

## Uso de **desmopresina inyectable** como un agente hemostático. Una revisión concisa.

### Massimo Franchini

La **desmopresina inyectable** (1-deamino-8-D-arginina vasopresina, DDAVP) es análogo sintético de la hormona antidiurética vasopresina, originalmente para el tratamiento de diabetes insípida. Aumenta los valores plasmáticos del factor VIII (FVIII) y el factor de von Willebrand (VWF), desarrollada en 1977 y usada en pacientes con hemofilia moderada que requerían algún procedimiento quirúrgico. Sus indicaciones clínicas han aumentado y es eficaz en distintas situaciones hemorrágicas.

En esta revisión se analiza consistentemente la utilización de la **desmopresina inyectable** como agente hemostático.

### Mecanismo de acción de **desmopresina inyectable**

A pesar de los 20 años de uso de la **desmopresina inyectable**, su mecanismo de acción no se entiende por completo. Induce el aumento en niveles plasmáticos de VWF, FVIII y del activador tisular del plasminógeno (t-PA), presentando un efecto vasodilatador. Acorta el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de sangrado; no tiene efecto en la agregación plaquetaria aunque promueve la adhesión plaquetaria a la pared del vaso. Su efecto en VWF y TTPa y su efecto vasodilatador, se explica por acción directa en el endotelio por activación del receptor endotelial de vasopresina V2 (V2R) y la señalización mediada por AMPc, lo cual lleva a la exocitosis del VWF y DEL t-PA de los cuerpos de Weibel-Palade en la célula endotelial (donde se almacenan vWF y t-PA). Se produce Óxido Nítrico (NO) por activación de la óxido nítrico sintasa

### Trastornos hereditarios de la coagulación

La **desmopresina inyectable** se ha utilizado exitosamente en los trastornos hereditarios de la coagulación, como Enfermedad de Von Willebrand (EvW), Hemofilia A moderada y alteraciones de la función plaquetaria.

### Enfermedad de Von Willebrand

La **desmopresina inyectable** es más efectiva en pacientes con enfermedad tipo 1 de Von Willebrand, especialmente aquellos con vWF normal en sitios de almacenamiento. En estos pacientes el FVIII, vWF y tiempo de coagulación (TC) se corrigen en 30 minutos y se mantienen de 6 a 8 hrs. En otros subtipos de EvW la respuesta a la **desmopresina inyectable** es variable. Una respuesta pequeña y de corta duración se observa en pacientes con EvW tipo 1 y plaquetopenia. En EvW 2A el FVIII normalmente aumenta con la **desmopresina inyectable** pero el TC se reduce en pocos casos. Muchos la consideran contraindicada en tipo 2B por trombocitopenia transitoria.

El tipo 2M tiene un patrón de respuesta variable y la utilización de **desmopresina inyectable** debe de ser en base a los resultados en la prueba de infusión. En el tipo 2N existen niveles relativamente altos de FVIII posterior al uso de **desmopresina inyectable**, el FVIII circulante se encuentra en menor tiempo. El tipo 3 no responde a **desmopresina inyectable**.

La **desmopresina inyectable** regularmente se administra 0.3 µg/kg en 50 ml de solución salina en infusión IV por 30 minutos, con lo que incrementa FVIII y vWF de dos a cinco veces por arriba del valor basal en 30 minutos, manteniendo concentraciones plasmáticas de 8 a 10 hrs. Los valores plasmáticos de FVIII y Vwf que se encuentran al 10% en referencia a valores normales, aumentan hasta un 30-50%, lo que es suficiente para una extracción dental pero no para una cirugía mayor. Los pacientes que tienen niveles de 20% en relación a valores normales, pueden aumentar entre 60 y 100% con la administración de **desmopresina inyectable**, lo cual permite procedimientos quirúrgicos.

En una revisión retrospectiva de más de 10 años (Nitu-Whalley et al) encontró efectividad (91%) en hemostasia con **desmopresina inyectable** en pacientes con EvW programados para cirugía electiva. En un estudio prospectivo, sobre la respuesta biológica de **desmopresina inyectable** en formas severas de EvW, ha mostrado que el 27% de las Tipo 1 y 18% de las Tipo 2 han tenido un incremento satisfactorio de los niveles de vWF con acortamiento del tiempo de coagulación. Dada la naturaleza impredecible de la respuesta a **desmopresina inyectable**, todos los pacientes con EvW deben de someterse a una evaluación terapéutica para determinar su nivel de respuesta.

La infusión se puede repetir cada 12 a 24 hrs, dependiendo la severidad del episodio hemorrágico. Sin embargo la mayoría de los pacientes tratados repetitivamente con **desmopresina inyectable** en corto tiempo, se vuelven menos sensibles a la terapia, fenómeno llamado taquifilaxia. La **desmopresina inyectable** también se encuentra en presentación subcutánea y nasal que puede ser conveniente para tratamiento en casa.

### Hemofilia Tipo A Moderada

La **desmopresina inyectable** se ha utilizado exitosamente para los pacientes con Hemofilia A leve, como profilaxis en extracciones dentales, procedimientos quirúrgicos o sangrado agudo como hemartrosis, sangrado de mucosas o hematomas musculares. La eficacia de la **desmopresina inyectable** en estos casos, se relaciona a los niveles plasmáticos postinfusional de FVIII, el cual es dependiente de los niveles basales. Los pacientes con hemofilia tipo A moderada deben de ser evaluados previo a algún procedimiento. Las indicaciones terapéuticas son en base a la naturaleza del sangrado y niveles basales de FVIII así como los niveles que debe de mantener para hemostasia.

La dosis optima de **desmopresina inyectable** para una respuesta máxima de FVIII y vWF es de 0.3µg/kg IV con un aumento de FVIII de 3 a 5 veces sobre la basal con vida media de FVIII circulante de 2-5 hrs, la dosis se puede repetir en intervalos de 8 a 12 hrs, la administración subcutánea tiene respuesta similar.

### Alteraciones congénitas de la función plaquetaria

La **desmopresina inyectable** acorta el TC de casi todos los pacientes con alteraciones congénitas de la función plaquetaria, se ha observado falta de respuesta en pacientes con deficiencia severa de los gránulos delta plaquetarios. Los pacientes con trombostenia de Glanzmann no responden a **desmopresina inyectable**, esta patología esta caracterizada por perdida disfuncional del receptor plaquetario de la glicoproteína P IIa/IIIb, necesario para la interacción del fibrinógeno y la plaqueta. En el síndrome de Bernard-Soulier la **desmopresina inyectable** puede reducir el TC. Se han tenido buenos resultados en pacientes con síndrome de Hermansky-Pudlak y anomalía de May-Hegglin. Se recomienda realizar una prueba individual para desmopresina a cada paciente.

### Otros

La **desmopresina inyectable** ha sido utilizada con éxito en pacientes con síndromes como Ehlers-Danlos y Marfan a un procedimiento quirúrgico. En pacientes con deficiencia heterocigota de Factor XI se ha utilizado en prevención de sangrado por procedimientos quirúrgicos.

### Síndrome de Von Willebrand Adquirido (aVWS)

Es un trastorno de la coagulación raro con resultados de laboratorio similares a EvW, a diferencia de la enfermedad congénita, surge en individuos sin antecedentes familiares, se produce con trastornos subyacentes como trastornos mieloproliferativos y enfermedades cardiovasculares. El tratamiento se da en el cuadro agudo y para el trastorno subyacente. El tratamiento es con **desmopresina inyectable**, FVIII / FVW e inmunoglobulinas a dosis altas. En el registro internacional de aVWS, se administró desmopresina a 55/89 (66%) de los pacientes y detuvo el sangrado en 26 (44%) por restauración de niveles plasmáticos de FVIII / FVW. Se recomienda una prueba de infusión de **desmopresina inyectable** para los casos de recién diagnóstico.

### Hemofilia A adquirida

Trastorno de coagulación poco frecuente y grave, con presencia de autoanticuerpos para FVIII de coagulación. De origen poco claro, sin embargo la mitad de los casos se asocian a embarazo, trastornos autoinmunes y neoplasias. La estrategia terapéutica es el tratamiento agudo y tratamiento para autoanticuerpos. Para el tratamiento de episodios hemorrágicos, puede haber éxito en pacientes tratados con **desmopresina inyectable** sola o en asociación con FVIII.

### Otros

La **desmopresina inyectable** puede disminuir los tiempos de coagulación en pacientes con cirrosis hepática o uremia crónica. Por lo que la **desmopresina inyectable** puede ser utilizada en pacientes con hepatopatías con tiempos de coagulación prolongados que requieren procedimientos invasivos. Los pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios, también pueden beneficiarse con la **desmopresina inyectable** puesto que normaliza la hemostasia primaria y acorta el tiempo de coagulación en la mayoría de los pacientes. La desmopresina se ha asociado en pacientes con trombocitopenia por neoplasias hematológicas para la prevención y tratamiento de hemorragias.

### Desmopresina inyectable en pacientes sin trastornos de la coagulación pre-existentes

Se ha utilizado en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, en un estudio con 70 pacientes se redujo la pérdida de sangre y el número de transfusiones en un 30%, en 1995 Cattaneo et al. en un metaanálisis de 17 estudios con 1,171 pacientes se observó reducción de pérdida de sangre en 9% sin ningún efecto significativo en la transfusión. En 1997, Laupacis y Fergusson en otro metaanálisis muestran que la **desmopresina inyectable** fue ineficaz en la reducción de pérdida sanguínea en cirugía cardiaca. En el metaanálisis más reciente de Carless et al. en el 2004 con 18 ensayos clínicos, se concluyó que existen otros hemostáticos como el ácido tranexámico más eficaces que la **desmopresina inyectable**.

Existen pocos ensayos para evaluar el uso profiláctico de **desmopresina inyectable** en cirugía no cardiaca por lo que no existen datos que apoyen un efecto benéfico fuera de procedimientos no cardiacos electivos.

### Seguridad

Además de que la **desmopresina inyectable** es relativamente barata, es más segura que los productos sanguíneos ya que no hay riesgo de transmisión de virus de transmisión sanguínea. Los efectos secundarios son transitorios y leves, los cuales incluyen taquicardia leve, cefalea y eritema facial. Se debe de regular la ingesta de líquidos en las 24 hrs posteriores a la administración. Los eventos adversos por sobrecarga de líquidos e hiponatremia son raros, se debe de administrar con precaución en niños pequeños y pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva

### Conclusiones

El análisis de los datos de la literatura muestra que la **desmopresina inyectable** es el tratamiento de elección para los pacientes con VWD y hemofilia A leve. En los últimos años las indicaciones clínicas de la **desmopresina inyectable** se han ampliado y se ha utilizado en una en un amplio espectro de trastornos de la coagulación hereditarios y adquiridos. La mayoría de los estudios publicados tienen series pequeñas de pacientes, por lo que se requieren ensayos más grandes para hacer la confirmación de resultados preliminares.

