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

Nathan T. Connell,[1*] Veronica H. Flood,[2*] Romina Brignardello-Petersen,[3] Rezan Abdul-Kadir,[4] Alice Arapshian,[5] Susie Couper,[6] Jean M. Grow,[7] Peter Kouides,[8] Michael Laffan,[9] Michelle Lavin,[10] Frank W. G. Leebeek,[11] Sarah H. O'Brien,[12] Margareth C. Ozelo,[13] Alberto Tosetto,[14] Angela C. Weyand,[15] Paula D. James,[16] Mohamad A. Kalot,[17] Nedaa Husainat,[17] y Reem A. Mustafa[17]

[1]División de Hematología, Departamento de Medicina, Brigham and Women's Hospital, Escuela Médica de Harvard, Boston, Massachusetts, EE. UU.; [2]Instituto de Investigación Sanguínea Versiti, Colegio Médico de Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.; [3]Departamento de Métodos de Investigación de la Salud, Pruebas Científicas e Impacto, Universidad McMaster, Hamilton, Ontario, Canadá; [4]Departamento de Obstetricia y Ginecología, y Centro de Hemofilia y Trombosis Katharine Dormandy, Hospital de la Fundación Royal Free, e Instituto para la Salud de la Mujer, Colegio Universitario de Londres, Londres, Reino Unido; [5]Middle Village, Nueva York, EE. UU.; [6]Maylands, Australia Occidental, Australia; [7]Departamento de Comunicación Estratégica, Universidad Marquette, Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.; [8]Centro de Tratamiento de Hemofilia Mary M. Gooley, Universidad de Rochester, Rochester, Nueva York, EE. UU.; [9]Centro de Hematología, Colegio Imperial de Londres, Londres, Reino Unido; [10]Centro Irlandés de Biología Vascular, Real Colegio de Cirujanos de Irlanda, y Centro Nacional de Coagulación, Hospital St. James, Dublín, Irlanda; [11]Departamento de Hematología, Centro Médico de la Universidad Erasmus, Rotterdam, Países Bajos; [12]División de Hematología/Oncología, Departamento de Pediatría, Nationwide Children's Hospital, Colegio de Medicina del Estado de Ohio, Columbus, Ohio, EE. UU.; [13]Hemocentro UNICAMP, Universidad de Campinas, Campinas, Sao Paulo, Brasil; [14]Centro de Hemofilia y Trombosis, Departamento de Hematología, Hospital S. Bortolo, Vicenza, Italia; [15]Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina de la Universidad de Michigan, Ann Arbor, Michigan, EE. UU.; [16]Departamento de Medicina, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá; y [17]Unidad de Investigación de Resultados e Implementación, División de Nefrología e Hipertensión, Departamento de Medicina Interna, Centro Médico de la Universidad de Kansas, Kansas City, Kansas, EE. UU.

Antecedentes La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es un trastorno de la coagulación hereditario común. Existe una considerable variabilidad en las opciones de tratamiento que se ofrecen a los pacientes.

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 tratamiento de la EVW.

Métodos Las organizaciones ASH, ISTH, NHF y FMH establecieron un panel multidisciplinario para la elaboración de las guías, que incluyó a tres 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), y el Centro McMaster para la Calificación de la Valoración, Elaboración y Evaluación de Recomendaciones, (***G****rading of* ***R****ecommendations* ***A****ssessment,* ***D****evelopment and* ***E****valuation* o GRADE, por su sigla en inglés) apoyaron el proceso de elaboración de las guías, inclusive realizando y actualizando revisiones sistemáticas de las pruebas científicas (hasta noviembre de 2019). El panel priorizó preguntas y resultados clínicos según su importancia para médicos y pacientes. El panel utilizó el método GRADE, incluyendo 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 y esbozó futuras prioridades de investigación.

Conclusiones Estas guías hacen recomendaciones clave sobre profilaxis para hemorragias recurrentes frecuentes; ensayos de desmopresina para determinar la terapia; uso de agentes antiplaquetarios y terapia anticoagulante; niveles de actividad ideales del factor Von Willebrand (FVW) y del factor VIII (FVIII) para cirugías mayores; estrategias para reducir hemorragias durante cirugías menores o procedimientos invasivos; opciones de tratamiento para flujo menstrual abundante; tratamiento de la EVW en el contexto de la anestesia neuroaxial durante el parto y el alumbramiento; y manejo en el entorno posparto.

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

Resumen de las recomendaciones

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

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es el trastorno de la coagulación hereditario más común. Existen múltiples subtipos que requieren tratamiento individualizado con base en el diagnóstico específico, el fenotipo hemorrágico, y el contexto clínico específico.[11] Los principales síntomas abarcan hemorragia mucocutánea, incluso epistaxis, propensión a los moretones, y flujo menstrual abundante, así como hemorragia provocada en caso de cirugías y otros procedimientos invasivos. Las principales terapias abarcan el uso de desmopresina para inducir la liberación endotelial del FVW y del FVIII almacenados, y uso de productos concentrados de FVW, tanto derivados de plasma como recombinantes, así como terapias complementarias, tales como el antifibrinolítico ácido tranexámico. El tratamiento continúa siendo un desafío debido a la amplia variabilidad en los síntomas hemorrágicos de cada paciente, la extensa variabilidad en la práctica clínica, y la falta de pruebas científicas de alta certeza para orientar la toma de decisiones.

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 modifique 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 Trabajo GRADE, las declaraciones de buenas prácticas respaldan las intervenciones o prácticas que el panel de las guías está de acuerdo tienen una ventaja neta inequívoca, y sin embargo podrían no ser ampliamente reconocidas o utilizadas.[12] 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

Profilaxis

RECOMENDACIÓN 1

En el caso de pacientes con EVW y un historial de hemorragias graves y frecuentes, el panel de las guías *sugiere* usar profilaxis a largo plazo en lugar de no usar profilaxis (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕⊕◯◯).

Observaciones

- Los síntomas hemorrágicos y la necesidad de la profilaxis deberían valorarse periódicamente.

Ensayo de estímulo con desmopresina y su administración

RECOMENDACIÓN 2A

En el caso de pacientes para quienes la desmopresina es una opción de tratamiento válida (principalmente EVW tipo 1) y quienes tienen un nivel inicial de FVW de <0.30 UI/mL, el panel *sugiere* realizar un ensayo de desmopresina y administrar tratamiento con base en los resultados de dicho ensayo, por sobre no realizar un ensayo y administrar tratamiento con ácido tranexámico o concentrado de factor (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕◯◯◯).

RECOMENDACIÓN 2B

Es estos pacientes, el panel *sugiere no* administrar tratamiento con desmopresina sin los resultados de un ensayo de desmopresina (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕◯◯◯).

Observaciones

- Esta recomendación no se aplica a pacientes para quienes la desmopresina no constituye una opción razonable de tratamiento (es decir, quienes tienen EVW tipo 3). La desmopresina está contraindicada para la EVW tipo 3 debido a su falta de eficacia, y para la EVW tipo 2B debido a un incremento en la unión de las plaquetas, con la subsecuente trombocitopenia.

- Muchos pacientes con EVW tipo 2 no responden a la desmopresina y requieren otro tipo de tratamiento. Sin embargo, un ensayo de desmopresina podría ser útil para confirmar el diagnóstico, y la desmopresina podría ser útil en el caso de algunos pacientes con hemorragias leves causadas por EVW tipo 2.

- Los pacientes que se someterán a cirugías mayores, inclusive en sitios en los que incluso una pequeña hemorragia podría generar lesiones graves (es decir, cirugía del sistema nervioso central), no deberían recibir desmopresina como única terapia.

- Es ideal confirmar la respuesta a la desmopresina antes de usar la desmopresina para intervenciones terapéuticas, pero, dado que esto no siempre podría ser factible, puede presumirse que los pacientes adultos con EVW tipo 1, cuyos niveles iniciales de FVW son de ≥0.30 UI/mL presentarán una respuesta a la desmopresina. Si bien pueden recibir desmopresina sin requerir un ensayo, es razonable obtener los niveles de FVW para confirmar la respuesta después de la administración. Los pacientes con EVW tipo 1 y niveles iniciales de FVW de <0.30 UI/mL podrían no responder a la desmopresina, de lo cual se desprende la recomendación para realizar el ensayo.

- Esta recomendación no aborda la opción entre el tratamiento con ácido tranexámico o con concentrado de FVW.

Declaraciones de buenas prácticas

La administración de desmopresina a pacientes con EVW tipo 2B generalmente está contraindicada porque esto podría causar trombocitopenia, como resultado de una mayor unión de las plaquetas.

Asimismo, la desmopresina generalmente está contraindicada en pacientes con enfermedad cardiovascular activa (es decir, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica), en pacientes con trastornos epilépticos, en pacientes de <2 años, y en pacientes con EVW tipo 1C, en el entorno quirúrgico. La desmopresina se ha utilizado de manera segura en muchas mujeres durante el embarazo, incluso en quienes tienen trastornos de la coagulación y *diabetes insipidus*. Debería evitarse en mujeres con preeclampsia y en quienes tienen enfermedades cardiovasculares. Durante el parto y el alumbramiento, a menudo se utiliza la administración IV de fluidos y medicamentos oxitócicos, los cuales incrementan el riesgo de hiponatremia inducida por la desmopresina.

Los pacientes que reciben desmopresina corren el riesgo de presentar hiponatremia debido a la retención de agua; por ende, se requiere el reemplazo IV de fluidos con solución salina normal y restringir la ingesta de agua por vía oral a fin de prevenir la hiponatremia.

La asesoría a los pacientes sobre la desmopresina debería abarcar estrategias para mitigar los riesgos relacionados con la hiponatremia (es decir, restringir la ingesta libre de agua e instrucción sobre signos y síntomas de hiponatremia (que deberían requerir una pronta valoración médica) y enfermedad cardiovascular.

Terapia antitrombótica

RECOMENDACIÓN 3

En el caso de pacientes con EVW y enfermedad cardiovascular que requieran tratamiento con agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante, el panel *sugiere* administrar la terapia antiplaquetaria o anticoagulante necesarias, por sobre no administrar tratamiento (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕⊕◯◯).

Observación

- Es importante reevaluar el riesgo de hemorragia a lo largo del tratamiento.

Declaraciones de buenas prácticas

Los pacientes a quienes se considera para recibir tratamiento requieren análisis individualizados de los riesgos y las ventajas del plan terapéutico específico, por parte de un equipo multidisciplinario que incluya a especialistas en medicina cardiovascular, hematólogos y al paciente.

Debería proporcionarse al paciente instrucción sobre los riesgos y ventajas del uso de agentes antiplaquetarios o de terapias anticoagulantes, a fin de documentar la toma de decisiones compartida.

Los pacientes con un fenotipo hemorrágico grave (es decir, EVW de tipo 1, tipo 2 o tipo 3 grave) podrían requerir profilaxis con concentrado de FVW a fin de prevenir hemorragias mientras reciben terapia

antiplaquetaria o anticoagulante; precauciones similares podrían aplicarse a pacientes con EVW tipo 1 y otros problemas hemorrágicos concurrentes.

La terapia con desmopresina generalmente está contraindicada para todas las personas con enfermedad cardiovascular (es decir, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) y/o mayor riesgo de trombosis.

Cirugía mayor

RECOMENDACIÓN 4A

El panel *sugiere* llevar a niveles de actividad tanto de FVIII como de FVW de ≥0.50 UI/mL durante al menos tres días posteriores a una cirugía (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⨁◯◯◯).

RECOMENDACIÓN 4B

El panel *sugiere no* usar solamente los niveles de FVIII de ≥0.50 UI/mL como niveles deseados durante al menos tres días posteriores a una cirugía (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⨁◯◯◯).

Observaciones

- Siempre que sea posible mantener ambos niveles mínimos en ≥0.50 UI/mL durante al menos tres días posteriores a una cirugía o durante el tiempo que sea clínicamente indicado después de la cirugía (en lugar de elegir solamente uno de ellos), esta debería ser la opción preferida.
- Los niveles objetivo específicos deberían individualizarse según el paciente, el tipo de procedimiento y el historial hemorrágico, así como la disponibilidad de ensayos de FVW y FVIII.
- La duración de la intervención puede variar para diferentes tipos de cirugías.

Cirugía menor/procedimientos invasivos

RECOMENDACIÓN 5A

En el caso de pacientes que se someterán a cirugías menores o procedimientos invasivos menores, el panel *sugiere* incrementar los niveles de actividad del FVW a ≥0.50 UI/mL con desmopresina o concentrado de factor, con la adición de ácido tranexámico, por sobre elevar los niveles de FVW a ≥0.50 UI/mL con desmopresina o concentrado de factor por sí solos (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⨁◯◯◯).

RECOMENDACIÓN 5B

El panel sugiere administrar ácido tranexámico por sí solo, por sobre incrementar los niveles de actividad del FVW a ≥0.50 UI/mL con cualquier intervención, en el caso de pacientes con EVW tipo 1 con niveles

basales de actividad del FVW de >0.30 UI/mL y un fenotipo hemorrágico leve, que se someterán a procedimientos mucosos menores (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕◯◯◯).

Observaciones

- Los planes terapéuticos individualizados deberían tomar en cuenta la variabilidad en el riesgo hemorrágico del procedimiento específico que se realizará. Los planes terapéuticos individualizados son particularmente importantes para pacientes que podrían recibir sobretratamiento cuando la actividad del FVW se incrementa a ≥0.50 UI/mL mediante cualquier otra terapia además del ácido tranexámico (es decir, quienes se someten a procedimientos cutáneos, tales como biopsias cutáneas superficiales).

- Los pacientes con EVW tipo 3 requerirán concentrado de FVW para lograr cualquier incremento significativo de los niveles de actividad del FVW. El uso de desmopresina está contraindicado en esta población debido a su falta de eficacia.

- Muchos pacientes con EVW tipo 2 (incluso pacientes con EVW tipo 2B) también requerirán tratamiento con concentrado de FVW, en lugar de desmopresina.

- En el caso de pacientes con mayor riesgo de trombosis podría ser deseable evitar la combinación del incremento prolongado de los niveles de FVW y FVIII (>1.50 UI/mL) y el uso prolongado de ácido tranexámico.

- Quienes realizan procedimientos dentales podrían considerar el uso de medidas hemostáticas locales (es decir, esponjas de gelatina o pegamento de fibrina, enjuague de ácido tranexámico) como parte de un plan individualizado para el procedimiento.

Ginecología: Flujo menstrual abundante

RECOMENDACIÓN 6A

El panel *sugiere* usar ya sea terapia hormonal [anticonceptivos hormonales combinados (CHC por su sigla en inglés) o un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel] o ácido tranexámico, por sobre desmopresina para el tratamiento de mujeres con EVW que tienen flujo menstrual abundante y no desean embarazarse (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕◯◯◯).

RECOMENDACIÓN 6B

El panel *sugiere* usar ácido tranexámico, por sobre desmopresina para el tratamiento de mujeres con EVW que tienen flujo menstrual abundante y desean embarazarse (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas ⊕◯◯◯).

Observaciones

- Esta recomendación no implica que las intervenciones consideradas puedan prescribirse únicamente como monoterapias. En algunos casos pueden combinarse múltiples opciones, especialmente si el resultado del control del flujo menstrual abundante con la terapia inicial fuera menor al ideal.

- La desmopresina no es eficaz en muchos pacientes con EVW tipo 3 y tipo 2, y está contraindicada en pacientes con EVW tipo 2B.

- Las mujeres podrían requerir tratamiento adicional, orientado por los síntomas hemorrágicos, durante los primeros ciclos menstruales posteriores a la colocación de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

Declaraciones de buenas prácticas

Siempre que sea posible, el panel exhorta a que se establezcan clínicas multidisciplinarias en las que ginecólogos y hematólogos atiendan a pacientes de manera conjunta, a fin de facilitar el tratamiento del flujo menstrual abundante en pacientes con trastornos de la coagulación.

Las decisiones relativas al uso del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel deberían tener lugar en entornos de toma de decisiones compartida, con aportaciones multidisciplinarias (es decir, profesionales de ginecología y hematología, y pacientes).

En el caso de algunas pacientes, el uso de la terapia hormonal podría tener otras ventajas, tales como tratamiento del dolor menstrual y la endometriosis, y de síntomas relacionados con el síndrome de ovarios poliquísticos.

Tanto la deficiencia de hierro como la anemia resultante de la deficiencia de hierro se relacionan con resultados adversos, entre ellos reducción en la calidad de vida relacionada con la salud. Las pacientes con flujo menstrual abundante deberían recibir valoraciones periódicas y tratamiento para la deficiencia de hierro y/ anemia.

Las mujeres con trastornos de la coagulación conocidos y flujo menstrual abundante deberían someterse a una valoración ginecológica habitual que se recomienda para mujeres con flujo menstrual abundante de la población en general, a fin de descartar patologías pélvicas comunes, tales como fibromas y pólipos, particularmente en quienes no responden al tratamiento inicial.

Se requiere una consideración especial en términos de efectos adversos de la terapia para quienes corren mayor riesgo de tumores malignos/hiperplasia endometriales, tales como mujeres de >35 años de edad, y mujeres con ovarios poliquísticos, índice de masa corporal alto, y comorbilidades tales como diabetes e hipertensión.

Obstetricia: Anestesia neuroaxial

RECOMENDACIÓN 7

En el caso de mujeres con EVW para quienes la anestesia neuroaxial durante el parto se considera adecuada, el panel *sugiere* procurar niveles de actividad del FVW de 0.50 a1.50 UI/mL, por sobre producir un nivel de actividad de >1.50 UI/mL para permitir la anestesia neuroaxial (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕◯◯◯).

Observaciones

- La anestesia neuroaxial se refiere a procedimientos espinales, epidurales o a la combinación de ambos, realizados como anestesia quirúrgica para operaciones de parto o mitigación del dolor durante el trabajo de parto.

- Esta recomendación se enfoca a los resultados del procedimiento de anestesia en sí mismo, y no a los efectos de los niveles de FVW en la hemorragia posparto (HPP), en la que niveles de actividad de >1.50 UI/mL podrían ser recomendables en algunas situaciones.

- Debería realizarse una valoración del riesgo individual, tomando en cuenta el diagnóstico e historial de la paciente y, por esta razón, el panel aboga por una visita al médico en el tercer trimestre, durante la cual puedan verificarse los niveles de actividad del FVW y del FVIII, y establecerse un plan prospectivo para la anestesia y el parto.

- Esta recomendación es para mujeres que desean o requieren anestesia neuroaxial, y no aborda la pertinencia de la anestesia neuroaxial en sí misma.

- Los niveles de actividad del FVW deberían mantenerse en >0.50 UI/mL mientras se use la epidural y durante por lo menos 6 horas después de haberla retirado.

- La valoración sobre la pertinencia de la anestesia neuroaxial para una paciente individual constituye una decisión compleja que abarca la valoración de factores que quedan fuera del alcance de estas guías. La decisión final respecto a si es adecuado para una paciente individual someterse a estos procedimientos recae en el anestesiólogo obstétrico u otro médico que realice el procedimiento. Las decisiones relativas a la anestesia y el parto deberían tomarse en el contexto de una conversación multidisciplinaria con aportaciones de los profesionales de anestesia, hematología y obstetricia, y la toma de decisiones compartida con la paciente. Estas conversaciones deberían tener lugar con suficiente antelación a la fecha estimada del parto de la paciente.

- También debería evaluarse a las pacientes en cuanto a su riesgo trombótico posoperatorio y debería proporcionarse profilaxis (es decir, medias de compresión o heparina de bajo peso molecular) cuando sea necesario.

Obstetricia: Manejo posparto

RECOMENDACIÓN 8

El panel de las guías *sugiere* el uso de ácido tranexámico, por sobre no usarlo, en mujeres con EVW tipo 1 con bajos niveles de FVW (y esto también podría aplicarse a los tipos 2 y 3 de la EVW durante el periodo posparto) (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕⊕◯◯).

Declaraciones de buenas prácticas

El ácido tranexámico puede administrarse de manera sistémica por vía IV u oral. La dosis oral es de 25mg/kg (generalmente de 1000-1300 mg), tres veces al día, durante 10 a 14 días o más, si la pérdida de sangre continúa siendo importante.

Las pacientes con la intención de amamantar deberían recibir instrucción sobre la seguridad del ácido tranexámico durante el amamantamiento, junto con sus ventajas para reducir la hemorragia.

Valores y preferencias

Los valores y preferencias para estas guías se tomaron en cuenta desde la perspectiva del paciente, con aportaciones de todos los miembros del panel, inclusive representantes de pacientes. El panel de las guías calificó mortandad, hemorragia importante, eventos adversos graves, función articular, eventos trombóticos, imposibilidad de realizar la cirugía, necesidad de hospitalización, transfusión, procedimientos quirúrgicos o agentes hemostáticos adicionales, y hemorragia posparto primaria o secundaria como factores esenciales para tomar una decisión, y otorgó un alto valor a estos resultados y a evitarlos con las intervenciones evaluadas. Estas recomendaciones otorgan un alto valor a garantizar el acceso al tratamiento.

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.

Introducción

Metas de estas guías y objetivos específicos

El propósito de estas guías es ofrecer recomendaciones basadas en pruebas científicas sobre el tratamiento de la EVW. Las metas principales de estas guías son revisar, valorar de manera crítica e implementar recomendaciones basadas en pruebas científicas que mejorarán el acceso a los tratamientos adecuados, y facilitarán la terapia individualizada cuando sea pertinente. Mediante una mejor instrucción a proveedores y pacientes, a partir de las pruebas científicas y las recomendaciones basadas en pruebas científicas disponibles, el objetivo de estas guías es apoyar decisiones médicas para la toma de decisiones compartidas que generarán un mayor acceso a atención de calidad para pacientes con EVW.

El público objetivo abarca pacientes, hematólogos, médicos generales, internistas, obstetras, ginecólogos, cirujanos, anestesiólogos, expertos en medicina materno-infantil, otros especialistas, y encargados de la toma de decisiones. Entre los legisladores que podrían estar interesados en estas guías se cuentan quienes elaboran planes locales, nacionales o internacionales con el propósito de implementar protocolos de administración de atención médica eficaces y de mejorar los resultados para pacientes con EVW. Este documento también podría servir como base para su adaptación por parte de paneles de guías locales, regionales o nacionales.

Descripción del problema de salud

La EVW es el trastorno de la coagulación hereditario más común, descrito por primera vez por Erik Von Willebrand, en 1926.[13] Los mejores cálculos actualizados, obtenidos del entorno de atención primaria, sugieren que la EVW afecta a 1 de cada 1000 personas.[14] A pesar de lo anterior, muchos profesionales de la salud desconocen cómo diagnosticar o proporcionar tratamiento a los pacientes afectados. El FVW desempeña un papel clave en la coagulación porque funciona como proteína portadora del FVIII[15] y facilita la unión de las plaquetas al colágeno expuesto en el lugar de las lesiones.[16] La EVW se presenta cuando hay defectos ya sea cuantitativos o cualitativos en el FVW. Las dificultades para el diagnóstico se complican por la existencia de tres principales subtipos de la EVW (Cuadro 1).[17]

Cuadro 1

Clasificación de la EVW: Principales tipos y subtipos

Tipo	Característica
1	Disminución cuantitativa en el FVW con cocientes preservados entre FVW/Ag, FVW/Act y FVIII; distribución multimérica normal.
1C	Disminución cuantitativa en el FVW con cocientes preservados entre FVW/Ag, FVW/Act y FVIII; incremento de FVW/pp en comparación con el FVW/Ag.
2A	Reducción de la actividad del FVW dependiente de las plaquetas con pérdida de multímeros de alto peso molecular.
2M	Reducción de la actividad del FVW dependiente de las plaquetas con patrón multimérico preservado.
2N	Reducción de la unión al FVIII.
2B	Incremento en la unión al GPIbα que a menudo genera trombocitopenia.
3	Ausencia total o casi total de FVW.
EVW de tipo plaquetario	Defecto funcional del GPIbαplaquetario, que da lugar a una unión excesiva de las plaquetas y el FVW, con la subsecuente trombocitopenia y pérdida de multímeros de alto peso molecular.
Síndrome Von Willebrand adquirido	Reducción del FVW y particularmente pérdida de multímeros de alto peso molecular, como resultado ya sea del cizallamiento debido a fuerzas mecánicas (es decir, estenosis aórtica que da lugar al síndrome de Heyde), adsorción en tumores (es decir, macroglobulinemia de Waldenström o tumores de Wilms), o formación autoinmune de inhibidores.

Act, actividad; Ag, antígeno; GPIbα, glicoproteína Ibα; pp, propéptido.

Los umbrales diagnósticos y criterios para el diagnóstico y la clasificación de la EVW se abordan en las guías concurrentes, *Guías 2020 de ASH, ISTH, NHF, FMH para el diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand*.[18] Los tipos 1 y 3 son defectos cuantitativos, mientras que la EVW tipo 1 representa una deficiencia de leve a moderada de la proteína del FVW, y el tipo 3 representa la forma más grave, con una ausencia casi total de FVW. El recientemente descrito subtipo 1C de la EVW se caracteriza por el acortamiento de la vida media del FVW, lo cual requiere posibles cambios en el tratamiento, en comparación con la EVW tipo 1.19 La EVW tipo 2 abarca variantes con un defecto cualitativo en una de las principales funciones del FVW, ya sea la formación de multímeros (tipos 2A y 2B), la unión a las plaquetas (tipo 2M), o la unión al FVIII (tipo 2N). El mecanismo de la EVW tipo 2B es importante porque representa un defecto de ganancia de función, con mayor unión a las plaquetas, lo que provoca la depuración tanto del FVW como de las plaquetas.[20]

Los principales síntomas de la EVW abarcan hemorragias mucocutáneas, tales como epistaxis, propensión a los moretones, hemorragias prolongadas a partir de lesiones pequeñas, y flujo menstrual abundante, así como hemorragias quirúrgicas, particularmente en el entorno de extracciones dentales. Los pacientes con EVW tipo 3 podrían presentar hemorragias articulares similares a las observadas en casos de hemofilia.[21] El flujo menstrual abundante es de particular preocupación en mujeres debido a su ocurrencia mensual, lo que afecta su calidad de vida, así como su salud en general.[22, 23] Muchas mujeres presentan deficiencia de hierro y anemia resultantes de la presencia de flujo menstrual abundante no reconocido o que recibe tratamiento inadecuado.[24] Las complicaciones resultantes de la HPP también son más frecuentes en mujeres con EVW.[25, 26] El tratamiento adecuado constituye un importante desafío para las pacientes afectadas.

Las guías existentes se han enfocado a la opinión de expertos, otorgando poco espacio a las preferencias de los pacientes o al análisis crítico de las pruebas científicas para hacer recomendaciones específicas, dando lugar a un posible incremento de costos para los pacientes y sus familiares, terapias ineficaces, o falta de consideración de terapias eficaces.

El alcance de esta guía está documentado por áreas de preocupación tanto para pacientes como para proveedores de atención médica, las cuales abarcan opciones de tratamiento para mujeres con EVW, opciones de tratamiento en caso de cirugía, pruebas durante procedimientos invasivos, uso de desmopresina, y profilaxis, según lo subrayó una encuesta internacional sobre la EVW encabezada por organizaciones aliadas.[27] Estas consideraciones documentaron las deliberaciones del panel, otorgándose un alto valor al deseo de los pacientes de recibir tratamiento adecuado, y al deseo de los proveedores de atención médica de proporcionar atención de la mayor calidad.

Métodos

El panel de las guías preparó y calificó las recomendaciones, y valoró la certeza de las pruebas científicas en las que se basan, siguiendo el método GRADE.[4-10] El proceso de elaboración de las guías en general –inclusive el financiamiento del trabajo, la composición del panel, la gestión de conflictos de interés, las revisiones interna y externa, y la aprobación organizacional– fue orientado por las políticas y procedimientos derivados de la Lista de Verificación para la Elaboración de Guías G I N McMaster[28] y su objetivo fue satisfacer las recomendaciones para guías confiables del Instituto de Medicina (IOM por su sigla en inglés) y de la GIN.[1-3, 29]

Organización, composición del panel, planificación y coordinación

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

En el panel participaron hematólogos pediátricos y para adultos, ginecoobstetras, internistas, un dentista y un nefrólogo, todos con experiencia médica y de investigación en el tema de las guías, así como tres representantes de pacientes. Uno de los copresidentes es experto en contenido, y el otro copresidente es experto en metodología para el desarrollo de guías. El panel también contó con un vicepresidente médico que participó tanto en el panel de diagnóstico como en el de tratamiento a fin de garantizar la coordinación de los esfuerzos. Todos los panelistas fueron miembros integrales y con derecho a voto en lo que respecta a las recomendaciones, excepto por las recusaciones que se describen en la sección *Financiamiento de la guías y gestión de conflictos de interés.*

Además de la síntesis sistemática de pruebas científicas, el equipo de la Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC y el Centro McMaster GRADE apoyaron el proceso de elaboración de las guías, incluso la determinación de los métodos, la preparación de los materiales para las reuniones y la facilitación de las discusiones del panel. El trabajo del panel se realizó con herramientas basadas en internet (SurveyMonkey y GRADEpro), así como mediante reuniones presenciales y en línea.

Financiamiento de las guías y gestión de conflictos de interés

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

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

Los conflictos de interés de todos los participantes se gestionaron con base en las políticas de la ASH y las recomendaciones del IOM y de la GIN. [3, 30] Los participantes divulgaron todos los intereses financieros y no financieros relevantes para el tema de las guías. Personal de la ASH y del Subcomité de Supervisión de Guías de la ASH revisó todas las divulgaciones y conformó el panel de las guías para que incluyera una diversidad de experiencia y perspectivas y se evitara que la mayoría del panel tuviera conflictos iguales o similares. La mayor atención se puso en conflictos financieros directos con empresas lucrativas que pudieran resultar directamente afectadas por las guías. La mayoría de los integrantes del panel de las guías, inclusive los copresidentes, no tuvieron tales conflictos. Ninguno de los investigadores de la Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC o del Centro McMaster GRADE que participaron en las revisiones sistemáticas de pruebas científicas o que apoyaron el proceso de elaboración de las guías tuvo tales conflictos.

La recusación se utilizó para gestionar algunos conflictos.[4, 31-33] Durante las deliberaciones sobre las recomendaciones, cualquier miembro del panel que tuviera un conflicto directo actual con una entidad que comercializara cualquier producto que pudiera verse afectado por una recomendación específica participó en las discusiones sobre las pruebas científicas y el contexto clínico, pero se recusó para emitir juicios o votar sobre dominios individuales (es decir, magnitud de las consecuencias deseables) y de la dirección y fortaleza de la recomendación. El marco de referencia de pruebas científicas-para-decisiones (*Evidence-to-Decision* o EtD por su sigla en inglés) para cada recomendación describe qué personas se

recusaron para emitir juicios acerca de cada recomendación.

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

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

Formulación de preguntas clínicas específicas y determinación de resultados de interés

El panel usó reuniones en línea para generar una lluvia de ideas sobe las preguntas que orientarían las recomendaciones, y reuniones presenciales para desarrollar las preguntas presentadas en el Cuadro 2.

Cuadro 2

Resumen de las preguntas priorizadas

	Población	**Intervención**	**Comparador**	**Resultado**
1.	Pacientes con EVW e historial de hemorragias graves y frecuentes	Profilaxis periódica a largo plazo con concentrado de FVW	Sin profilaxis (por ej., terapia a pedido)	Hemorragia importante, eventos adversos graves, función articular, mortandad, hospitalización
2.	Pacientes con EVW	Tratamiento basado en los resultados del ensayo de desmopresina	No se realiza el ensayo de estímulo con desmopresina y se trata con concentrado de FVW y/o ácido tranexámico	Hemorragia importante, eventos adversos graves
			Tratamiento empírico con desmopresina	
3.	Pacientes con EVW y enfermedad cardiovascular	Tratamiento con agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante, según sea indicado	Ningún tratamiento	Mortandad, eventos trombóticos, eventos adversos graves, hemorragia importante, transfusión, hospitalización

4.	Pacientes con EVW que se someterán a una cirugía mayor	Mantener el nivel de FVIII en ≥0.50 UI/mL por lo menos durante 3 días después de la cirugía	Mantener el nivel de FVW en ≥0.50 UI/mL por lo menos durante 3 días después de la cirugía	Mortandad, hemorragia importante, necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales, transfusión, eventos adversos graves, hospitalización, eventos trombóticos
5.	Pacientes con EVW que se someterán a una cirugía menor o procedimientos invasivos	Incrementar el nivel de actividad del FVW a ≥0.50 UI/mL con el uso de concentrado de FVW o desmopresina	Monoterapia con ácido tranexámico Terapia combinada incrementado el nivel de actividad del FVW a ≥0.50 UI/mL con el uso de concentrado de FVW o desmopresina junto con ácido tranexámico	Hemorragia importante, necesidad de agentes hemostáticos adicionales, necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales, eventos adversos graves, mortandad, hospitalización, transfusión, imposibilidad de realizar cirugía
6.	Mujeres con EVW y flujo menstrual abundante	Ácido tranexámico	Terapia hormonal (por ej., sistema intrauterino liberador de levonorgestrel o anticonceptivos hormonales) Desmopresina	Duración y pérdida de sangre de la menstruación, ausentismo de actividades necesarias, calidad de vida relacionada con la salud, necesidad de tratamientos adicionales, necesidad de cirugía y transfusión sanguínea

7.	Mujeres con EVW que requieren o desean anestesia neuroaxial durante el parto (definida como procedimientos espinales o epidurales o la combinación de estos, realizados como anestesia quirúrgica para fines operatorios o de mitigación del dolor)	Administrar concentrado de FVW para lograr un nivel de actividad del FVW de 0.50-1.50 UI/mL	Administrar concentrado de FVW para lograr un nivel de actividad del FVW de >1.50 UI/mL	Hemorragia importante, eventos adversos graves en la madre, hematoma espinal, posibilidad de recibir anestesia epidural, mortandad
8.	Mujeres con EVW en periodo posparto	Ácido tranexámico	Ningún tratamiento	Hemorragia posparto primaria, hemorragia posparto secundaria, eventos adversos graves en la madre, necesidad de otros procedimientos médicos, pérdida de sangre, mortandad, transfusión, hospitalización

El panel seleccionó a priori resultados de interés para cada pregunta, siguiendo el método descrito detalladamente en otra sección.[8] En resumen, el panel primero realizó una lluvia de ideas sobre todos los resultados posibles antes de clasificar su importancia relativa para la toma de decisiones, siguiendo el método GRADE.[8] Si bien reconoció una considerable variación en el impacto en los resultados de los pacientes, el panel consideró que los siguientes resultados son fundamentales para la toma de decisiones en todas las preguntas :

- Profilaxis: Hemorragia mayor, eventos adversos graves, función articular, mortandad, hospitalización.
- Ensayo (de estímulo) con desmopresina: Hemorragia mayor, eventos adversos graves.
- Agentes anticoagulantes/antiplaquetarios: Mortandad, eventos trombóticos, eventos adversos graves, hemorragia mayor, transfusión, hospitalización.
- Cirugía mayor: Mortandad, hemorragia mayor, necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales, transfusión, efectos adversos graves, hospitalización, eventos trombóticos.
- Cirugía menor: hemorragia mayor, necesidad de agentes hemostáticos adicionales, necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales, eventos adversos graves, mortandad, hospitalización, transfusión, imposibilidad de realizar la cirugía.
- Flujo menstrual abundante: Pérdida de sangre menstrual y duración, ausencia de actividades necesarias, calidad de vida relacionada con la salud, necesidad de tratamientos adicionales, necesidad de cirugía y transfusión sanguínea.

- Anestesia neuroaxial: Hemorragia mayor, eventos adversos graves en la madre, hematoma espinal, posibilidad de recibir anestesia epidural, mortandad.

- Hemorragia posparto: hemorragia posparto primaria, hemorragia posparto secundaria, eventos adversos graves en la madre, necesidad de otros procedimientos médicos, pérdida de sangre, mortandad, transfusión, hospitalización.

Además, el panel consideró que algunos otros resultados, entre ellos la equidad de la salud, el acceso a la atención, y el costo, eran importantes para tomar decisiones y, por ende, éstos también se tomaron en cuenta al preparar las recomendaciones. Las pruebas científicas para todos los resultados se recopilaron mediante el proceso de revisión sistemática y se presentaron al panel. El panel también tomó en cuenta las implicaciones cuando no había pruebas científicas disponibles para resultados considerados esenciales o importantes. El panel reconoció la falta de definiciones estandarizadas para muchas poblaciones (es decir, cirugía mayor y cirugía menor), terapias (es decir, profilaxis), y resultados (es decir, respuesta a la desmopresina) y optó por incluir poblaciones, tratamiento y resultados con base en la manera en la que los definieron los autores de los estudios publicados, a fin de evitar limitar las pruebas científicas disponibles para su consideración.

Revisión de las pruebas científicas y elaboración de las recomendaciones

Para cada pregunta de las guías, los equipos de métodos de la Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC y del Centro McMaster GRADE prepararon un marco de referencia EtD, usando la herramienta de elaboración de guías GRADEpro.[4, 5, 10] El cuadro EtD resumió los resultados de las revisiones sistemáticas de la literatura que se actualizaron para estas guías. El cuadro EtD abordó los efectos de intervenciones, certeza en las pruebas científicas, valores y preferencias de los pacientes (importancia relativa de los resultados), utilización de recursos (rentabilidad), equidad, aceptabilidad y factibilidad. El panel de las guías revisó los borradores de los cuadros EtD antes, durante o después de la reunión del panel de las guías y proporcionó comentarios. A fin de garantizar que no se pasaran por alto estudios recientes, las búsquedas en Medline (vía OVID) y EMBASE (presentadas en el Archivo complementario 4), realizadas por primera vez en diciembre de 2018, se actualizaron en noviembre de 2019, y se solicitó a los miembros del panel que sugirieran cualesquiera estudios que pudieran considerarse faltantes y que cumplieran con los criterios de inclusión para las preguntas individuales.

Bajo la dirección de la Unidad de Investigación de Resultados e Implementación del KUMC y del Centro McMaster GRADE, los investigadores siguieron los métodos generales descritos en el Manual Cochrane para la Revisión Sistemática de Intervenciones (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*) a fin de realizar nuevas revisiones sistemáticas de efectos de intervención. El riesgo de sesgo se valoró a nivel del resultado de salud, utilizando la herramienta de Cochrane de Riesgo de Sesgo 1.0, para ensayos aleatorizados, y la de Valoración de Riesgo de Sesgo de Estudios No Aleatorizados de Intervenciones, para estudios no aleatorizados. En los casos en los que no hubo pruebas científicas de ensayos aleatorizados o de estudios de observación comparativos, se realizaron revisiones sistemáticas de series de casos. Además de realizar revisiones sistemáticas de efectos de intervención, los investigadores buscaron pruebas científicas relacionadas con riesgos iniciales, valores, preferencias, y costos, y resumieron los hallazgos en el marco de referencia EtD.[4, 5, 10] Subsecuentemente se valoró la certeza del cuerpo de pruebas científicas (también conocida como calidad de las pruebas científicas o confianza en los efectos estimados) para cada efecto estimado de los resultados de interés, usando el método GRADE, con base en los siguientes dominios: Riesgo de sesgo, precisión, consistencia, pertinencia de las pruebas científicas. Durante una reunión presencial de dos días, seguida de comunicaciones en línea y conferencias telefónicas, el panel preparó recomendaciones clínicas con base en las pruebas científicas resumidas en los cuadros EtD. Para cada recomendación, el panel adoptó una perspectiva de población y llegó a un consenso sobre lo siguiente: La certeza de las pruebas científicas; el equilibrio de beneficios y perjuicios de las opciones de tratamiento comparadas, y los supuestos acerca de los valores y preferencias relacionados con la decisión. El panel de las guías también tomó explícitamente en consideración el grado de uso de recursos relacionados con

opciones de tratamiento alternas. El panel llegó a un acuerdo por consenso sobre las recomendaciones (incluso dirección y fortaleza), observaciones y calificaciones, con base en el equilibrio de todas las consecuencias deseables y no deseables. Todos los miembros del panel revisaron y aprobaron la versión final de las guías, incluyendo las recomendaciones, riesgo de sesgo de publicación, presencia de grandes efectos, relación dosis-respuesta, y valoración del efecto de factores de confusión residuales opuestos. La certeza se categorizó en cuatro niveles: Muy baja (⊕◯◯◯), baja (⊕⊕◯◯), moderada (α ⊕⊕⊕◯), y alta (⊕⊕⊕⊕).[6-8]

Durante una reunión presencial de dos días, el panel preparó recomendaciones clínicas con base en las pruebas científicas resumidas en los cuadros EtD. Para cada recomendación, el panel adoptó una perspectiva de población y llegó a un consenso sobre lo siguiente: La certeza de las pruebas científicas; el equilibrio de beneficios y perjuicios de las opciones de tratamiento comparadas, y los supuestos acerca de los valores y preferencias relacionados con la decisión. El panel de las guías también tomó explícitamente en consideración el grado de uso de recursos relacionados con opciones de tratamiento alternas. El panel llegó a un acuerdo sobre las recomendaciones (incluso dirección y fortaleza), observaciones y calificaciones por consenso y, en raras instancias, por votación (se requirió una mayoría de 80% para una recomendación sólida), con base en el equilibrio de todas las consecuencias deseables y no deseables. Todos los miembros del panel revisaron y aprobaron la versión final de las guías, incluyendo las recomendaciones.

Interpretación de recomendaciones sólidas y condicionales

Las recomendaciones se califican ya sea como “sólidas” o “condicionales”, de acuerdo con el método GRADE. Las palabras “el panel de las guías recomienda” se utilizan para recomendaciones sólidas, y las palabras “el panel de las guías *sugiere*” para recomendaciones condicionales. El Cuadro 3 ofrece la interpretación de las recomendaciones sólidas y condicionales que, de acuerdo con GRADE, harían pacientes, médicos, legisladores del campo de la salud e investigadores

Cuadro 3

Interpretación de recomendaciones sólidas y condicionales

Implicaciones para	**Recomendación sólida**	**Recomendación condicional**
Pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearía el procedimiento a seguir recomendado, excepto por una pequeña minoría.	La mayoría de las personas en esta situación desearía el procedimiento a seguir recomendado, pero posiblemente muchas otras no. Podrían ser útiles auxiliares formales para ayudar a pacientes individuales a tomar decisiones consistentes con sus riesgos, valores y preferencias individuales.
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.	Habrá opciones diferentes adecuadas para pacientes individuales y debe ayudarse a cada paciente a llegar a una decisión de tratamiento consistente con sus valores y preferencias. Podrían ser útiles auxiliares formales para ayudar a las personas a tomar decisiones consistentes con sus riesgos, valores y preferencias individuales.

Legisladores	La recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones. El apego a esta recomendación, de acuerdo con la guía, podría usarse como criterio de calidad o indicador del desempeño.	La elaboración de políticas requerirá un debate considerable y la participación de diversas partes interesadas. Las mediciones del desempeño sobre el procedimiento a seguir sugerido deberían enfocarse en si se documenta debidamente un proceso de toma de decisiones adecuado.
Investigadores	La recomendación está apoyada por investigación confiable u otros juicios convincentes que hacen poco probable que una mayor investigación modifique la recomendación. Ocasionalmente, una recomendación sólida se basa en una baja o muy baja certeza en las pruebas científicas. En tales casos, una mayor investigación podría ofrecer información adicional que modificaría las recomendaciones.	Es muy probable que esta recomendación se fortalezca (para actualización o adaptación futuras) mediante investigación adicional. Una evaluación de las condiciones y criterios (y los juicios, las pruebas de investigación y las consideraciones adicionales correspondientes) que determinaron la recomendación condicional (y no sólida) ayudará a identificar posibles lagunas en la investigación.

Revisión de documentos

Todos los miembros del panel repasaron el borrador de recomendaciones, lo revisaron y lo publicaron en línea el 6 de abril de 2020 para su revisión externa por partes interesadas entre las que se cuentan organizaciones aliadas, otros profesionales médicos, pacientes y el público; 49 personas presentaron comentarios. El documento se revisó para abordar los comentarios pertinentes, pero no se realizaron cambios a las recomendaciones. El 18 de agosto de 2020, el Subcomité de la ASH de Supervisión de las Guías, y el 26 de agosto de 2020, el Comité de Calidad de la ASH confirmaron que se había seguido el proceso de elaboración de guías definido; y el 28 de agosto de 2020, los funcionarios del Comité Ejecutivo de la ASH aprobaron la presentación de las guías para su publicación con el visto bueno de la ASH. El 28 de agosto de 2020, la ISTH confirmó que se había seguido el proceso de elaboración de guías definido; el 27 de agosto de 2020, la NHF confirmó que se había seguido el proceso de elaboración de guías definido; y el 25 de agosto de 2020, la FMH confirmó que se había seguido el proceso de elaboración de guías definido. Enseguida, las guías se presentaron a *Blood Advances* para su revisión por expertos

Cómo utilizar estas guías

El objetivo principal de estas guías es ayudar a los médicos a tomar decisiones sobre alternativas de diagnóstico y tratamiento. Otros fines son documentar políticas, instrucción y actividades de cabildeo, y enunciar futuras necesidades de investigación. También pueden utilizarlas los pacientes. El objetivo de estas guías no es constituirse en normas terapéuticas y tampoco deben interpretarse como tales. Los médicos deben tomar decisiones con base en la presentación clínica específica de cada paciente, idealmente mediante un proceso compartido que tome en cuenta los valores y preferencias del paciente con respecto a los resultados anticipados de la opción seleccionada. Las decisiones podrían estar limitadas por las realidades de un entorno clínico específico y los recursos a nivel local, entre ellos –de manera enunciativa, pero no limitativa– políticas institucionales, limitaciones de tiempo, y disponibilidad

de pruebas diagnósticas y/o tratamientos. Estas guías podrían no incluir todos los métodos de atención adecuados para los escenarios clínicos descritos. Conforme evoluciona la ciencia y surgen nuevas pruebas científicas, las recomendaciones podrían volverse obsoletas. El seguimiento de estas guías no puede garantizar resultados exitosos. La ASH, la ISTH, la NHF y la FMH no respaldan ni garantizan ninguno de los productos descritos en estas guías.

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

Recomendaciones

Profilaxis

En el caso de pacientes con EVW y un historial de hemorragias graves y frecuentes, ¿debería usarse profilaxis habitual con concentrado de FVW o profilaxis no habitual (por ej., tratamiento episódico)?

RECOMENDACIÓN 1

En el caso de pacientes con EVW y un historial de hemorragias graves y frecuentes, el panel de las guías sugiere usar profilaxis a largo plazo en lugar de no usar profilaxis (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕⊕◯◯).

Observación

- Los síntomas hemorrágicos y la necesidad de la profilaxis deberían valorarse periódicamente.

Resumen de las pruebas científicas

Identificamos tres conjuntos de pruebas científicas relacionadas con la profilaxis en caso de EVW: Un ensayo aleatorizado comparando la profilaxis con placebo;[34] cinco estudios previos y posteriores a la profilaxis, con una comparación explícita entre periodos para la profilaxis y la ausencia de profilaxis, reportados en nueve publicaciones;[35-43] y ocho estudios previos y posteriores a la profilaxis, con una comparación explícita entre periodos para la profilaxis y la ausencia de profilaxis, reportados en 11 publicaciones.[36, 38, 43-51] El efecto de la profilaxis se valoró para los siguientes resultados: hemorragias espontáneas (número de eventos por paciente), episodios hemorrágicos (eventos por mes, por paciente), tiempo para la primera hemorragia, en días, episodios hemorrágicos que duraron >2 días, eventos adversos graves, episodios de epistaxis, hemorragia gastrointestinal, y hemartrosis. Para fines de esta pregunta, la hemorragia mayor se definió como una hemorragia que requiere admisión al hospital, requiere intervención quirúrgica, requiere transfusión sanguínea (de por lo menos dos unidades), da lugar a un decremento de ≥2 g/dL en hemoglobina, o da lugar a síntomas en zonas esenciales (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdica o intramuscular con síndrome compartimental). La profilaxis se definió como un periodo de por lo menos seis meses de tratamiento consistente en el reemplazo del FVW administrado por lo menos una vez a la semana. En el único estudio controlado aleatorizado que valoró la profilaxis, las hemorragias frecuentes se definieron como "≥5 episodios hemorrágicos en los últimos 12 meses, o ≥3 episodios de hemartrosis en la misma articulación, o ≥2 episodios de hemorragia gastrointestinal, ya sea inexplicada o relacionada con una angiodisplasia gastrointestinal subyacente, que requiere terapia (con concentrado de FVW)".[34]

El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/JLMHIOqdI3E.

Beneficios, perjuicios y carga

En el único estudio controlado aleatorizado disponible (n = 19), la profilaxis habitual con concentrado de FVW en pacientes con EVW grave redujo el riesgo de episodios hemorrágicos [relación de incidencia (RI), 0.24; intervalo de confianza (IC) 95%, 0.17-0.35], mejoró el tiempo hasta el primer evento hemorrágico (diferencia media, 31.4 días más; IC 95%, 8.44-54.36 días), y generó menor epistaxis (RI, 0.38; IC 95%, 0.21-0.67).[34] La profilaxis probablemente también redujo el número de hemorragias espontáneas (RI, 0.62; IC 95%, 0.37-1.04) y hemartrosis (RI, 0.50; IC 95%, 0.06 4.50), si bien esto no alcanzó importancia estadística. En el estudio controlado aleatorizado, la profilaxis pareció resultar en más episodios hemorrágicos que duraron >2 días (RI, 45.69; IC 95%, 11.09-188.21) y más hemorragias gastrointestinales (RI, 13.87; IC 95%, 1.84-104.46);[34] no obstante, el panel de las guías notó que la mayoría de estos eventos se presentaron en un solo paciente, posiblemente generando una sobreestimación del daño. No se reportaron otros datos de hemorragia mayor, función articular, mortandad, flujo mensual abundante, calidad de vida relacionada con la salud, necesidad de transfusiones, y ausentismo (de la escuela, el trabajo u otras actividades necesarias).

En estudios de observación con datos comparativos explícitos,[35-43, 52] la profilaxis con concentrados de FVW redujo el riesgo de episodios hemorrágicos (RI, 0.34; IC 95%, 0.25-0.46), hospitalizaciones (RI, 0.64; IC 95%, 0.44-0.93) y flujo menstrual abundante [mediana del cambio en los episodios, −9; rango intercuartil (RIC), −9.3 a −6.0]. La profilaxis con concentrado de FVW probablemente redujo la necesidad de transfusiones de sangre, pero el cálculo era inexacto, y el IC no excluyó la posibilidad de que no hubiera diferencia.

En estudios de observación sin datos comparativos explícitos, [36, 38, 43-51] la tasa conjunta de episodios hemorrágicos por paciente, por año, cuando el paciente recibía profilaxis fue de 3.20 (IC 95%, 1.96-5.24). Los proveedores de atención médica y/o pacientes calificaron la eficacia hemostática como excelente o buena para el 100% de los pacientes en tres de los estudios, y para el 99.7% de los pacientes en otro estudio. No se reportaron efectos en función articular, mortandad, hospitalización, flujo menstrual abundante, calidad de vida relacionada con la salud, transfusiones y ausentismo (de la escuela, el trabajo u otras actividades necesarias).

En los estudios de observación con datos comparativos, ya sea explícitos o implícitos, no se reportaron daños relacionados con la profilaxis.[35-52] Hay muy baja certeza en el cálculo del riesgo de efectos adversos debido al riesgo de sesgo e imprecisión. Existe un riesgo hipotético de trombosis, reacción alérgica o aparición de un inhibidor del FVW; estos no se reportaron en los estudios disponibles. En general, la certeza de estos efectos estimados es baja debido al riesgo de sesgo y a preocupaciones relativas a la imprecisión de los cálculos (el perfil de las pruebas científicas está disponible en el Archivo complementario 5). Si bien las pruebas científicas son de muy baja certeza para muchos de los resultados, y la dirección y fortaleza del efecto observado parecen heterogéneas para síntomas específicos, la dirección general del efecto de las intervenciones sobre los resultados de los estudios incluidos fue consistente, lo que llevó al panel a calificar como “baja” la certeza general de las pruebas científicas.

Otros criterios y consideraciones EtD

En una encuesta entre los miembros del panel de las guías, todos los panelistas señalaron que es probable que los pacientes otorguen un valor elevado a reducir el riesgo de hemorragias, y que las consecuencias de las hemorragias para la calidad de vida puedan incidir en la toma de decisiones. La frecuencia y gravedad de los eventos hemorrágicos, la edad del paciente y las aportaciones de familiares y otros cuidadores afectarán la decisión que tome un paciente individual. Es probable que los pacientes con mayores tasas hemorrágicas asignen un mayor valor a la prevención de tales episodios hemorrágicos que a evitar eventos adversos, mientras que quienes no tienen un historial hemorrágico importante asignan menor valor a la profilaxis. La mayoría de los miembros del panel destacó la importancia de abordar los riesgos y beneficios de las diversas estrategias de tratamiento con el paciente. Con base en lo anterior, el panel determinó que posiblemente exista una incertidumbre o variabilidad importante en los valores y preferencias de los pacientes. El panel destacó la importancia de los materiales educativos para pacientes que son candidatos a la profilaxis, a fin de ayudarles a entender las ventajas y perjuicios potenciales de esta estrategia de tratamiento. La profilaxis está relacionada con costos elevados debido al gasto en el concentrado de FVW. Asimismo, faltan estudios de rentabilidad para valorar el beneficio de salud neto general. El panel estuvo de acuerdo en que la profilaxis posiblemente sea aceptable para la mayoría de las personas, particularmente en un entorno de acceso limitado a instalaciones de atención aguda/de emergencia para el tratamiento de episodios hemorrágicos agudos. En el caso de algunos eventos, como hemorragia gastrointestinal, podría necesitarse una terapia más intensiva.[53] La ausencia de un gran número de mujeres en los estudios citados generó preguntas sobre la aplicabilidad de la profilaxis en casos de flujo menstrual abundante, pero no se observaron diferencias inherentes entre hombres y mujeres para otros tipos de hemorragias. Las recomendaciones específicas para flujo menstrual abundante se abordan en la sección *Ginecología: Flujo menstrual abundante*. La aplicabilidad también será variable en poblaciones pediátricas debido a los problemas de acceso venoso y tolerabilidad de las inyecciones.

Otra consideración importante es el uso de la profilaxis para prevenir hemorragias articulares y daño articular. La profilaxis primaria se realiza comúnmente en pacientes con hemofilia grave, pero es menos común en casos de EVW, aunque pacientes con EVW grave pueden presentar daños articulares considerables,[54] lo cual podría afectar su calidad de vida, dado que la actividad física podría verse limitada como resultado de las hemorragias o el miedo a las hemorragias.[55]

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de las guías determinó que existen pruebas científicas de baja certeza para un beneficio de salud neto del uso de la profilaxis a largo plazo en pacientes con EVW y un historial de hemorragias graves y frecuentes. Con base en el conjunto de pruebas científicas disponibles, es probable que la profilaxis a largo plazo reduzca el riesgo de presentar episodios hemorrágicos recurrentes, tales como epistaxis, y posiblemente también la aparición de hemorragias espontáneas y hemartrosis. Existe muy baja certeza en que la profilaxis a largo plazo tenga un efecto sobre otros resultados. No obstante, debido a la baja certeza de las pruebas científicas o a la ausencia de información publicada sobre otros resultados, el hecho de que no se encontraran pruebas científicas de un efecto en estos resultados no implica que tal efecto no exista. Tanto los médicos como los pacientes del panel consideraron que los costos elevados valen la pena para este beneficio neto. Es probable que la profilaxis a largo plazo sea aceptable y su implementación sea factible, y es probable que esta recomendación incremente la equidad. Por ende, las consecuencias deseables son mayores que las consecuencias indeseables. La administración de FVW se describe en el Cuadro 4.

Cuadro 4

Administración de concentrado de FVW

Option de concentré de FW	Descripción
Concentrado de FVW/FVIII (derivado de plasma)	Concentrado derivado de plasma que contiene tanto FVW como FVIII; administración IV; dosificación habitual: 40-80 unidades por kg de actividad FVW/RCo.
Concentrado de FVW (derivado de plasma)	Concentrado derivado de plasma que solamente contiene FVW; administración IV; dosificación habitual: 40-80 unidades por kg de actividad FVW/RCo; Si se usara para tratamiento de emergencia podría ser necesario agregar concentrado de FVIII en pacientes con valores iniciales bajos de FVIII.
Concentrado de FVW (recombinante)	Concentrado recombinante que solamente contiene FVW; administración IV; dosificación habitual: 40-80 unidades por kg de actividad FVW/RCo; Si se usara para tratamiento de emergencia podría ser necesario agregar concentrado de FVIII en pacientes con valores iniciales bajos de FVIII.

RCo, cofactor de ristocetina

El panel identificó las siguientes necesidades de investigación adicionales: (1) grandes ensayos controlados aleatorizados sobre el uso de la profilaxis en comparación con la terapia a pedido, particularmente en pacientes con hemorragias en mucosas; (2) estudios sobre el uso de la profilaxis para flujo menstrual abundante; (3) estudios sobre el efecto de la profilaxis en hemorragias gastrointestinales; (4) estudios sobre el impacto de la profilaxis en la calidad de vida; (5) estudios sobre el uso de FVW derivado de plasma en comparación con concentrado de FVW recombinante para la profilaxis; (6) el papel de la terapia antifibrinolítica concurrente con la profilaxis para hemorragias en mucosas (es decir, epistaxis, flujo menstrual abundante y hemorragias gastrointestinales); y (7) el papel de las terapias antiangiogénicas concurrentes con la profilaxis para hemorragias gastrointestinales.

Ensayo de estímulo con desmopresina y su administración

En el caso de pacientes con EVW, ¿deberían los proveedores de atención médica realizar un ensayo de estímulo con desmopresina y elegir un tratamiento para las hemorragias con base en los resultados de dicho ensayo, no realizar el ensayo de estímulo con desmopresina y administrar tratamiento con concentrado de FVW y/o ácido tranexámico, o no realizar el ensayo de estímulo con desmopresina y administrar tratamiento empírico con desmopresina?

RECOMENDACIÓN 2A

En el caso de pacientes para quienes la desmopresina es una opción de tratamiento válida (principalmente EVW tipo 1) y quienes tienen un nivel inicial de FVW de <0.30 UI/mL, el panel *sugiere* realizar un ensayo de desmopresina y administrar tratamiento con base en los resultados de dicho ensayo, por sobre no realizar un ensayo y administrar tratamiento con ácido tranexámico o concentrado de factor (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕◯◯◯).

RECOMENDACIÓN 2B

En estos pacientes, el panel *sugiere no* administrar tratamiento con desmopresina sin los resultados de un ensayo de desmopresina (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕◯◯◯).

Observaciones

- Esta recomendación no se aplica a pacientes para quienes la desmopresina no constituye una opción razonable de tratamiento (es decir, quienes tienen EVW tipo 3). La desmopresina está contraindicada para la EVW tipo 3 debido a su falta de eficacia, y para la EVW tipo 2B debido a un incremento en la unión de las plaquetas, con la subsecuente trombocitopenia.

- Muchos pacientes con EVW tipo 2 no responden a la desmopresina y requieren otro tipo de tratamiento. Sin embargo, un ensayo de desmopresina podría ser útil para confirmar el diagnóstico, y la desmopresina podría ser útil en el caso de algunos pacientes con hemorragias leves causadas por EVW tipo 2.

- Los pacientes que se someterán a cirugías mayores, inclusive en lugares en los que incluso una pequeña hemorragia podría generar lesiones graves (es decir, cirugía del sistema nervioso central), no deberían recibir desmopresina como única terapia.

- Es ideal confirmar la respuesta a la desmopresina antes de usar la desmopresina para intervenciones terapéuticas, pero, dado que esto no siempre podría ser factible, puede presumirse que los pacientes adultos con EVW tipo 1, cuyos niveles iniciales de FVW son de ≥0.30 UI/mL presentarán una respuesta a la desmopresina. Si bien pueden recibir desmopresina sin requerir un ensayo, es razonable obtener los niveles de FVW para confirmar la respuesta después de la administración. Los pacientes con EVW tipo 1 y niveles iniciales de FVW de <0.30 UI/mL podrían no responder a la desmopresina, de lo cual se desprende la recomendación para realizar el ensayo.

- Esta recomendación no aborda la opción entre el tratamiento con ácido tranexámico o con concentrado de FVW.

Declaraciones de buenas prácticas

La administración de desmopresina a pacientes con EVW tipo 2B generalmente está contraindicada porque esto podría causar trombocitopenia como resultado de una mayor unión de las plaquetas.[56] Asimismo, la desmopresina generalmente está contraindicada en pacientes con enfermedad cardiovascular activa (es decir, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica), en pacientes con trastornos epilépticos, en pacientes de <2 años, y en pacientes con EVW tipo 1C, en el entorno quirúrgico. La desmopresina se ha utilizado de manera segura en muchas mujeres durante el embarazo, incluso en quienes tienen trastornos de la coagulación y *diabetes insipidus*. Debería evitarse en mujeres con preeclampsia y en quienes tienen enfermedades cardiovasculares. Durante el parto y el alumbramiento, a menudo se utiliza la administración IV de fluidos y medicamentos oxitócicos, los cuales incrementan el riesgo de hiponatremia inducida por la desmopresina.[57-59]

Los pacientes que reciben desmopresina corren el riesgo de presentar hiponatremia debido a la retención de agua; por ende, se requiere el reemplazo IV de fluidos con solución salina normal y restringir la ingesta de agua por vía oral a fin de prevenir la hiponatremia.

La asesoría a los pacientes sobre la desmopresina debería abarcar estrategias para mitigar los riesgos relacionados con la hiponatremia (es decir, restringir la ingesta libre de agua e instrucción sobre signos y síntomas de hiponatremia (que deberían requerir una pronta valoración médica) y enfermedad cardiovascular.

Resumen de las pruebas científicas

No se encontraron estudios comparativos que abordaran directamente esta pregunta. Se realizaron tres revisiones sistemáticas de series de casos, una para cada uno de los brazos de intervención. Se incluyeron 21 series de casos: Ocho en las que los pacientes se sometieron a un ensayo de desmopresina y recibieron tratamiento con base en los resultados;[60-67] nueve en las que los pacientes no se sometieron a un ensayo de desmopresina y recibieron tratamiento con concentrado de FVW o ácido tranexámico;[26, 38, 45, 68-73] y cuatro en las que los pacientes no se sometieron a un ensayo de desmopresina, pero recibieron tratamiento empírico con desmopresina.[74-77]

El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/fnGuafOe504.

De los estudios que describen el uso de un ensayo de desmopresina y el tratamiento subsecuente de acuerdo con los resultados, cuatro estudios de observación reportaron eficacia hemostática para profilaxis quirúrgica;[60, 63, 65, 66] cuatro estudios de observación reportaron hemorragia posoperatoria;[61, 62, 64, 67] dos estudios de observación reportaron eficacia hemostática para episodios hemorrágicos agudos;[60, 66] y dos estudios de observación reportaron efectos adversos del tratamiento.[62, 67] Ningún estudio reportó hemorragias mayores, mortandad, flujo menstrual abundante, hospitalización, transfusión o eventos trombóticos.

De los estudios que describen tratamiento empírico con ácido tranexámico o concentrado de FVW para profilaxis quirúrgica sin los resultados de un ensayo de desmopresina, cuatro estudios de observación reportaron episodios hemorrágicos;[70, 71, 73, 74] cuatro estudios de observación reportaron eficacia hemostática;[38, 45 ,69, 70] cuatro estudios de observación reportaron eventos adversos del tratamiento;[38, 45, 69, 70] y dos estudios de observación reportaron necesidad de transfusión.[45, 70] De los estudios que describen tratamiento empírico con ácido tranexámico o concentrado de FVW para episodios hemorrágicos sin los resultados de un ensayo de desmopresina, tres estudios de observación reportaron eficacia hemostática.[38, 45, 69] De los estudios que describen tratamiento empírico con ácido tranexámico o concentrado de FVW para profilaxis a largo plazo sin los resultados de un ensayo de desmopresina, un estudio de observación reportó episodios hemorrágicos y eventos adversos, y otro estudio reportó hemorragia posparto excesiva. Ningún estudio reportó hemorragias mayores, mortandad, flujo menstrual abundante, hospitalización, transfusión o eventos trombóticos.

Beneficios

La estrategia de realizar un ensayo de estímulo con desmopresina y utilizar los resultados a fin de determinar la terapia para profilaxis quirúrgica dio lugar a que los médicos calificaran la eficacia hemostática como excelente, buena o eficaz en 94% de 211 cirugías (IC 95%, 81%-98%).[60, 63, 65, 66] Cuando se utilizó para el tratamiento de episodios hemorrágicos, esta estrategia dio lugar a que los médicos calificaran la eficacia hemostática como buena o eficaz en 97% de 29 episodios hemorrágicos (IC 95%, 79%-100%).[60, 66]

Se consideró que la estrategia de no realizar un ensayo de desmopresina y administrar tratamiento empírico con concentrado de FVW o ácido tranexámico para profilaxis quirúrgica generó una eficacia hemostática excelente o buena en 97% de 205 procedimientos (IC 95%, 88%-99%).[38, 45, 69, 70] Cuando

se utilizó para el tratamiento de episodios hemorrágicos, esta estrategia dio lugar a que los médicos calificaran la eficacia hemostática como buena o eficaz en 96% de 132 episodios hemorrágicos (IC 95%, 91%-98%).[38, 45, 69] Cuando se utilizó para profilaxis a largo plazo, la estrategia de usar únicamente ácido tranexámico redujo los episodios hemorrágicos orofaríngeos anuales de 30 a 16.[68]

En el caso de la estrategia de tratamiento empírico con desmopresina para profilaxis quirúrgica sin los resultados de un ensayo de desmopresina, un estudio reportó que la hemostasia fue excelente en 93% de pacientes con EVW tipo 1 leve y en 73% de pacientes con EVW tipo 1 moderada, con una media de duración de la hospitalización de 6.3 días.[76] Cuando se utilizó para el manejo de episodios hemorrágicos se consideró que esta estrategia tuvo eficacia excelente en 83% y buena eficacia en 14% de 254 episodios hemorrágicos en pacientes con EVW tipo 1 leve.[77] En el caso de EVW tipo 1 moderada, la eficacia se consideró excelente en 71% y buena en 18% de 254 episodios hemorrágicos. En el estudio, los médicos definieron a la EVW leve o moderada con base en una combinación de valores de laboratorio y fenotipo hemorrágico; sin embargo, no se reportaron valores de corte estrictos. En términos de eficacia para el manejo del flujo menstrual abundante, un estudio reportó que 77% de 22 pacientes respondieron al tratamiento, con base en un puntaje de <100 a partir de las mediciones de un cuadro gráfico de valoración de pérdida de sangre (PBAC por su sigla en inglés). Otro estudio reportó una eficacia de 92% en pacientes con flujo menstrual abundante después de una sola dosis (excelente eficacia) o dos dosis (buena eficacia) de desmopresina.[77]

En general, la certeza en estos efectos estimados es muy baja debido al riesgo de sesgo en los estudios (ninguno de los cuales incluyó un grupo de control para hacer inferencias), la falta de comparación directa, y la imprecisión de los cálculos (los perfiles de las pruebas científicas están disponibles en el Archivo complementario 5).

Perjuicios y carga

Con la estrategia de realizar un ensayo de estímulo con desmopresina y utilizar los resultados a fin de determinar la terapia para profilaxis quirúrgica, la proporción de eventos quirúrgicos en los que los pacientes presentaron hemorragia posoperatoria fue 6% (IC 95%, 0.02-0.14) de un total de 199 eventos quirúrgicos.[61, 62, 64, 67] Un estudio reportó que 10 de 41 pacientes presentaron emesis, de los cuales cinco tuvieron que ser hospitalizados, y un paciente presentó hiponatremia.[67] En otro estudio, en el que participaron 37 niños, todos presentaron algún grado de hiponatremia, que generalmente fue leve, pero dos presentaron hiponatremia grave, y uno de estos pacientes tuvo convulsiones.[62]

Con la estrategia de no realizar un ensayo de desmopresina y administrar tratamiento empírico con concentrado de FVW o ácido tranexámico para profilaxis quirúrgica, el riesgo combinado de episodios hemorrágicos fue de 9% para un total de 247 procedimientos (IC 95%, 2%-34%).[70, 71-73] Se reportaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en 2% de 205 procedimientos quirúrgicos (IC 95%, 0%-31%); ninguno considerado grave.[38, 45, 69, 70] La necesidad de transfusión fue de 11% para un total de 55 cirugías (IC 95%, 5%-22%).[45, 70] En pacientes que recibieron ácido tranexámico se reportaron cefaleas (60%), dolor de espalda (30%), y dolor musculoesquelético (40%). Se presentó hemorragia posparto excesiva en uno (6%) de 17 partos.

En el caso de la estrategia de no realizar un ensayo de desmopresina y administrar tratamiento empírico con desmopresina para profilaxis quirúrgica, se observó hiponatremia en 4% a 72% de los pacientes, si bien la definición de hiponatremia varió entre los tres estudios.[75, 78 ,79] La terapia empírica con desmopresina generó ya sea cefalea (9%), enrojecimiento facial (9%), o ambos (4.5%). Cuando la desmopresina se utilizó para profilaxis quirúrgica o el tratamiento de hemorragias agudas se reportaron

eventos adversos tales como cefalea, enrojecimiento, náuseas, mareos, astenia, vómito y edema periférico en 43% de los pacientes con EVW tipo 1 leve y en 14% de los pacientes con EVW tipo 1 moderada.[77]

Existe muy baja certeza en el riesgo estimado de efectos adversos debido a la ausencia de estudios comparativos, a la inconsistencia de los resultados, y a las muestras de tamaño pequeño. El panel de las guías determinó que los efectos indeseables de realizar un ensayo de desmopresina y administrar el tratamiento con base en sus resultados o de no realizar un ensayo de desmopresina y administrar tratamiento con concentrado de FVW o ácido tranexámico son pequeños, pero aun así importantes. En comparación, el panel determinó que los efectos indeseables del uso empírico de la desmopresina sin un ensayo previo al tratamiento para confirmar la respuesta son moderados. Al panel de las guías le preocupaba específicamente la posibilidad de esperar un efecto de la terapia cuando la respuesta real a la terapia se desconoce, así como el empeoramiento de la trombocitopenia en pacientes con EVW tipo 2B que reciben desmopresina.

Otros criterios y consideraciones EtD

El panel estuvo de acuerdo en que posiblemente existan incertidumbre o variabilidad importantes en los valores de los pacientes debido a que hay pacientes que otorgan un gran valor a los beneficios potenciales del ensayo de desmopresina, mientras que otros otorgan gran valor a evitar los efectos adversos de la desmopresina. De acuerdo con los juicios emitidos por el panel, es probable que los métodos de realizar un ensayo de estímulo con desmopresina y administrar tratamiento con base en sus resultados, y de no realizar el ensayo de desmopresina y administrar tratamiento con concentrado de FVW o ácido tranexámico resulten más eficaces y menos perjudiciales que el uso empírico de la desmopresina con eficacia incierta en un paciente. Si bien la realización del ensayo de desmopresina requiere recursos adicionales, tales como costo de medicamentos, pruebas de laboratorio, cuotas de uso de instalaciones, y costos de administración de enfermería, estos costos probablemente se equilibran al evitar el alto costo del concentrado de FVW en pacientes para quienes la desmopresina constituye una terapia adecuada. Los riesgos de efectos adversos graves, tales como infarto al miocardio o convulsiones hiponatrémicas, son de mayor preocupación cuando existen dudas respecto a la eficacia. Se ha reportado el uso seguro de la desmopresina durante el embarazo en mujeres con trastornos de la coagulación y diabetes insipidus.[57, 80, 81]

Conclusiones y necesidades de investigación para estas recomendaciones

El panel de las guías determinó que existe muy baja certeza en las pruebas científicas para un beneficio de salud neto a partir de la realización de un ensayo de estímulo con desmopresina y el uso de sus resultados para determinar la terapia, y muy baja certeza en las pruebas científicas para un perjuicio a la salud neto a partir del tratamiento con desmopresina cuando no se cuenta con resultados del ensayo de desmopresina. Con base en el conjunto de pruebas científicas disponibles, es probable que el ensayo de desmopresina reduzca el riesgo de recibir un tratamiento que no resulte eficaz.

Las consideraciones prácticas para realizar un ensayo de estímulo con desmopresina se describen en el Cuadro 5.

Cuadro 5

Consideraciones prácticas para realizar un ensayo de estímulo con desmopresina y su administración

Dominio	Descripción
Vía	Los ensayos de desmopresina pueden realizarse ya sea con desmopresina IV o con desmopresina intranasal, pero los ensayos con desmopresina intranasal pudieran no tener éxito debido a problemas de administración y/o absorción. También se ha utilizado la administración subcutánea.
Dosis	La desmopresina IV se administra como 0.3 μg/kg, con una dosis máxima de 20 μg. La desmopresina en aerosol nasal (150 μg por rocío) se administra como un rocío para pacientes con peso de <50 kg y dos rocíos para pacientes con peso de ≥50 kg.
Momento de realizar la prueba de laboratorio	Los niveles de antígeno del FVW, de la actividad del FVW, y de la actividad del FVIII deberían determinarse inmediatamente antes de la administración de desmopresina; a 30-60 min después de la administración de desmopresina; y a 4 h después de la administración debido a que en los casos de EVW tipo 1C se presenta un rápido decremento de los niveles de FVW.
Respuesta	Existen múltiples definiciones de respuesta a la desmopresina.[128-130] El panel consideró que se requería un incremento de por lo menos dos veces en el nivel basal de FVW y la posibilidad de alcanzar niveles de >0.50 UI/mL tanto de FVW como de FVIII para considerar que un paciente presenta una respuesta a la desmopresina. No obstante, la respuesta a la desmopresina no garantiza que el nivel alcanzado sea el adecuado para prevenir hemorragias en todos los procedimientos (es decir, podrían necesitarse niveles mayores dependiendo del tipo de procedimiento).
Precauciones	Debido al riesgo de hiponatremia, no debería administrarse desmopresina durante >3 días concurrentes, y generalmente no se administra a niños de <2 años de edad. Además, se presenta taquifilaxia después de infusiones repetidas. Se recomienda precaución al usar desmopresina en pacientes con enfermedad cardiovascular activa. Asimismo, los ensayos de desmopresina deberían evitarse durante el embarazo.

El panel identificó las siguientes necesidades de investigación adicionales: (1) evaluación de la logística y el impacto en los pacientes de los ensayos de estímulo con desmopresina (es decir, la necesidad de ausentarse un día de la escuela o el trabajo, o los posibles efectos adversos que se presentan durante la administración de la desmopresina) y (2) evaluación de los mejores intervalos para un ensayo intranasal en comparación con un ensayo IV.

Terapia antitrombótica

En el caso de pacientes con EVW y enfermedad cardiovascular que requieran tratamiento con agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante, ¿debería administrarse dicho tratamiento?

RECOMENDACIÓN 3

En el caso de pacientes con EVW y enfermedad cardiovascular que requieran tratamiento con agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante, el the panel *sugiere* administrar la terapia antiplaquetaria o anticoagulante necesarias, por sobre no administrar tratamiento (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕⊕◯◯).

Observación

- Es importante reevaluar el riesgo de hemorragia a lo largo del curso del tratamiento.

Declaraciones de buenas prácticas

Los pacientes a quienes se considera para recibir tratamiento requieren análisis individualizados de los riesgos y las ventajas del plan terapéutico específico, por parte de un equipo multidisciplinario que incluya a especialistas en medicina cardiovascular, hematólogos y al paciente.

Debería proporcionarse al paciente instrucción sobre los riesgos y ventajas del uso de agentes antiplaquetarios o de terapias anticoagulantes, a fin de documentar la toma de decisiones compartida.

Los pacientes con un fenotipo hemorrágico grave (es decir, EVW de tipo 1, tipo 2 o tipo 3 grave) podrían requerir profilaxis con concentrado de FVW a fin de prevenir hemorragias mientras reciben terapia antiplaquetaria o anticoagulante; precauciones similares podrían aplicarse a pacientes con EVW tipo 1 y otros problemas hemorrágicos concurrentes.

La terapia con desmopresina generalmente está contraindicada para todas las personas con enfermedad cardiovascular (es decir, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) y/o mayor riesgo de trombosis.

Resumen de las pruebas científicas

No se encontró ningún estudio comparativo que abordara esta pregunta. Se realizó una revisión sistemática de series de casos de pacientes con EVW que recibieron agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante. Se encontraron dos series de casos reportadas en tres fuentes.[82-84] Se encuestó al panel de las guías a fin de recolectar sistemáticamente la experiencia de los miembros del panel respecto a este problema. Asimismo, el panel analizó una serie de casos de 19 pacientes con EVW que presentaron un evento trombótico arterial y recibieron tratamiento con agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante. Esta serie de casos no se incluyó en la revisión sistemática original debido a que no cumplió con los criterios de inclusión, pero el panel consideró que ofrecía un contexto importante para la discusión.[85] El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/DZVC2VsFcdI.

Beneficios, perjuicios y carga

Debido a que ningún estudio hizo una comparación directa entre tratamiento con agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante y la ausencia de tratamiento, no se cuenta con cálculos de riesgo para los beneficios. En una serie de casos de ocho pacientes, un paciente con hemofilia murió después de presentar hemorragia intracraneal postraumática mientras tomaba aspirina; sin embargo, esto ocurrió después de 11 años con esta terapia. En dos estudios de observación, ninguno de seis pacientes que recibieron heparina o warfarina de bajo peso molecular presentó eventos tromboembólicos.[83, 84] Entre los 26 pacientes con EVW de la serie hubo un evento hemorrágico mayor. No se reportaron eventos adversos graves, hospitalizaciones, transfusiones, afectaciones a la calidad de vida relacionada con la salud, y flujo menstrual abundante. Los efectos deseables de la anticoagulación en el contexto de la enfermedad cardiovascular se consideraron importantes, mientras que los efectos indeseables se consideraron moderados, con una variabilidad en estos últimos resultante del tipo de anticoagulante y el fenotipo hemorrágico individual. Los panelistas de las guías reportaron colectivamente su experiencia en el tratamiento de 65 pacientes con EVW a quienes se

recomendaron agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante para su enfermedad cardiovascular. Entre los 56 pacientes que recibieron esta terapia, y entre los 9 pacientes que no la recibieron a pesar de haber sido recomendada, la mediana de mortandad, eventos trombóticos, eventos adversos graves, hospitalizaciones y hemorragias fue baja en ambos brazos, y los médicos reportaron que la mayoría de sus pacientes tenían una calidad de vida relacionada con la salud satisfactoria. En general, la calidad de las pruebas científicas para efectos deseables e indeseables se consideró muy baja debido a graves riesgos de sesgo en las series de casos (falta de un grupo de control), al pequeño número de pacientes y eventos (imprecisión), y a la falta de comparaciones directas.

Otros criterios y consideraciones EtD

Los miembros del panel enfatizaron la necesidad de la toma de decisiones compartida con los pacientes al considerar agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante, y hubo una percepción entre los miembros del panel de que probablemente haya una variabilidad importante entre los pacientes respecto a cómo perciben la compensación entre los riesgos y beneficios de estas terapias, así como variación en el riesgo hemorrágico subyacente. La estricta observancia de la atención posoperatoria óptima es importante para reducir al mínimo el riesgo hemorrágico. Podría haber una importante variabilidad en los valores de los pacientes y los valores de los proveedores de atención médica (es decir, hematólogos en comparación con cardiólogos).

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de las guías determinó que existe muy baja certeza en las pruebas científicas para un beneficio de salud neto a partir del uso de agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante en pacientes con EVW para quienes estas terapias están indicadas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Con base en el conjunto de pruebas científicas, es probable que agentes antiplaquetarios y terapia anticoagulante reduzcan el riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas cuando hay de enfermedad cardiovascular. Existe muy baja certeza en el efecto de agentes antiplaquetarios y terapia anticoagulante en otros resultados. Sin embargo, debido a la baja certeza en las pruebas científicas o a que no se ha publicado información sobre otros resultados, el hecho de que no se hayan encontrado pruebas científicas de un efecto en estos resultados no implica que tal efecto no exista.

Dados los posibles importantes beneficios observados con estas terapias en estudios amplios de enfermedad cardiovascular en pacientes sin EVW, pero con perjuicios moderados en los resultados de salud, así como la incertidumbre y variabilidad importantes relacionadas con la manera en la que los pacientes perciben la compensación entre estos resultados, el panel determinó que el equilibrio de los efectos probablemente favorezca el uso de agentes antiplaquetarios y terapia anticoagulante. Es importante comprender que el curso de la enfermedad en los pacientes es dinámico, y que el riesgo de complicaciones para pacientes con enfermedad cardiovascular se incrementa con el tiempo. El panel destacó la importancia de los efectos cardioprotectores del tratamiento con agentes antiplaquetarios y terapia anticoagulante, de estar indicados, y señaló que debería prepararse un plan de tratamiento personalizado (es decir, administración de concentrado de FVW como profilaxis), además de proporcionarse instrucción al paciente.

Debería considerarse el uso de intervenciones que limiten la duración de la terapia antiplaquetaria o anticoagulante necesaria (es decir, prótesis endovasculares (*stents*) no farmacoactivas). También debería señalarse que las hemorragias constituyen un mayor riesgo en pacientes con EVW tipo 2 o tipo 3, así como en pacientes con EVW tipo 1 además de otro trastorno, por ejemplo, deficiencia de FXI o un defecto de la función plaquetaria. La profilaxis con concentrado de FVW o la adición de ácido

tranexámico podría ser necesaria en el caso de pacientes con un fenotipo hemorrágico grave, a fin de reducir la hemorragia al mínimo.

El panel identificó las siguientes prioridades de investigación: (1) estudios sobre el uso de profilaxis en pacientes con EVW que reciben agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante; (2) estudios sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con EVW; y (3) en el contexto de la inserción de prótesis endovasculares en arterias coronarias, estudios sobre riesgos y beneficios de una prótesis de metal desnudo, con una terapia antiplaquetaria más corta, en comparación con una prótesis farmacoactiva y una terapia antiplaquetaria más larga.

Cirugía mayor

En el caso de pacientes con EVW que se someterán a cirugía mayor, ¿debería el nivel de FVIII mantenerse en ≥0.50 UI/mL durante al menos tres días después de la cirugía o debería el nivel de actividad del FVW mantenerse en ≥0.50 UI/mL durante al menos tres días después de la cirugía?

RECOMENDACIÓN 4A

El panel *sugiere* procurar niveles de actividad tanto del FVIII como del FVW de ≥0.50 UI/mL durante al menos tres días posteriores a una cirugía (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⨁◯◯◯).

RECOMENDACIÓN 4B

The panel *sugiere* no usar solamente niveles de FVIII de ≥0.50 UI/mL como niveles deseados durante al menos tres días posteriores a una cirugía (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⨁◯◯◯).

Observaciones

- Siempre que sea posible mantener ambos niveles mínimos en ≥0.50 UI/mL durante al menos tres días posteriores a una cirugía o durante el tiempo que sea clínicamente indicado después de la cirugía (en lugar de elegir solamente uno de ellos), esta debería ser la opción preferida.
- Los niveles objetivo específicos deberían individualizarse según el paciente, el tipo de procedimiento y el historial hemorrágico, así como la disponibilidad de ensayos de FVW y FVIII.
- La duración de la intervención puede variar para diferentes tipos de cirugías.

Resumen de las pruebas científicas

No se encontró ningún estudio comparativo que abordara esta pregunta, de manera que se realizó una búsqueda selectiva de series de casos en los que pacientes con EVW se hubieran sometido a cirugías mayores, en las que los investigadores hubieran reportado niveles de actividad tanto del FVIII

como del FVW en el día ≥3 después de la operación. La síntesis de pruebas científicas abarcó siete series de casos que reportaron datos de pacientes con una variedad de tipos/subtipos de EVW y diversos procedimientos, entre ellos artroplastia total de cadera y rodilla, y procedimientos vasculares, ginecobstétricos, abdominales y dentales menores.[37, 45, 46, 86-89] El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/uhLux9nrMLM.

Beneficios, perjuicios y carga

Debido a la heterogeneidad de los reportes no fue posible realizar un metaanálisis. Una serie reportó una media del nivel de actividad del FVIII de 1.344 UI/mL y una media del nivel de actividad del FVW de 0.924 UI/mL, para las cuales la eficacia hemostática fue excelente en 92%, buena en 4%, y mala en 4% de los casos.[46] No hubo complicaciones hemorrágicas, efectos adversos relacionados con la terapia o eventos trombóticos posoperatorios. Otra serie reportó una media del nivel de actividad del FVIII de 1.15 UI/mL (RIC, 0.97-1.34 UI/mL) y una media del nivel de actividad del FVW de 0.85 UI/mL (RIC, 0.67-1.03 UI/mL), con eficacia hemostática en el 100% de los casos y sin ningún evento trombótico.[45] Ningún otro estudio reportó eventos adversos de importancia.

Con base en las limitadas pruebas científicas disponibles, el panel no pudo llegar a una determinación sobre la magnitud de los efectos anticipados deseables o indeseables de mantener un nivel de actividad del FVIII de ≥0.50 UI/mL durante al menos tres días después de una cirugía mayor, en comparación con mantener un nivel de actividad del FVW de ≥0.50 UI/mL durante al menos tres días después de una cirugía mayor. En general, la certeza en las pruebas científicas disponibles es muy baja debido a que no hay estudios comparativos que aborden esta pregunta, y solamente se contaba con series de casos como pruebas científicas indirectas.

Otros criterios y consideraciones EtD

El panel analizó los recursos necesarios para mantener estos niveles deseados. En una encuesta antes de que el panel se reuniera para hacer recomendaciones, los panelistas calcularon que el costo de mantener un nivel de actividad del FVIII o del FVW de ≥0.50 UI/mL durante tres días sería de entre US$ 5000 y US$ 12 000, dependiendo del peso del paciente. Muchos panelistas manifestaron incertidumbre sobre los costos totales porque también tendrían que tomarse en cuenta otros factores, tales como monitoreo de laboratorio. Dado que el monitoreo de laboratorio sería necesario en cualquier caso, el panel consideró que no habría una diferencia importante en el costo entre las dos intervenciones.

En la encuesta, los panelistas señalaron que algunos pacientes podrían sentir incertidumbre respecto a mantener un uno solo de los niveles en >0.50 UI/mL, en lugar de ambos niveles. Hubo considerable variabilidad de opinión entre los miembros del panel respecto a si esto sería aceptable. Asimismo, los miembros del panel destacaron la diferencia relacionada con la factibilidad de realizar análisis (es decir, actividad del FVIII, FVW/cofactor de ristocetina, FVW/glicoproteína Ib, u otros ensayos de actividad) en todas las instituciones, con tiempos de procesamiento deficientes en el caso de algunas opciones de análisis de laboratorio. La disponibilidad de resultados rápidos a escala local es esencial para el manejo de pacientes con EVW durante el periodo posoperatorio, y recomendar una prueba con disponibilidad limitada en un hospital específico podría dar lugar a una disminución en la calidad de la atención.

Para fines de esta pregunta se consideró que la cirugía mayor abarca procedimientos que requieren apertura quirúrgica de grandes cavidades corporales, procedimientos en los que existe la posibilidad de una hemorragia grave, intervenciones que involucran articulaciones, extracciones de terceros molares, e intervenciones en las que corra peligro la vida del paciente. Se consideró que la cirugía menor abarca procedimientos tales como extracciones dentales simples y otros procedimientos ambulatorios no contemplados bajo el rubro de cirugía mayor.

Conclusiones y necesidades de investigación para estas recomendaciones

El panel de las guías determinó que existe muy baja certeza en las pruebas científicas para un perjuicio de salud neto al mantener únicamente la actividad del FVIII en ≥0.50 UI/mL como objetivo durante al menos tres días después de una cirugía mayor, y sugiere mantener los niveles de actividad tanto del FVIII como del FVW en ≥0.50 UI/mL durante al menos tres días después de una cirugía mayor. Aunque mantener únicamente el nivel de FVIII en ≥0.50 UI/mL sería probablemente más factible de implementar, existen varias amenazas a la factibilidad y aceptabilidad, las cuales hacen poco probable que los médicos elijan solamente una de las opciones. Si bien mantener únicamente el nivel de FVIII en >0.50 UI/mL durante al menos tres días después de la cirugía podría ser más fácil desde el punto de vista logístico, particularmente en centros en los que los tiempos de procesamiento de los ensayos de nivel de actividad del FVW son largos, o que tienen acceso limitado a concentrado de FVW en comparación con preparaciones de FVIII, administrar únicamente concentrado de FVIII no generará un incremento suficiente de FVIII (porque el FVW funciona como la proteína portadora del FVIII) y no atenderá el defecto subyacente del FVW. Mantener el nivel de actividad del FVW en ≥0.50 UI/mL permite al FVW participar en múltiples funciones fisiológicas para la hemostasia y, en la mayoría de los casos, mantendrá simultáneamente el nivel de actividad del FVIII en ≥0.50 UI/mL durante el periodo crítico del entorno perioperatorio. En el caso de pacientes con subtipos específicos de la EVW, tales como tipo 2 y tipo 3, podría no lograrse la hemostasia adecuada si solamente se mantienen los niveles de FVIII después de la cirugía. Por ende, el panel sugiere mantener el nivel de actividad tanto del FVW como del FVIII en ≥0.50 UI/mL durante al menos tres días en pacientes que se someten a cirugías mayores. También debería señalarse que el uso de medidas locales durante la cirugía podría resultar útil, entre ellas esponjas de gelatina, pegamento de fibrina, y/o aplicación local de ácido tranexámico.[90] Algunas instituciones cuentan con capacidad de análisis limitada, sin disponibilidad de monitoreo del FVIII o del FVW en tiempo real. En tales casos debería tomarse en cuenta la seguridad del paciente, y los procedimientos programados de alto riesgo podrían requerir arreglos alternos, tales como realizar el procedimiento en otras instalaciones. De manera alterna, podría realizarse por adelantado un estudio farmacocinético usando la dosis preoperatoria planeada, a fin de determinar la dosis ideal al momento de la cirugía.[91]

El panel identificó la siguiente necesidad de investigación adicional: Un ensayo clínico aleatorizado para determinar si mantener el nivel ya sea del FVIII o del FVW en >0.50 UI/mL durante al menos tres días después de la cirugía genera diferentes resultados, con estratificación por tipo de procedimiento y riesgo hemorrágico correspondiente y poniendo atención particular a estos. Asimismo, serán esenciales para futuros estudios de investigación definiciones estandarizadas de cirugía mayor, cirugía menor, y resultados (es decir, hemorragias mayores y menores) según se apliquen a pacientes con EVW.

Cirugía menor/procedimientos invasivos

En el caso de pacientes con EVW que se someterán a cirugías menores o procedimientos invasivos menores, ¿debería el nivel de FVW incrementarse a ≥0.50 UI/mL (con el uso ya sea de concentrado de FVW o desmopresina), debería usarse una monoterapia con ácido tranexámico, o debería usarse una terapia combinada incrementando el nivel de FVW a ≥0.50 UI/mL (mediante el uso de ya sea concentrado de FVW o desmopresina) junto con ácido tranexámico?

RECOMENDACIÓN 5A

En el caso de pacientes que se someterán a cirugías menores o procedimientos invasivos menores, el panel *sugiere* incrementar los niveles de actividad del FVW a ≥0.50 UI/mL con desmopresina o concentrado de factor, con la adición de ácido tranexámico, por sobre elevar los niveles de FVW a ≥0.50 UI/mL con desmopresina o concentrado de factor por sí solos (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efecto ⨁◯◯◯).

RECOMENDACIÓN 5B

El panel *sugiere* administrar ácido tranexámico por sí solo, por sobre incrementar los niveles de actividad del FVW a ≥0.50 UI/mL con cualquier intervención, en el caso de pacientes con EVW tipo 1 con niveles basales de actividad del FVW de >0.30 UI/mL y un fenotipo hemorrágico leve, que se someterán a procedimientos mucosos menores (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕◯◯◯).

Observaciones

- Los planes terapéuticos individualizados deberían tomar en cuenta la variación en el riesgo hemorrágico del procedimiento específico que se realizará. Los planes terapéuticos individualizados son particularmente importantes para pacientes que podrían recibir sobretratamiento cuando la actividad del FVW se incrementa a ≥0.50 UI/mL mediante cualquier otra terapia además del ácido tranexámico (es decir, quienes se someten a procedimientos cutáneos, tales como biopsias cutáneas superficiales).

- Los pacientes con EVW tipo 3 requerirán concentrado de FVW para lograr cualquier incremento significativo de los niveles de actividad del FVW. El uso de desmopresina está contraindicado en esta población debido a su falta de eficacia.

- Muchos pacientes con EVW tipo 2 (incluso pacientes con EVW tipo 2B) también requerirán tratamiento con concentrado de FVW, en lugar de desmopresina.

- En el caso de pacientes con mayor riesgo de trombosis podría ser deseable evitar la combinación del incremento prolongado de los niveles de FVW y FVIII (>1.50 UI/mL) y el uso prolongado de ácido tranexámico.

- Quienes realizan procedimientos dentales podrían considerar el uso de medidas hemostáticas locales (es decir, esponjas de gelatina o pegamento de fibrina, enjuague de ácido tranexámico) como parte de un plan individualizado para el procedimiento.

Resumen de las pruebas científicas

Se encontraron dos ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el uso de concentrado de factor con ácido tranexámico contra concentrado de factor por sí solo, y ensayos clínicos no aleatorizados o estudios de observación comparativos que abordaban las otras dos comparaciones de interés.[92, 93] Si bien estos dos estudios se realizaron en pacientes con hemofilia, el panel consideró los estudios como pruebas científicas indirectas para valorar beneficios, perjuicios y riesgos de las terapias antifibrinolíticas en pacientes con un trastorno de la coagulación. Además se encontraron ocho series de casos en las que los pacientes recibieron terapia de reemplazo de factor por sí sola[94-102] y cuatro series de casos en las que los pacientes recibieron ácido tranexámico por sí solo.[103-106] Los resultados valorados abarcaron hemorragia mayor, necesidad de agentes hemostáticos adicionales, necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales, eventos adversos graves, mortandad, hospitalización, transfusión, e imposibilidad de realizar la cirugía. El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/MQUjqirt10c.

Beneficios, perjuicios y carga

LEl uso de concentrado de factor o desmopresina por sí solos para incrementar los niveles de FVW a ≥0.50 UI/mL se relacionó con un riesgo considerablemente mayor de hemorragia posoperatoria (n = 59; RI, 6.29; IC 95%, 2.12 18.65) en comparación con la terapia combinada que agrega ácido tranexámico a cualquiera de estas terapias.[92, 93] No fue posible calcular el efecto relativo para hemorragias mayores y eventos adversos relacionados con el tratamiento. La media de la pérdida de sangre operatoria fue de 84.1 mL (rango, 4-323 mL) en quienes se incrementó el nivel de actividad del FVIII a ≥0.50 UI/mL (n = 14) y de 61.2 mL (rango, 1-749 mL) en quienes se incrementó el nivel de actividad del FVIII a ≥0.50 UI/mL, junto con la administración de ácido tranexámico (n = 14; P = .02).

La evaluación de la estrategia de incrementar los niveles de FVW hasta al menos 0.50 UI/mL mediante cualquier terapia, sin el uso de ácido tranexámico demostró que se presentaron complicaciones hemorrágicas en 11% de 281 cirugías (IC 95%, 6%-19%).[95, 96 ,98, 100-102] Los proveedores de atención médica consideraron la hemostasia adecuada en 98% de los procedimientos (IC 95%, 91%-99%),[97, 99, 102] y la proporción de participantes que requirió factor de reemplazo después de la operación fue de 54% (7 de 13).[101] No se reportaron eventos trombóticos en los tres estudios que se valoraron para este resultado.[95, 97, 102] Aproximadamente 2% de los pacientes presentó formación de inhibidores del factor (IC 95%, 0%-21%).[98, 99] Cuatro estudios que reportaron eventos adversos no reportaron reacciones alérgicas, infecciones de la herida u otros eventos adversos, excepto por un solo paciente con un episodio vasovagal que requirió hospitalización para observación.[95, 99, 100, 102]

En el caso del ácido tranexámico por sí solo, el análisis conjunto demostró hemorragias en 14% de las cirugías (IC 95%, 9%-20%), con una media de estancia hospitalaria de cuatro días.[103-106]

En general, la certeza del cálculo de estos efectos es muy baja debido al riesgo de sesgo, comparaciones indirectas en los estudios, e imprecisión de los cálculos (el perfil de las pruebas científicas está disponible en el Archivo complementario 5).

Otros criterios y consideraciones EtD

Las discusiones del panel reflejaron variabilidad en la manera en la que pacientes y médicos perciben la compensación entre posibles efectos adversos y beneficios. Los pacientes que participaron en el panel de las guías otorgaron un alto valor a evitar efectos adversos, mientras que los médicos otorgaron un alto valor a evitar complicaciones hemorrágicas. Con base en las posibilidades de efectos deseables en la hemostasia y posibles efectos adversos, el panel determinó que dos intervenciones (incrementar el nivel de FVW hasta al menos 0.50 UI/mL con cualquier intervención y ácido tranexámico, e incrementar el nivel de FVW a 0.50 UI/mL con cualquier intervención) son las que ofrecen el mejor equilibrio entre efectos.

Para determinar qué estrategia de tratamiento sería la más eficaz, el panel consideró específicamente a pacientes con fenotipos hemorrágicos graves. Sin embargo, el panel señaló que no todos los pacientes requieren un incremento del nivel del FVW hasta 0.50 UI/mL, junto con la administración de ácido tranexámico para tener buenos resultados. El panel estuvo de acuerdo en que el ácido tranexámico tiene los efectos indeseables menos perjudiciales en comparación con terapias usadas para incrementar los niveles de FVW, que pueden inducir la formación de inhibidores o reacciones de hipersensibilidad durante la infusión.

El panel también abordó la posibilidad de que, cuando se prescriban dos intervenciones, pueda haber un efecto sumatorio en cuanto a los efectos adversos. Esto llevó al panel a determinar que incrementar el nivel de FVW a 0.50 UI/mL con cualquier intervención, junto con la administración de ácido tranexámico es la más perjudicial. No obstante, el panel indicó que es probable que ninguna de las tres opciones de tratamiento dé lugar a perjuicios frecuentes e importantes.

Si bien el ácido tranexámico fue el antifibrinolítico primario que consideró el panel, se reconoce que el ácido épsilon aminocaproico constituye una alternativa razonable, particularmente cuando se utiliza como enjuague oral en procedimientos dentales o como administración líquida para la población pediátrica.

Conclusiones y necesidades de investigación para estas recomendaciones

Con base en el conjunto de las pruebas científicas disponibles, es probable que el ácido tranexámico combinado con la obtención de niveles de FVW de al menos 0.50 UI/mL con desmopresina o con concentrado de factor reduzca el riesgo de hemorragia posoperatoria. Hay muy baja certeza de que esta estrategia tenga un efecto en hemorragias mayores o efectos adversos relacionados con el tratamiento. No obstante, debido a la baja certeza de las pruebas científicas o a la ausencia de información publicada sobre otros resultados, el hecho de que no se hayan encontrado pruebas científicas de un efecto en estos resultados no implica que tal efecto no exista.

Las pruebas científicas indican que lograr niveles de FVW de al menos 0.50 UI/mL mediante cualquier terapia junto con ácido tranexámico ofrecería los efectos más deseables en relación con la hemostasia. Dado que tienen un balance similar de efectos, la recomendación de incrementar los niveles de FVW a >0.50 UI/mL con desmopresina o con concentrado de factor, con la adición de ácido tranexámico, por sobre incrementar los niveles de FVW a >0.50 UI/mL con desmopresina o concentrado de factor por sí solos otorga un alto valor a los efectos sinérgicos tanto del concentrado de FVW como del ácido tranexámico en conjunto, dados los diferentes mecanismos de acción, así como el perfil de mínimos efectos adversos del ácido tranexámico.

La recomendación de administrar únicamente ácido tranexámico en comparación con incrementar los niveles de FVW a >0.50 UI/mL con cualquier intervención en pacientes con EVW tipo 1 con niveles de >0.30 UI/mL y un fenotipo hemorrágico leve que se someterán a procedimientos mucosos menores otorga un alto valor a la pequeña cantidad de recursos necesarios, a la factibilidad de prescribir ácido tranexámico en un contexto en el que la posibilidad de episodios hemorrágicos es baja, y a evitar la carga y los costos relacionados con la administración de concentrado de factor en estos pacientes.

El panel identificó las siguientes necesidades de investigación adicionales: (1) estudios sobre la utilización del ácido tranexámico en comparación con no utilizarlo en procedimientos específicos, y (2) estudios para determinar si existen diferencias en resultados por procedimiento, sitio anatómico, formulación del ácido tranexámico, o subtipo de la EVW.

Ginecología: Flujo menstrual abundante

En el caso de mujeres con EVW y flujo menstrual abundante, ¿debería prescribirse ácido tranexámico, terapia hormonal (por ej., sistema intrauterino liberador de levonorgestrel o anticonceptivos hormonales), o desmopresina?

RECOMENDACIÓN 6A

El panel *sugiere* usar ya sea terapia hormonal [anticonceptivos hormonales combinados (CHC por su sigla en inglés) o un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel] o ácido tranexámico, por sobre desmopresina para el tratamiento de mujeres con EVW que tienen flujo menstrual abundante y no desean embarazarse (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕◯◯◯).

RECOMENDACIÓN 6B

El panel sugiere usar ácido tranexámico, por sobre desmopresina para el tratamiento de mujeres con EVW que tienen flujo menstrual abundante y desean embarazarse (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas ⊕◯◯◯).

Observaciones

- Esta recomendación no implica que las intervenciones consideradas puedan prescribirse únicamente como monoterapias. En algunos casos pueden combinarse múltiples opciones, especialmente si el resultado del control del flujo menstrual abundante con la terapia inicial fuera menor a lo ideal.
- La desmopresina no es eficaz en muchos pacientes con EVW tipo 3 y tipo 2, y está contraindicada en pacientes con EVW tipo 2B.
- Las mujeres podrían requerir tratamiento adicional, orientado por los síntomas hemorrágicos, durante los primeros ciclos menstruales posteriores a la colocación de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

Declaraciones de buenas prácticas

Siempre que sea posible, el panel exhorta a que se establezcan clínicas multidisciplinarias en las que ginecólogos y hematólogos atiendan a pacientes de manera conjunta, a fin de facilitar el tratamiento del flujo menstrual abundante en pacientes con trastornos de la coagulación.

Las decisiones relativas al uso del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel deberían tener lugar en entornos de toma de decisiones compartida, con aportaciones multidisciplinarias (es decir, profesionales de ginecología y hematología, y pacientes).

En el caso de algunas pacientes, el uso de la terapia hormonal podría tener otras ventajas, tales como tratamiento del dolor menstrual y la endometriosis, y de síntomas relacionados con el síndrome de ovarios poliquísticos.

Tanto la deficiencia de hierro como la anemia resultante de la deficiencia de hierro se relacionan con resultados adversos, entre ellos reducción en la calidad de vida relacionada con la salud. Las pacientes con flujo menstrual abundante deberían recibir valoraciones periódicas y tratamiento para la deficiencia de hierro y/ anemia.

Las mujeres con trastornos de la coagulación conocidos y flujo menstrual abundante deberían someterse a una valoración ginecológica habitual que se recomienda para mujeres con flujo menstrual abundante de la población en general, a fin de descartar patologías pélvicas comunes, tales como fibromas y pólipos, particularmente en quienes no responden al tratamiento inicial.

Se requiere una consideración especial en términos de efectos adversos de la terapia para quienes corren mayor riesgo de tumores malignos/hiperplasia endometriales, tales como mujeres de >35 de edad, y mujeres con ovarios poliquísticos, índice de masa corporal alto, y comorbilidades tales como diabetes e hipertensión.

Resumen de las pruebas científicas

Se encontraron dos estudios comparativos: Un ensayo clínico aleatorizado comparando ácido tranexámico con desmopresina[107] y un estudio de observación comparando terapia hormonal con desmopresina.[74] Además se encontraron cinco series de casos sobre un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.[108-112] También se realizó una encuesta entre los miembros del panel para recolectar datos sobre su experiencia. El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/2xCXJKkZZBI. Esta discusión se centra en el tratamiento primario del flujo menstrual abundante.

Beneficios, perjuicios y carga

No hubo datos comparativos para evaluar el ácido tranexámico en comparación con la terapia hormonal. Una comparación entre ácido tranexámico y desmopresina demostró que la media de la diferencia en la pérdida de sangre menstrual, medida mediante un PBAC, fue 41.6 puntos más elevada con desmopresina que con ácido tranexámico (19.6 vs 63.6).[107] La calidad de vida, valorada mediante diversos instrumentos, no se comparó explícitamente entre los grupos. Si bien tanto el dominio de calidad de vida como el puntaje de los instrumentos se incrementaron con ambas intervenciones, esto no fue significativo desde el punto de vista estadístico. No fue posible calcular los efectos adversos comparativos entre el ácido tranexámico y la desmopresina.

No hubo diferencia entre la desmopresina y la terapia hormonal cuando se evaluaron respecto al alivio de los síntomas (RI, 0.90; IC 95%, 0.66-1.23).[74] El flujo menstrual, evaluado mediante PBAC, fue 0.9 puntos más alto en el grupo que usó desmopresina, en comparación con el grupo que usó terapia hormonal (IC 95%, 9.89 más bajo a 11.69 más alto). No se reportaron eventos adversos.

Datos no comparativos relacionados con un sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, valorados mediante puntaje de un PBAC, indicaron mejor calidad de vida relacionada con la salud, mejora en los valores de hemoglobina, y reducción en la duración de la menstruación.[110, 111] La tasa de expulsión del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel fue de 15%, y la tasa de colocación inadecuada fue de 10%.

En general, la certeza del cálculo de estos efectos es muy baja debido al riesgo de sesgo y de comparaciones indirectas en los estudios, así como a la imprecisión de los cálculos (el perfil de las pruebas científicas está disponible en el Archivo complementario 5).

Otros criterios y consideraciones EtD

En una encuesta entre los miembros del panel antes de su reunión, las respuestas variaron respecto a si las mujeres con flujo menstrual abundante encontrarían aceptables todas las opciones de tratamiento. Los valores y creencias personales respecto a la terapia hormonal podrían hacer que esta fuera más o menos aceptable para algunas mujeres. Los efectos adversos de la desmopresina reducirían su aceptabilidad. El panel también abordó la manera en la que experiencias precoces con los efectos adversos de los anticonceptivos hormonales y la posibilidad de tales efectos pudiera afectar su aceptabilidad. La mayor mejora en la calidad de vida podría lograrse con anticonceptivos hormonales o con un sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel. Muchos médicos están familiarizados con las pastillas anticonceptivas orales y el ácido tranexámico, pero menos familiarizados con un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel. El panel abordó la posibilidad de que la aceptabilidad del ácido tranexámico sea la mayor debido a que tiene la menor tasa de efectos adversos entre las opciones de tratamiento. No obstante, en el caso de pacientes que menstrúan durante un número prolongado de días o que presentan sangrado irregular, el ácido tranexámico podría no ser tan deseable. En pacientes transgénero, terapias hormonales específicas podrían ser menos aceptables o estar contraindicadas como parte de su plan terapéutico reafirmador del género. Las posibilidades de manchas de sangre con el implante de etonogestrel, particularmente en el contexto de un trastorno de la coagulación subyacente, limitaron el entusiasmo por esta opción. Las recomendaciones específicas relativas al uso profiláctico del concentrado de FVW se abordan en la sección *Profilaxis.*

Conclusiones y necesidades de investigación para estas recomendaciones

El panel de las guías determinó que existe muy baja certeza en las pruebas científicas para un beneficio de salud neto del uso ya sea de la terapia hormonal (CHC o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel) o del ácido tranexámico para reducir el flujo menstrual abundante en mujeres con EVW. Con base en el conjunto de pruebas científicas, es probable que tanto la terapia hormonal (CHC o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel) como el ácido tranexámico mejoren la calidad de vida relacionada con la salud, los niveles de hemoglobina, la duración de la menstruación, y el ausentismo escolar, laboral o de otras actividades necesarias. Sin embargo, dada la baja certeza en las pruebas científicas o la ausencia de información publicada sobre otros resultados, el hecho de que no se hayan encontrado pruebas científicas de un efecto sobre estos resultados no implica que tal efecto no exista.

El panel determinó que el ácido tranexámico tiene los efectos indeseables menos perjudiciales en comparación con la terapia hormonal y la desmopresina. Con base en las pruebas científicas y en su experiencia, el panel estuvo de acuerdo en que un dispositivo intrauterino (DIU) y los CHC son similares. Es probable que los DIU generen menos efectos adversos sistémicos que los CHC; sin embargo, los DIU requieren inserción, la cual podría dar lugar a complicaciones. Cuando se comparan con los del ácido tranexámico y la desmopresina, los posibles perjuicios de un DIU y de los CHC se consideraron intermedios. Incluso cuando se coloca adecuadamente, la expulsión de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel pudiera ocurrir con mayor frecuencia en mujeres con trastornos de la coagulación, posiblemente debido al mayor flujo menstrual durante los primeros periodos posteriores a la inserción. No obstante, las pruebas científicas indican que la tasa de expulsión es baja. Un posible efecto adverso de los DIU hormonales es un incremento en el riesgo de quistes ováricos simples, que generalmente son asintomáticos y autolimitados, aunque algunas pacientes podrían requerir modificación de la terapia. Los CHC también reducen el riesgo de hemorragia ovárica al suprimir la ovulación. El panel abordó el hecho de que, aunque los estudios incluidos constituyen la única prueba científica disponible que pudiera ser relevante para documentar esta recomendación, estos son indirectos.

La recomendación para mujeres que desean embarazarse (Recomendación 6b) se deriva de la recomendación previa (Recomendación 6a), dado que la terapia hormonal no constituye una opción para estas mujeres.

En el caso de pacientes con eventos hemorrágicos frecuentes y graves nos remitimos a las pruebas científicas y recomendaciones en la sección *Profilaxis* para determinar si debería considerarse la profilaxis como parte de un plan terapéutico individualizado.

El panel identificó las siguientes necesidades de investigación adicionales: (1) estudios sobre el uso de terapia combinada en comparación con terapia única (eficacia y seguridad de la terapia hormonal combinada con ácido tranexámico), (2) estudios que analicen los valores y preferencias de las pacientes en cuanto a los beneficios y perjuicios de diversos métodos anticonceptivos; y (3) un estudio prospectivo del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, en términos de tasas de aceptabilidad, tasa de manchas de sangre, y riesgo de expulsión o colocación inadecuada.

Obstetricia: Anestesia neuroaxial

En el caso de mujeres con EVW que requieren o desean anestesia neuroaxial durante el parto, ¿debería administrarse concentrado de FVW para lograr un nivel de actividad del FVW de 0.50 a 1.50 UI/mL o de >1.50 UI/mL?

RECOMENDACIÓN 7

En el caso de mujeres con EVW para quienes la anestesia neuroaxial durante el parto se considera adecuada, el panel *sugiere* procurar niveles de actividad del FVW de 0.50 a1.50 UI/mL, por sobre producir un nivel de actividad de >1.50 UI/mL para permitir la anestesia neuroaxial (recomendación condicional basada en una muy baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⨁◯◯◯).

Observaciones

- La anestesia neuroaxial se refiere a procedimientos espinales, epidurales o a la combinación de ambos, realizados como anestesia quirúrgica para operaciones de parto o mitigación del dolor durante el trabajo de parto.
- Esta recomendación se enfoca a los resultados del procedimiento de anestesia en sí mismo, y no a los efectos de los niveles de FVW en la hemorragia posparto (HPP), en la que niveles de actividad de >1.50 UI/mL podrían ser recomendables en algunas situaciones.
- Debería realizarse una valoración del riesgo individual, tomando en cuenta el diagnóstico e historial de la paciente y, por esta razón, el panel aboga por una visita al médico en el tercer trimestre, durante la cual puedan verificarse los niveles de actividad del FVW y del FVIII, y establecerse un plan prospectivo para la anestesia y el parto.
- Esta recomendación es para mujeres que desean o requieren anestesia neuroaxial, y no aborda la pertinencia de la anestesia neuroaxial en sí misma.

- Los niveles de actividad del FVW deberían mantenerse en >0.50 UI/mL mientras se use la epidural y durante por lo menos 6 horas después de haberla retirado.

- La valoración sobre la pertinencia de la anestesia neuroaxial para una paciente individual constituye una decisión compleja que abarca la valoración de factores que quedan fuera del alcance de estas guías. La decisión final respecto a si es adecuado para una paciente individual someterse a estos procedimientos recae en el anestesiólogo obstétrico u otro médico que realice el procedimiento. Las decisiones relativas a la anestesia y el parto deberían tomarse en el contexto de una conversación multidisciplinaria con participación de los profesionales de anestesia, hematología y obstetricia, y la toma de decisiones compartida con la paciente. Estas conversaciones deberían tener lugar con suficiente antelación a la fecha estimada del parto de la paciente.

- También debería evaluarse a las pacientes en cuanto a su riesgo trombótico posoperatorio y debería proporcionarse profilaxis (es decir, medias de compresión o heparina de bajo peso molecular) cuando sea necesario.

Resumen de las pruebas científicas

No se encontró ningún estudio comparativo que abordara esta pregunta. Se incluyeron pruebas científicas de cinco series de casos.[113-117] Además se recolectó sistemáticamente la experiencia de los miembros del panel al enfrentar este tipo de situación médica. El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/YAaXuhNm_Ac.

Todos los estudios informaron sobre el efecto de la anestesia neuroaxial en el surgimiento de complicaciones, entre ellas hipotensión, perforación de la duramadre, analgesia inadecuada, punción con sangre, o bloqueo fallido. Ninguno de los estudios reportó riesgo de hemorragia mayor, eventos adversos, hematoma espinal, trombosis o mortandad.

Bénéfices, effets néfastes et contraintes.

La proporción del conjunto de complicaciones del procedimiento epidural fue de 6% (5 de 83 partos). En cuatro estudios no se reportaron los tipos de complicaciones. En un estudio, las complicaciones reportadas fueron hipotensión, perforación accidental de la duramadre, analgesia inadecuada, punción con sangre sin otras complicaciones, y bloqueo fallido que requirió anestesia general. En la única serie que reportó procedimientos fallidos, la tasa fue de 2.4% (1 de 41 partos). Los panelistas de las guías reportaron su experiencia colectiva con 110 mujeres cuyos niveles de FVW se incrementaron a niveles desde 0.50 hasta 1.50 UI/mL y 34 mujeres cuyos niveles de FVW se incrementaron a >1.50 UI/mL. En ambos grupos, el 100% de las mujeres pudo recibir el procedimiento epidural. En comparación con otras mujeres que alcanzaron niveles de >1.50 UI/mL, las mujeres que alcanzaron niveles de 0.50 a 1.50 UI/mL tuvieron más posibilidades de presentar hemorragias mayores (2.7% vs 0%), eventos adversos graves en la madre (2.7% vs 0%) y hemorragia posparto (17% vs 5.9%), y de recibir transfusiones (10% vs 0%). En ninguno de los grupos se reportaron hematomas espinales, muertes maternas o eventos adversos en el bebé. Si bien la encuesta sobre la experiencia de los panelistas apuntó a mejores resultados con un nivel objetivo de FVW más elevado, el panel no consideró que esto fuera suficientemente sustancial para justificar la recomendación de un nivel objetivo más elevado, dada la falta de disponibilidad de pruebas científicas publicadas adecuadas para emitir juicios sobre la manera en la que se comparan los efectos deseables y los perjuicios de las opciones (el perfil de las pruebas científicas está disponible en el Archivo complementario 5).

Otros criterios y consideraciones EtD

El panel determinó que posiblemente existan incertidumbre o variabilidad importantes en los valores y preferencias de las pacientes, algunas de las cuales otorgarán un alto valor a evitar hemorragias, mientras que otras otorgarán un mayor valor a evitar complicaciones trombóticas. El panel también abordó el hecho de que los valores podrían variar en pacientes con fenotipos hemorrágicos más importantes y algunos subtipos de la EVW, particularmente los tipos 2 y 3. Procurar un nivel más alto incrementaría los costos de la terapia y generaría posibles demoras si fuera necesario alcanzar un nivel específico de FVW antes del procedimiento.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de las guías determinó que existe muy baja certeza en las pruebas científicas para un beneficio de salud neto al procurar niveles de FVW de 0.50 a 1.50 UI/mL en mujeres con EVW para quienes la anestesia neuroaxial es considerada adecuada durante el parto. Con base en el conjunto de pruebas científicas disponibles, hay muy baja certeza de que, al procurar niveles objetivo de 0.50 a 1.50 UI/mL, exista un efecto en los resultados, tales como hemorragia mayor y hematoma espinal. No obstante, dada la baja certeza en las pruebas científicas o la ausencia de información publicada sobre otros resultados, el hecho de que no se hayan encontrado pruebas científicas de un efecto sobre estos resultados no implica que tal efecto no exista.

Dado que no hay pruebas científicas que apoyen una determinación sobre la manera en la que las opciones se comparan en relación con sus efectos sobre la salud epidural, la recomendación de procurar niveles de FVW de 0.50 a 1.50 UI/mL por sobre procurar un nivel de >1.50 UI/mL en mujeres con FVW en trabajo de parto que requieren o desean tratamiento epidural otorga un alto valor a incrementar la equidad de la salud y al menor costo de procurar niveles de 0.50 a 1.50 UI/mL. La investigación reciente sugiere que procurar niveles de FVW más elevados podría ser ventajoso para prevenir HPP.[118] Además, si bien niveles de factor más elevados podrían reducir HPP, algunos datos indirectos sugieren una correlación entre la presencia de una epidural en sí misma y el mayor riesgo de HPP. Las mujeres que reciben anestesia neuroaxial tienen más posibilidades de tener un periodo expulsivo más largo, una mayor necesidad de oxitocina, y una mayor tasa de partos con instrumentos. Podría haber un mayor riesgo potencial de trombosis cuando los niveles de FVW son >1.50 UI/mL que cuando son de 0.50 a 1.50 UI/mL.

El panel identificó las siguientes necesidades de investigación adicionales: (1) estudios que evalúen si las pacientes con EVW tipo 2 o 3 corrigen completamente defectos en la hemostasia y si hay diferencias en esta corrección entre las terapias de reemplazo con FVW derivado de plasma y con FVW recombinante; (2) estudios para determinar el papel que desempeña el FVW derivado de las plaquetas en la hemostasia durante el embarazo, particularmente en el contexto del trabajo de parto, alumbramiento y hemorragia posparto; (3) desarrollo y evaluación de análisis clínicos para garantizar una hemostasia primaria adecuada y determinar si la terapia puede orientarse con estos análisis a fin de mejorar los resultados; y (4) estudios para comparar directamente resultados del parto y neurológicos en mujeres con EVW que reciben tratamiento para alcanzar diferentes niveles objetivo de FVW y de FVIII, específicamente evaluando la diferencia entre un nivel deseado de ≥0.50 UI/mL y un nivel deseado de ≥1.50 UI/mL.

Obstetricia: Manejo posparto

En el caso de mujeres con EVW, ¿debería prescribirse (o no) ácido tranexámico durante el periodo posparto?

RECOMENDACIÓN 8

El panel de las guías sugiere el uso de ácido tranexámico, por sobre no usarlo, en mujeres con EVW tipo 1 con bajos niveles de FVW (y esto también podría aplicarse a los tipos 2 y 3 de la EVW durante el periodo posparto) (recomendación condicional basada en una baja certeza en las pruebas científicas de los efectos ⊕⊕◯◯).

Declaraciones de buenas prácticas

El ácido tranexámico puede administrarse de manera sistémica por vía IV u oral. La dosis oral es de 25mg/kg (generalmente de 1000-1300 mg), tres veces al día, durante 10 a 14 días o más, si la pérdida de sangre continúa siendo importante.

Las pacientes con la intención de amamantar deberían recibir instrucción sobre la seguridad del ácido tranexámico durante el amamantamiento, junto con sus ventajas para reducir la hemorragia.

Resumen de las pruebas científicas

Se encontraron dos estudios que abordan esta pregunta. Ambos retrospectivos de cohortes.[118, 119] Los resultados valorados abarcaron hematoma vaginal, complicaciones trombóticas y pérdida de sangre. Ninguno de los estudios evaluó el riesgo de hemorragia mayor, la necesidad de otros procedimientos quirúrgicos o la mortandad. El marco de referencia EtD para esta recomendación está disponible en línea, en https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/Z0HQ-0k8FJE.

Beneficios, perjuicios y carga

El ácido tranexámico redujo el riesgo de hemorragia posparto secundaria (RI, 0.42; IC 95%, 0.20-0.91). El ácido tranexámico también podría reducir el riesgo de hemorragia posparto primaria (RI, 0.25; IC 95%, 0.04-1.75), de hemorragia posparto primaria grave (RI, 0.36; IC 95%, 0.05-2.59), la necesidad de transfusiones sanguíneas (RI, 0.24; IC 95%, 0.01-4.23), y de hematomas vaginales (RI, 0.34; IC 95%, 0.02-6.39), pero los cálculos fueron imprecisos y los IC no excluyeron la ausencia de un efecto. No pudieron calcularse los efectos adversos en la madre, tales como trombosis; no obstante, dadas las pruebas científicas disponibles, el panel de las guías consideró que el riesgo de efectos adversos probablemente sea pequeño.

En general, la certeza de estos cálculos de los efectos es muy baja debido al riesgo de sesgo, a la inconsistencia en los hallazgos de los estudios y a la imprecisión de los cálculos (el perfil de las pruebas científicas está disponible en el Archivo complementario 5).

Otros criterios y consideraciones EtD

En una encuesta entre los miembros del panel antes de su reunión, todos dijeron que consideraban que el ácido tranexámico es un tratamiento que las pacientes aceptarían. Se consideró que no había incertidumbre importante en torno a los valores. No obstante, señalaron la preocupación de algunas mujeres sobre los posibles efectos adversos del ácido tranexámico durante el amamantamiento como una amenaza importante para la aceptabilidad, y que es necesario tranquilizar a las pacientes respecto a que el ácido tranexámico es seguro en esta situación.[120, 121]

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de las guías determinó que hay baja certeza en las pruebas científicas en cuanto a un beneficio de salud neto con el uso del ácido tranexámico. Con base en el conjunto de pruebas científicas disponibles, es probable que el ácido tranexámico reduzca el riesgo de presentar hemorragia posparto secundaria, y posiblemente también los riesgos de presentar hemorragia posparto primaria, hemorragia posparto primaria grave, y hematoma vaginal, así como de requerir una transfusión sanguínea. Hay muy baja certeza de que exista un efecto del ácido tranexámico en otros resultados. No obstante, dada la baja certeza en las pruebas científicas o la ausencia de información publicada sobre otros resultados, el hecho de que no se hayan encontrado pruebas científicas de un efecto sobre estos resultados no implica que tal efecto no exista.

La recomendación de usar ácido tranexámico en mujeres con EVW durante el periodo posparto otorga un alto valor a los beneficios de la prevención y el tratamiento durante hemorragias importantes que podrían poner en peligro la vida y los pequeños perjuicios de la intervención. La intervención no es costosa, es aceptable para las partes interesadas clave, y su implementación es factible.

El panel deliberó respecto a si esta recomendación debería ser una recomendación sólida, dada la posibilidad de prevenir hemorragias que ponen en peligro la vida en el contexto de un riesgo muy mínimo. Sin embargo, una mayoría no estuvo de acuerdo en emitir una recomendación sólida debido a la ausencia de pruebas científicas de elevada certeza.

Como se señaló en la sección *Obstetricia: Anestesia neuroaxial*, se desconoce el nivel de actividad del FVW ideal para prevenir hemorragias posparto, pero es importante señalar que las mujeres que no padecen EVW a menudo alcanzan niveles de actividad del FVW de >1.50 UI/mL al momento del alumbramiento, con lo cual surge la pregunta de si las mujeres con EVW corren un mayor riesgo de hemorragia posparto si no logran estos mismos niveles fisiológicos.

El panel identificó las siguientes necesidades de investigación adicionales: (1) investigación sobre la eficacia del ácido tranexámico en la prevención y tratamiento de HPP en mujeres con EVW, inclusive la duración ideal de la terapia (y valoración de los beneficios del ácido tranexámico en relación con el fenotipo hemorrágico previo al parto); (2) un ensayo clínico sobre la prevención de HPP; y (3) investigación científica básica sobre la comprensión de la fibrinólisis en mujeres durante el periodo posparto.

Comentarios de terceros y novedades sobre estas guías

Las guías para el tratamiento de la EVW que aquí se abordan son similares a guías publicadas anteriormente, con énfasis en el tratamiento de hemorragias en casos de EVW. Las recomendaciones específicas para el diagnóstico de la EVW, incluso umbrales diagnósticos, se abordan en las guías para el diagnóstico publicadas junto con estas guías.[18]

Las guías 2014 de Reino Unido (RU) para el diagnóstico y tratamiento de la EVW cuentan con muchas recomendaciones similares a las enunciadas aquí.[122] Entre estas se cuentan el uso de la profilaxis para todos los pacientes con hemorragias importantes; un ensayo de desmopresina para pacientes con EVW tipo 1 (o tipos 2A, 2B o 2N); tratamiento hormonal para flujo menstrual abundante; y uso de anestesia neuroaxial con un nivel de FVW de >0.50 UI/mL. En dichas guías, la EVW tipo 1 se definió como un nivel de FVW de <0.30 UI/mL. Se recomendó la desmopresina, con o sin ácido tranexámico, para cirugías menores, tales como procedimientos dentales con bloqueo dental inferior. Se recomendaron

niveles de FVIII de ≥0.50 UI/mL para el periodo posoperatorio, y niveles de actividad del FVW de ≥0.50 UI/mL en el contexto perioperatorio. En las guías del RU, la discusión destaca pruebas científicas para 6 días y para 7 a 10 días, pero en última instancia no hace comentarios sobre el número específico de días requerido. Esto podría variar dependiendo del tipo de cirugía y requiere poner atención al historial hemorrágico y quirúrgico de cada paciente.

Las guías 2008 del Instituto Nacional Estadounidense para el Corazón, los Pulmones y la Sangre (*US National Heart, Lung, and Blood Institute*) también recomendaron ensayos de desmopresina, tratamiento hormonal para flujo menstrual abundante, y niveles de FVW de >0.50 UI/mL para la anestesia neuroaxial.[123] Para cirugías orales se recomendaron antifibrinolíticos combinados con desmopresina. Después de una cirugía mayor se recomendó mantener los niveles de actividad tanto del FVIII como del FVW en >0.50 UI/mL durante 7 a 10 días.

Nuestras guías difieren ligeramente de las guías del RU y del Instituto Nacional Estadounidense para el Corazón, los Pulmones y la Sangre en que se aborda la fortaleza de las pruebas científicas y, en el caso de muchas recomendaciones, se ofrecen opciones para incluir las preferencias del paciente y sus familiares cuando no existe una opción de tratamiento claramente ideal. Esto empodera a los pacientes y a sus proveedores de atención médica para tomar decisiones con base en el historial hemorrágico, las preferencias y los valores individuales, con la mejor información disponible al momento.

Estas guías se enfocan en las formas de la EVW más comúnmente heredadas; no obstante, deseamos destacar las recientemente publicadas guías del Subcomité de Fisiología Plaquetaria de la ISTH para el diagnóstico y tratamiento de la EVW de tipo plaquetario[124] y diversos análisis recientes sobre el síndrome Von Willebrand adquirido.[125, 126]

Limitaciones de estas guías

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

Revisión o adaptación de las guías

Planes de actualización para estas guías

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

Actualización o adaptación de las recomendaciones a escala local

La adaptación de estas guías será necesaria en muchas circunstancias. Estas adaptaciones deberían basarse en los marcos de referencia EtD correspondientes.[127]

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a las siguientes personas:

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

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

Grupo colector de las guías de la ASH, ISTH, NHF, FMH para la enfermedad de Von Willebrand:

Paula D. James, presidente

Nathan T. Connell, vicepresidente

Jeroen Eikenboom, representante de la ISTH

Magdy El Ekiaby, representante de la FMH

Veronica H. Flood, representante de la NHF

Jessica Graham, representante de pacientes de la NHF

Susan Halimeh, representante de pacientes de la FMH

Barbara Konkle, representante de la NHF

Frank W. G. Leebeek, representante de la ISTH

William L. Nichols Jr., representante de la ASH

Flora Peyvandi, representante de la FMH

Abdalla Alayli, Omar Abughanimeh, Ahmad Dimassi, Bader Madoukh, Hani Turkmani, Yazan Al Jabirii, Alec Britt, Hussein El-Khechen, Shaneela Shahid, John Roller y Shahrzad Motaghi por su trabajo en el equipo de revisión sistemática.

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

Autoría

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

Divulgaciones de conflictos de interés: Todos los autores fueron miembros del panel de las guías o miembros del equipo de revisión sistemática, o de ambos. Como tales, completaron formularios de divulgación de conflictos de interés, los cuales fueron revisados por la ASH y se encuentran disponibles como archivos complementarios 2 y 3.

Correspondencia: Nathan T. Connell, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St, SR322, Boston, MA 02115; correo-e: ntconnell@bwh.harvard.edu.

Referencias

1. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
2. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. Ann Intern Med. 2012;156(7):525-531.
3. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. Ann Intern Med. 2015;163(7):548-553.
4. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016;353:i2016.
5. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016;353:i2089.
6. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. BMC Health Serv Res. 2004;4(1):38.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-926.
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-394.
9. Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD; GRADE Working Group. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. CMAJ. 2003;169(7):677-680.
10. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. J Clin Epidemiol. 2016;76:89-98.
11. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's disease. N Engl J Med. 2016;375(21):2067-2080.
12. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. J Clin Epidemiol. 2016;80:3-7.
13. von Willebrand E. Hereditär pseudohemofili [Hereditary pseudohemophilia]. Fin Lakaresallsk Handl. 1926;68:87-112.
14. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. J Thromb Haemost. 2010;8(1):213-216.
15. Weiss HJ, Sussman II, Hoyer LW. Stabilization of factor VIII in plasma by the von Willebrand factor. Studies on posttransfusion and dissociated factor VIII and in patients with von Willebrand's disease. J Clin Invest. 1977;60(2):390-404.
16. Gralnick HR, Williams S, McKeown L, et al. A monomeric von Willebrand factor fragment, Leu-504–Lys-728, inhibits von Willebrand factor interaction with glycoprotein Ib-IX [published correction appears in Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(7):3118]. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89(17):7880-7884.
17. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al; Working Party on von Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost. 2006;4(10):2103-2114.
18. 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.
19. Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):596-600.
20. Ruggeri ZM, Pareti FI, Mannucci PM, Ciavarella N, Zimmerman TS. Heightened interaction between platelets and factor VIII/von Willebrand factor in a new subtype of von Willebrand's disease. N Engl J Med. 1980;302(19):1047-1051.
21. Tosetto A, Badiee Z, Baghaipour MR, et al. Bleeding symptoms in patients diagnosed as type 3 von Willebrand disease: results from 3WINTERS-IPS, an international and collaborative cross-sectional study. J Thromb Haemost. 2020;18(9):2145-2154.
22. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, et al; Haemophilia Treatment Centres Network Investigators. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States haemophilia treatment centres. Haemophilia. 2011;17(suppl 1):6-13.
23. De Wee EM, Knol HM, Mauser-Bunschoten EP, et al; WiN study group. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2011;106(5):885-892.
24. Lavin M, Aguila S, Dalton N, et al. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. Blood Adv. 2018;2(14):1784-1791.
25. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. Transfusion. 2014;54(7):1756-1768.
26. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. Haemophilia. 2015;21(1):81-87.
27. Kalot MA, Al-Khatib M, Connell NT, et al; VWD working group. An international survey to inform priorities for new guidelines on von Willebrand disease. Haemophilia. 2020;26(1):106-116.
28. McMaster GRADE Centre. GIN-McMaster guideline development checklist. Available at: http://cebgrade.mcmaster.ca/guidecheck.html. Accessed 4 May 2020.
29. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etxeandia I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. CMAJ. 2014;186(3):E123-E142.
30. Institute of Medicine. Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
31. Akl EA, El-Hachem P, Abou-Haidar H, Neumann I, Schünemann HJ, Guyatt GH. Considering intellectual, in addition to financial, conflicts of interest proved important in a clinical practice guideline: a descriptive study. J Clin Epidemiol. 2014;67(11):1222-1228.
32. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. Ann Intern Med. 2010;152(11):738-741.
33. Schünemann HJ, Osborne M, Moss J, et al; ATS Ethics and Conflict of Interest Committee and the Documents Development and Implementation Committee. An official American Thoracic Society Policy statement: managing conflict of interest in professional societies. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(6):564-580.
34. Peyvandi F, Castaman G, Gresele P, et al. A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease. Blood Transfus. 2019;17(5):391-398.
35. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005;16(suppl 1):S23-S26.
36. Berntorp E, Windyga J; European Wilate Study Group. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease–efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. Haemophilia. 2009;15(1):122-130.
37. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. J Thromb Haemost. 2007;5(6):1115-1124.

38. Federici AB, Barillari G, Zanon E, et al. Efficacy and safety of highly purified, doubly virus-inactivated VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand's disease: results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity score. Haemophilia. 2010;16(1):101-110.

39. Holm E, Abshire TC, Bowen J, et al. Changes in bleeding patterns in von Willebrand disease after institution of long-term replacement therapy: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(4):383-388.

40. Abshire T, Cox-Gill J, Kempton CL, et al. Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. J Thromb Haemost. 2015;13(9):1585-1589.

41. Abshire TC, Federici AB, Alvárez MT, et al; VWD PN. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). Haemophilia. 2013;19(1):76-81.

42. Holm E, Carlsson KS, Lövdahl S, Lail AE, Abshire TC, Berntorp E. Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: Results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. Haemophilia. 2018;24(4):628-633.

43. Federici AB. Highly purified VWF/FVIII concentrates in the treatment and prophylaxis of von Willebrand disease: the PRO. WILL study. Haemophilia. 2007;13(suppl 5):15-24.

44. Castaman G, Coppola A, Zanon E, et al. Efficacy and safety during formulation switch of a pasteurized VWF/FVIII concentrate: results from an Italian prospective observational study in patients with von Willebrand disease. Haemophilia. 2013;19(1):82-88.

45. Dunkley S, Baker RI, Pidcock M, et al. Clinical efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate BIOSTATE in patients with von Willebrand's disease: a prospective multi-centre study. Haemophilia. 2010;16(4):615-624.

46. Khair K, Batty P, Riat R, et al. Wilate use in 47 children with von Willebrand disease: the North London paediatric haemophilia network experience. Haemophilia. 2015;21(1):e44-e50.

47. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2002;87(2):224-230.

48. Nowak-Göttl U, Krümpel A, Russo A, Jansen M. Efficacy and safety of Wilate in paediatric VWD patients under 6 years of age - results of a prospective multicentre clinical study including recovery information. Haemophilia. 2013;19(6):887-892.

49. Khair K, Efford J, Mathias M, Liesner R. Use of double virally inactivated FVII/vWF in 30 children and young people with von Willebrands disease-a single centre experience [abstract]. J Thromb Haemost. 2013;2(suppl 2). Abstract 678.

50. Federici AB. Prophylaxis of bleeding episodes in patients with von Willebrand's disease. Blood Transfus. 2008;6(suppl 2):s26-s32.

51. Federici AB, Castaman G, Franchini M, et al. Clinical use of Haemate P in inherited von Willebrand's disease: a cohort study on 100 Italian patients. Haematologica. 2007;92(7):944-951.

52. Berntorp E, Abshire TC, Federici AB. Regular replacement therapy as prophylaxis in severe forms of von willebrand disease: initial results from the Von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN) study group [abstract]. Blood. 2010;116(21). Abstract 236.

53. Makris M, Federici AB, Mannucci PM, et al. The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. Haemophilia. 2015;21(3):338-342.

54. van Galen KPM, Timmer M, de Kleijn P, et al; WiN Studygroup. Long-term outcome after joint bleeds in von Willebrand disease compared to haemophilia A: a post hoc analysis. Thromb Haemost. 2018;118(10):1690-1700.

55. Atiq F, Mauser-Bunschoten EP, Eikenboom J, et al; WiN study group. Sports participation and physical activity in patients with von Willebrand disease. Haemophilia. 2019;25(1):101-108.

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

57. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. Obstet Gynecol Surv. 1998;53(7):450-455.

58. Karanth L, Barua A, Kanagasabai S, Nair NS. Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2:CD009824.

59. Bertholini DM, Butler CS. Severe hyponatraemia secondary to desmopressin therapy in von Willebrand's disease. Anaesth Intensive Care. 2000;28(2):199-201.

60. Bonduel M, Frontroth JP, Hepner M, Sciuccati G, Feliu-Torres A, Pieroni G. Von Willebrand disease in children: diagnosis and management of a pediatric cohort in one single center in Argentina. Semin Thromb Hemost. 2011;37(5):560-567.

61. Federici AB, Sacco R, Stabile F, Carpenedo M, Zingaro E, Mannucci PM. Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. Haemophilia. 2000;6(2):71-77.

62. Jiménez-Yuste V, Prim MP, De Diego JI, et al. Otolaryngologic surgery in children with von Willebrand disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(12):1365-1368.

63. Nitu-Whalley IC, Griffioen A, Harrington C, Lee CA. Retrospective review of the management of elective surgery with desmopressin and clotting factor concentrates in patients with von Willebrand disease. Am J Hematol. 2001;66(4):280-284.

64. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaërt M, Mercier J. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002;93(3):247-250.

65. Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Woods AI, et al. Biological and clinical response to desmopressin (DDAVP) in a retrospective cohort study of children with low von Willebrand factor levels and bleeding history. Thromb Haemost. 2010;104(5):984-989.

66. Weston H, Just S, Williams B, Rowell J, Kennedy GA. PFA-100 testing for pretherapeutic assessment of response to DDAVP in patients with von Willebrand's disease. Haemophilia. 2009;15(1):372-373.

67. Witmer CM, Elden L, Butler RB, Manno CS, Raffini LJ. Incidence of bleeding complications in pediatric patients with type 1 von Willebrand disease undergoing adenotonsillar procedures. J Pediatr. 2009;155(1):68-72.

68. Eghbali A, Melikof L, Taherahmadi H, Bagheri B. Efficacy of tranexamic acid for the prevention of bleeding in patients with von Willebrand disease and Glanzmann thrombasthenia: a controlled, before and after trial. Haemophilia. 2016;22(5):e423-e426.

69. Federici AB, Baudo F, Caracciolo C, et al. Clinical efficacy of highly purified, doubly virus-inactivated factor VIII/von Willebrand factor concentrate (Fanhdi) in the treatment of von Willebrand disease: a retrospective clinical study. Haemophilia. 2002;8(6):761-767.

70. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, et al. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. Haemophilia. 2011;17(6):895-905.

71. Seaman CD, Ragni MV. Periprocedural management of von Willebrand disease: an institutional experience. Haemophilia. 2019;25(3):e199-e203.

72. Zulfikar B, Koc B, Ak G, et al. Surgery in patients with von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27(7):812-816.

73. Tagliaferri A, Castaman G, Di Perna C, et al. Cancers in patients with von Willebrand disease: a survey from the Italian association of hemophilia centres. Semin Thromb Hemost. 2016;42(1):36-41.

74. Amesse LS, Pfaff-Amesse T, Leonardi R, Uddin D, French JA 2nd. Oral contraceptives and DDAVP nasal spray: patterns of use in managing vWD-associated menorrhagia: a single-institution study. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(7):357-363.

75. Davidson HC, Stapleton AL, Casselbrant ML, Kitsko DJ. Perioperative incidence and management of hyponatremia in vWD patients undergoing adenotonsillectomy. Laryngoscope. 2011;121(7):1399-1403.

76. Gorzelnik A, Jablonska-Jesionowska M, Zawadzka-Glos L, Klukowska A. Perioperative management of children with von Willebrand disease and tonsillar hypertrophy in ent department of children hospital in Warsaw Medical University. New Medicine. 2012;2012(4):99-101.

77. Leissinger C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. Haemophilia. 2001;7(3):258-266.

78. Sharma R, Stein D. Hyponatremia after desmopressin (DDAVP) use in pediatric patients with bleeding disorders undergoing surgeries. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(6):e371-e375.

79. Stoof SCM, Cnossen MH, de Maat MPM, Leebeek FWG, Kruip MJHA. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. Haemophilia. 2016;22(1):39-45.

80. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. Haemophilia. 2012;18(1):25-33.

81. Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Turdó K, et al. Evaluation of the clinical safety of desmopressin during pregnancy in women with a low plasmatic von Willebrand factor level and bleeding history. Thromb Res. 2007;120(3):387-390.

82. Alesci SR, Krekeler S, Miesbach W. Aspirin or clopidogrel therapy in patients with bleeding disorders (hemophilia and von Willebrand disease). Hamostaseologie. 2010;30(1):A58.

83. Alesci S, Krekeler S, Seifried E, Miesbach W. Platelet inhibition and bleeding complications in patients with haemophilia/von Willebrand's disease and coronary artery disease. Haemophilia. 2012;18(5):e364-e365.

84. Piel-Julian ML, Thiercelin-Legrand MF, Moulis G, Voisin S, Claeyssens S, Sailler L. Antithrombotic therapy management in patients with inherited bleeding disorders and coronary artery disease: a single-centre experience. Haemophilia. 2020;26(2):e34-e37.

85. Sanders YV, Eikenboom J, de Wee EM, et al; WiN Study Group. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2013;11(5):845-854.

86. Hazendonk HCAM, Heijdra JM, de Jager NCB, et al; "OPTI-CLOT" and "WIN" study group. Analysis of current perioperative management with Haemate® P/Humate P® in von Willebrand disease: Identifying the need for personalized treatment. Haemophilia. 2018;24(3):460-470.

87. Rugeri L, Ashrani AA, Nichols WL, Trousdale RT, Pruthi RK. A single-centre study of haemostatic outcomes of joint replacement in von Willebrand disease and control patients and an analysis of the literature. Haemophilia. 2016;22(6):934-942.

88. Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartz BA, Kessler CM; Wonders Study Investigators. Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. Haemophilia. 2017;23(2):264-272.

89. Windyga J, von Depka-Prondzinski M; European Wilate® Study Group. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. Thromb Haemost. 2011;105(6):1072-1079.

90. De Padua V, Romeo U, Santoro C, et al. Dental invasive procedures in von Willebrand disease outpatients treated with high purity FVIII/VWF complex concentrate (Fanhdi®): experience of a single center. Heliyon. 2020;6(2):e03426.

91. Di Paola J, Lethagen S, Gill J, et al. Presurgical pharmacokinetic analysis of a von Willebrand factor/factor VIII (VWF/FVIII) concentrate in patients with von Willebrand's disease (VWD) has limited value in dosing for surgery. Haemophilia. 2011;17(5):752-758.

92. Forbes CD, Barr RD, Reid G, et al. Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. BMJ. 1972;2(5809):311-313.

93 Walsh PN, Rizza CR, Matthews JM, et al. Epsilon-Aminocaproic acid therapy for dental extractions in haemophilia and Christmas disease: a double blind controlled trial. Br J Haematol. 1971;20(5):463-475.

94. Andoljsek D, Zupan IP. Surgery in adults with congenital coagulation deficiencies: how do we do it? Zdr Vestn. 2012;81(suppl 2):133-137.

95. Franchi M, Mella R, Bortolini S, Calura G. Hemostasis in patients at high hemorrhagic risk [in Italian]. Minerva Stomatol. 1995;44(5):235-240.

96. Mansouritorghabeh H, Banihashem A, Modaresi A, Manavifar L. Circumcision in males with bleeding disorders. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013;5(1):e2013004.

97. Rivard GE, Aledort L; Alphanate Surgical Investigators. Efficacy of factor VIII/von Willebrand factor concentrate Alphanate in preventing excessive bleeding during surgery in subjects with von Willebrand disease. Haemophilia. 2008;14(2):271-275.

98. Rodriguez V, Titapiwatanakun R, Moir C, Schmidt KA, Pruthi RK. To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders. Haemophilia. 2010;16(2):272-276.

99. Scharrer I, Vigh T, Aygören-Pürsün E. Experience with Haemate P in von Willebrand's disease in adults. Haemostasis. 1994;24(5):298-303.

100. Shin JL, Teitel J, Swain MG, et al; Virology and Immunology Committee of the Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A Canadian multicenter retrospective study evaluating transjugular liver biopsy in patients with congenital bleeding disorders and hepatitis C: is it safe and useful? Am J Hematol. 2005;78(2):85-93.

101. Venkataramani A, Behling C, Rond R, Glass C, Lyche K. Liver biopsies in adult hemophiliacs with hepatitis C: a United States center's experience. Am J Gastroenterol. 2000;95(9):2374-2376.

102. Viswabandya A, Mathews V, George B, et al. Successful surgical haemostasis in patients with von Willebrand disease with Koate DVI. Haemophilia. 2008;14(4):763-767.

103. Davis A, Walsh M, McCarthy P, et al. Tranexamic acid without prophylactic factor replacement for prevention of bleeding in hereditary bleeding disorder patients undergoing endoscopy: a pilot study. Haemophilia. 2013;19(4):583-589.

104. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. Haemophilia. 2011;17(1):e185-e188.

105. Lewandowski B, Wojnar J, Brodowski R, Mucha M, Czenczek-Lewandowska E, Brzȣcka D. Dental extractions in patients with mild hemophilia A and hemophilia B and von Willebrand disease without clotting factor supplementation. Pol Arch Intern Med. 2018;128(7-8):488-490.

106. Tavenner RW. Use of tranexamic acid in control of haemorrhage after extraction of teeth in haemophilia and Christmas disease. BMJ. 1972;2(5809):314-315.

107. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. Br J Haematol. 2009;145(2):212-220.

108. Rimmer E, Jamieson MA, James P. Malposition and expulsion of the levonorgestrel intrauterine system among women with inherited bleeding disorders. Haemophilia. 2013;19(6):933-938.

109. Adeyemi-Fowode OA, Santos XM, Dietrich JE, Srivaths L. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use in female adolescents with heavy menstrual bleeding and bleeding disorders: single institution review. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(4):479-483.

110. Chi C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. Contraception. 2011;83(3):242-247.

111. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. BJOG. 2004;111(12):1425-1428.

112. Lukes AS, Reardon B, Arepally G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. Fertil Steril. 2008;90(3):673-677.

113. Duggan S, Dockrell L, McCaul C. A retrospective, single-centre study of central neuraxial blockade in haemophilia carrier parturients. Ir J Med Sci. 2017;186(3 suppl 1):S155.

114. Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104(7):803-810.

115. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(3):314-321.

116. Chi C, Lee CA, England A, Hingorani J, Paintsil J, Kadir RA. Obstetric analgesia and anaesthesia in women with inherited bleeding disorders. Thromb Haemost. 2009;101(6):1104-1111.

117. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. Haemophilia. 2008;14(1):56-64.

118. Govorov I, Löfgren S, Chaireti R, Holmström M, Bremme K, Mints M. Postpartum hemorrhage in women with von Willebrand disease - a retrospective observational study [published correction appears in PLoS One. 2017;12(2):e0172185]. PLoS One. 2016;11(10):e0164683.

119. Hawke L, Grabell J, Sim W, et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. Haemophilia. 2016;22(6):906-911.

120. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. Breastfeed Med. 2014;9(8):407-410.

121. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. Drugs. 1985;29(3):236-261.

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

123. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia. 2008;14(2):171-232.

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

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

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

127. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. 2017;81:101-110.

128. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. Blood. 1997;90(7):2515-2521.

129. Castaman G, Lethagen S, Federici AB, et al. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. Blood. 2008;111(7):3531-3539.

130. Loomans JI, Kruip MJHA, Carcao M, et al; RISE consortium. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. Haematologica. 2018;103(3):550-557.