

Respuesta a la prueba de desmopresina: estudio de cohorte en un hospital de Bogotá

Response to the desmopressin test: cohort study in a Bogota hospital

María-Helena Solano-Trujillo^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8752-7080>

Claudia-Patricia Casas-Patarroyo¹ <https://orcid.org/0000-0001-9227-2078>

Daniel-Lorenzo Espinosa-Redondo¹ <https://orcid.org/0000-0001-7796-2046>

Virginia Abello-Polo¹ <https://orcid.org/0000-0001-6507-4041>

Lucía Parra¹ <https://orcid.org/0000-0002-7710-0961>

Alejandro Palacios¹ <https://orcid.org/0000-0003-3049-6716>

¹Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

*Autor para la correspondencia: mhsolano@outlook.com

RESUMEN

Introducción: La desmopresina es un análogo sintético de la vasopresina que aumenta los niveles plasmáticos del factor VIII y del factor de von Willebrand. Algunos autores señalan el tiempo de mantenimiento del efecto hemostático entre 6 y 8 h, por lo que es necesario estudiar su efecto en el tiempo.

Objetivo: Determinar la variación de las variables de laboratorio de pacientes con enfermedad de von Willebrand y hemofilia tipo A posterior a la administración de desmopresina.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo en un hospital universitario en Bogotá. Se realizó un muestreo no aleatorio, se incluyeron 24 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad de von Willebrand (67 %) y hemofilia tipo A no grave (33 %), a quienes se les realizó la prueba de desmopresina. Se conformaron dos grupos de pacientes, independientemente del diagnóstico: 15 pacientes con valores basales de factor VIII < 50 UI y 13 pacientes con valores basales de antígeno von Willebrand < 50 UI. Se efectuó análisis estadístico descriptivo y correlacional en Stata 13.

Resultados: El 87 % de los pacientes del grupo I alcanzó el valor terapéutico a las 2 h de administrada la desmopresina ($p=0,000$), el cual se mantuvo hasta 6 h en el 77 % ($p=0,000$). En el grupo II el 92 % logró el valor terapéutico en 2 h ($p=0,003$), que continuó hasta las 6 h en el 83 % ($p=0,000$).

Conclusiones: La respuesta a la administración de desmopresina fue máxima a las 2 h posteriores, cuando comenzó a disminuir progresivamente, pero mantuvo el efecto terapéutico. Aunque no se encontraron efectos adversos, existe variabilidad de respuesta entre pacientes.

Palabras clave: enfermedad de von Willebrand; hemofilia A; trastornos hemorrágicos; trastornos de la coagulación sanguínea; desmopresina.

ABSTRACT

Introduction: Desmopressin is a synthetic analog for vasopressin that increases the plasma levels of factor VIII and of von Willebrand factor. Some authors indicate maintenance time of hemostatic effect between 6 and 8 hours, so it is necessary to study its effect over time.

Objective: To determine the variation of laboratory variables in patients with von Willebrand disease and type A hemophilia after desmopressin administration.

Methods: Retrospective cohort study carried out in a university hospital in Bogotá. Nonrandomized sampling was used, including 24 patients older than 18 years and with a diagnosis of von Willebrand disease (67%) and non-severe type A hemophilia (33%), who underwent the desmopressin test. Two groups of patients were created, regardless of diagnosis: 15 patients with baseline values of factor-VIII lower than 50 IU and 13 patients with baseline values of von Willebrand antigen lower than 50 IU. Descriptive and correlational statistical analysis was performed in Stata 13.

Results: 87% of patients in group I reached the therapeutic value two hours after desmopressin administration ($p=0.000$), which was maintained for up to six hours in 77% ($p=0.000$). In group II, 92% achieved the therapeutic value in two hours ($p=0.003$), which continued until six hours in 83% ($p=0.000$).

Conclusions: Response to desmopressin administration was maximum at two hours, when it began to decrease progressively, but maintained the therapeutic effect. Although no adverse effects were found, there is variability of response among patients.

Keywords: von Willebrand disease; type A hemophilia; hemorrhagic disorders; blood coagulation disorders; desmopressin.

Recibido: 19/06/2019

Aceptado: 31/10/2019

Introducción

La desmopresina (DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina que aumenta la expresión del complejo glucoprotéico de membrana plaquetaria (GPIb), así como los niveles plasmáticos de factor VIII (FVIII) y de factor de von Willebrand (vW). Estos pueden tener incrementos de hasta tres a cuatro veces después de 30-60 min de su administración intravenosa, o a los 60-90 min posteriores a la administración subcutánea o intranasal.⁽¹⁾ Su efecto hemostático es consecuencia de la estimulación de la liberación del vW.^(2,3) El fármaco activa únicamente los receptores V2, por lo que no tiene actividad vasoconstrictora, uterotónica, ni efectos en personas que carecen de receptores V2.⁽³⁾

Este medicamento fue introducido en el ámbito clínico en 1977 debido a la facilidad en su uso, bajo costo y versatilidad en la prevención y tratamiento de hemorragias y trastornos de la coagulación, sin las complicaciones que conllevan las transfusiones sanguíneas,^(3,4) en especial el menor riesgo de transmisión de infecciones virales.^(4,5) La desmopresina se emplea para tratar o prevenir episodios hemorrágicos en pacientes con enfermedad de von Willebrand (EvW), hemofilia A y otros trastornos de coagulación en diversos contextos clínicos, incluye defectos leves de la función plaquetaria y tratamiento de sangrados perioperatorios inducidos por fármacos antiagregantes.^(1,3,4,6)

Así mismo, se indica para intervenciones como procedimientos quirúrgicos, odontológicos, sangrados menores, sangrados menstruales excesivos, en pacientes con hemofilia A leve y moderada o con EvW tipo 1 y en algunos tipo 2.⁽³⁾ En EvW tipo 3 no es útil dado que carece de efecto terapéutico por la ausencia total del factor.^(8,9) Por lo general, en las formas graves de estas enfermedades, la eficacia es menor y no alcanza valores terapéuticos, por lo que no se recomienda su uso.^(3,6) Cuando el defecto hemostático es leve, se realizan pruebas previas a la administración de desmopresina para evitar respuestas inadecuadas sobre estados inflamatorios y sangrado agudo.⁽¹⁰⁾ Con la prueba en pacientes con EvW se determina el aumento en los niveles de vW y cofactor de ristocetina, y en pacientes con hemofilia A se establece el efecto en el FVIII.⁽⁸⁾ Se puede indicar en otros escenarios clínicos como uremia, hemorragias gastrointestinales y defectos de la función plaquetaria relacionados con el

consumo de aspirina;⁽⁸⁾ incluso se usa en ámbitos domiciliarios debido a la facilidad de aplicación vía subcutánea e intranasal, lo cual reduce estancias hospitalarias y los costos asociados.⁽¹⁰⁾

La administración de desmopresina puede ser por vía intravenosa o subcutánea, en una dosis de 0,3 µg/kg. Por vía intranasal, la dosis es de 150 µg en pacientes con peso menor a de 50 kg o 300 µg en pacientes que pesan 50 o más kg (dos inhalaciones en cada fosa nasal).⁽¹⁰⁾ No obstante, no se cuenta con guías que estandaricen la respuesta adecuada y la cuantificación de la frecuencia de la toma de muestras durante la prueba.⁽⁴⁾ Su principal efecto es el incremento de los valores de vW y FVIII entre 3 y 5 veces el valor basal durante 2 a 4 h, y la respuesta suele ser consistente en el mismo paciente.⁽⁹⁾ Después de la infusión intravenosa, el mayor efecto se alcanza en los 30 a 60 min posteriores, en la administración subcutánea o intranasal se logra después de 90 a 120 min.⁽⁹⁾ Algunos autores señalan el tiempo de mantenimiento del efecto hemostático entre 6 y 8 h,⁽³⁾ por lo que se considera necesario estudiar su efecto en el tiempo.

La literatura proporciona algunas recomendaciones para el protocolo de realización de la prueba de desmopresina y relaciona dosis con vía de administración;^(6,10) sin embargo, no establece un criterio estándar para definir la respuesta a su administración. El objetivo del análisis de este estudio fue determinar la variación de las variables de laboratorio de pacientes con enfermedad de von Willebrand y hemofilia tipo A posterior a la administración de desmopresina, con el fin de proponer recomendaciones para su uso en procedimientos quirúrgicos de baja complejidad, odontológicos o menores.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con EVW y hemofilia tipo A en un hospital universitario en Bogotá. Se midió la variación de las variables de laboratorio (factores VIII, vW y cofactor de ristocetina) posterior a la administración de desmopresina. El muestreo fue no aleatorio consecutivo. Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de EvW y hemofilia tipo A (24 sujetos) mayores de 18 años, a quienes se les realizó la prueba de desmopresina en el periodo transcurrido entre 2010 y 2017. Se excluyeron los pacientes sintomáticos o con sangrado y pacientes clasificados como severos. Los datos fueron tomados del formato de registro e historia clínica de estos pacientes.

La base de datos con la información de los pacientes se exportó al software Stata 13, y se realizó análisis estadístico descriptivo univariado, con medidas de tendencia central para las variables cuantitativas. Se asumió como aceptable el incremento de dos a tres veces el valor basal siempre y cuando alcanzara los valores hemostáticamente seguros de 50 UI o mayores. La hipótesis planteada fue que la administración de desmopresina se asociaba con cambios en la concentración de factores VIII, vW y cofactor de ristocetina de pacientes con EvWy hemofilia tipo A. Dado el pequeño número de datos, se asumió la no normalidad en su distribución y se realizó el contraste de hipótesis con la prueba de signo.

El estudio se clasificó sin riesgo de acuerdo a la Resolución 8430 de 1993 de la República de Colombia, dado que los datos eran parte del registro de pacientes a los que se realizó prueba de desmopresina y las historias clínicas correspondientes. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos del Hospital de San José.

Resultados

Se analizaron los datos de 24 pacientes, con edades entre los 18 y 65 años, con una media de 41 años (DE: 12,9 años). El 25 % de los pacientes eran hombres y el 75 %, mujeres. El diagnóstico fue hemofilia A (33 %, n= 8) y EvW (67 %, n= 16).

El análisis se realizó en dos grupos de pacientes independientemente del diagnóstico, el primero conformado por 15 pacientes con valores basales de factor VIII menores de 50 UI, 4 hombres (27 %) y 11 mujeres (73 %), con una mediana de edad de 38 años (DE: 14 años). De los 15 casos, dos presentaron un valor basal menor a 10 UI y no alcanzaron los niveles terapéuticos de factor VIII en ninguna de las mediciones posteriores a la administración de desmopresina (Fig.1).

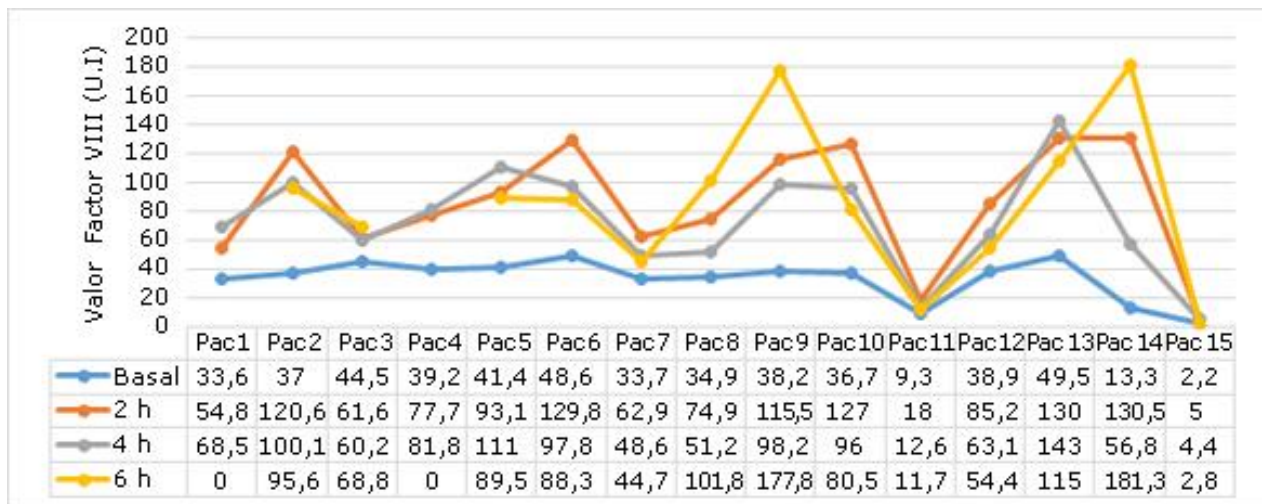


Fig. 1 - Variación de los valores de Factor VIII por paciente.

La mediana del valor basal de factor VIII fue de 37 UI (DE: 15). A las 2 h, de 93,1 UI (DE: 43). El 87 % de los pacientes alcanzó el valor terapéutico, con una mediana de aumento de 2,2 veces el valor basal ($p= 0,000$), aunque solo 10 de los 15 pacientes tuvieron un incremento de al menos dos veces el valor basal. A las 4 h, la mediana de FVIII fue de 63 UI (DE: 39,6) con mediana de incremento de 2,0 veces el valor basal; no obstante, el efecto terapéutico se mantuvo solo en el 80 % de los pacientes ($p= 0,000$). Dos pacientes de este grupo no contaban con registro de medición a las 6 h, de modo que, de los 13 casos restantes en el 77 % continuó el efecto terapéutico ($p= 0,000$), la mediana de FVIII fue 88 UI (DE: 53,4) que corresponde a una mediana de 2,2 veces el valor basal (Fig. 2) y refleja una respuesta sostenida de la desmopresina.

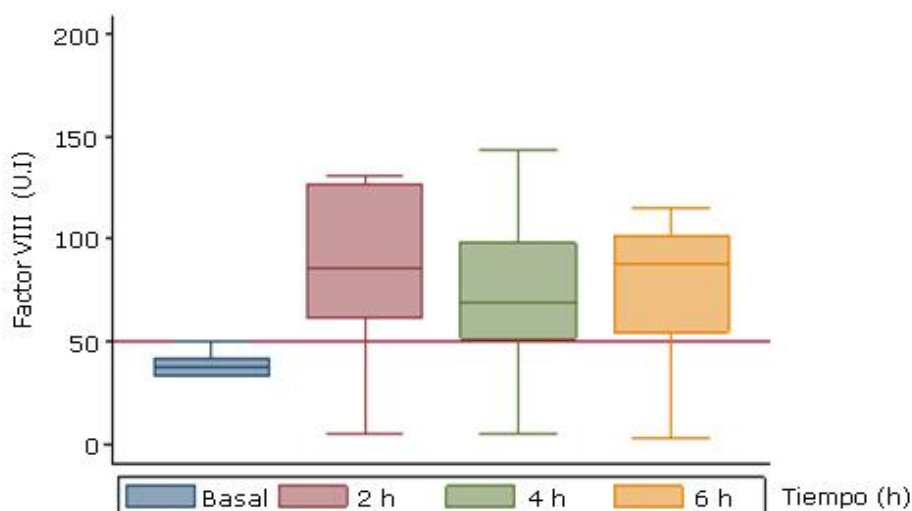


Fig. 2 - Variación de los valores de factor VIII en las mediciones realizadas.

El segundo grupo de análisis estuvo conformado por 13 pacientes con valores basales de vW menores a 50 UI, 11 mujeres (85 %) y 2 hombres (15 %), con una mediana de edad de 42 años. La mediana de valor basal de vW fue de 35,2 UI (DE: 11,9). Los datos evidencian el pico máximo a las 2 h y luego un descenso progresivo, que no llega a ser inferior al valor terapéutico en las primeras 6 h. Cabe anotar que un paciente con valor basal de vW de 12,6 UI no alcanzó los niveles terapéuticos en las mediciones posteriores (Fig. 3 y 4).

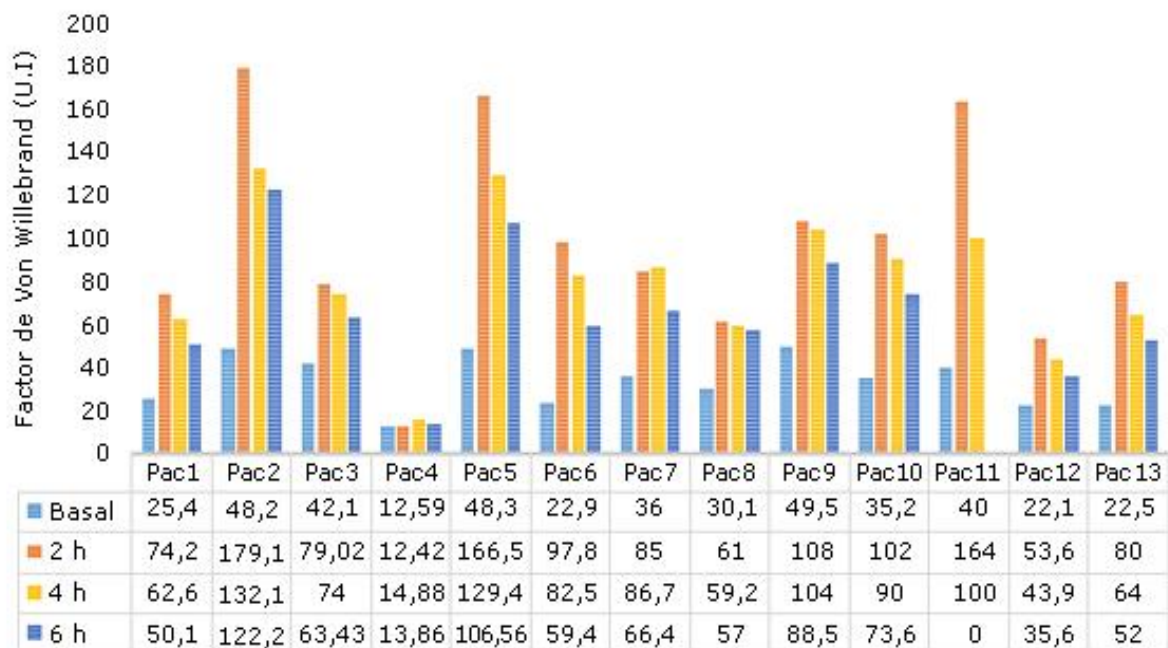


Fig. 3 - Variación de los valores de factor de Von Willebrand por paciente.

A las 2 h, la mediana del valor de vW fue de 85,0 UI (DE: 48,1), una mediana de incremento de 2,9 veces, el 92 % de los pacientes alcanzaron valores terapéuticos ($p= 0,003$). A las 4 h, el 85 % mantuvo tales valores ($p= 0,000$), con mediana de vW de 82,5 UI (DE: 32,7), mediana 2,5 veces mayor al valor basal. El 83 % de los pacientes sostuvo los valores terapéuticos hasta las 6 h posteriores ($p= 0,000$), cuando la mediana de vW fue de 61,4 UI (DE: 29,5), con aumento mediano de 1,9 veces con respecto al valor basal (Fig. 4).

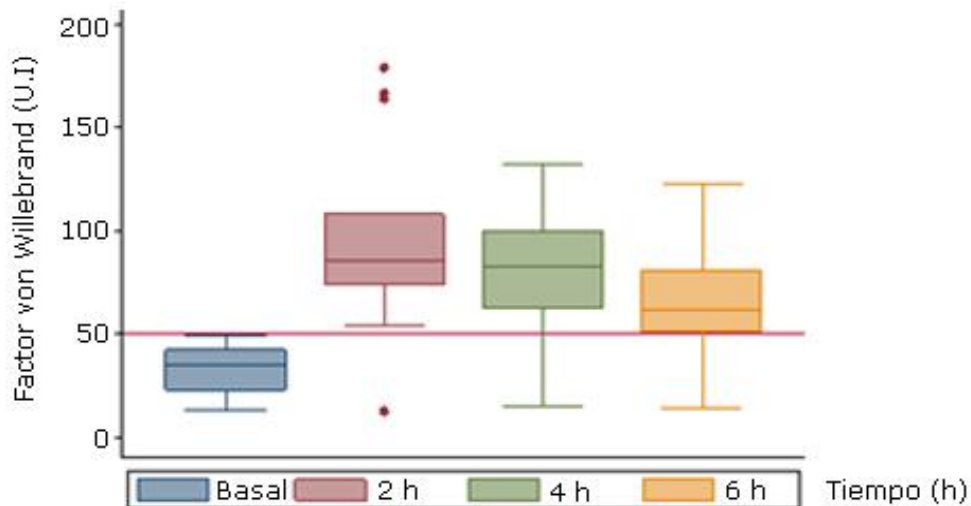


Fig. 4 - Variación en los valores de factor von Willebrand.

En cuanto al cofactor de ristocetina, el análisis incluyó a tres pacientes que fueron los únicos con orden médica para el procesamiento de esta prueba por el laboratorio clínico. Estos pacientes tenían edades de 18, 32 y 40 años, valores basales del cofactor de 6,6 a 42,4 UI, con una mediana de 13,3 UI (DE: 19). A las 2 h, la mediana fue de 83 UI (DE: 70), un incremento de 3,6 veces el valor basal. A las 4 h, el cofactor fue de 59 UI (DE: 56,6), 2,8 veces el valor basal, y a las 6 h fue 46 (DE: 52,2), que representa un aumento de 2,5 veces el valor basal (Fig. 5).

El caso que comenzó con valor basal de 6,6 presentó un leve incremento a las 2 h, pero no logró el valor terapéutico, lo que coincide con su comportamiento con el del vW. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y los correspondientes a las 2, 4 y 6 h posteriores a la administración de desmopresina ($p= 0,250$; $p= 1,000$; $p= 1,000$, respectivamente).

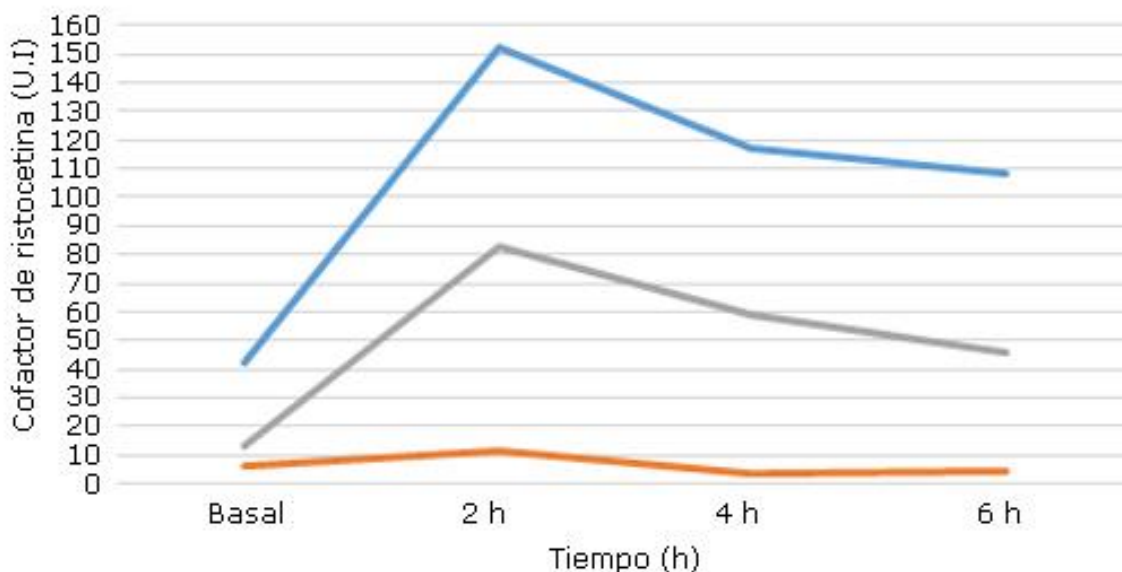


Fig. 5 - Variación en los valores de cofactor de ristocetina.

Discusión

El análisis de los valores de FVIII y vW permite afirmar que la desmopresina es más eficaz en pacientes con hemofilia A leve y EVW tipo 1, en coherencia con lo planteado por la literatura que señala que entre el 80 y 90 % de estos pacientes pueden tener una respuesta hemostática clínicamente significativa a la administración de desmopresina.⁽⁷⁾ No obstante, el valor del cofactor de ristocetina no permite hacer la misma afirmación. Es importante tener en cuenta que el principal resultado sobre la respuesta de la prueba es indicado por los cambios plasmáticos de FVIII.

El protocolo para la administración de desmopresina en la cohorte estudiada en dosis de 0,3 µg/kg con una dosis máxima de 15 µg, está en correspondencia a lo propuesto por algunas revisiones,^(3,7) aunque no hay claridad en la respuesta clínica a esta dosis en pacientes con peso mayor a 70 kg, variable no medida en el estudio. Para la población pediátrica, la literatura plantea que el uso de desmopresina en menores de dos años no está recomendado por la disminución de la capacidad de respuesta y el aumento de la toxicidad.⁽⁷⁾

En esta cohorte se evaluó el efecto de la administración de desmopresina a las 2 h posteriores, después de las cuales comenzaron a disminuir progresivamente los valores de los factores analizados (FVIII y vW), aunque mantuvieron el efecto terapéutico hasta las 6 h lo que evidencia una respuesta sostenida, en que probablemente comiencen a reducirse de manera más significativa.

En el caso del FVIII, a las 2 h los pacientes mostraron incremento entre 1,38 y 3,46 veces el valor inicial. Se destaca un caso en el que el aumento fue de 13,3 veces; mientras que en lo concerniente al vW, el aumento a las 2 h estuvo entre 1,88 y 4,27 veces, con variabilidad de respuesta entre pacientes. Se exceptúan de esto los pacientes con valores menores de 10 UI de FVIII y menores de 15 UI de vW, que respondieron a la administración de desmopresina pero sin alcanzar valores terapéuticos, lo cual da indicios de la necesidad de tomar mayores precauciones en el caso de este último tipo de pacientes.

Estos hallazgos guardan relación con lo expuesto por la literatura, en la que se señala que la administración subcutánea de desmopresina tiene efectos farmacocinéticos similares a la intravenosa, con pico de actividad a los 30 min y elevación de dos a cuatro veces los niveles de FVIII en pacientes con trastornos hemorrágicos; el efecto deja de verse en las siguientes 3-4 h en pacientes con trastornos congénitos o adquiridos de las plaquetas. La literatura refiere que la vida media de la desmopresina es de aproximadamente 3,5 h en personas sanas, mientras que en personas con insuficiencia renal llega a ser de 9 h.⁽⁷⁾

De modo similar, tiene efecto en el incremento de la actividad del vW, pero no tan grande y hay gran variabilidad entre pacientes. En aquellos con rápida liberación de vW pueden incrementar de 5 a 10 veces sus niveles de vW y FVIII, así como la disminución posterior también es muy rápida, llega a tener una vida media de solo 60 min, lo que limita su utilidad.⁽⁷⁾ Sin embargo, este no es el caso de este estudio en el que 13 pacientes tuvieron un incremento del vW superior a cuatro veces en las 2 h posteriores a la administración del fármaco y, además, se mantuvieron los valores terapéuticos por lo menos hasta las 6 h de seguimiento, lo cual permite recomendar su uso en este tipo de pacientes.

En el presente estudio no puede concluirse sobre la posible pérdida del efecto terapéutico de la desmopresina ante dosis repetidas (taquifilaxia), dado que se administró una dosis única y se hicieron mediciones hasta las 6 h posteriores. Sin embargo, ante la necesidad de plantear recomendaciones para su uso, es importante tener en cuenta la existencia de este posible efecto, que suele ser más común en pacientes con hemofilia A.^(2,5,7,9) No hay consenso a este respecto, mientras algunos recomiendan la administración de dosis única en un periodo de 24 h,^(7,11,12) otros señalan que en dependencia del tipo y gravedad de la hemorragia, la dosis puede repetirse cada 12 a 24 h.^(2,3,8) No obstante, las múltiples dosis pueden llevar a hiponatremia por lo que se hace esencial el seguimiento hidroelectrolítico.⁽⁷⁾ Estudios con pacientes sometidos a procedimientos odontológicos y administración de dosis de desmopresina y terapia antifibrinolítica informan adecuada evolución hemostática, aunque se debe tener en cuenta para la realización del procedimiento que el paciente no esté

cursando procesos inflamatorios pues pueden modificar la respuesta. Sin embargo, no suele considerarse como una buena opción para lograr una hemostasia duradera durante la recuperación de un trauma, cirugía mayor o procedimientos quirúrgicos que requieren hemostasia prolongada, se deben proporcionar concentrados de factor específicos o transfusiones de plaquetas, en dependencia de la enfermedad subyacente.⁽⁷⁾

Un estudio realizado en Canadá menciona que el uso de desmopresina fue efectivo para la prevención de sangrado en procedimientos quirúrgicos no importantes de cirugía general, odontología, dermatología, ginecología y gastroenterología, aunque la heterogeneidad en la respuesta hace difícil predecir la efectividad en cada individuo.⁽¹⁰⁾

Otro estudio con pacientes sometidos a extracciones dentales, con una dosis de desmopresina subcutánea y tratamiento antifibrinolítico en los cinco días posteriores, no menciona casos de hemorragias inmediatas o tardías.⁽¹³⁾ En el presente estudio no es posible señalar eventos posteriores a las 6 h de la administración de desmopresina, dado que estos pacientes fueron remitidos de otras instituciones, específicamente para la prueba, por lo cual no se realizaron mediciones después de las 6 h.

La ausencia de eventos adversos en la cohorte estudiada, como consecuencia de la administración de desmopresina, contrasta con un estudio realizado en los Países Bajos, en que el 97 % de los participantes presentó algún efecto secundario en la primera hora posterior a la infusión, 81 % a las 3 h, 74 % a las 6 h y 48 % a las 24 h, así como náuseas, hipotensión y mareo.⁽¹²⁾ La literatura señala que pueden presentarse eventos leves como cefalea, rubor facial, hipotensión leve y taquicardia. Entre los efectos más graves se mencionan eventos trombóticos arteriales, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, hiponatremia y convulsiones, por lo que se requiere realizar monitoreo de otras variables en pacientes con trastornos relacionados con el sodio, en pacientes ancianos con factores de riesgo cardiovascular o cerebrovascular, especialmente para la administración intravenosa,^(2,3,4,5,6,7,8,9,12,14) aunque en algunos estudios se menciona la enfermedad cardiovascular como una contraindicación para su uso.^(9,12)

En los pacientes con EvW tipo 2B puede desarrollarse trombocitopenia posterior al uso de desmopresina, por lo que no se indica su uso, aunque en algunos casos se ha obtenido respuesta terapéutica sin complicaciones trombóticas.⁽³⁾

Entre las limitaciones del estudio se señala el tamaño de la muestra y la recolección retrospectiva de información que afecta la calidad de los datos, por lo que no se sabe si algunas mediciones no se hicieron o no fueron registradas.^(6,10)

La prueba de desmopresina basal debe realizarse cuando no existan procesos inflamatorios o sangrados activos. Así mismo, es importante tener en cuenta recomendaciones en cuanto al momento de suspender la extracción de muestras sanguíneas, en casos en los que el pico máximo en la primera hora no supera 0,30 UI/mL o es mayor a 0,80 UI/mL, cuando es posible estimar que no hay respuesta o la posibilidad de respuesta sostenida respectivamente.⁽⁴⁾

El presente estudio demuestra que la desmopresina puede elevar los niveles de vW y FVIII entre 2 y 3,6 veces el valor basal y alcanzar el nivel terapéutico (50 UI) cuando el valor basal es superior a 10 UI de FVIII y 12,6 UI de vW. Este valor terapéutico se mantiene hasta 6 h después de la administración. La dosis de desmopresina usada (0,3 µg/kg, vía subcutánea), puede ser indicada para procedimientos de corta duración como extracciones dentales simples, siempre con la evaluación previa del riesgo, mediciones de FVIII cuando el procedimiento es invasivo y en consenso con un hematólogo.^(4,15) Estas intervenciones deben realizarse en las primeras 2 h después de la administración del fármaco, se debe tratar de que no se extiendan más allá de las cuatro, ya que no se puede garantizar el mantenimiento del efecto hemostático después de este tiempo, y que se puede considerar que el uso seguro implica una administración posterior después de 24 h.⁽¹²⁾ En el caso de los pacientes con valores menores 10 UI de FVIII y 12,6 de vW es posible no recomendar el uso de desmopresina.

En esta cohorte se observó una respuesta máxima a la administración de desmopresina a las 2 h posteriores, cuando comienza a disminuir progresivamente pero mantiene el efecto terapéutico incluso hasta las 6 h, por lo cual puede usarse en procedimientos con duración inferior a 4 h. Existe variabilidad de respuesta entre pacientes y en aquellos con valores basales menores que 10 UI de FVIII o 15 UI de vW, por lo que la administración de desmopresina no tiene efecto y no se recomienda su uso, ni siquiera en este tipo de procedimientos. Para su empleo debe realizarse una adecuada valoración clínica de otros factores que puedan modificar su respuesta, de modo que su uso sea lo más individualizado posible.⁽¹⁰⁾

Este estudio abre una línea de investigación con múltiples posibilidades para profundizar en el análisis de farmacocinética, eficacia, efectividad, costo-efectividad y estandarización de la administración de este medicamento, no solo en pacientes con hemofilia A y EvW, también en otros pacientes con trastornos de la coagulación a quienes se puede beneficiar con el uso de este medicamento en procedimientos menores de corta duración. Por lo tanto,

se propone realizar investigaciones con un mayor número de pacientes u otros diseños metodológicos que permitan establecer conclusiones definitivas al respecto.

Referencias bibliográficas

1. Leal R, Alberca I, Asuero MS, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(Supl 1):3-20.
2. Franchinia M, Mannucci PM. Von Willebrand factor (Vonvendi®): the first recombinant product licensed for the treatment of von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol*. 2016 Sep;9(9):825-30. doi: 10.1080/17474086.2016.1214070.
3. Özgönenel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? *Postgrad Med J*. 2007;83:159-63. doi: 10.1136/pgmj.2006.052118
4. Stoof SCM, Schütte LM, Leebeek FWG, Cnossen MH, Kruip MJHA. Desmopressin in haemophilia: The need for a standardised clinical response and individualised test regimen. *Haemophilia*. 2017 Nov;23(6):861-7. doi: 10.1111/hae.13295.
5. Iorio A, Remington T, Jahnke N, Dwan K, Hall N. Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating bleeding in people with mild or moderate haemophilia A. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2015;12:CD011985. DOI: 10.1002/14651858.CD011985.
6. Schütte LM, van Hest RM, Stoof SCM, Leebeek FWG, Cnossen MH, Kruip MJHA, et al. Pharmacokinetic Modelling to Predict FVIII:C Response to Desmopressin and Its Reproducibility in Non severe Haemophilia A Patients. *Thromb Haemost*. 2018 Apr;118(4):621-9. doi: 10.1160/TH17-06-0390.
7. Leissing C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2014 Mar;20(2):158-67. doi: 10.1111/hae.12254.
8. Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: A concise review. *Am. J. Hematol*. 2007;82(8):731-5.
9. Mannucci PM. La desmopresina (DDAVP) en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. Edición revisada. Canadá: Federación Mundial de Hemofilia; 2012. p. 12

10. Hews-Girard J, Rydz N, Lee A, Goodyear MD, Poon MC. Desmopressin in non-severe haemophilia A: Test-response and clinical outcomes in a single Canadian centre review. *Haemophilia*. 2018 Sep; 24(5):720-5. doi: 10.1111/hae.13586.
11. Besser MW, Ortmann E, Klein AA. Haemostatic management of cardiac surgical haemorrhage. *Anaesthesia* 2015 Jan;70(Suppl 1):87-95, e29-31. doi: 10.1111/anae.12898.
12. Stoof SC, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruip MJ. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016 Jan;22(1):39-45. doi: 10.1111/hae.12732.
13. Castaman G, Tosetto A, Federici AB, Rodeghiero F. Bleeding tendency and efficacy of anti-haemorrhagic treatments in patients with type 1 von Willebrand disease and increased von Willebrand factor clearance. *Thromb Haemost*. 2011;105(4):647-54. doi: 10.1160/TH10-11-0697.
14. Juul KV, Klein BM, Sandström R, Erichsen L, Nørgaard JP. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 201; 300(5):F1116-22. doi: 10.1152/ajprenal.00741.2010.
15. Abed H, Ainousa A. Dental management of patients with inherited bleeding disorders: a multidisciplinary approach. *Gen Dent*. 2017 Nov-Dec;65(6):56-60.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

- María-Helena Solano-Trujillo: concepción de la propuesta de investigación, recolección y análisis de los datos, redacción y aprobaron la versión definitiva del artículo.
- Claudia-Patricia Casas-Patarroyo: concepción de la propuesta de investigación, recolección y análisis de los datos, redacción y aprobaron la versión definitiva del artículo.
- Daniel-Lorenzo Espinosa-Redondo: realizó aportes a la construcción y procesamiento de la base de datos, así como a la discusión y aprobaron la versión definitiva del artículo.
- Virginia Abello-Polo: realizó aportes a la construcción y procesamiento de la base de datos, así como a la discusión y aprobaron la versión definitiva del artículo.

- Lucía Parray: realizó aportes a la construcción y procesamiento de la base de datos, así como a la discusión y aprobaron la versión definitiva del artículo.
- Alejandro Palacios: realizó aportes a la construcción y procesamiento de la base de datos, así como a la discusión y aprobaron la versión definitiva del artículo.