

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

Paula D. James¹, Nathan T. Connell², Barbara Ameer^{3,4}, Jorge Di Paola⁵, Jeroen Eikenboom⁶, Nicolas Giraud⁷, Sandra Haberichter⁸, Vicki Jacobs-Pratt⁹, Barbara Konkle^{10,11}, Claire McLintock¹², Simon McRae¹³, Robert R. Montgomery¹⁴, James S. O'Donnell¹⁵, Nikole Scappe¹⁶, Robert Sidonio Jr¹⁷, Veronica H. Flood^{14,18}, Nedaa Husainat¹⁹, Mohamad A. Kalot¹⁹, et Reem A. Mustafa¹⁹

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

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

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

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

Resultados El panel estuvo de acuerdo en 11 recomendaciones.

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

Referencia: James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5(1):280-300. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003265>

Resumen de las recomendaciones

Estas guías se basan en revisiones sistemáticas originales y actualizadas de pruebas científicas, realizadas bajo la dirección de la Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC. El panel siguió las mejores prácticas para la elaboración de guías, recomendadas por el Instituto de Medicina y la Red de Guías Internacionales (G-I-N por su sigla en inglés).¹⁻³ El panel utilizó el método GRADE⁴⁻¹⁰ a fin de valorar la certeza de las pruebas científicas y formular recomendaciones.

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

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

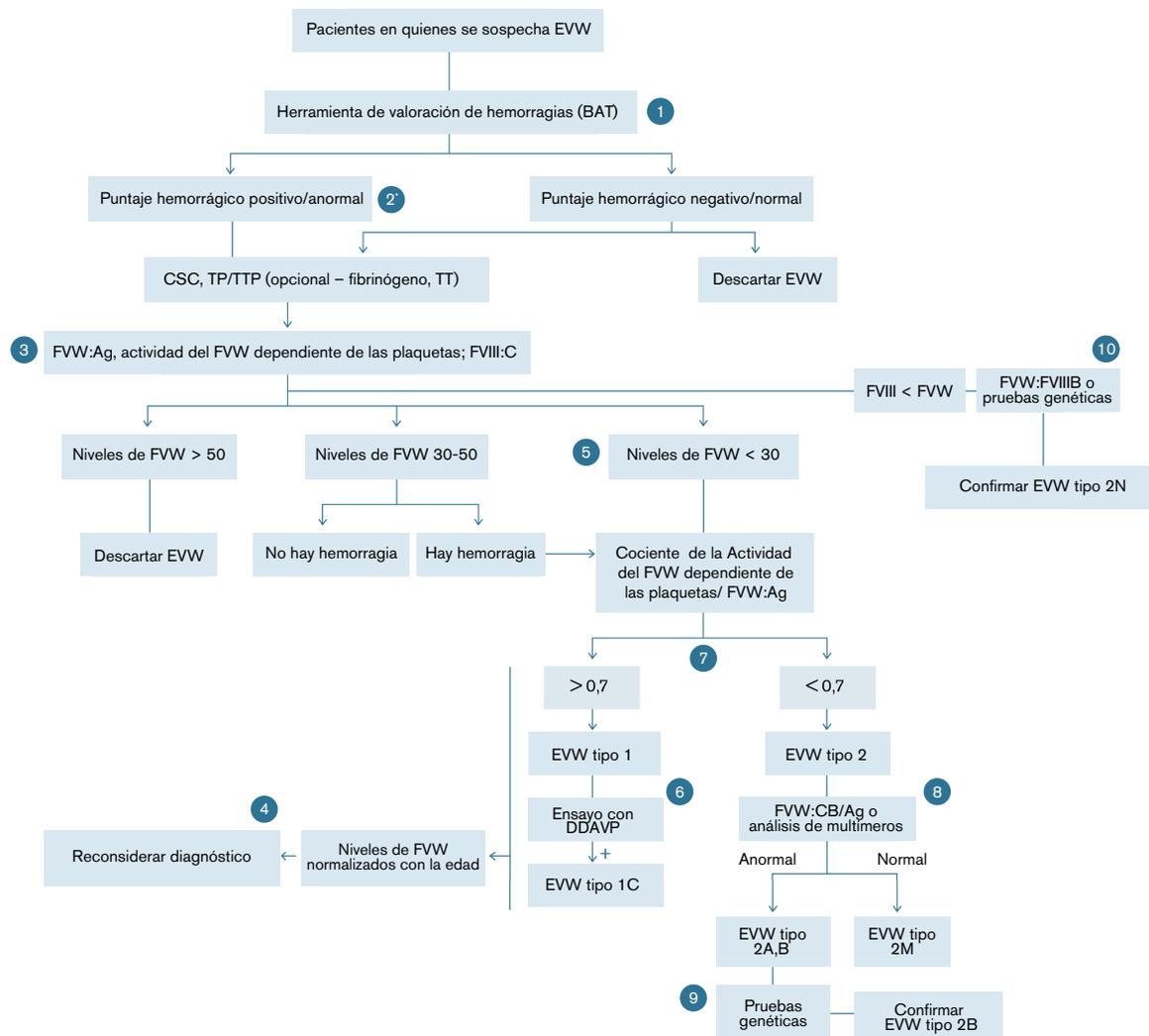


Figura 1

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

Interpretación de recomendaciones sólidas y condicionales

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

Recomendación sólida :

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

- Para médicos: La mayoría de las personas debería actuar según el procedimiento a seguir recomendado. Es poco probable que se requieran auxiliares formales para ayudar a pacientes individuales a tomar decisiones consistentes con sus valores y preferencias.
- Para legisladores: La recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones. El apego a esta recomendación, de acuerdo con la guía, podría usarse como criterio de calidad o indicador del desempeño.
- Para investigadores: La recomendación está apoyada por investigación confiable u otros juicios convincentes que hacen poco probable que una mayor investigación modificara la recomendación. Ocasionalmente, una recomendación sólida se basa en una baja o muy baja certeza en las pruebas científicas. En tales casos, una mayor investigación podría ofrecer información adicional que modificaría las recomendaciones.

Recomendación condicional :

- Para pacientes: La mayoría de las personas en esta situación desearía el procedimiento a seguir recomendado, pero posiblemente muchas otras no. Podrían ser útiles auxiliares formales para ayudar a pacientes individuales a tomar decisiones consistentes con sus valores y preferencias.
- Para médicos: Reconocer que habrá opciones diferentes adecuadas para pacientes individuales y que el médico tendrá que ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de tratamiento consistente con sus valores y preferencias. Podrían ser útiles auxiliares formales para ayudar a las personas a tomar decisiones consistentes con sus riesgos, valores y preferencias individuales.
- Para legisladores: La elaboración de políticas requerirá un debate considerable y la participación de diversas partes interesadas. Las mediciones del desempeño sobre el procedimiento a seguir sugerido deberían enfocarse en si se documenta debidamente un proceso de toma de decisiones adecuado.
- Para investigadores: Es muy probable que esta recomendación se fortalezca (para actualización o adaptación futuras) mediante investigación adicional. Una evaluación de las condiciones y criterios (y los juicios, las pruebas de investigación y las consideraciones adicionales correspondientes) que determinaron la recomendación condicional (y no sólida) ayudará a identificar posibles lagunas en la investigación.

Interpretación de los enunciados de buenas prácticas

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

Recomendaciones

Herramientas de valoración de hemorragias

RECOMENDACIÓN 1

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

Observaciones :

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

RECOMENDACIÓN 2

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

Observaciones :

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

RECOMENDACIÓN 3

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

Observaciones :

- Esta recomendación se refiere a pacientes con una probabilidad alta (~50%) de EVW previa a las pruebas, correspondiente a aquellos generalmente referidos para una valoración hematológica debido a que tienen un pariente de primer grado afectado, independientemente de sus síntomas hemorrágicos o de los resultados de pruebas de laboratorio iniciales (incluso hombres y menores).
- Más allá de su utilidad como prueba de detección en el entorno de atención primaria, las BAT pueden utilizarse en el entorno de referencias para valorar y documentar la gravedad de la hemorragia, y pueden usarse junto con pruebas de sangre específicas como parte del método diagnóstico inicial.
- Las pruebas de sangre específicas para la EVW se refieren a la de FVW:Ag, a la de actividad del FVW dependiente de las plaquetas (ej.: FVW:GPIbM), y a la de FVIII:C.

Ensayos de la actividad de unión del FVW a las plaquetas

RECOMENDACIÓN 4

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

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

Niveles de FVW que se normalizan con la edad

RECOMENDACIÓN 5

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

Observaciones :

- En el caso de esta recomendación, el panel trabajó bajo el supuesto de que el diagnóstico original de EVW tipo 1 era exacto.
- Se sabe que el envejecimiento y las comorbilidades incrementan los niveles de FVW. Sin embargo, no se ha establecido la relación entre aumento de los niveles de FVW y síntomas hemorrágicos.

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

EVW tipo 1

RECOMENDACIÓN 6

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

Observaciones :

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

EVW tipo 1C

RECOMENDACIÓN 7

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

EVW tipo 2

RECOMENDACIÓN 8

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

Observación :

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

RECOMENDACIÓN 9

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

Observación :

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

RECOMENDACIÓN 10

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

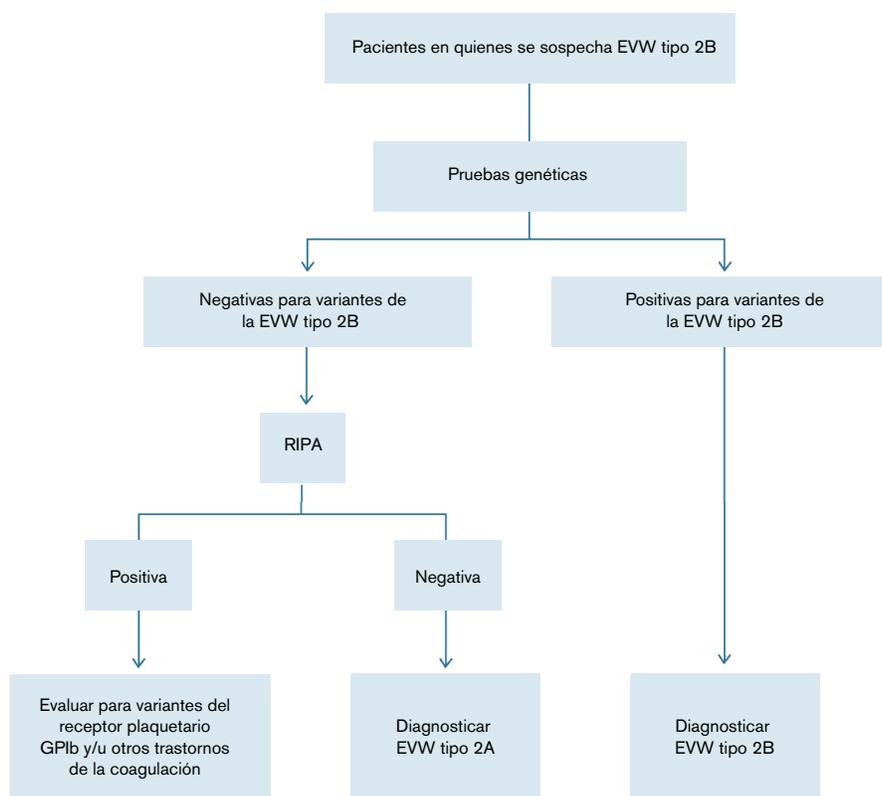


Figura 2

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

RECOMENDACIÓN 11

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

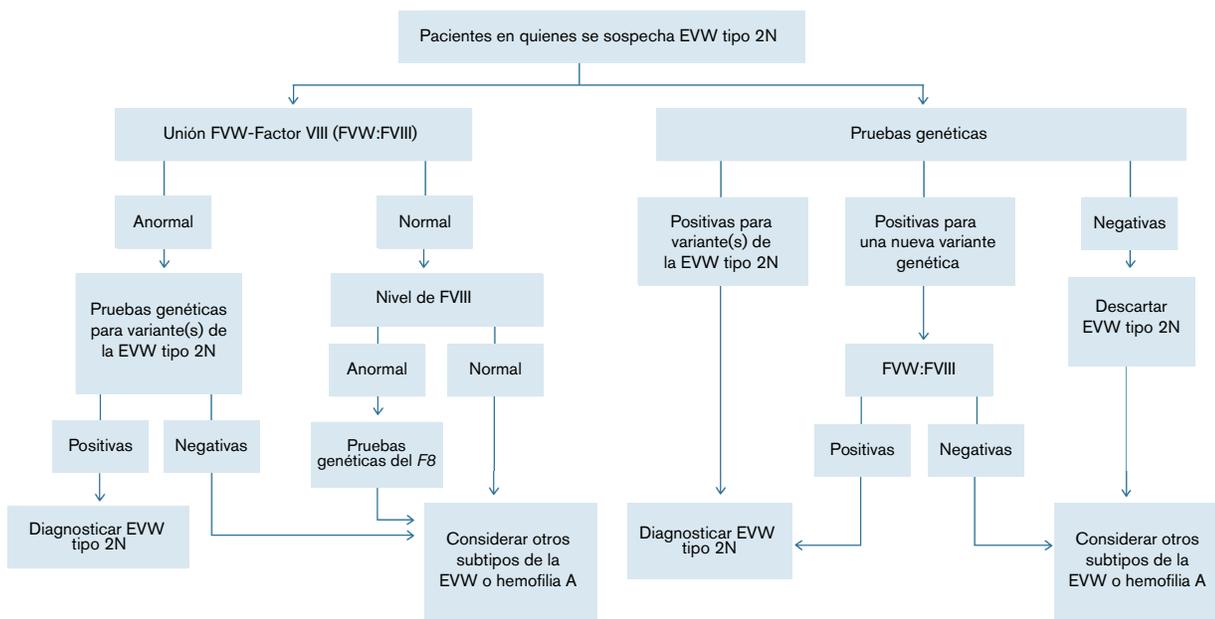


Figura 3

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

Valores y preferencias

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

Explicaciones y otras consideraciones

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