroga T, 2012</i> <i>James PD, 2012</i>
E	Existe elevación del FvW de dos a cuatro veces en caso de actividad física incrementada, infusión de epinefrina y en hipertiroidismo.	3 NICE <i>Quiroga T, 2012</i> <i>James PD, 2012</i>
E	Con la edad el FvW se incrementa 1-2% por cada año de vida. Este incremento se ha documentado en grandes poblaciones de personas normales, así también en individuos con EvW tipo 1. En personas de edad avanzada se puede observar eventual resolución de casos de EvW tipo 1.	3 NICE <i>Quiroga T, 2012</i> <i>James PD, 2012</i>
R	Un reposo de 15 a 30 minutos, después de un ejercicio extremo, no es suficiente para realizar la prueba, por tanto es recomendable diferir el estudio hasta el siguiente día.	D NICE <i>Quiroga T, 2012</i> <i>James PD, 2012</i>







4.3.4. Diagnóstico Diferencial

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Existen dos padecimientos hereditarios, fenotípicamente, difíciles de distinguir de la EvW: <ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia A leve • EvW plaquetaria llamado también Pseudo von Willebrand 	3 NICE <i>James PD, 2011</i>
	En la EvW tipo 2N está disminuído el FVIII:C (entre 5 y 40 UI/dL) y FvW es normal o en valores bajos cercano a lo normal. La prueba de capacidad de unión FvW:FVIII:C, donde se determina la capacidad de la molécula de vW de unirse al FVIII, se puede utilizar para distinguir entre la hemofilia A leve y EvW tipo 2N, sin embargo esta prueba tiene limitaciones por lo que la más específica es la de genética molecular.	3 NICE <i>James PD, 2011</i>
	En las familias donde la reducción del FVIII tiene una herencia ligada al cromosoma X, se puede inferir que se trata de hemofilia A. en caso de duda utilizar pruebas de genética molecular.	3 NICE <i>James PD, 2011</i>
	La EvW plaquetaria o pseudo-vW se puede confundir con EvW tipo 2B. En el primer caso la causa es una variante patológica de la glucoproteína 1BA (GP1BA). Una prueba que ayuda a distinguir ambos padecimientos es realizar una mezcla de plasma del paciente con plasma y plaquetas del control, para determinar cual de estos 2 es el defectuoso.	3 NICE <i>James PD, 2011</i>
	Se recomienda considerar como diagnóstico diferencial de EvW a la hemofilia A leve. En este caso el tipo de herencia, ligada al cromosoma X, puede orientar hacia hemofilia A. Cuando hay mujeres afectados se sugiere descartar EvW tipo 2N.	C NICE <i>James PD, 2011</i>
	Para realizar el diagnóstico diferencial de EvW con la EvW plaquetaria o pseudo von Willebrand, se recomienda hacer 2 mezclas, una del plasma problema con plasma normal y otra mezcla de plasma problema con plaquetas, para valorar con cual corrige. Sí corrige con plasma normal se trata de la primera y si corrige con plaquetas sería un pseudo von Willebrand.	D NICE <i>James PD, 2011</i>

	<p>EvW Adquirida (EvW-A) es un padecimiento hemorrágico, de gravedad de leve a moderado, que se puede asociar a una variedad de condiciones, pero no a mutaciones del FvW. Es más común en personas > de 40 años sin historia previa de hemorragias.</p>	<p>3 NICE <i>James PD, 2011</i></p>
	<p>En esta rara condición el FvW se sintetiza normalmente, pero se remueve de la circulación mas rápido de lo esperado, hasta que la condición de base que lo desencadenó se controle.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i></p>
	<p>Los padecimientos asociados EvW-A son: linfoproliferativos, autoinmunes, cambios en el flujo vascular, incremento marcado de la cuenta de plaquetas como en la trombocitosis esencial, hipotiroidismo por disminución de la síntesis de FvW, así también por ciertos medicamentos como el ácido valproico, ciprofloxacino, griseofulvina.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i></p>
	<p>Se recomienda considerar EvW-aquirida (EvW-A) en personas sin historia previa de trastornos de coagulación, quienes presentan algunos de las siguientes condiciones: enfermedades linfoproliferativas o autoinmunes, cambios en el flujo vascular, incremento marcado de la cuenta de plaquetas, hipotiroidismo, o que consumen medicamentos como ácido valproico, ciprofloxacino, griseofulvina.</p>	<p>C NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>James PD, 2011</i></p>

4.4. Clasificación

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>La EvW se clasifica en tres categorías principales: Deficiencia cuantitativa parcial (tipo 1). Deficiencia cualiativa (tipos 2). Deficiencia cuantitativa total (tipo 3). Ver cuadro #3</p>	<p>2 NICE <i>Nichols WL, 2009</i></p>


	<p>Tipo 1: es la presentación más común de la EvW, representan del 80 al 90% de todos los casos. Herencia autosómico dominante (AD) 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 plasmático de FvW. Todos los multímeros están presentes.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Lillicrap D, 2013</i></p>
	<p>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 Vincenzo (R1205H) y en otras mutaciones raras la vida media del FvW está acortada.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Lillicrap D, 2013</i></p>
	<p>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 de peso intermedio.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Lillicrap D, 2013</i></p>
	<p>En el tipo 2A existen 2 mecanismos de expresión: grupo I con secreción inadecuada de los MAPM por transporte intracelular defectuoso desde el retículo endoplásmico y grupo II con síntesis y secreción normal del FvW con mayor susceptibilidad a la degradación en el plasma al ser fraccionado por ADAMS 13.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Lillicrap D, 2013</i></p>
	<p>Tipo 2A: el diagnóstico se hace por niveles bajos del FvWAg y muy bajos del Cofactor de ristocetina y la pérdida de multímeros de alto peso molecular. Existe una alteración de la capacidad de agregación plaquetaria inducida por la ristocetina (RIPA).</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Lillicrap D, 2013</i></p>
	<p>Tipo 2B: se clasifica como un rasgo genético de ganancia de función. La herencia es co-dominante, se debe a mutaciones sustitutivas en la región de unión de la glucoproteína Ib en el dominio A1 del FvW, lo que incrementa la afinidad al FvW para este receptor.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Lillicrap D, 2013</i></p>

	<p>El tipo 2B presenta hiperagregabilidad plaquetaria y las personas cursan con trombocitopenia crónica leve. Incrementa la trombocitopenia después de la administración de desmopresina y, en ocasiones, durante el embarazo o en situaciones de estrés. La trombocitopenia puede agravar el riesgo de hemorragia.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Lillicrap D, 2013</i></p>
	<p>Tipo 2B: se caracteriza por incremento en la agregación plaquetaria inducida por dosis bajas de ristocetina (<0.6 mg/ml). Multímeros: ausencia de MAMP. En las variantes de Nueva York y Malmö el patrón es normal.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i></p>
	<p>Tipo 2B: 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.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i></p>
	<p>Tipo 2M: usualmente la herencia es co-dominante. Los grandes multímeros están presentes. La función del FvW es anormal y al parecer hay incremento en la proteólisis. Mutaciones en el NH2-terminal.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Nichols WL, 2009</i></p>
	<p>Tipo 2N: el defecto en este subtipo es la falta de la afinidad del FvW al factor VIII, debido a una mutación en el sitio de unión del factor VIII, lo que provoca la disminución de este factor (alrededor del 0.1-10 UI/dl). El FvW puede estar normal o ligeramente disminuido. Usualmente se hereda de forma autosómico recesiva (AR).</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Nichols WL, 2009</i> <i>James PD, 2011</i></p>
	<p>Tipo 2N: los síntomas hemorrágicos se presentan en pacientes homocigotos o dobles heterocigotos. Pueden tener hemorragias articulares graves que ocasionen daño crónico. La agregometría con ristocetina es normal. Todos los multímeros están presentes. Diagnóstico diferencial con hemofilia A leve o moderada.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Nichols WL, 2009</i> <i>James PD, 2011</i></p>
	<p>Tipo 3: 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 observa ausencia de actividad de FvW y bajo nivel de factor VIII (2 a 20 UI/dl). La homocigocidad para las deleciones génicas está asociada con un mayor riesgo de desarrollar inhibidores.</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Nichols WL, 2009</i></p>

	<p>Tipo 3: las hemorragias frecuentemente son mucocutaneas pero tambien se pueden observar hemartrosis. El TTPa está prolongado. 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).</p>	<p>3 NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Nichols WL, 2009</i></p>
	<p>El analisis de mutaciones genéticas tiene utilidad en la EvW tipo 2 y 3.</p>	<p>3 NICE <i>Lillicrap D, 2013</i></p>
	<p>Es recomendable clasificar la EvW para tomar la mejor opción terapéutica y consejo genético. (ver cuadro) Para hacer el diagnostico diferencial de EvW tipo 2N de la hemofilia A leve es recomendable realizar analisis genético. Ver cuadro #3</p>	<p>C NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Nichols WL, 2009</i></p>
	<p>Se recomienda clasificar como tipo 1 si tiene herencia autosómico dominante (AD). Disminución de niveles plasmáticos de FVW:Ag y FvW:Rco, de leve a moderada. El nivel de FVIII:C se reduce en proporción al nivel de FvW. La gravedad de las hemorragias está en proporción con el nivel de deficiencia de FvW. Todos los multimeros se encuentran presentes, pero disminuidos.</p>	<p>C NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Lillicrap D, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda clasificar como tipo 2-A si la herencia es de carácter AD. Ausencia o disminución relativa de los multímeros de alto peso molecular (MAPM) y de peso intermedio.</p>	<p>C NICE <i>Branchford BR, 2012</i></p>
	<p>Se clasificará como EvW tipo 2-B cuando la herencia es AD, cursa con trombocitopenia leve crónica. Quien presenta trombocitopenia o empeoramiento de la misma, después de administrar DDAVP, durante el embarazo o en situaciones de estrés. La agregación plaquetaria con bajas concentraciones de ristocetina (<0.6 mg/ml), está incrementada. Disminución de multímeros de alto peso molecular.</p>	<p>C NICE <i>Branchford BR, 2012</i> <i>Nichols WL, 2009</i></p>


	<p>Se recomienda clasificar como tipo 2-M a la persona con herencia AD. Los grandes multímeros están presentes. La función del FvW es anormal, y presenta hemorragias graves cuando el FvW:RCo está muy bajo o ausente.</p>	<p>C NICE <i>Branchford BR, 2012 Nichols WL, 2009 James PD, 2011</i></p>
	<p>Clasificar al paciente como tipo 2N sí presenta TTPa prolongado con F VIII bajo, entre 0.1 a 10 UI/dl, FvW normal o ligeramente disminuído. Herencia autosómica recesiva (AR). Tendrán síntomas hemorrágicos los homocigotos o dobles heterocigotos. La agregometría con ristocetina es normal. Todos los multímeros están presentes.</p>	<p>C NICE <i>Branchford BR, 2012 Nichols WL, 2009 James PD, 2011</i></p>
	<p>En el caso de familias con “hemofilia A leve a moderada” con parientes de ambos sexos, con igual diagnóstico, es importante considerar la EvW 2N por medio de estudio genético específico.</p>	<p>C NICE <i>Lillicrap D, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda sospechar EvW tipo 3 si el patrón de herencia es AR, no hay historia familiar de trastornos hemorrágicos. Cuando la persona afectada además de presentar hemorragias mucocutáneas presenta hemartrosis.</p>	<p>C NICE <i>Branchford BR, 2012</i></p>
	<p>Se recomienda hacer el diagnóstico de EvW tipo 3 sí la persona tiene ausencia de la actividad de FvW con nivel de factor VIII bajo, entre 2 a 20 UI/dL. Patrón de herencia AR. El TTPa está prolongado. Ausencia de multímeros.</p>	<p>C NICE <i>Branchford BR, 2012</i></p>






4.5. Tratamiento







EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>Los pilares del tratamiento son: 1.- Incrementar los niveles endógenos de FvW al estimular las células endoteliales con desmopresina. 2.- Terapia de reemplazo de FvW utilizando concentrados plasmáticos con procesos de inactivación viral o recombinantes. 3.- Agentes que promueven la cicatrización de las heridas pero que no alteran las concentraciones plasmáticas del FvW. Estas opciones no son excluyentes, pueden ser utilizadas en un mismo momento dependiendo de la gravedad de la hemorragia y tipo de EvW. Ver cuadro # 4</p>	<p>3 NICE <i>Nichols WL, 2008 Neff AT, 2014 Buga-Corbu I, 2014</i></p>

	Se recomienda en los centros que atienden EvW disponer de: desmopresina, concentrados de FVIII/FvW sometidos a inactivación viral y antifibrinolíticos (ácido aminocaproico). Estos agentes se pueden utilizar sólo o en conjunto. Ver cuadro # 4	C NICE <i>Nichols WL, 2008</i> <i>Neff AT, 2014</i> <i>Buga-Corbu I, 2014</i>
	Las principales indicaciones de tratamiento son: detener la hemorragia ya sea espontánea o traumática. Prevenir hemorragias en procesos invasivos: transoperatorio y post operatorio. Prevenir hemorragias post parto.	3 NICE <i>Buga-Corbu I, 2014</i>
	Toda persona con diagnóstico de EvW recibirá inmunizaciones contra hepatitis A y B y las demás vacunas que le correspondan de acuerdo a edad.	3 NICE <i>Castaman G, 2016</i> <i>Nichols WL, 2008</i>
	Se recomienda inmunizar contra hepatitis A y B a toda persona con diagnóstico de EvW, así como las demás vacunas que le correspondan de acuerdo a edad.	C NICE <i>Castaman G, 2016</i> <i>Nichols WL, 2008</i>
	Los medicamentos que inhiben la función plaquetaria se deben evitar en la persona con EvW, tales como aspirina, clopidogrel, anti-inflamatorios no esteroideos. No practicar deportes de alto riesgo o de contacto.	3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Nichols WL, 2008</i>
	Se recomienda que la persona con EvW evite el uso de medicamentos que inhiben la función plaquetaria, tales como aspirina, clopidogrel, anti-inflamatorios no esteroideos.	C NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Nichols WL, 2008</i>

4.5.1. Desmopresina






EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La desmopresina fue introducida por Mannucci en 1977, como tratamiento para la EvW. Es un derivado sintético de la hormona vasopresina L-arginina (1-deamino-8d-arginina vasopresina-DDAVP), actúa como antidiurético en los receptores de la vasopresina tipo 2. No presenta los efectos secundarios de la vasopresina nativa y tiene una vida media más prolongada.	3 NICE <i>Leissinger C, 2014</i> <i>Neff AT, 2014</i> <i>Castaman G, 2013</i>

	<p>Actúa en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales, posterior a su administración libera al plasma mutímeros de FvW de alto peso molecular, quienes incrementan la unión a la matrix subendotelial y a las plaquetas, incrementando la eficacia hemostática. También se libera FVIII que se localiza junto al FvW.</p>	<p>3 NICE Leissinger C, 2014 Neff AT, 2014 Castaman G, 2013</p>
	<p>El incremento del FvW en plasma protege al FVIII de la degradación proteolítica, por lo que un efecto adicional de la DDAVP es mantener la actividad sostenida del FVIII. Incrementa la expresión de la glucoproteína 1b/IX y CD62 (selectina P) en la superficie de las plaquetas, conlleva a un incremento en el papel de las plaquetas, principalmente activación y adhesión. Estas acciones pueden acortar el tiempo de hemorragia y normalizar la agregación plaquetaria.</p>	<p>3 NICE Leissinger C, 2014 Neff AT, 2014 Castaman G, 2013</p>
	<p>Como la DDAVP es útil en elevar las concentraciones plasmáticas endógenas, tanto de FVIII como del FvW y activa la función plaquetaria, se utiliza en hemofilia A leve, EvW tipo 1 y 2 (excepto en 2B). No está indicado en el tipo 3. Sí en trastornos leves de la función plaquetaria y en alteraciones vasculares como el síndrome de Ehlers-Danlos.</p>	<p>3 NICE Leissinger C, 2014 Neff AT, 2014 Castaman G, 2013</p>
	<p>En EvW tipo 1-C, aunque hay buena respuesta inmediata después de la aplicación de DDAVP, la vida media del factor es corta por estar incrementada la depuración, < de 60 minutos. En la tipo 3 no hay respuesta y, en la tipo 2B, el FvW se eleva, también se incrementa la trombocitopenia.</p>	<p>3 NICE Leissinger C, 2014 Castaman G, 2013</p>
	<p>Se recomienda utilizar DDAVP en personas con EvW tipo 1, sin embargo en el tipo 1-C es necesario utilizarla con precaución, dependiendo del tiempo que requiera de su efecto. También se puede utilizar en los tipos 2, excepto en el 2B, donde está contraindicada. En el tipo 3 no tiene utilidad.</p>	<p>C NICE Leissinger C, 2014 Castaman G, 2013</p>
	<p>La DDAVP es poco costosa y sin riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Se puede aplicar por diferentes vías: intravenosa, subcutanea e intranasal. Puede presentar como efecto secundario la retención hídrica e hiponatremia.</p>	<p>4 NICE Leissinger C, 2014 Castaman G, 2013</p>

	<p>La dosis para administración intravenosa o subcutánea es de 0.3 mcg/kg diluida en 50 a 100 ml de solución salina al 0.9%. Se infunde en 30 minutos. Aunque la dosis máxima recomendada es de 20 mcg, esta restricción puede provocar una respuesta clínica disminuída en personas con peso ≥ 70 kg.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>
	<p>La DDAVP incrementa los niveles basales plasmáticos de 2 a 4 veces, de los factores VIII y vW en 30-60 minutos después de administrada. Su efecto persiste de 6 a 12 h. Las infusiones pueden repetirse cada 8 a 12 h dependiendo de la gravedad de la hemorragia. Los niños no responden tan bien como los adultos, probablemente por que el cálculo de la dosis es por kg de peso y no por superficie corporal.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>
	<p>La DDAVP se puede administrar por diferentes vias: intravenosa subcutánea e intranasal. La dosis recomendada para uso parenteral es de 0.3 mcg/kg diluida en 50 a 100 ml de solución salina al 0.9%. Infundir en 30 minutos. No pasar de 20 mcg. La infusión se puede repetir cada 8 a 12 h según la gravedad de la hemorragia.</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>
	<p>Con la administración nasal la respuesta es variable, según la vascularidad del sitio aplicado y del grado de absorción local. Por ésta ruta la dosis será de 300 mcg en personas con peso ≥ 50 kg, 150 mcg en cada fosa nasal. Y de 150 mcg en los que pesan < 50 kg. En ambos casos puede ser suficiente dosis única.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>
	<p>Cuando se aplique por vía nasal, en persona con peso de mas de 50 kg, la dosis es de 300 mcg,. 150 mcg en cada fosa nasal, y si pesa < 50 kg será de 150 mcg. En ambos casos puede ser suficiente dosis única.</p>	<p>D NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>
	<p>La DDAVP está contraindicada en pacientes menores de 2 años por el riesgo de presentar convulsiones por hiponatremia. Hay que utilizarla con cautela en personas con hipertensión y con enfermedad isquémica previa. Para prevenir la hiponatremia es necesario limitar la ingesta de líquidos a $<$ de un litro durante 24 h despues de la administración del medicamento.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>

	<p>Esta contraindicado el uso de DDAVP en pacientes < de 2 años. Utilizarla con cautela en pacientes con hipertensión arterial o con enfermedad isquémica previa Es necesario limitar la ingesta de líquidos a < de un litro en 24 h después de la administarción de la DDAVP.</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>
	<p>Antes de indicar por primera vez DDAVP se realiza prueba terapéutica para evaluar la respuesta. Esta se evalúa a una hora después de la aplicación, vía parenteral, y se define como el incremento de al menos tres veces los niveles basales del FvW y del cofactor de ristocetina, cuando menos el FvW debe llegar a ≥ 30 UI/dl. Se realizó la medición a los 30 y 60 minutos y cuatro horas después de la aplicación; para determinar el patron de aclaramiento de ambos factores. Es necesario realizar esta prueba antes de un evento quirúrgico para planear de forma apropiada la dosificación de DDAVP.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>
	<p>Antes de iniciar por vez primera el manejo con DDAVP, se recomienda realizar prueba terapéutica. La respuesta se evalúa a los 30 y 60 minutos después de su aplicación. Se considerará respuesta adecuada sí el FvW alcanza nivel de ≥ 30 UI/dl. Repetir cuantificación de los factores cuatro horas después de la aplicación.</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>
	<p>La taquifilaxia, pérdida del efecto terapéutico de la DDAVP después de varias dosis repetidas, es la principal limitación para su uso. Esta debe considerarse cuando se planean dosis repetidas. Este efecto es mas pronunciado en hemofilia A que en EvW. La respuesta a la segunda dosis es aproximadamente 30% menos que la primera, por lo que es menos efectiva si los intervalos de aplicación son < a 24h. No está recomendado dar desmopresina por mas de tres dias.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>
	<p>Tener en cuenta el efecto de taquifilaxis cuando se considera utilizar dosis repetidas de DDAVP. No está recomendado administrar DDAVP por más de tres días consecutivos.</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Leissinger C, 2014</i></p>

4.5.2. Concentrados de Factores de Coagulación-FVIII/FvW

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los pacientes que no obtuvieron niveles óptimos con la prueba de demopresina, son candidatos a terapia de reemplazo. Siempre lo serán los tipo 2B y 3. También son candidatos a este tipo de terapia cuando se requiere mantener el tratamiento de reemplazo por mas de 3 días y en cirugía electiva mayor.	3 NICE <i>Castaman G, 2013</i>
	Productos etiquetados con factor FVIII/FvW con una relación cercana a 1:1 son los de elección debido a que es factible la correcta dosificación y monitorización debido a su predictibilidad en los resultados hemostáticos. Los concentrados comerciales de FVIII de pureza intermedio aprobados para tratamiento de la EvW son los que tienen consignados en la etiqueta la actividad del cofactor de ristocetina.	3 NICE <i>Castaman G, 2013</i>
	Se recomienda terapia de remplazo con concentrados comerciales de la coagulación, FVIII/FvW, en los siguientes pacientes: Si no tiene respuesta adecuada con la prueba de demopresina (el FvW alcanza nivel de ≥ 30 UI/dl). Tipo 3 Tipo 2B Cuando se requiere mantener la terapia por mas de 3 días consecutivos.	C NICE <i>Castaman G, 2013</i>
	Se recomienda que cuando se utilicen concentrados de FVIII de pureza intermedia tengan consignados en la etiqueta la actividad del cofactor de ristocetina.	C NICE <i>Castaman G, 2013</i>
	La vida media de los niveles plasmáticos son los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • 13 h para FvW:Ag • 7 h para FvW:CoR • 24 h para el FVIII:C A pesar de estas discrepancia existe un riesgo significativo de trombosis a los pocos días de iniciado el tratamiento, por lo que es necesario monitoreo por laboratorio, en especial del FVIII:C, y realizar ajuste de dosis.	3 NICE <i>Buga-Corbu I, 2014</i>

E	En el paciente que tiene una actividad del FVIII menor al 20%, o sí se utilizan concentrados de FvW de alta pureza, en donde la relación de FvW:FVIII es de 10:1, se requiere que al iniciar el tratamiento se administre una dosis de factor VIII.	3 NICE <i>Castaman G, 2013</i>
R	En personas con niveles de FVIII < al 20%, se recomienda que cuando se utilice FvW de alta pureza o recombinante, al iniciar el tratamiento de reemplazo se administre previamente una dosis de FVIII.	C NICE <i>Castaman G, 2013</i>
E	Para cirugía mayor o hemorragia grave la dosis recomendada del cofactor de ristocetina es de 20 a 40 UI/kg, lo que incrementa su concentración plasmática de 50 a 100%. Se administra cada 12 a 24 horas. Es necesario comenzar con una dosis de impregnación de 40 a 60 UI/kg de cofactor de ristocetina.	3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> 2- NICE <i>Castaman G, 2016</i>
R	Para cirugías mayores o hemorragias graves calcular la dosis con base al cofactor de ristocetina (consignada la concentración en la etiqueta del concentrado comercial). Para alcanzar niveles de este cofactor de 50 % a 100% se calcula de 20 a 40 UI/kg. Es necesario administrar una dosis de impregnación de 40-60 UI/kg. La frecuencia de administración es de cada 12 a 24 h.	C NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Castaman G, 2016</i>
E	En los pacientes con Tipo 3 que presentan hemorragia gastrointestinal recibirán la dosis con 80-100 UI/dl/kg inicialmente, en caso de no controlarla, se procederá a transfusión de plaquetas. En paciente tipo 2B también se debe considerar la transfusión de plaquetas.	3 NICE <i>Nichols WL, 2008</i>
R	Se recomienda que en la persona con EvW tipo 3, cuando presente hemorragia gastrointestinal, calcular la dosis de 80-100 UI/dl/kg inicialmente, en caso de no obtener control de la misma, transfundir concentrados plaquetarios. En los de tipo 2B también hay que considerar la transfusión de plaquetas.	C NICE <i>Nichols WL, 2008</i>
E	El riesgo de trombosis es bajo cuando se infunden dosis convencionales de FVIII/FvW. Los niveles sostenidos altos de FVIII pueden incrementar el riesgo, sobre todo en pacientes con cáncer y sépsis. El punto crítico de mayor riesgo de trombosis es cuando el FVIII alcanza niveles plasmáticos ≥ 200 UI/dl.	3 NICE <i>Castaman G, 2013</i>

R	Se recomienda, que durante el tratamiento con concentrados de FVIII/FvW, cuantificar niveles de FVIII. Tratando de que este nivel no alcance el punto crítico de 200 UI/dl (200% de actividad). Vigilar estrechamente personas con cáncer o sepsis.	C NICE <i>Castaman G, 2013</i>
E	Los concentrados de FVIII/FvW deben de estar sometidos a procedimientos adecuados de inactivación viral. Actualmente los concentrados derivados plasmáticos tienen una seguridad excelente.	2- NICE <i>Laffan MA, 2014</i>
R	Cuando se requiera terapia de reposición utilizar siempre concentrados que hayan sido sometidos a procesos de inactivación viral adecuados.	C NICE <i>Laffan MA, 2014</i>
E	En hemorragia grave y cirugía de urgencia el tratamiento recomendado es de reemplazo con concentrados con FVIII/FvW y no con DDAVP.	2- NICE <i>Laffan MA, 2014</i>
R	Se recomienda que en hemorragia grave y cirugía de urgencia el tratamiento de elección sea con concentrados con FVIII/FvW.	C NICE <i>Laffan MA, 2014</i>







4.5.3. Antifibrinolíticos

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
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 oral, intravenosa o local. Se pueden emplear solos o como adyuvantes.	3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Neff AT, 2014</i>
E	Los antifibrinolíticos orales, parenterales y tópicos son de ayuda como terapia en hemorragias de mucosas. Para prevenir disolución del coágulo ya formado en sitios con gran actividad fibrinolítica, como tonsilectomía, extracciones molares y menorragia.	3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Neff AT, 2014</i>

	<p>Se conocen 2 tipos de antifibrinolíticos el ácido epsilon aminocaproico (amicar) y el ácido tranexámico, este último no disponible en México. Por su vida media corta, ambos se prescriben cada 6 u 8 horas. El ácido aminocaproico a dosis de 25 a 50 mg/kg por dosis. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de la respuesta hemostática. La dosis del ácido tranexámico es de 10-15mg./Kg/8 h. Están contraindicados en el tratamiento de hemorragias del tracto urinario por riesgo de coagulos ureterales e hidronefrosis.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda el uso de antifibrinolíticos orales, parenterales o tópicos en hemorragias leves localizadas en mucosas donde hay gran actividad fibrinolítica y con deficiencia leve del FvW, como en procedimientos dentales, gingivorragia, epistaxis, menorragia. Con aplicación de cada 6 a 8 horas. La dosis del ácido aminocaproico (amicar) es de 25 a 50 mg/kg por dosis. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta hemostática.</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>En cirugías, tanto mayores como menores, en especial si involucran mucosas, se pueden emplear ambos agentes antifibrinolíticos, como terapia adyuvante junto a reemplazo con concentrado de FVIII/FVW. En estos casos, la dosis del ácido epsilon aminocaproico es de 50 a 60 mg/kg, con aplicación de cada 4-6h.</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>En cirugías, tanto mayores como menores, en especial si involucran mucosas, se recomienda su uso como terapia adyuvante junto a terapia de reemplazo con concentrado de FVIII/FVW. En estos casos el ácido epsilon aminocaproico se recomienda a dosis de 50 a 60 mg/kg, con aplicación de cada 4-6h.</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>Está contraindicado usar agentes antifibrinolíticos en hemorragias del tracto urinario.</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>En una revisión sistemática de 2015, se consiedra que no hay suficiente evidencia de que estos 2 agentes antifibrinolíticos (ácido epsilon aminocaproico (amicar) y el ácido tranexámico), funcionen en procedimientos dentales, sin embargo, sí consideran que su uso tiene un efecto benéfico cuando se administran de manera sistemática.</p>	<p>Nivel 2++ NICE <i>Van Galen KP, 2015</i></p>

4.5.4. Tratamiento en Ginecología y Embarazo

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Las opciones terapéuticas para la paciente con menorragia son similares, independientemente de si tienen o no EvW, con excepción de la DDAVP y concentrados de FVIII/FvW. En la menarca o en mujeres jóvenes, si responden a antifibrinolíticos, es preferible evitar el uso de anticonceptivos orales combinados.	3 NICE <i>Castaman G, 2013</i>
	Los anticonceptivos orales que contienen combinación de estrógenos y progestágenos, incrementan los niveles de FvW. Tienen un mecanismo local en el endometrio que controla el flujo menstrual por lo que también son de utilidad en el tipo 3. Sin embargo no siempre son efectivos. se recomiendan en mujeres mayores con vigilancia estrecha del ginecólogo.	3 NICE <i>Neff AT, 2014 Castaman G, 2010</i>
	Para mujeres que quieren evitar embarazos se utiliza anticonceptivos orales combinados. El dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel se ha estudiado en mujeres con EvW como seguro y efectivo. Para las niñas < de 18 años que no quieren tomar hormonas es conveniente el uso de antifibrinolíticos 3 veces al día, vía oral.	3 NICE <i>Neff AT, 2014 Castaman G, 2010</i>
	Se recomienda tratar a las mujeres con EvW y metrorragia en conjunto con el ginecólogo. Considerar uso de anticonceptivos orales, dispositivo intrauterino que libera levonogestrel y antifibrinolíticos ya sean sólo o combinados como terapia adjuvante.	C NICE <i>Neff AT, 2014 Castaman G, 2010</i>
	La administración de una dosis de DDAVP previa a la menstruación en mujeres con EvW tipo 1, en quienes se demostró que sí responden a esta, tiene una efectividad de respuesta demostrada en el 85% de los casos.	3 NICE <i>Castaman G, 2013 Rodeghiero F 2009</i>
	Se recomienda en la paciente con EvW tipo 1, quienes responden a la DDAVP, administrar una dosis de este medicamento, previo al inicio de la menstruación, como tratamiento profiláctico.	C NICE <i>Castaman G, 2013 Rodeghiero F, 2009</i>

	<p>Para mejores resultados, cuando una mujer con EvW se quiera embarazar, este debe ser planeado, con evaluaciones por especialistas en hematología, obstetricia y genetista. La persona deberá estar adecuadamente informada acerca del riesgo de hemorragia, antes, durante y después del parto y los métodos disponibles para controlar el dolor. Así también del riesgo de que el producto herede el padecimiento.</p>	<p>3 NICE <i>Neff AT, 2014</i></p>
	<p>Los cambios hormonales, en el embarazo, son responsables de la elevación de los niveles de FvW y FVIII; estos factores se pueden incrementar hasta 2 veces por encima del nivel basal. Este incremento fisiológico explica por que las mujeres con EvW tipo 1 y 2, no presentan complicaciones hemorrágicas en el parto, aun sin recibir ningún tipo de tratamiento. Algunas llegan a alcanzar rangos normales de actividad de estos factores. Estos niveles pueden caer, a niveles basales, rapidamente después del parto.</p>	<p>3 NICE <i>Neff AT, 2014</i> <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>El incremento del FVIII y FvW, pueden ser suficientes para cubrir las necesidades hemostáticas del parto a excepcion de los tipos 2N y 3. En el tipo 2B con el embarazo se exagera la trombocitopenia.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Castaman G, 2010</i></p>
	<p>En EvW tipo 1, 2A y 2M, los niveles plasmáticos de FvW:Ag, FvW:CoR y FVIII se medirán, cuando menos en una ocasión, en el último trimestre o en la semana 34 de gestación, para valorar sí alcanzaron niveles adecuados y no requieran tratamiento de reemplazo.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Castaman G, 2010</i></p>
	<p>En EvW tipo 1, 2A y 2M, medir en la semana 34 u otra semana del último trimestre de gestación, los niveles plasmáticos de FvW:Ag, FvW:CoR de y FVIII para valorar sí alcanzaron niveles fisiológicos.</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Castaman G, 2010</i></p>
	<p>El parto en la mujer con EvW tipo 1, se puede manejar sin ningun tipo de tratamiento sí el nivel de FvW:CoR es > de 50 UI/dl en las semanas 34 a 36 de embarazo. En cualquier tipo de EvW el parto o la cesárea se pueden realizar manteniendo niveles de FvW:CoR > de 50 UI/dl y la cuenta de plaquetas > de 50 mil.</p>	<p>3 NICE <i>Laffan MA, 2014</i></p>




	<p>En la mujer con EvW tipo 1, si el nivel de FvW:CoR es > de 50 UI/dl en las semanas 34 a 36 de embarazo, el parto se puede manejar sin ningún tipo de tratamiento. En cualquier tipo de EvW durante el parto o la cesárea se recomienda mantener niveles de FvW:CoR > de 50 UI/dl y la cuenta de plaquetas > de 50 mil.</p>	<p>C NICE <i>Laffan MA, 2014</i></p>
	<p>El riesgo de hemorragia es mínimo cuando los niveles de FVIII:C y/o FvW están \geq de 50 UI/dl. En la mujer cuando estos factores están \leq de 30 UI/dl, se puede utilizar DDAVP después de pinzar el cordón umbilical y mantener su uso por 3 a 4 días sí es necesario. Esta indicación también se puede aplicar cuando los niveles del FVIII:C y/o FvW esté entre 30 y 50 UI/dl. También durante este periodo se puede utilizar antifibrinolíticos vía oral.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i> <i>Laffan MA, 2014</i></p>
	<p>En la EvW tipo 3, los FVIII:C y vW, no incrementan en el embarazo, por lo que siempre serán tratadas con concentrados de FVIII/FvW, independiente de sí el parto es vaginal o cesárea. Los niveles pico recomendados del FVIII:C y FvW:CoR son de cuando menos 50 UI/dl. Hay que evitar partos traumáticos (uso de forceps, ventosas, rotación).</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda que durante el parto, si los niveles de FVIII:C y/o FvW están \leq de 30 UI/dl, utilizar DDAVP después de pinzar el cordón umbilical y mantener su uso por 3 a 4 días sí es necesario. Esta indicación también se puede aplicar cuando los niveles de estos factores estén entre 30 y 50 UI/dl. También durante este periodo se puede utilizar antifibrinolítico.</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>Los partos y cesáreas en el tipo 3, se recomienda que siempre sean tratadas con concentrados de FVIII/FvW. Mantener niveles pico recomendados del FVIII:C y FvW:CoR cuando menos en 50 UI/dl. Para disminuir riesgo de hemorragia en el neonato, es indispensable evitar partos traumáticos (uso de forceps, ventosas, rotación).</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>No hay evidencia que sustente que el uso de DDAVP, en embarazadas incrementa el riesgo de pre eclampsia o eventos tromboembólicos. Se considera que su uso tanto en el embarazo como en el parto es seguro y efectivo, sin embargo se deberá evitar su uso en embarazadas con pre eclampsia.</p>	<p>3 NICE <i>Trigg DE, 2012</i> <i>Laffan MA, 2014</i></p>

R	Se recomienda evitar el uso de DDAVP en embarazadas con EvW y preeclampsia. En caso de de que sangren serán tratadas con concentrado de FVIII/FvW y antifibrinolíticos por vía intravenosa, este último siempre que no tengan hemorragia del tracto urinario.	C NICE <i>Laffan MA, 2014</i>
E	La anestesia neuroaxial para parto vaginal o cesárea puede realizarse de manera segura, sin empleo de medicamentos, cuando el FvW:CoR \geq a 0.5 UI/dl en el tipo 1,. No así en los tipo 2N o 3 que siempre recibirán terapia de reemplazo.	3 NICE <i>Trigg DE, 2012</i> <i>Laffan MA, 2014</i>
R	En EvW tipo 1, cuando el cofactor de ristocetina es \geq 0.5 UI/dl, se puede aplicar anestesia neuroaxial para parto vaginal o cesárea sin administrar tratamiento. Sin embargo No en los tipos 2N o 3, estos requerirán tratamiento con factores de reemplazo.	C NICE <i>Trigg DE, 2012</i> <i>Laffan MA, 2014</i>
E	Parto y puerperio: en EvW tipo 1, cuando el cofactor de ristocetina es \leq 0.5, al igual que en los tipos 2 y 3, se administrará dosis diaria de 50 UI/kg de FVIII/FvW para mantener factor VIII en niveles de 50 UI/dl por 3-4días. Se puede utilizar desmopresina por cuatro dosis, siempre que previamente, se haya demostrado su efectividad. Con vigilancia estrecha de hiponatremia.	3 NICE <i>Castaman G, 2013</i>
R	En EvW tipo 1, cuando el cofactor de ristocetina es \leq 0.5 UI/dl, así como en los tipos 2 y 3, en parto y puerperio recomendamos dosis diaria de FvW de 50 UI/kg para mantener niveles de factor VIII en 50 UI/dl (50%) por 3-4días.	C NICE <i>Castaman G, 2013</i>
R	En el tipo 1 se recomienda utilizar DDAVP siempre que se haya demostrado su efectividad. Vigilando los niveles de sodio.	C NICE <i>Castaman G, 2013</i>
E	La evidencia ha demostrado que la DDAVP está presente en cantidades mínimas en la leche materna y que su absorción oral es muy escasa. No hay datos para recomendar su uso durante la lactancia.	3 NICE <i>Trigg DE, 2012</i>

E	<p>En una revisión sistemática de Cochrane, se considera que la evidencia disponible, para el uso de acetato de desmopresina, es con base a estudios observacionales en los que se evidencia que el medicamento es efectivo en detener y prevenir hemorragias; sin embargo concluyen que se requieren estudios de mayor calidad donde se muestren riesgos y beneficios.</p>	<p>2++ NICE Karanth L, 2013 Karanth L, 2015</p>
R	<p>El uso de la DDAVP durante el embarazo, a falta de evidencia de calidad, dependerá del juicio del médico tratante.</p>	<p>B NICE Karanth L, 2013</p>

4.5.5. Cirugía

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>Mannucci recomienda clasificar los procedimientos invasivos en las siguientes categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía oral-extracciones dentales. • Cirugía menor-procedimientos sencillos, no representa riesgo para la vida, se puede realizar como externo con o sin sedación. • Cirugía mayor-procedimientos que pueden ser de riesgo para la vida o pérdida de extremidades, con frecuencia requieren anestesia general. Cuando se realizan mas de 2 se puede considerar como cirugía mayor. 	<p>4 NICE Mannucci PM, 2013</p>
R	<p>Se recomienda clasificar los procedimientos invasivos en:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Cirugía oral- una sola extracción dentales. b) Cirugía menor-procedimientos sencillos, no representa riesgo para la vida, se puede realizar como externo con o sin sedación. Inserción de puertos, ginecológicos. c) Cirugía mayor-procedimientos que pueden ser de riesgo para la vida o pérdida de extremidades, con frecuencia requieren anestesia general. Cuando se realizan mas de 2 se puede considerar como cirugía mayor. Reparación hernia, procedimientos ginecológicos, ortopédicas o biopsias diagnósticas. 	<p>D NICE Mannucci PM, 2013</p>

	<p>La persona con EvW que requiere cirugía mayor, es necesario que esté hospitalizada, en un centro donde se cuente con laboratorio de hemostasia competente que midan FvW; con disponibilidad de las 24 horas.</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda que la persona con EvW, que requiere cirugía mayor, esté hospitalizada en un centro donde se cuente con hematólogo y laboratorio de hemostasia competente, donde se mida FvW; con disponibilidad de las 24 horas.</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>Para cirugía mayor: dosis de 50-60 UI/kg de FvW para mantener niveles de FVIII y FvW:CoR entre 80-100 UI/dl, durante 36 horas postoperatorias y después 50 UI/kg hasta 7 a 14 días. Medir la actividad del factor VIII (de ser posible también medir FvW:CoR) cada 12 horas el día de la cirugía y después diariamente. Ver cuadro #5</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda para cirugía mayor FvW a dosis de 50-60 UI/kg. Mantener los niveles de FVIII y FvW:CoR entre 80-100 UI/dl (80-100%), durante 36 horas postoperatorias y continuar 50 UI/kg por 7 a 14 días. Medir la actividad del factor VIII cada 12 horas el día de la cirugía y después cada semana. Ver cuadro#5</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>Para cirugía menor: la dosis diaria o cada tercer día de FvW es de 30-60 UI/kg para mantener el nivel de FVIII mayor a 30 UI/dl (30 %) por 2 a 4 días. Ver cuadro #5</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>Para extracciones dentales o procedimientos invasivos menores una dosis de 30 UI/kg de FvW para mantener el nivel de FVIII mayor de 50 UI/dl cada 12h. Ver cuadro#5</p>	<p>3 NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>
	<p>Las dosis recomendadas de FvW para cirugías menores es de de 30-60 UI/kg para mantener el nivel de FVIII > a 30 UI/dl (30 %) por 2 a 4 días. Para extracciones dentales o procedimientos invasivos menores una dosis de 30 UI/kg de FvW para mantener el nivel de FVIII mayor de 50 UI/dl cada 12h. Ver cuadro#5</p>	<p>C NICE <i>Castaman G, 2013</i></p>

E	La tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular se indicará de la misma manera que pacientes sin EvW para la misma cirugía.	4 NICE <i>Castaman G, 2013</i>
R	Se recomienda indicar tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular con el mismo criterio que se aplica al paciente sin EvW para el mismo tipo de cirugía.	D NICE <i>Castaman G, 2013</i>

4.5.6. Tratamiento Profiláctico



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Considerando que la mayoría de los casos de EvW son leves y con pocas hemorragias serias, la profilaxis raramente está indicada.	3 NICE <i>Laffan MA, 2014</i>
E	La profilaxis a largo plazo con concentrado de FVIII/FvW se indica en pacientes con tipo 3 y hemorragias recurrentes en sitios de riesgo (gastrointestinal, hemartrosis, epistaxis que causa anemia, mujeres con metrorragia).	3 NICE <i>Castaman G, 2013</i>
R	Se recomienda profilaxis a largo plazo, con concentrado de FVIII/FvW, en pacientes con tipo 3 y hemorragias recurrentes en sitios de riesgo (gastrointestinal, hemartrosis, epistaxis que causa anemia y en mujeres con metrorragia).	C NICE <i>Castaman G, 2013</i>
E	No hay concenso de la dosis y frecuencias empleadas para profilaxis, se puede utilizar de 20-50 UI/Kg de FvW 2 a 3 veces por semana. Es necesario iniciarla antes de los 5 años para evitar desarrollo de artropatía.	3 NICE <i>Laffan MA 2014</i>
R	En EvW tipo 3 con hemorragias recurrentes se recomienda profilaxis a dosis de 20-50 UI/Kg de FvW con frecuencia de 2 a 3 veces por semana. Se recomienda iniciarla antes de los 5 años.	C NICE <i>Laffan MA, 2014</i>

4.5.7. Complicaciones relacionadas al Tratamiento


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Inhibidores contra el FvW se han descrito en pacientes con EvW tipo 3, con una frecuencia del 5-10%. No se han registrado en otros tipos de EvW. La persona que lo desarrolla no responde a la administración de concentrados de FvW, y en ocasiones pueden presentar reacción anafiláctica.	3 NICE <i>Laffan MA, 2014</i>
E	No se detectan con las técnicas habituales de mezclas o por ELISA, por lo que sólo se pueden inferir por la falta de recuperación y/o rápido aclaramiento del FvW después de su administración.	3 NICE <i>Laffan MA, 2014</i>
E	Los 3 parámetros más significativos para considerar presencia de inhibidores son: <ul style="list-style-type: none"> • Refracteriedad a la terapia de reemplazo. • Acortamiento de vida media (T1/2) del factor infundido. • Falta de corrección de la función plaquetaria que depende del FvW. 	3 NICE <i>Buga Corbu I, 2014</i>
R	Se recomienda sospechar inhibidores en el paciente con EvW tipo 3, cuando falla la respuesta a la administración del concentrado FVIII/FvW a dosis adecuadas (refracteriedad), acortamiento de T1/2, no se corrige la función plaquetaria o si presenta reacción anafiláctica con el uso de FvW.	D NICE <i>Laffan MA, 2014</i> <i>Buga Corbu I, 2014</i>
E	Las opciones terapéuticas para EvW tipo 3 con inhibidores incluye FVIII recombinante (rFVIII) a dosis altas e infusión continua, manteniendo los niveles de FVIII:C > de 50 UI/dl. Otras opciones son rFVIIa, transfusión de plaquetas y antifibrinolíticos.	Nivel-3 NICE <i>Laffan MA, 2014</i>
R	En la persona con EvW tipo 3 que no responde a la administración de concentrados FVIII/FvW o con su uso presenta reacción anafiláctica, se recomienda emplear concentrado de rFVIII a dosis altas y en infusión continua, manteniendo niveles de FVIII:C > de 50 UI/dl. También se puede utilizar rFVIIa, transfusión de plaquetas y antifibrinolíticos.	D NICE <i>Laffan MA, 2014</i>

4.6. Criterios de referencia y contrareferencia

4.6.1. Criterios de referencia al segundo y tercer nivel

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Se recomienda referir a las unidades de segundo o tercer nivel a los pacientes que cumplan las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes heredofamiliares de hemorragia. • 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, uso de medicamentos, aunque sean naturistas). 	Punto de buena práctica
	<p>En todos los casos deberá cumplirse con el envío de resumen clínico y con resultados de los estudios de laboratorio siguientes: Biometría hemática completa con cuenta de plaquetas, Tiempo de Tromboplastina Parcial activado, Tiempo de Protrombina y Tiempo de Trombina.</p>	Punto de buena práctica

4.6.2. Criterios de contrareferencia

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Se recomienda contrarreferir de 3er a 2o nivel al paciente que cumplan con las condiciones para la vigilancia y tratamiento como:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paciente con forma leve de EvW. 2. Paciente con descripción precisa del tratamiento establecido en el 3er nivel de atención y que sí disponga esta unidad de los tratamientos necesarios. 3. Pacientes con diagnóstico de certeza de EvW que no requiere algún recurso adicional con el que no cuente la Unidad Médica de referencia. 	Punto de buena práctica



Se recomienda contrarreferir de segundo a primer nivel al paciente en quien se confirme que no tiene alteración de la coagulación.

Punto de buena práctica

5. ANEXOS

5.1. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand Hereditaria**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **idioma(s) español e inglés**
- Documentos publicados los últimos **10 años**
Documentos enfocados **al Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand Hereditaria**

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

5.1.1. *Estrategia de búsqueda*

5.1.1.1. **Primera Etapa (Si aplica)**

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema **Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand Hereditaria** en PubMed. La búsqueda se limitó a estudios en humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés y español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el(los) término(s) **MeSh von Willebrand Diseases en la búsqueda**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio **440 de resultados**, de los cuales se utilizaron **31 documentos** para la elaboración de la guía.

BÚSQUEDA	RESULTADO
"von Willebrand Diseases/analysis"[Mesh] OR "von Willebrand Diseases/blood"[Mesh] OR "von Willebrand Diseases/classification"[Mesh] OR "von Willebrand Diseases/complications"[Mesh] OR "von Willebrand Diseases/congenital"[Mesh] OR "von Willebrand Diseases/diagnosis"[Mesh] OR "von Willebrand Diseases/drug therapy"[Mesh] OR "von Willebrand Diseases/epidemiology"[Mesh] OR "von Willebrand Diseases/genetics"[Mesh] OR "von Willebrand Diseases/physiopathology"[Mesh] OR "von Willebrand Diseases/therapy"[Mesh]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Journal Article[ptyp]) AND "2006/10/08"[PDat] : "2016/10/04"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("female"[MeSH Terms] OR "male"[MeSH Terms]) AND ("aged, 80 and over"[MeSH Terms] OR ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) OR "adult"[MeSH Terms]))440Búsqueda de PubMed correspondiente>.	440

Algoritmo de búsqueda:

1. Von Willebrand Diseases [Mesh]
2. Analysis [subheading]
3. Blood [subheading]
4. Classification [subheading]
5. Complications [subheading]
6. Congenital [subheading]
7. Diagnosis [subheading]
8. Drug therapy [subheading]
9. Epidemiology [subheading]
10. Genetics [subheading]
11. Physiopathology [subheading]
12. Therapy [subheading]
13. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR # 8 OR #9 OR # 10 OR # 11 OR #12
14. #1 AND # 13
15. 2006/10/08 [PDat]:2016/10/04 [PDat]
16. # 14 AND # 15
17. Clinical Trial [ptyp]
18. Review [ptyp]
19. Comparative Study [ptyp]
20. Guideline [ptyp]
21. Practice Guideline [ptyp]
22. Meta-Analysis [ptyp]
23. Multicenter Study [ptyp]
24. Observational Study [ptyp]
25. Randomized Controlled Trial [ptyp]
26. Journal Article [ptyp]
27. #17 OR # 18 OR # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22 OR # 23 OR # 24 OR # 25 OR # 26
28. #16 AND #27

29. Humans"[MeSH Terms]
30. #28 AND # 29
31. English[lang] OR Spanish[lang]
32. # 30 AND # 31
33. Female [MeSH Terms]
34. Male [MeSH Terms]
35. # 33 OR # 34
36. # 32 AND # 35
37. Aged, 80 and over [MeSH Terms]
38. Infant [MeSH Terms]
39. Child [MeSH Terms]
40. Adolescent [MeSH Terms])
41. Adult [MeSH Terms]
42. # 37 OR # 38 OR # 39 OR # 40 OR # 41
43. # 36 AND # 42
44. # 1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR # 8 OR #9 OR # 10 OR # 11 OR #12) AND (# 15) AND (#17 OR # 18 OR # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22 OR # 23 OR # 24 OR # 25 OR # 26) AND (#29) AND (# 31) AND (# 33 OR # 34) AND (# 37 OR # 38 OR # 39 OR # 40 OR # 41) AND (# 43)

5.2. Escalas de Gradación

NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE TERAPIA POR NICE**

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

*Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-“ no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación,. Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

**National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005.The guidelines manual 2009.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACIÓN
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
D(BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía

Niveles de Evidencia, para estudios de Diagnóstico Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) 2009*

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	DIAGNÓSTICO
A	1a	Revisiones Sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad**, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos
	1b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico
	1c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico
B	2a	Revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad
	2b	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de categorización del diagnóstico
	3a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad
	3b	Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia
C	4	Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente, los estándares de referencia no son objetivos, cegados o independientes, o las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes.
D	5	Opinión de expertas/os sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"

*Adaptado de Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) Centre for Evidence Based Medicine-Levels of Evidence (March 1009). Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?oO1025>. Visitado 28 agosto 2014

**Estudios con homogeneidad : se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección

5.3. Cuadros o figuras

Cuadro #1. Diagnóstico Clínico

I-Preguntas generales	II-Sí la respuesta a la columna I son positivas, preguntar sí el paciente o cualquiera de sus familiares han presentado:	Realizar la Exploración Física, la cual debe incluir:
¿Usted o algún familiar han requerido de atención médica por hemorragia, o le han informado de problemas relacionados?	Enfermedad hemorrágica, como EvW o hemofilia	Evidencia clínica de enfermedad hemorrágica: sitio, tamaño, distribución de las equimosis, petequias, hematomas y datos de anemia
<p>Sí la respuesta es afirmativa, obtener la siguiente información: Atención médica después de cirugía, tratamiento dental o trauma Información de equimosis, petequias, enfermedad hepática, renal o hematológica, cuenta de plaquetas elevada o disminuida, uso de fármacos (AAS, AINEs, clopidogrel, warfarina, heparina)</p>	<p>Hemorragia prolongada y grave, o recurrente: Hemorragia de una herida superficial con duración de más de 15 minutos o que ocurre 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) 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.</p>	<p>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</p>

Yawan BP, 2009

Cuadro #2-Escala clínica para valorar gravedad de las hemorragias (Bleeding Score ISTH)

Síntomas	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Epistaxis	No o trivial	>5 episodios al año o >10 min de duración	Sólo consulta	Taponamiento, cauterización o antifibrinolítico	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Hemorragia Cutánea	No o trivial	5 o mas (>1 cm) en áreas expuestas	Sólo consulta	Extensa	Hematomas espontáneos que requieran transfusión
Hemorragia en heridas menores	No o trivial	>5 episodios al año o >10 min de duración	Sólo consulta	Hemostasia quirúrgica	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Cavidad oral	No o trivial	Presente	Sólo consulta	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Hemorragia GI	No o trivial	Presente (no asociada a úlcera, hipertensión portal, hemorroides o angiodisplasia)	Sólo consulta	Hemostasia quirúrgica antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea, tratamiento de reemplazo, DDAVP o antifibrinolíticos
Hematuria	No o trivial	Presente (macroscópica)	Sólo consulta	Hemostasia quirúrgica Terapia con hierro	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Extracción dental	No o trivial	Referidas en <25% de todos las extracciones	Referida es >25% de todos los procedimientos sin intervención	Sutura o empaquetamiento	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Cirugía	No o trivial	Referidas en <25% de todos las cirugías	Referida es >25% de todos las cirugías	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP
Menorragia	No o trivial	Sólo consulta o cambio de toallas sanitarias cada 2h	Ausentismo escolar o laboral >2 veces al año o requiere terapia de hormonal o con antifibrinolíticos o con hierro	Requiere terapia hormonal combinada con antifibrinolíticos	Hemorragia aguda que requiere hospitalización y tratamiento urgente, o transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP o requiere dilatación y curetaje o histerectomía
Hemorragia pos-parto	No o trivial o sin partos	Sólo consulta o uso de oxitocina o duración de loquios por más de 6 semanas	Tratamiento con hierro o antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea, terapia de reemplazo o DDAVP, o requiere examen bajo anestesia y/o el uso de balón uterino, empaquetamiento	Cualquier procedimiento que requiera cuidados críticos o quirúrgicos ej. histerectomía, ligadura de la arterias iliaca interna, embolización de la arteria uterina
Hematomas	Nunca	Postrumáticos sin tratamiento	Espontáneos, sin tratamiento	Espontánea o traumática que requiera DDAVP o tratamiento de reemplazo	Expontáneo o traumático que requiera intrevención quirúrgica o transfusión sanguínea
Hemartrosis	Nunca	Postrumáticas sin tratamiento	Espontánea, sin tratamiento	Espontánea o traumática que requiera DDAVP o tratamiento de reemplazo	Intrevención quirúrgica o transfusión sanguínea
Hemorragia SNC	Nunca	-	-	Subdural, cualquier intervención	Intracerebral, cualquier intervención

O'Brien SH, 2012

Cuadro #3-Clasificación Enfermedad de von Willebrand

Tipo	Descripción
1	Deficiencia cuantitativa parcial de FvW
2	Deficiencia cualitativa. Se subclasifica en:
<ul style="list-style-type: none"> • 2-A 	Causado por mutaciones que disminuyen la proporción de los grandes multímeros funcionales de FvW, lo que provoca la disminución de la adherencia plaquetaria que depende del FvW.
<ul style="list-style-type: none"> • 2-B 	Causado por mutaciones que incrementan patológicamente la unión del FvW a plaquetas, conllevando a depleción de los multímeros grandes, funcionales de FvW; también el FvW mutado, puede cubrir a las plaquetas circulantes lo que evita que estas se adhieran a la superficie lesionada
<ul style="list-style-type: none"> • 2-M 	Causado por mutaciones que disminuyen la adhesión de las plaquetas al FvW, pero no reduce los grandes multímeros de FvW. para distinguir entre el tipo 2-A y 2-M se requiere realizar electroforesis de los multímeros de FvW en gel de agarosa
<ul style="list-style-type: none"> • 2-N 	Causado por mutaciones que alteran la unión del FvW al FVIII, disminuyendo los niveles de este último. Se puede confundir con hemofilia A y para su diferenciación se requieren ensayos de unión del FvW al FVIII
3	Hay una deficiencia completa del FvW con una disminución del FVIII (entre 1-9 UI/dl)

Yawan BP, 2009

Cuadro #4-Tipo de tratamiento recomendado de acuerdo al tipo de Enfermedad de von Willebrand

Situación clínica	Tipos y subtipos de la Enfermedad de von Willebrand					
	1	2A	2B	2M	2N	3
Hemorragias graves/cirugía mayor	DDAVP (confirmando que sí responden y dependiendo del tiempo que se requiere para cicatrización)	CFC-FVIII/FVW	CFC-FVIII/FVW	CFC-FVIII/FVW	CFC-FVIII/FVW	CFC-FVIII/FVW
Hemorragias leves/cirugía menor	DDAVP (confirmando que sí responden)	CFC-FVIII/FVW (puede responder a DDAVP)	CFC-FVIII/FVW (contraindicada DDAVP)	CFC-FVIII/FVW (puede responder a DDAVP)	CFC-FVIII/FVW (puede responder a DDAVP)	CFC-FVIII/FVW (puede responder a DDAVP)
Procimientos quirúrgicos dentales	DDAVP (confirmando que sí responden) mas Amicar	CFC-FVIII/FVW mas Amicar	CFC-FVIII/FVW mas Amicar	CFC-FVIII/FVW mas Amicar	CFC-FVIII/FVW mas Amicar	CFC-FVIII/FVW mas Amicar

Buga Corbu I, 2014

Cuadro #5- Indicaciones terapéuticas para procedimientos invasivos

Tipo de cirugía	Dosis	Seguimiento
Hemorragia espontánea	Dosis única o diaria de FvW a 20-60 UI/kg para mantener niveles de FVIII:C > de 30 U/dl, hasta que se detenga la hemorragia (2-4 días)	
Cirugía mayor	FvW 50-60 UI/kg para iniciar cirugía con niveles de FVIII:C y FvW:CoR entre 80-100 UI/dl hasta 36 h post operatorio y luego mantener niveles de estos factores > 50 U/dl hasta alcanzar cicatrización completa (5 a 10 d)	Medir niveles plasmáticos de FVIII:C y FvW:CoR cada 12 h el día de la cirugía y continuar cada 24 h
Cirugía menor	30-60 UI/kg de FvW diario o cada tercer día, para alcanzar niveles FVIII:C > 30 U/dl hasta alcanzar cicatrización completa (2-4 días)	
Extracciones dentales procedimientos invasivos	o Dosis única de 30 UI/kg de FvW para alcanzar niveles de FVIII:C>50 U/dl por 12h	
Parto y puerperio	Dosis diaria de FvW de 50 UI/kg para mantener niveles de FVIII:C > de 50 U/dl por 2 a 4 días.	

Castaman G, 2016

5.4. Diagramas de Flujo

Diagrama de flujo #1-Diagnóstico Enfermedad de von Willebrand

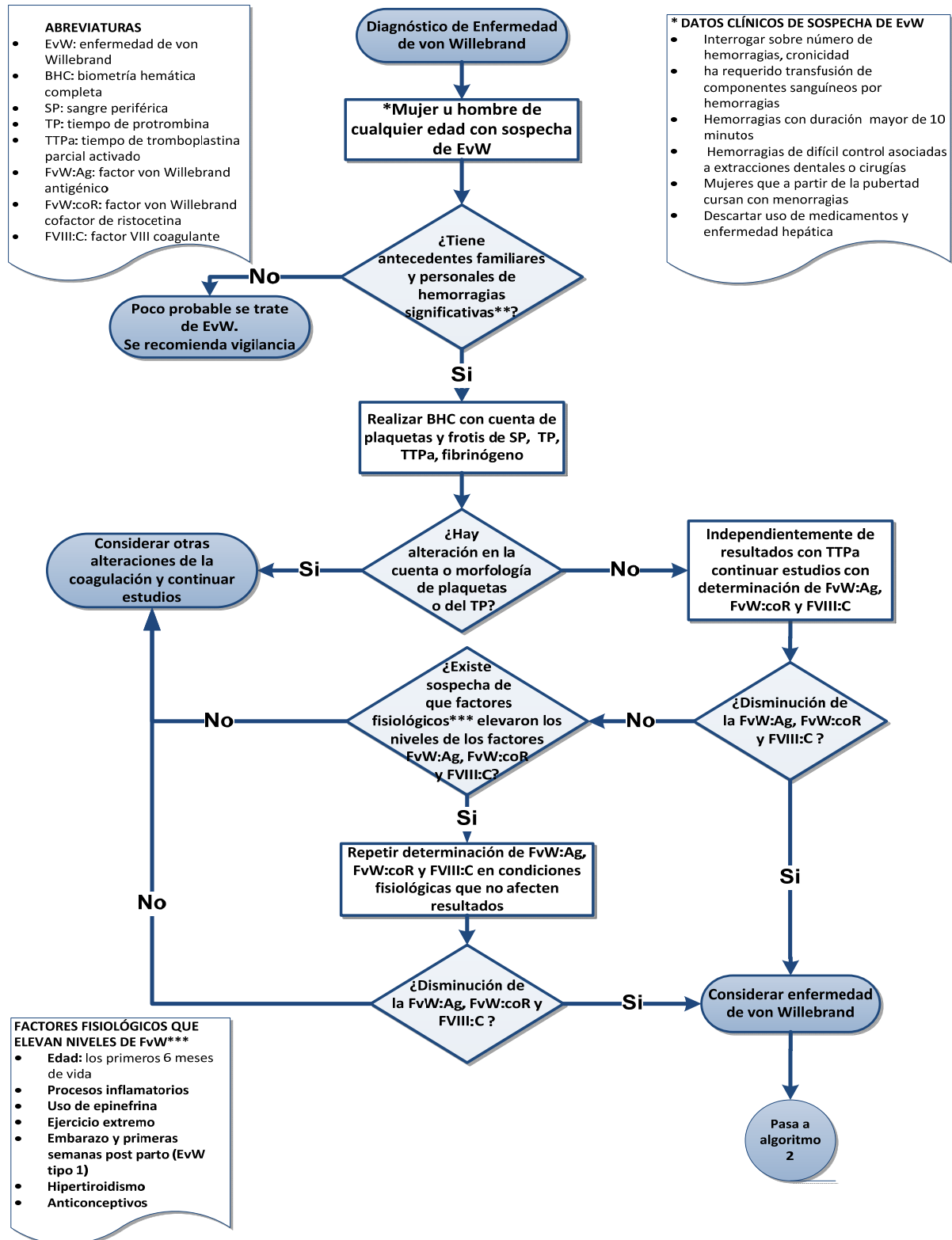
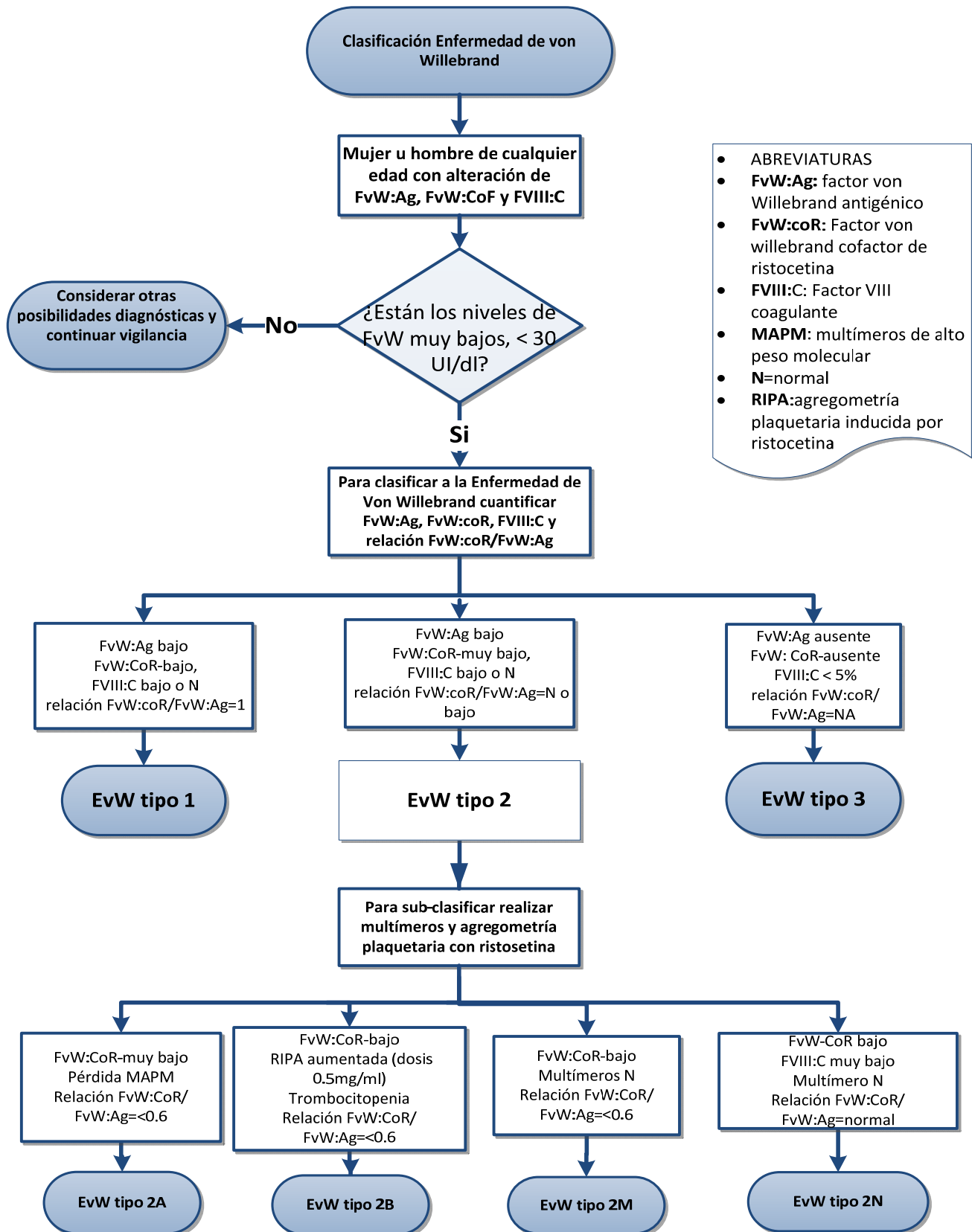
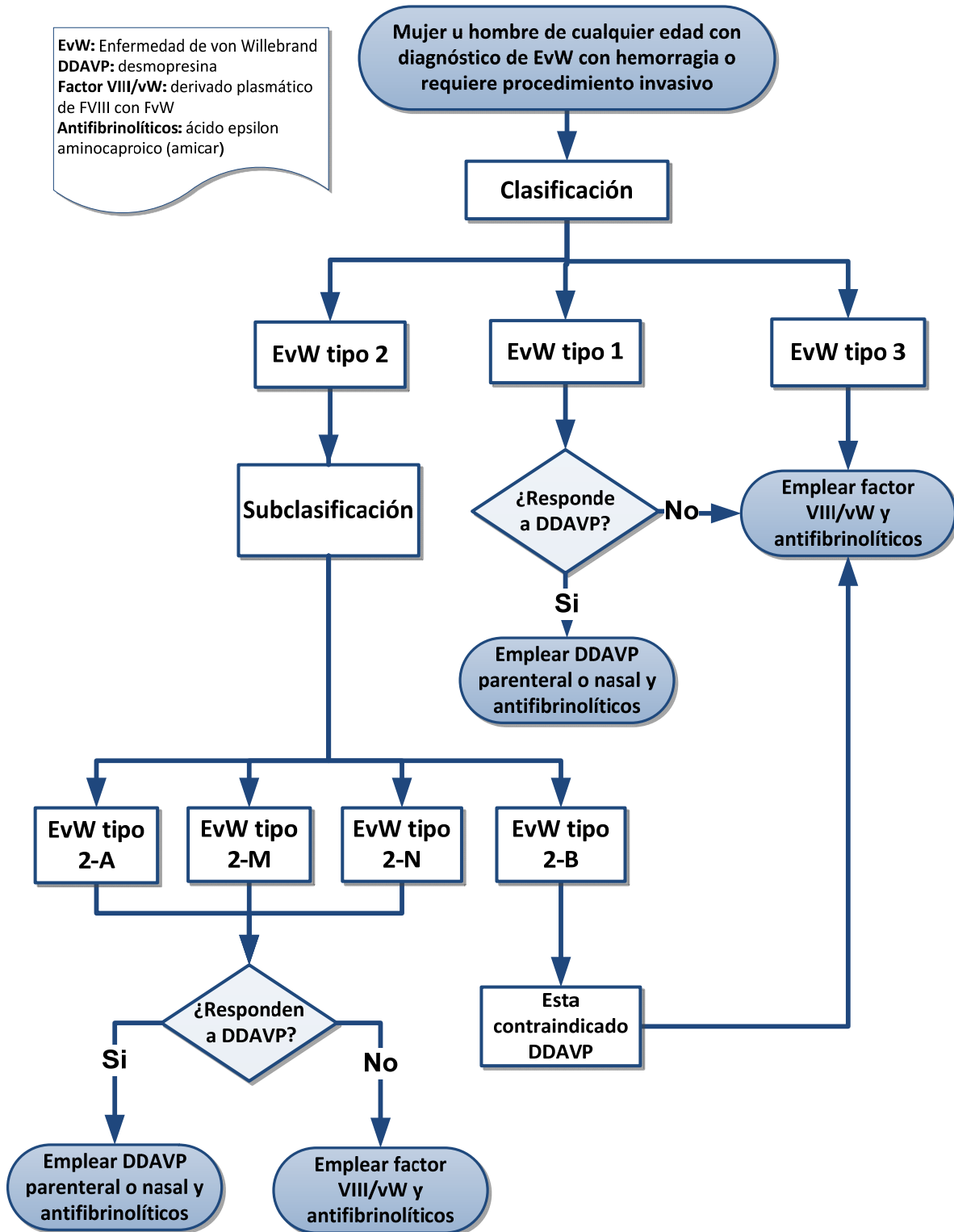


Diagrama de Flujo #2-Clasificación Enfermedad de von Willebrand



- ABREVIATURAS
- **FvW:Ag:** factor von Willebrand antigénico
- **FvW:coR:** Factor von willebrand cofactor de ristocetina
- **FVIII:C:** Factor VIII coagulante
- **MAPM:** multímeros de alto peso molecular
- **N=normal**
- **RIPA:**agregometría plaquetaria inducida por ristocetina

Diagrama de Flujo #3-Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand



5.5. Listado de Recursos

5.5.1. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Enfermedad de von Willebrand** del **Cuadro Básico de IMSS**:

CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS							
CLAVE	PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS RECOMENDADA	PRESENTACIÓN	TIEMPO	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
010.000.5169.00	Acetato de desmopresina	0.3 µg/kg de peso	Ampolleta con acetato de desmopresina 15 µg	Puede repetirse a las 6 h	Dolor abdominal, náusea, rubor facial durante la administración, palidez, cefalea. Riesgo en el embarazo B	Carbamazepina, clorpropamida y antiinflamatorios no esteroideos incrementan el efecto antidiurético.	Hipersensibilidad al fármaco, EvW tipo Ib, enfermedad coronaria, hipertensión arterial, hemofilia B, congestión nasal.
010.000.1097.00	Cada ml contiene 89 µg de desmopresina	< 50kg 150 mcg en una fosa nasal >50kg 150 mcg en cada fosa nasal	Envase nebulizador con 2.5 ml.				
010.000.5643.00	Liofilizado contiene: F VIII de la coagulación humano 250 UI. Factor vW 600 UI.	Depende tipo de hemorragia. Seguir indicaciones GPC	Frasco ampula con liofilizado y un frasco ampula con 5 ml de diluyente.	Depende tipo de hemorragia. Seguir indicaciones GPC	Náusea, molestias abdominales, mareo y fiebre. Los pacientes con EvW, en especial, tipo 3, pueden desarrollar inhibidores al FvW. Riesgo de eventos tromboembólicos asociados a altos niveles plasmáticos de FVIII sobre todo en pacientes con factores de riesgo como: cirugía mayor, edad, obesidad, inmovilización. Riesgo en el embarazo C	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al biológico. Precauciones: se recomienda monitoreo de los niveles plasmáticos de FVIII, los altos niveles de este factor pueden incrementar el riesgo de eventos trombóticos.
010.000.5644.00	Liofilizado contiene: F VIII de la coagulación humano 500 UI. FvW 1200 UI.		Frasco ampula con liofilizado y un frasco ampula con 10 ml de diluyente.				
010.000.4237.00	Ácido aminocaproico		Solución Inyectable. Frasco ampula con 5 g		Mareo, náusea, diarrea, malestar, cefalea, hipotensión, bradicardia, arritmias, tinnitus, obstrucción nasal, lagrimeo, eritema, trombosis generalizada. Riesgo en el embarazo C	Los estrógenos y anticonceptivos orales aumentan la probabilidad de trombosis. Su uso junto con hemorragia subaracnoidea aumenta la presencia de hidrocefalia, isquemia cerebral.	Hipersensibilidad al fármaco y evidencia de coagulación intravascular activa.

5.6. Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica

Diagnóstico(s) Clínico(s):	Enfermedad de von Willebrand		
CIE-9-MC / CIE-10	D-680		
Código del CMGPC:	IMSS-408-10		
TÍTULO DE LA GPC			
Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand Hereditaria			Calificación de las recomendaciones
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8 (todas las edades), 7.9 (hombre), 7.10 (mujer).	4.12 (médicos especialistas), 4.13 (médicos generales), 4.21 (personal laboratorio clínico), 4.24 (pediatras).	2° y 3°	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
DIAGNÓSTICO CLÍNICO			
Sospecha EvW en la persona que presenta alteración de la hemostasia, principalmente, en la primaria y en menor grado en la secundaria, independientemente del sexo.			
Considera la posibilidad de EvW, en la persona con historia personal o familiar de hemorragias significativas. Cuadro #2			
Sospecha EvW en la persona con antecedente de haber cursado con hemorragias mucocutáneas, no relacionadas a traumatismos; pero sí a extracciones dentales, u otros procedimientos quirúrgicos. Menorragias y hemorragias post parto. Descartando ingesta de medicamentos que afecten función plaquetaria y afección hepática o renal.			
DIAGNÓSTICO LABORATORIO			
Realiza en la persona con sospecha de EvW pruebas de tamizaje: Biometría hemática completa (BHC) con cuenta de plaquetas y frotis de sangre periférica, Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa).			
Sí existe alta sospecha de EvW solicita determinación de Factor de von Willebrand antigénico (FvW:Ag), Factor de von Willebrand Cofactor de Ristocetina (FvW:Co R) y Determinación factor VIII coagulante (FVIII:C).			
Realiza diagnóstico de EvW tipo 1, si tanto el FvW:Ag y el FvW:CoR están equitativamente disminuidos, relación FvW:CoR/FvW:Ag es mayor de 0.7. Actividad del FVIII en plasma bajo, pero no tanto como el FvW. Con una historia clínica familiar y personal de hemorragias mucocutáneas.			
Clasifica la EvW tipo 2 con estudios de multímeros y agregometría plaquetaria con baja dosis de ristocetina			
Considera el diagnóstico de EvW tipo 3 cuando los niveles, tanto de la fracción FvW:Ag como FvW:CoR, son <0.05UI/ml y el FVIII:C es <0.10 UI/ml.			
FACTORES QUE AFECTAN NIVELES DE FACTOR VON WILLEBRAND			
Cuando realiza los estudios toma en cuenta sí el paciente es del grupo sanguíneo O.			
No realiza estudios en lactantes hasta que hayan cumplido los 6 meses y a los menores de esta edad correlaciona resultados con los rangos establecidos para la edad y repite estudios cuando pase de los 6 meses de vida extrauterina.			
A la mujer con sospecha de EvW le realiza cuando menos una determinación del FvW:Ag, durante los primeros días del periodo menstrual.			
TRATAMIENTO			
Utiliza la DDAVP de acuerdo a los siguientes criterios: en la persona con EvW tipo 1, en los tipos 2A, 2M y 2N, siempre que se haya confirmado que sí hay respuesta. No la indica ni en el tipo 2B, ni en el tipo 3.			
Indica terapia de remplazo con concentrados comerciales de FVIII/FvW en los siguientes pacientes: en el paciente que no obtiene niveles óptimos con la prueba de demopresina, en el tipo 3 y en el tipo 2B; así como cuando se requiere mantener la terapia por mas de 3 días consecutivos.			

Calcula la dosis del concentrado FVIII/FvW, con base al cofactor de ristocetina (consignada la concentración en la etiqueta del concentrado comercial). Cuando requiere alcanzar niveles de este cofactor de 50 % a 100% realiza el cálculo de 20 a 40 UI/kg, e inicia con una dosis de impregnación de 40-60 UI/kg. La frecuencia con que de administración es de cada 12 a 24 h.	
Durante el tratamiento con concentrados de FVIII/FvW, cuantifica los niveles de FVIII. Tratando de que estefactor no alcance el punto crítico de 200 UI/dl (200% de actividad). Vigila estrechamente personas con cáncer o sepsis.	
En hemorragias graves y cirugía de urgencia el tratamiento que emplea es el de reemplazo con concentrado de la coagulación FVIII/FvW.	
Cuando el paciente requiere terapia de reposición con concentrados de factores de la coagulación, verifica que estos concentrados hayan sido sometidos a procesos de inactivación viral adecuados.	
Recomienda el uso de antifibrinolíticos (ácido aminocaproico (amicar)) ya sea oral, parenteral o tópico en especial en: tonsilectomía, extracciones dentales, gingivorragia, epistaxis, metrorragia. La indica a dosis de 25 a 50 mg/kg por aplicación y con una frecuencia de cada 6 u 8 horas.	
CRITERIOS DE EVALUACIÓN	
Total de recomendaciones cumplidas (1)	
Total de recomendaciones no cumplidas (0)	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

6. GLOSARIO

Antifibrinolíticos: son aminoácidos que actúan uniéndose de forma reversible al plasminógeno, bloqueando la acción de este a la fibrina, lo que impide su transformación en plasmina, la cual es el principal fibrinolítico fisiológico. Favorecen la estabilidad del coágulo.

Ristocetina: es un antibiótico derivada de la *nocardia turida*, se utiliza para diagnosticar enfermedad de von Willebrand.

Menorragia: menstruación muy abundante o prolongada, puede conllevar a anemia por deficiencia de hierro.

Multímeros: es una proteína formada por varias proteínas proteicas. Es una proteína con estructura cuaternaria. Forman la estructura del factor von Willebrand.

Taquifilaxis: es la disminución gradual del efecto de un fármaco al ser administrado de forma continua o repetida.

Metrorragia: Se define metrorragia al sangrado excesivo que dura más de 7 días, o pérdida sanguínea de más de 80 ml por ciclo menstrual

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Branchford BR, Di Paola J. Making a diagnosis of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:161-7. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.161.
2. Buga-Corbu I, Arion C. Current therapy in children and adolescents with von Willebrand disease. *J Med Life*. 2014 Jun 15;7(2):264-9. Epub 2014 Jun 25.
3. Buga-Corbu I, Arion C. Up to date concepts about Von Willebrand disease and the diagnose of this hemostatic disorder. *J Med Life*. 2014 Sep 15;7(3):327-34. Epub 2014 Sep 25.
4. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013 May;98(5):667-74. doi: 10.3324/haematol.2012.077263.
5. Castaman G, Linari S. Human von Willebrand factor/factor VIII concentrates in the management of pediatric patients with von Willebrand disease/hemophilia A. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Jun 30;12:1029-37.
6. Castaman G, Montgomery RR, Meschengieser SS, Haberichter SL, Woods AI, Lazzari MA. von Willebrand's disease diagnosis and laboratory issues. *Haemophilia*. 2010 Jul;16 Suppl 5:67-73.
7. James AH, Konkle BA, Kouides P, Ragni MV, Thames B, Gupta S, Sood S, Fletcher SK, Philipp CS. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia*. 2015 Jan;21(1):81-7.
8. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genet Med*. 2011 May;13(5):365-76.
9. James PD, Lillicrap D. von Willebrand disease: clinical and laboratory lessons learned from the large von Willebrand disease studies. *Am J Hematol*. 2012 May;87 Suppl 1:S4-11.
10. James PD, Lillicrap DP. The diagnosis and management of von Willebrand disease in Canada. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Jul;37(5):522-7.
11. Karanth L, Barua A, Kanagasabai S, Nair N S. Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD009824..
12. Karanth L, Barua A, Kanagasabai S, Nair S. Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 9;(9):CD009824.
13. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, 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 Nov;167(4):453-65.
14. Leissinger C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton and Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia* (2014), 20, 158–167.
15. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood*. 2013 Nov 28;122(23):3735-40.

16. Luo GP, Ni B, Yang X, Wu YZ. von Willebrand factor: more than a regulator of hemostasis and thrombosis. *Acta Haematol.* 2012;128(3):158-69.
17. Majluf-Cruz A, Velez-Ruelas MA, Gonzalez-Avila AI, Garcia-Chávez J, Berges A, Lopez-Santiago N, Monroy-Garcia R, Moreno-Hernandez M, Corona-De La Peña N, Alvarado-Moreno JA, Isordia-Salas I, Hernandez Juarez J. von Willebrand's disease in Mexico: a pilot study. *Haemophilia.* 2013 Mar;19(2):231-5.
18. Marques MB, Fritsma GA. Von Willebrand disease laboratory diagnosis: the saga continues. *Am J Clin Pathol.* 2011 Jun;135(6):818-20.
19. Neff AT, Sidonio RF Jr. Management of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014 Dec 5;2014(1):536-41. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.536.
20. Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood.* 2015 Mar 26;125(13):2029-37.
21. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, 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 Mar;14(2):171-232.
22. 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.
23. O'Brien SH. Bleeding scores: are they really useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:152-6.
24. Quiroga T, Mezzano D. Is my patient a bleeder? A diagnostic framework for mild bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:466-74.
25. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood.* 2009 Aug 6;114(6):1158-65.
26. Rydz N, James PD. The evolution and value of bleeding assessment tools. *J Thromb Haemost.* 2012 Nov;10(11):2223-9.
27. Trigg DE1, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia.* 2012 Jan;18(1):25-33
28. van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, Schutgens RE. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 24;(12):CD011385..
29. Yawn B, Nichols WL, Rick ME Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician.* 2009 Dec 1;80(11):1261-8.
30. 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 (MCMDM-1 VWD). *J Thromb and Haemost* 2006;4: 766-773

31. Mannuccio Mannucci P, Kyrle PA, Schulman S, Di Paola J, Schneppenheim R, Cox Gill J. Prophylactic efficacy and pharmacokinetically guided dosing of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate in adults and children with von Willebrand's disease undergoing elective surgery: a pooled and comparative analysis of data from USA and European Union clinical trials. *Blood Transfus.* 2013 Oct;11(4):533-40

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del **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 autores.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria Coordinación Técnica Coordinación de UMAE	de	Excelencia	Clínica.
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero Coordinación Técnica Coordinación de UMAE	de	Excelencia	Clínica.

9. COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

Dr. Gilberto Pérez Rodríguez	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Coordinador Técnico de Excelencia Clínica
Dr. Antonio Barrera Cruz	Jefe del Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa del Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa del Área de Innovación de Procesos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Brendha Rios Castillo	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador