TESIS

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

"Eficacia en el Acetato de Desmopresina sobre el Plasma Concentrado de Factor von Willebrand en la Enfermedad de Von Willebrand en tipos leves y moderados: Revisión Sistemática"

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Rodrigo Barrantes Valle (0000-0001-5507-9914)

Asesor:

Hugo Hernan Abarca Barriga (0000-0002-0276-2557)

Lima – Perú

2024

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

ACTA DE SUSTENTACIÓN

Lima, 14 de agosto del 2024.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Med. Esp. Magaly Flores Fernandez
Miembro: Med. Javier Flores Cohaila
Miembro: Med Esp. Marcio Concepción Zavaleta

Se reúnen para evaluar la tesis titulada: **"Eficacia en el Acetato de Desmopresina sobre el Plasma Concentrado de Factor von Willebrand en la Enfermedad de Von Willebrand en tipos leves y moderados: Revisión Sistemática"**

Presentada por el estudiante **Barrantes Valle Rodrigo**

Para optar por el Titulo profesional de **Medico Cirujano**

Asesorado por el : **Magister Hugo Abarca Barriga**

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime calificar a:

Tesista: **Barrantes Valle Rodrigo**			Nota: 13
Aprobado (X)	Aprobado - Muy buena ( )	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado (.)

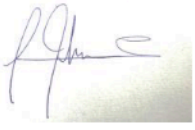
Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Med. Esp. Magaly Flores Fernandez
Presidente del Jurado



Magister Hugo Abarca Barriga
Asesor



Med. Javier Flores Cohaila
Miembro



Med Esp. Marcio Concepción Zavaleta
Miembro

ANEXO: FORMATO DE DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS / TRABAJO DE INVESTIGACIÓN[1]

Lima, 02 de Setiembre del 2024

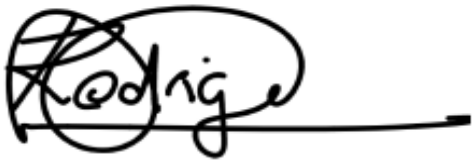
Señor,
Carlos Zavalaga

Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación
Universidad Científica del Sur
Presente. –

De nuestra consideración,
Yo: Rodrigo Barrantes Valle, estudiante/egresado de la carrera de Medicina Humana de la Universidad Científica del Sur, en conjunto con el asesor/la asesora de tesis Hugo Abarca Barriga, declaramos que este informe final de tesis/trabajo de investigación titulado: **Eficacia del Acetato de Desmopresina sobre el Plasma Concentrado de Factor von Willebrand en la Enfermedad de Von Willebrand en tipos leves y moderados: Revisión Sistemática**, sustentado para obtener el título/grado de médico cirujano es original. Es decir, no contiene plagio parcial ni total, cuando se utilizó información de fuentes externas se reconoció la autoría mediante la adecuada citación y los resultados obtenidos son producto entero de mi investigación y no han sido falseados ni fabricados. Todo esto en cumplimiento del Código de ética en la investigación, Reglamento del Comité de Integridad Científica, Reglamento de Propiedad Intelectual, Normas y procedimientos de los trabajos de investigación para la obtención de títulos profesionales y grados académicos [2], que afirmamos conocer en su totalidad.

Por ello, en caso de identificarse alguna situación de plagio, falsificación o fabricación de resultados, nos allanamos al proceso de investigación que establezca la Universidad y las posibles sanciones que pudieran surgir.

Firmamos en conformidad con lo declarado,



Firma tesista
DNI: 73244935



Firma del asesor de tesis
DNI:23982195

[1] En conformidad con la Resolución del Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD
[2] Los documentos están en: https://investigacion.cientifica.edu.pe/reglamentos/

INFORME DE REVISIÓN DE ORIGINALIDAD

Título del documento evaluado. Eficacia en el acetato de desmopresina sobre el plasma concentrado de factor von Willebrand en la enfermedad de Von Willebrand en tipos leves y moderados: revisión sistemática

Autores. Rodrigo Barrantes Valle

Mecanismo de revisión de originalidad. Evaluación con Turnitin (ID 2444917589).

Resultado de la evaluación. 7%

Revisado por. Magaly Kelly Guerrero Huaracallo.

Comentarios sobre la revisión. Filtros usados: excluir fuentes de menos de 12 palabras.



TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Resumen

Introducción: La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por una actividad plaquetaria anormal basada en una adhesión y agregación defectuosas. La enfermedad es asintomática, es decir, donde la dificultad en el diagnóstico, pero las manifestaciones clínicas son episodios hemorrágicos, como la epistaxis o la gingivorragia. **Objetivo:** Determinar la eficacia del uso de Desmopresina sobre Factor de von Willebrand Plasma Concentrado en la enfermedad de Von Willebrand tipo 1, 2A, 2B, 2M y 2N. **Métodos:** Se realizó una búsqueda de artículos con características de ensayos clínicos donde la Desmopresina y el Factor de von Willebrand Plasma Concentrado como tratamiento para la enfermedad de von Willebrand para las formas leves y moderadas de la enfermedad de Willebrand en las bases de datos PubMed, Scielo y Scopus. **Resultados:** Se obtuvieron un total de 71 artículos durante la búsqueda y se seleccionaron 6 artículos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. En las formas leves, la desmopresina por vía intravenosa o subcutánea muestra un aumento del 191% al 492%; subtipo 2A aumentado a 130%; los subtipos 2B y 2M no mostraron un aumento del factor vW. En relación al plasma concentrado, los subtipos 1 y 2A aumentaron un 273%; el subtipo 2B aumentó un 110% y el subtipo 2M aumentó un 273%. **Discusión:** Se observó en los artículos incluidos un alto riesgo de sesgo que afecta la confiabilidad de los resultados mostrados; interfiere con el resultado principal de que la Desmopresina y el plasma concentrado de factor vW tienen efectos similares en ambas vías de administración para el aumento del factor vW; sin embargo, en formas moderadas solo el concentrado de factor vW muestra eficacia clínica en el control de eventos hemorrágicos.

Palabras clave: DESMOPRESINA, EFICACIA, FACTOR DE VON WILLEBRAND, ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 1, ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 2, PLASMA CONCENTRADO FACTOR DE VON WILLEBRAND/VIII

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Abstract

Introduction: Von Willebrand disease is an inherited bleeding disorder characterized by abnormal platelet activity based on defective adhesion and aggregation. The disease is asymptomatic, which is where the difficulty in diagnosis but clinical manifestations are bleeding episodes, such as epistaxis or gingivorrhagia. **Objective:** Determine the efficacy using Desmopressin over Concentrated Plasma von Willebrand Factor in Von Willebrand disease in type 1, 2A, 2B, 2M and 2N. **Methods:** A search was conducted for lookin articles with characteristics of clinical trials where Desmopressin and Concentrated Plasma von Willebrand Factor as a treatment for von Willebrand disease for mild and moderate forms of Willebrand disease in PubMed, Scielo and Scopus databases. **Results:** A total of 71 articles were obtained during the search and 6 articles were selected according to the inclusion and exclusion criteria. In mild forms, desmopressin by intravenous or subcutaneous administration shows an increase from 191% to 492%; subtype 2A increased to 130%; subtypes 2B and 2M did not show an increase of vW factor. In relation to concentrated plasma, subtypes 1 and 2A increased 273%; subtype 2B increased 110% and subtype 2M increased to 273%. **Discussion:** We observed in the included articles a high risk of bias that affects the reliability of the results shown; it interferes with the main result that Desmopressin and vW factor concentrate plasma have similar effects in both administration routes for the increase of vW factor; however, in moderate forms only vW factor concentrate shows clinical efficacy in the control of hemorrhagic events.

Keywords: DESMOPRESSIN, EFFICACY, VON WILLEBRAND FACTOR, VON WILLEBRAND DISEASE TYPE 1, VON WILLEBRAND DISEASE TYPE 2, CONCENTRATED PLASMA VON WILLEBRAND FACTOR/VIII

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Introducción

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por una actividad plaquetaria anormal en base a una adherencia y agregación defectuosa (1,2). De herencia dominante autosómica, su gen transcribe la glicoproteína esencial para las fases tempranas de la hemostasia (3,4). Es considerado como el desorden hematológico más común, con una prevalencia de 1 en 10000 personas en el mundo o que equivale al 1% de la población mundial; aunque la mayoría es asintomática (1,4,5).

Según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia la subdivide donde el tipo 1 y 3 son cuantitativas y el tipo 2 es cualitativa (4,6). El tipo 1 es la forma más común y a la vez su forma más leve, el tipo 2 presenta una subdivisión que se diferencian en 2A, 2B, 2M y 2N (1,5–7). Por último, el tipo 3 que es la más rara y su característica esencial es de forma cuantitativa con una concentración muy baja en relación con los otros tipos, convirtiéndola en la forma más severa de la enfermedad (5).

Actualmente en nuestro país, las hemofilias son consideradas enfermedades raras, por lo que existe una complejidad diagnóstica y necesita un manejo interdisciplinario costoso, siendo este el principal factor por el cual obtener o reportar casos de esta enfermedad son muy escasos e insuficientes para realizar una vigilancia etiológica de la enfermedad (8,9). Generalmente la enfermedad es asintomática, donde radica la dificultad que se tiene para el diagnóstico y seguimiento de esta. Además, la población más afectada es entre niños y adolescentes; y las mujeres son las más afectadas sobre todo en sus años reproductivos (11). Dentro de este grupo, la clínica habitual es un sangrado con antecedentes de epistaxis, que aparece mayormente en niños y es el principal antecedente de importancia; ya en la adolescencia o adultez esta enfermedad se presenta comúnmente en situaciones postoperatorias o en extracciones dentarias (1,5,6,10).

Actualmente, se cuenta con dos medicamentos que son utilizados para el tratamiento de la (EvW); el acetato de desmopresina (desmopresinal-deamino-8-parginina-vasopresina) y la terapia transfusional con concentrado de factor VIII/FVW derivados del plasma. Ambos se han descrito en la terapia de las formas leves, moderadas y severas de la enfermedad, siendo el concentrado de factor VIII/FVW el de mayor uso (1,3,6,9–12,14–16). Hoy en día existe una nueva generación de concentrado de factor VW para el tratamiento que obtiene los mismos resultados prometedores y generan confianza para el control de los subtipos mediante su eficacia y la seguridad que ofrece al administrar (3,9,12,19,20).

Por tal motivo, esta investigación se ha desarrollado a partir de la búsqueda en diferentes bases de datos sobre el uso de la desmopresina o el concentrado de factor von Willebrand para la EvW en su formas leves y moderadas. La finalidad del estudio es servir de ayuda en las decisiones clínicas en el uso de la desmopresina, para reconocer

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

si es eficaz en pacientes que son candidatos en el control de los síntomas (eventos de sangrado) y en el incremento de sus valores séricos de factor von Willebrand/VIII (8, 12).

Metodología

Población.

En este trabajo se llevó a cabo una revisión sistemática con el uso del acetato de desmopresina y/o plasma concentrado de factor von Willebrand. Se utilizarán artículos publicados que refieran ensayos clínicos controlados donde se utilizó uno o ambos medicamentos mencionados como tratamiento para la Enfermedad von Willebrand y sus subtipos:1, 2A, 2B y 2M.

Criterios de Elegibilidad.

Antes de la selección de artículos, definimos nuestros criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados entre los años 1998 hasta la actualidad.
- Artículos en idioma español e inglés.
- Artículos indexados en Pubmed, Scopus y Scielo.

Criterios de exclusión:

- Artículos publicados en idiomas chino, alemán, portugués.
- Publicaciones tipo observacional, casos clínicos o reporte de casos.

Fuentes de información.

Para la búsqueda de los artículos, se revisó tres bases de datos: Pubmed, Scopus y Scielo; de esta manera realizaremos la búsqueda sistematizada de los artículos vinculados al tema principal de la revisión sistemática. Adicionalmente, se realizará una búsqueda manual de artículos citados por los autores de los estudios incluidos; de tal forma, aumentamos el número de estudios incluidos que cumplan con lo básico y tengan resultados relevantes en la eficacia clínica del DDAVP y/o plasma concentrado de factor vW.

Estrategia de Búsqueda.

Las primeras busquedas se realizaron en setiembre de 2022 combinando los términos MeSH (*Medical Subject Headings)* “outcome, treatment”, “Arginine Vasopressin, Deamino”, “Clinical Effectiveness”, “Plasma Factor VIII Complex” y “von Willebrand Disease”. Posteriormente, se amplió con una combinación, usando los operadores booleanos AND y OR según conviniera formulando 3 diferentes fórmulas

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

de búsqueda. Luego, se realizó nuevamente en febrero de 2024 en PubMed, Scopus y Scielo, con similar formato de la búsqueda inicial.

Proceso de Selección de Estudios.

La selección de los estudios se realizó únicamente por el investigador principal, al momento que existía algún inconveniente se le comunicaba al investigador secundario para definir su inclusión; este proceso se realizó al momento del cribado y en la lectura completa de cada artículo. La totalidad de artículos encontrados mediante nuestra estrategia de búsqueda fueron importados al programa Rayyan (28), donde se procedió a la selección de los artículos; se realizó una lectura inicial de títulos y resúmenes. Posteriormente, se realizó la lectura a profundidad de los artículos no excluidos en la primera lectura, descartando a los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.

Extracción de datos.

Los artículos escogidos al finalizar la lectura completa y que cumplieron nuestros criterios de inclusión, fueron registrados por el autor principal y evaluados por el investigador secundario. Se formulo una tabla para la extracción de los datos de cada artículo incluido; donde se registraron la población total de participantes de cada estudio incluido, el rango de edades, rango de dosis empleado por cada medicamento y de las subpoblaciones según el tipo de enfermedad. Así mismo, se pudo establecer las frecuencias según el sexo de los participantes.

Ítems de datos.

Los datos extraídos de los artículos incluidos refieren a los eventos de sangrado; estos son descritos como episodios de sangrado como, por ejemplo: epitaxis, gingivorragia o sangrado cutáneo; además refiere de situaciones durante un procedimiento quirúrgico como la extracción dentaria o en mujeres embarazadas. Los subtipos de la enfermedad von Willebrand, solamente se extrajeron los subtipos 1, 2A, 2B y 2M; Para determinar la respuesta según los resultados del laboratorio con el uso de la desmopresina y el concentrado de factor, se utilizaron el factor vW, antígeno del factor vW y Rco Factor vW. Los valores normales del factor vW son de 50 a 150%, el de Ag factor vW son de 50 a 160% y el de Rco Factor vW son de 56 a 187%. (27)

Con respecto a la eficacia clínica, se extrajo los porcentajes de los pacientes que tuvieron completa, parcial o nula eficacia en el control de los eventos de sangrado.

Evaluación de certeza de las publicaciones.

Se evalúa de forma independiente la certeza de la evidencia encontrada y se realizó una tabla Grade, donde se utilizó los cincos consideraciones GRADE, que refieren

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

limitaciones del estudio, consistencia del efecto, imprecisión, indirecta y sesgo de publicación. Evaluamos la certeza de la evidencia como alta, moderada, baja o muy baja.

Evaluación de Riesgo de sesgo.

Los artículos incluidos en el estudio fueron medidos mediante la escala de likert, y se utilizó el programa Cochrane Rob 2.0 (29). El programa cuenta con un conjunto de dominios de riesgo de sesgo que conforman preguntas que tienen el objetivo de obtener información sobre las características del ensayo que son relevantes. Abarca cinco dominios que emiten un juicio sobre cada artículo, si tiene alto, bajo o algunas consideraciones de riesgo de sesgo.

Registro y protocolo.

La revisión fue mandada a Prospero para su registro. Hasta el momento de finalizado la investigación, no se registró en Prospero.

Resultados

Mediante nuestra estrategia de búsqueda se identificaron 71 artículos de investigación, de los cuales 70 fueron obtenidos mediante fórmulas de búsqueda (Material suplementario 2) y uno de forma manual. En total se excluyeron 49 artículos al momento de la primera lectura; de los 21 restantes, se realizó la lectura a profundidad, donde se excluyeron 16 artículos; por su diseño de estudio incorrecto (n=6), por la duración del estudio, artículos publicados antes de 1998 (n=3), el tipo de publicación es incorrecta (n=4), por pertenecer a otro idioma (n=2) y por uso de medicamento incorrecto (n=1). De tal manera, se obtiene 5 artículos que cumplen con los criterios de elegibilidad y que serán utilizados para el desarrollo de este estudio. Además, mediante la búsqueda manual, de los autores citados, se obtuvo 1 articulo dentro de sus referencias, sus resultados son datos que se consideraron como relevantes para el desarrollo de la revisión, por lo que ambos investigadores deciden incluirlo; finalmente, el total de los artículos obtenidos es de 6 estudios en el idioma inglés publicados entre los años 2000 y 2022 (Figura 1).

Una síntesis de los resultados obtenidos y las características a partir de los 6 artículos ha sido incorporada en una tabla. (Tabla 1)

Hemos considerado pertinente para facilitar la compresión e integración de los resultados señalar que la desmopresina es efectiva solamente en las formas leves de la enfermedad von Willebrand; mientras que el plasma concentrado de factor von Willebrand es eficaz en pacientes con ambas formas de la enfermedad.

A partir de los estudios revisados, la enfermedad de von Willebrand afecta de manera diferente a cada población. Por un lado, existe una mayor proporción de casos

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

confirmados de la enfermedad tipo 1 en comparación al tipo 2 y sus subtipos. Las edades de los pacientes y el sexo afectado varían según el tipo, es así, en su forma leve (tipo 1 y el subtipo 2A) existe mayor predominio de pacientes del tipo 1 con una población de 285, y el sexo masculino es el menos afectado (42,1%), la edad fluctúa entre los 30 y 32 años. Por otro lado, la forma moderada de la enfermedad, la cual abarca el tipo 2B y 2M son menos frecuentes, afecta mayoritariamente a las mujeres (58,9%) y la edad se encuentra entre los 19 y 25 años. De todos los casos reportados en total, se estimó que 280 pacientes recibieron DDAVP como principal tratamiento o profilaxis, mientras que 167 recibieron concentrado de factor von Willebrand (vW).

Los resultados de las pruebas post administración de la desmopresina varían de acuerdo con la forma de presentación de la enfermedad y la vía de administración; en el tipo 1 al utilizar la desmopresina en vía subcutánea e intravenosa, por un lado, Siew et al (22) demuestra que los niveles del factor vW subieron hasta un 191% de su valor normal, el Antígeno y el Rco factor vW alcanzaron hasta un 91% de sus valores iniciales. Mientras que, Hejidra et al (24), describe que el factor VIII Act alcanzo un 452% de aumento de sus valores normales post administración. Ambos autores describen la eficacia en sus pacientes tuvieron una mejora clínica del 83% posterior a su administración del DDAVP y hubo control adecuado de los eventos de sangrado.

Sin embargo, Federicci et al (23) no reporta en sus resultados los niveles séricos de factor vW o Ag, obteniendo solamente un control adecuado de los eventos de sangrado en los pacientes candidatos a recibir DDAVP.

Por otra parte, el concentrado de factor von Willebrand ha tenido similares resultados en la aplicación como tratamiento, por vía intravenosa, Dunkley et al (21) obtuvo aumento de los valores séricos a 273% del factor VIII y un 125% del factor vW RCo. En relación a la eficacia clínica, describe el control total de los eventos de sangrado en los pacientes. Bonduel et al (25) y Gill et al (26) describen similares resultados en sus estudios realizados con las mismas características que sus pacientes.

En el tipo 2A, Federicci et al (23) y Bonduel et al (25) reportaron que los niveles séricos de factor vW o el Rco vW lograron un incremento significativo de sus valores post administración; Sin embargo, el primer autor no reporta cual es la estimación de los valores alcanzados, mientras que el segundo autor reporta que los valores del antígeno de vW alcanzaron 130% posterior a la aplicación del tratamiento, tanto vía subcutánea como intravenosa. La eficacia clínica en ambos estudios alcanzó un 90% en los pacientes estudiados y tuvieron un efecto total en el control de los eventos de sangrado. Similar situación ocurre con el plasma concentrado de factor vW, Dunkley et al (21) obtuvo un aumento del 273% del factor vW y un 125% del Rco vW, además de lograr una eficacia clínica del 91% en los pacientes referidos de su estudio.

En la relación a las formas moderadas, el uso del DDAVP en pacientes con enfermedad tipo 2B no ha evidenciado eficacia clínica ni bioquímica, a pesar de la administración

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

intravenosa; ninguno de los autores que utilizo el medicamento reporto 0% de eficacia bioquímica como clínica en los diferentes grupos de pacientes. Por otro lado, Gill et al (26) refiere resultados en el uso del plasma concentrado de factor vW, los resultados obtenidos describen el incremento de los valores séricos del factor vW (110%) y el factor Rco vW (120%) posterior a la administración del medicamento vía intravenosa; la eficacia clínica ha sido distinta entre los estudios revisados, donde encontramos que hubo pacientes que tuvieron una eficacia del 100%, mientras que en otros estudios no hubo respuesta del medicamento frente a la enfermedad; obteniendo hasta un 62% de eficacia clínica en el control de los eventos de sangrado.

Finalmente, la desmopresina en la enfermedad subtipo 2M tiene similar efecto nulo en el subtipo 2B, no se obtuvieron resultados que demuestren su eficacia al incrementar los valores séricos del factor von Willebrand; su porcentaje inicial post administración y los eventos de sangrado continuaron en los pacientes; en cambio, el plasma concentrado de factor von Willebrand, Dunkley et al (21) reporto incrementó de los valores séricos del factor vW hasta un 273% y el factor Rco vW un 175% post administración. Del mismo modo, la eficacia clínica en los pacientes alcanzó hasta un 91,4% frente a los eventos de sangrado, solo reporto pocos casos donde no remitían los eventos de sangrado. Una síntesis de los resultados obtenidos, donde incorporamos los resultados más importantes son mostrados en la tabla de Summary of Findings. (Tabla 2)

Como vemos, la mayoría de los resultados señalan una adecuada eficacia clínica en el control de los eventos de sangrado con el uso de la desmopresina en los subtipos 1 y 2A, mientras que en los subtipos 2B y 2M se enfatiza que no presenta ninguna mejoría clínica en los pacientes que fueron sometidos al tratamiento. Aunque los resultados obtenidos al uso del plasma concentrado factor vW son eficaces en las formas leve, arrojan evidencia que su uso es de mayor utilidad en las formas moderas de la enfermedad, obteniendo un control adecuado de los eventos de sangrado. Además, se evidencia que según Grade, la calidad de los resultados es moderada, esto refiere que la evidencia muestra los efectos reales de los tratamientos utilizados; aunque, por la poca cantidad de estudios incluidos, en investigaciones posteriores puede cambiar los efectos descritos en esta investigación.

Se evaluó el riesgo de sesgo de los 6 artículos incluidos mediante la herramienta Cochrane RoB para ensayos aleatorizados, mediante el uso de sus cinco dominios, se encontró que cinco de los seis artículos incluidos presentaron alto riesgo de sesgo y solo uno de ellos tiene algunas consideraciones sobre la elaboración y resultados de los ensayos. Al comenzar con el primer dominio sobre el proceso de randomización de los estudios, dos artículos presentan algunas preocupaciones por riesgo de sesgo; en el segundo dominio que refiere a las desviaciones de intervenciones previstas, dos

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

artículos presentan alto riesgo de sesgo y otros dos presentaron algunas consideraciones por desviaciones intencionadas durante la intervención de los estudios y dos con bajo riesgo; al tercer dominio que refiere a datos faltantes de los desenlaces faltantes, se encontró que un artículo tiene alto riesgo y otro con algunas preocupaciones sobre la falta de resultados. En relación con el cuarto dominio que refiere a la medición del desenlace, solo un artículo tuvo alto riesgo de sesgo al momento de medir los resultados obtenidos; Finalmente, el quinto dominio que refiere al sesgo del resultado reportado, se obtuvo tres artículos con alto riesgo de sesgo al momento de reportar los resultados (Figura 2).

Para la evaluación de la certeza de los resultados presentados por los artículos incluidos, presentamos un resumen de las evidencias obtenidas de los resultados obtenidos durante el desarrollo de la investigación. Según los cuatro niveles de evidencia (Muy bajo, Bajo, Moderado y Alto), obtenemos un nivel moderado en relación con nuestros resultados. Refiere que los efectos obtenidos por los seis artículos incluidos están probablemente cerca del efecto estimado en el uso del DDAVP, a pesar de que los sesgos de las publicaciones tengan alto riesgo y pueda existir inferencias sobre posible evidencia faltante. (Tabla 3)

Discusión

El acetato de desmopresina es uno de los tratamientos con mayor uso para la EvW, su eficacia en controlar los eventos de sangrado y aumentar los valores séricos del factor von Willebrand es similar al concentrado del factor von Willebrand. Ambos medicamentos sirven como tratamiento de los subtipos de enfermedad de von Willebrand proporcionando la recuperación frente a los eventos de sangrado y mejorando los niveles séricos del factor von Willebrand (3,6,11,12,21).

El acetato de desmopresina fue utilizado en las formas leves y moderadas de la enfermedad, en dosis de 0,3 ug/kg por vía intravenosa y/o subcutánea anterior a los procedimientos a los que los pacientes se sometieron (3,6,11). En el subtipo 1, se observó el mismo alcance para el control de los eventos de sangrado y el incremento de los niveles séricos del factor, antígeno y el Rco de von Willebrand al compararlo con el concentrado de von Willebrand. Aunque, a partir de los artículos incluidos en la revisión, se tiene en consideración que la desmopresina logra un mayor porcentaje de eficacia que el concentrado de von Willebrand (22,23,24,25). Por otro lado, el subtipo 2A se observa similar tendencia de eficacia clínica con ambos medicamentos, pero con respecto a los niveles séricos como el propio factor o el antígeno von Willebrand, no se obtuvo la relación exacta de cuanto es el incremento porcentual del factor de von Willebrand por la insuficiencia de datos, tan solo se obtuvo el incremento del Rco von Willebrand. (23,25) Al mismo tiempo, el concentrado de factor von Willebrand posee un control de los eventos de sangrado y el incremento de los valores séricos del factor de von Willebrand (273%) y el antígeno (120%), esto genera mayor confianza en el uso del

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

concentrado frente a la desmopresina, otorgándole mayor confiabilidad para escogerlo como tratamiento de primera instancia para el subtipo 2A (21,25,26).

En el caso de los subtipos que se consideran como formas moderadas, la desmopresina se utilizó sea como método profiláctico o post procedimientos y no logró resultados favorables para el control de los eventos de sangrado que presentaron los pacientes, del mismo modo, los valores séricos no tuvieron ningún incremento en relación a los valores basales de los pacientes; 12 pacientes con subtipo 2B y 13 pacientes con subtipo 2M no obtuvieron mejoraría y tuvieron que reemplazar el tratamiento actual por concentrado de factor u otros medicamentos que detengan el sangrado activo. (25) En el caso del plasma concentrado, si hubo efecto positivo en su utilización frente a los subtipos moderados; en el caso del subtipo 2B se obtuvo que la gran mayoría de pacientes lograron una recuperación adecuada y el incremento de los niveles séricos del factor von Willebrand, aunque los datos obtenidos no son totalmente confiables debido a que uno de los autores no adjunto los valores que se obtuvieron posterior a su administración. Finalmente, el subtipo 2M es el que el concentrado de factor logró una mejoría clínica en casi todos sus pacientes y el incremento de los valores de factor o antígeno de von Willebrand son significativamente mejores, siendo el mejor tratamiento para este subtipo. (21,23,26)

Limitación del estudio

Durante la realización del estudio hemos tenido diversas limitaciones para el correcto desarrollo y obtención de los resultados presentados. La investigación se ha enviado para su registro en Prospero, hasta el momento de la redacción de esta sección no hemos recibido respuesta. Se encontró al momento de la búsqueda en las bases de datos un menor número de estudios referentes de PubMed. Hemos encontrado diversos artículos publicados que no cumplen nuestros criterios de inclusión; varios de los estudios refieren resultados sin población ni dosis de administración Sobre la calidad de los estudios incluidos, cinco artículos presentan un riesgo de sesgo alto, por lo que sus resultados presentados no son confiables. Finalmente, los estudios publicados en otros idiomas que no sean ingles ni español han reducido el número de artículos incluidos durante la primera fase de lectura y posterior inclusión a la revisión.

Conclusión

El acetato de desmopresina junto al concentrado del factor von Willebrand, son medicamentos eficaces para el control de los eventos de sangrado que pueden presentar las personas que padecen la enfermedad de von Willebrand. Sin embargo, dicha eficacia no se refleja en todos los subtipos; en el caso de la forma leve (tipo 1 y tipo 2A) se tuvo una adecuada respuesta clínica como laboratorial, incrementando sus valores base. La desmopresina logra un mayor alcance beneficioso al incrementar los valores del factor, antígeno y el Rco von Willebrand, mientras que en el caso del

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

concentrado no obtuvo en todos los estudios los niveles séricos, por lo tanto, a la falta de valores finales que aseguren su eficacia bioquímica, la desmopresina es la mejor opción para el tratamiento de los subtipos 1 y 2A.

No obstante, en el caso de las formas moderadas de la enfermedad no se observa ninguna eficacia clínica como bioquímica con el uso de la desmopresina. Ambos subtipos 2B y 2M no muestran una eficacia adecuada para el control de los síntomas de los pacientes. Por otro lado, el uso del concentrado de factor von Willebrand muestra una eficacia clínica que logra abordar en la gran mayoría de los estudios, alcanzando un mínimo de 75% de eficacia clínica, esto demuestra con evidencia qué el plasma concentrado factor vW es la primera opción de tratamiento. Se recomienda su uso en las formas moderadas de la enfermedad von Willebrand.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand 's Disease. Longo DL, editor. N Engl J Med. 24 de noviembre de 2016;375(21):2067-80.
2. Echandi H, Harbaoui BE, Khorassani ME, Agadir A, Khattab M. Von Willebrand 's disease: case report and review of literature. Pan Afr Med J [Internet]. 2017 [citado 23 de septiembre de 2021];27. Disponible en: http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/147/full/
3. Mannuccio MP. Treatment of von Willebrand 's Disease. N Engl J Med. 2004;12.
4. Ng CJ, Di Paola J. von Willebrand Disease. Pediatric Clin North Am. junio de 2018;65(3):527-41.
5. Páramo Fernández JA, Fernández del Carril A, Martínez-Calle N. Coagulopatías congénitas. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. noviembre de 2012;11(22):1353-8.
6. Enfermedad de Von Willebrand: cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento | Revista de Sanidad Militar. 25 de noviembre de 2020 [citado 24 de septiembre de 2021]; Disponible en: https://revistasanidadmilitar.org/index.php/rsm/article/view/43
7. Quintana-González S. Enfermedad de Von Willebrand. 2000;136(2):6.
8. Portocarrero GC, Aguado AG. Características socioeconómicas y costos de enfermedades raras y huérfanas en el Perú, 2019. Rev Fac Med Humana [Internet]. 20 de agosto de 2021 [citado 4 de octubre de 2021];21(4). Disponible en: http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/3936
9. Mendoza Ordoñez S, Loayza Urcia N, Trujillo Cerna M, Herrera Cunti C, Yanac Avila R, Ormeño Apaza W, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). An Fac Med. enero de 2018;79(1):83-93.
10. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, OrTel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): Evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA)1. Haemophilia. 2008;14(2):171-232.
11. Martínez-Murillo C. Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento. 2018;12.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

12. Espitia-De La Hoz FJ. Manejo de la enfermedad de von Willebrand en ginecología y obstetricia. Revisión cualitativa de la literatura. Rev Colomb Obstet Ginecol. 30 de junio de 2010;61(2):151-9.
13. Lethagen S, Harris AS, Nilsson IM. Intranasal desmopressin (DDAVP) by spray in mild hemophilia A and von Willebrand 's disease type I. Blut. marzo de 1990;60(3):187-91.
14. Abshire TC. Prophylaxis and von Willebrand 's disease (vWD). Thromb Res. enero de 2006;118:S3-7.
15. Borbor-Nolivos KS, Ponce-Pincay YK, Alcocer-Diaz S. Enfermedad de Von Willebrand, tipos, estrategias, diagnóstico y opciones terapéuticas Von Willebrand disease, types, strategies, diagnosis and therapeutic options. 2021;6(7):19.
16. Soto A. V, Morales G. MM, Verdugo L. P. Empleo del DDAVP en el manejo de la enfermedad de Von Willebrand. Rev Chil Pediatría. abril de 2005;76(2):193-7.
17. Federici AB. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. Blood. 15 de marzo de 2004;103(6):2032-8.
18. Kaufmann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). J Thromb Haemost. 2003;1(4):682-9.
19. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. Blood. 15 de enero de 2002;99(2):450-6.
20. Berntorp E, Windyga J, Group TEWS. 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):122-30.
21. Dunkley S, Baker RI, Pidcock M, Price J, Seldon M, Smith 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. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 1 de julio de 2010;16(4):615-24.
22. Siew DA, Mangel J, Laudenbach L, Schembri S, Minuk L. Desmopressin responsiveness at a capped dose of 15 µg in type 1 von Willebrand disease and mild hemophilia A. Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb. diciembre de 2014;25(8):820-3.
23. Ab F, R S, F S, M C, E Z, Pm M. Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. Haemoph Off J World Fed Hemoph [Internet]. marzo de 2000 [citado 4 de junio de 2024];6(2). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10781191/
24. Heijdra JM, Cloesmeijer ME, Jager NCB, Leebeek FWG, Kruip MHJA, Cnossen MH, et al. Quantification of the relationship between desmopressin concentration and Von Willebrand factor in Von Willebrand disease type 1: A pharmacodynamic study. Haemoph Off J World Fed Hemoph. septiembre de 2022;28(5):814-21.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

25. Bonduel M, Frontroth JP, Hepner M, Sciucatti 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. julio de 2011;37(5):560-7.
26. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, Bernstein J, Friedman C, Nichols WL, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. Haemoph Off J World Fed Hemoph. noviembre de 2011;17(6):895-905.

27. Woods AI, Blanco AN, Kempfer AC, Paiva J, Bermejo EI, Sánchez Luceros A, et al. Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. Acta Bioquímica Clínica Latinoam. junio de 2016;50(2):273-89

28. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

29. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: l4898.

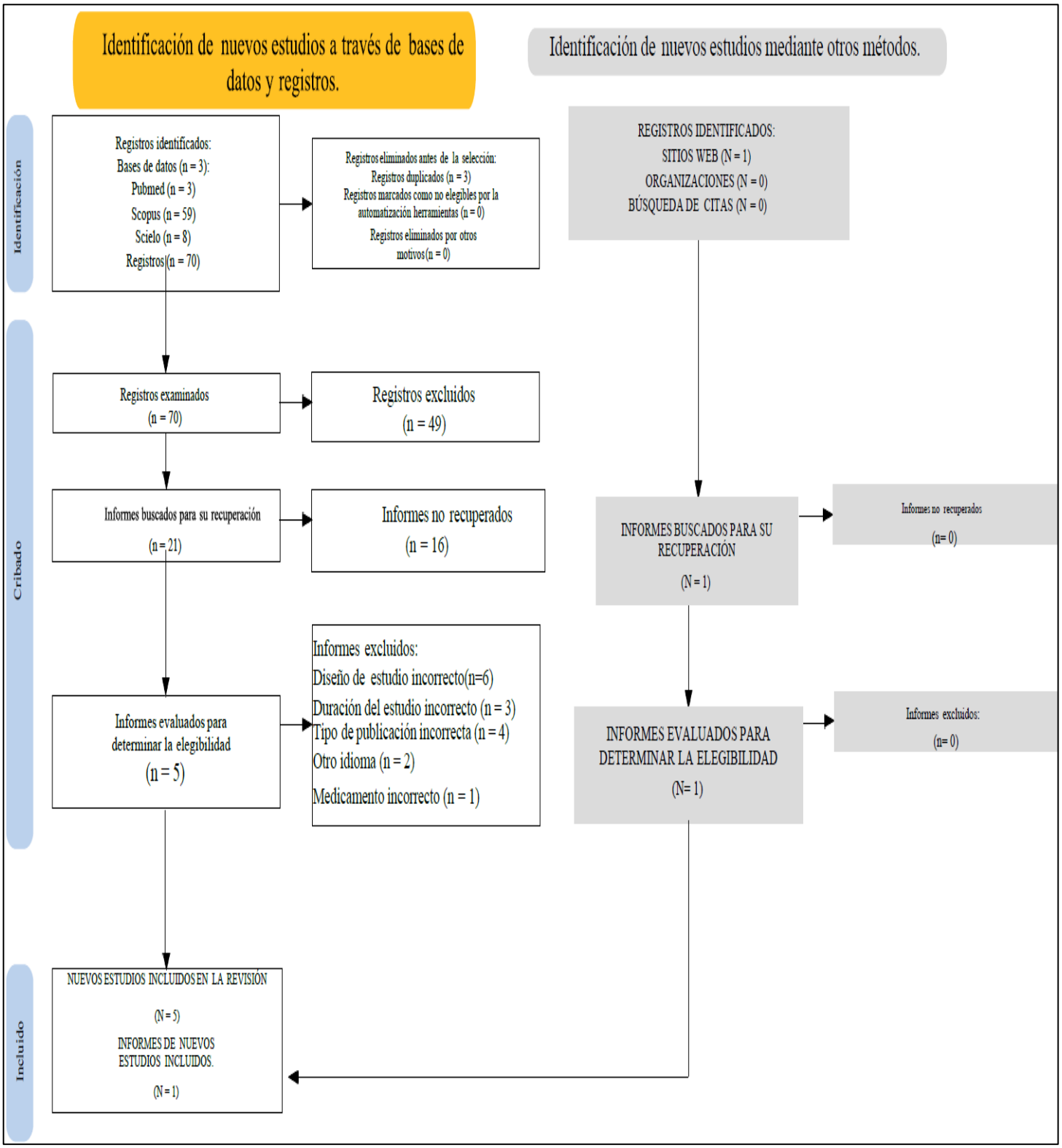
30. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Figuras

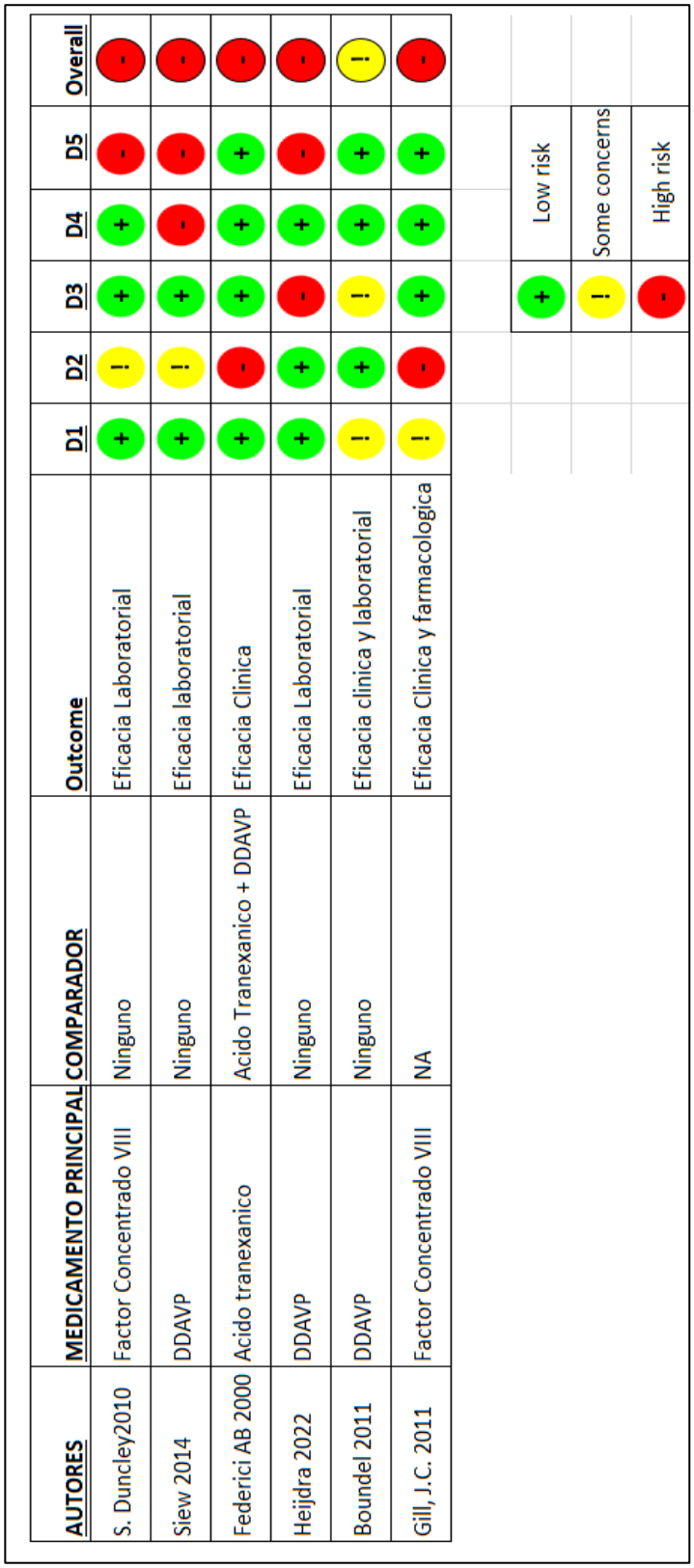
1. ***Figura 1 Diagrama de flujo Prisma***



Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

2. Figura 2 Riesgo de sesgo de las publicaciones mediante el programa Rob 2.0



Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Tablas

1. Tabla 1. Características de los estudios revisados

Autores	Muestra/ Población (n) y Subtipo EvW	Fármaco	Resultados/Eficacia Clínica
Dunkley et al (21)	• Tipo 1 = 5 pacientes; edad: 30 a 85 años • Tipo 2A = 2 pacientes; edad 27 a 82 años • Tipo 2B = 0 • Tipo 2M = 6 pacientes; edad: 27 a 67 años	Plasma concentrado factor vW; dosis inicial 40 UI kg EV	Tipo 1: Factor VIII 273%, Factor vW R Co 125%/ Control adecuado eventos sangrado. Tipo 2A: Factor VIII 273%, Factor vW R Co 125%/ Control adecuado eventos sangrado Tipo 2M: Factor VIII 200%/Control moderado eventos sangrado
Siew et al (22)	• Tipo 1 = 40 pacientes; edad: 13 a 75 años	DDAVP; dosis 0.3 ug/kg	Factor VIII: 191%, Factor vW R Co: 91% Factor vW Ag: 93.5%
Federicci et al (23)	• Tipo 1 = 31 pacientes; edad: 5 a 87 años • Tipo 2A = 13 pacientes; edad: 29 a 80 años • Tipo 2B = 9 pacientes; edad: 19 a 75 años	DDAVP; dosis 0.3 ug/kg en Tipo 1 y Tipo 2A Sb Plasma concentrado factor vW; dosis 40 ug/kg EV en Tipo 2B	No se reportó valores séricos post administración/ Tipo 1 y 2A: Control adecuado eventos sangrado; Tipo 2B: Control adecuado eventos sangrado
Heijdra et al (24)	• Tipo 1 = 47 pacientes; edad: 19 a 37 años	DDAVP; dosis: 0.3 ug/kg Sb y EV	Tipo 1: Factor VIII 452%/ Control adecuado eventos sangrado
Boundel et al (25)	• Tipo 1 = 147 pacientes; edad: 6 meses a 17 años • Tipo 2A = 16 pacientes; edad: 2 a 13 años • Tipo 2B = 12 pacientes; edad: 1 a 14 años • Tipo 2M = 7 pacientes; edad: 1 a 14 años	DDAVP; dosis: 0.3 ug/kg EV Plasma concentrado factor vW 40 ug/kg EV solo en Tipo 1 y 2B	Tipo 1: Factor VIII Ag y Factor vW R Co 100%/Control adecuado eventos sangrado Tipo 2A: Factor VIII Ag 130 %, Factor vW R Co 115%/Control parcial Tipo 2B: Factor VIII Ag 130%, Factor vW R Co 115%/ Respuesta solo al Plasma concentrado Tipo 2M: Control inadecuado evento sangrado
Gill et al (26)	• Tipo 1 = 15 pacientes; edad: 9 a 33 años • Tipo 2A = 1 paciente; edad: 3 a 33 años • Tipo 2B = 3 pacientes; edad: 3 a 33 años • Tipo 2M = 4 pacientes; edad: 3 a 33 años	Plasma concentrado factor vW, Dosis: 60 UI/kg EV	Tipo 1: Factor VIII 100% y Factor vW R Co 125%/ Control adecuado evento sangrado Tipo 2A: Factor VIII 100 % y Factor vW R Co 120%/ Control adecuado evento sangrado Tipo 2B: Factor VIII 189%/ Control moderado evento sangrado Tipo 2M: Factor VIII 194%/Control moderado evento sangrado

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

2. Tabla 2. Summary of Findings

Summary of Findings: *Eficacia del Acetato de Desmopresina sobre el Plasma Concentrado de Factor von Willebrand en la Enfermedad de Von Willebrand en tipos leves y moderados: Revisión Sistemática*

Intervención	Comparación	Resultados (eficacia clínica)	N° participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
DDAVP en Tipo 1	Plasma concentrado factor vW	Mejora Clínica	285 (6 estudios)	Moderada	Alta consistencia en los resultados; mejora clínica observada en un 83.5% de los pacientes que se utilizó el DDAVP
Plasma concentrado factor vW en Tipo 1	DDAVP	Mejora Clínica	167 (6 estudios)	Moderada	Mejora clínica observada en el 81% de los pacientes que utilizaron plasma concentrado factor vW
DDAVP en Tipo 2A	No tratamiento	Mejora Clínica	29 (6 estudios)	Moderada	Mejora clínica observada en el 87.5% de los pacientes.
Plasma concentrado factor vW en Tipo 2A	No tratamiento	Mejora Clínica	3 (6 estudios)	Moderada	Mejora clínica observada en el 85.7% de los pacientes.
DDAVP en Tipo 2B	Plasma concentrado factor vW	No mejora clínica	12 (6 estudios)	Moderada	No se observó eficacia clínica significativa. Se recomienda evitar su uso en el subtipo 2B
Plasma concentrado factor vW en Tipo 2B	DDAVP	Mejora clínica	24 (6 estudios)	Moderada	Mejora clínica observada en el 63.8% de los pacientes.
DDAVP en Tipo 2M	Plasma concentrado factor vW	No mejora clínica	7 (6 estudios)	Moderada	No se observó eficacia clínica significativa. Se recomienda evitar su uso en el subtipo 2M
Plasma concentrado factor vW en Tipo 2M	DDAVP	Mejora clínica	10 (6 estudios)	Moderada	Mejora clínica observada en el 83.2% de los pacientes.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

3. Tabla 3. GRADE para la evaluación de los resultados

Comparación	Nº de estudios	Diseño del estudio	Consistencia de la evidencia	Directa	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad global de la evidencia	Resultado
DDAVP vs Plasma concentrado vW en Tipo 1	6	Ensayos aleatorizados	Alta	Directa	Precisa	Alto riesgo de sesgo	Moderada	Mejora clínica en 83.5%
Plasma Concentrado de factor vW vs DDAVP Tipo 1	6	Ensayos aleatorizados	Alta	Directa	Precisa	Alto riesgo de sesgo	Moderada	Mejora clínica en 81%
DDAVP vs No tratamiento en Tipo 2A	6	Ensayos aleatorizados	Alta	Directa	Precisa	Alto riesgo de sesgo	Moderada	Mejora clínica en 87.5%
Plasma Concentrado de factor vW vs No tratamiento en Tipo 2A	6	Ensayos aleatorizados	Alta	Directa	Precisa	Alto riesgo de sesgo	Moderada	Mejora clínica en 85.7%
DDAVP vs Plasma concentrado factor vW en Tipo 2B	6	Ensayos aleatorizados	Alta	Directa	Precisa	Alto riesgo de sesgo	Moderada	No mejora clínica
Plasma Concentrado de factor vW vs DDAVP en Tipo 2B	6	Ensayos aleatorizados	Alta	Directa	Precisa	Alto riesgo de sesgo	Moderada	Mejora clínica en 63.8%
DDAVP vs Plasma concentrado factor vW en Tipo 2M	6	Ensayos aleatorizados	Alta	Directa	Precisa	Alto riesgo de sesgo	Moderada	No mejora clínica
Plasma Concentrado de factor vW vs DDAVP en Tipo 2M	6	Ensayos aleatorizados	Alta	Directa	Precisa	Alto riesgo de sesgo	Moderada	Mejora clínica en 83.2%

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 215- DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2024

Villa el Salvador, 13 de marzo del 2024

VISTO:

El informe de revisión independiente académica del Proyecto de Investigación titulado: **"EFICACIA EN EL ACETATO DE DESMOPRESINA SOBRE EL PLASMA CONCENTRADO DE FACTOR VON WILLEBRAND EN LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN TIPOS LEVES Y MODERADOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA"**

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título de Médico Cirujano.**

Que, de acuerdo a la Resolución Directoral No. 012-DGIDI-Cientifica-2021, con fecha 16 de agosto del 2021, que no requiere evaluación ética, según descrita en el numeral 4 y por no incluir a seres humanos ni animales en su análisis.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar, en vías de regularización e inscribir el Proyecto de Investigación titulado: **"EFICACIA EN EL ACETATO DE DESMOPRESINA SOBRE EL PLASMA CONCENTRADO DE FACTOR VON WILLEBRAND EN LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN TIPOS LEVES Y MODERADOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA "**, presentado por el alumno **RODRIGO BARRANTES VALLE.**

ART. 2° Nombrar al Docente **HUGO H. ABARCA BARRIGA**, como asesor para el desarrollo del Proyecto de Investigación en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.

c.c. Archivo

Mg. JORDI GRAU MONGE
DECANO
CARRERA DE MEDICINA HUMANA

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Evidencia de envió/aceptación del articulo a la revista indexada a Scopus: Blood Vessels, Thrombosis & Hemostasis

Link: https://ashpublications.org/bloodvth

VTH-2024-000250 Approved MS Received Recibidos x

bloodvth@hematology.org

1 sept 2024, 17:29 (hace 1 día)

para mí

Dear Dr. Barrantes,

On September 1, 2024, the manuscript entitled "Efficacy of DDAVP on Concentrated vW/VIII Factor in Von Willebrand Disease in Mild and Moderate Types: Systematic Review" by Rodrigo Barrantes was approved by the author. The manuscript type is Systematic Review

The manuscript has been assigned the Paper #: VTH-2024-000250.

You may check on the status of this manuscript by selecting the "Check Manuscript Status" link under the following URL:

https://bloodvth.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?el=A1RZ7vhg4A1DDST3F2A9ftd3Jd8PfncZli8wwt5HsyICAZ

(Press/Click on the above link to be automatically sent to the web page.)

Sincerely,

Editorial Staff, Blood VTH Journal, bloodvth@hematology.org

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Lima, **2 de Setiembre de 2024**

APROBACIÓN DE PUBLICACIÓN DEL INFORME FINAL DE TESIS

Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación
Universidad Científica del Sur
Presente. –

Por medio del presente documento, me es grato presentar la versión final de la tesis titulada: ***Eficacia del Acetato de Desmopresina sobre el Plasma Concentrado de Factor von Willebrand en la Enfermedad de Von Willebrand en tipos leves y moderados: Revisión Sistemática*** , presentada por Rodrigo Barrantes Valle con código 100030698 de la carrera de Medicina Humana, con el fin de que pueda ser evaluada por su Dirección y sea publicada en el repositorio institucional de nuestra Universidad de cumplir los requisitos adicionales que se encuentran en el reglamento correspondiente.

CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Atentamente,

Dra. Isabel Pinedo Torres
Responsable de Investigación
Universidad Científica del Sur
Facultad de Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina Humana