

LA DESMOPRESINA (DDAVP) EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Edición revisada

Pier Mannuccio Mannucci

Centro de Hemofilia y Trombosis

Angelo Bianchi Bonomi

Fundación IRCCS Cà Granda

Maggiore Policlinico

Milan, Italia



FMH

50

AÑOS MEJORANDO EL
TRATAMIENTO PARA TODOS

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
Fédération mondiale de l'hémophilie
World Federation of Hemophilia

Índice

| | |
|---|---|
| Introducción | 1 |
| Antecedentes históricos | 1 |
| Mecanismo de acción | 2 |
| La desmopresina en el tratamiento de los trastornos de la coagulación congénitos | 3 |
| La desmopresina en trastornos de la coagulación adquiridos e inducidos por medicamentos | 5 |
| La desmopresina como agente economizador de sangre | 6 |
| Guías terapéuticas | 7 |
| Referencias | 8 |

Este documento fue publicado originalmente en *Blood*, Vol. 90, No. 7, 1997. Se reimprime con su autorización; revisado 2012.

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicaciones a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, www.wfh.org. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425, boul. René-Lévesque O. Bureau 1010
Montréal, Québec H3G 1T7 Canada
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía. Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Editor de la serie *Tratamiento de la hemofilia*
Dr. Johnny Mahlangu

LA DESMOPRESINA (DDAVP) EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Edición revisada

Introducción

En 1977 se usó por primera vez la desmopresina (1-ácido-8-D-arginina vasopresina; abreviada DDAVP), un derivado sintético de la hormona antidiurética, para el tratamiento de pacientes con hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand (EVW), los trastornos de la coagulación congénitos más frecuentes [1]. Después del estudio clínico original realizado en Italia, la desmopresina se utilizó en muchos otros países, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) la incluyó en su lista de fármacos esenciales. Un fármaco que pudiera elevar los niveles plasmáticos de factor VIII y de factor Von Willebrand (FVW) sin necesidad de hemoderivados era particularmente atractivo a finales de los años setenta y comienzos de los años ochenta, época en la que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) comenzó a ser transmitido a pacientes con trastornos de la coagulación congénitos a través de concentrados de factores de la coagulación.

Las indicaciones clínicas probables para la desmopresina se extendieron rápidamente más allá de la hemofilia y de la EVW. El compuesto mostró ser eficaz en trastornos de la coagulación que no implican una deficiencia o malfuncionamiento del factor VIII o del FVW, incluyendo deficiencias congénitas y adquiridas de la función plaquetaria y anormalidades frecuentes de la hemostasia tales como las relacionadas con enfermedades renales y hepáticas crónicas. La desmopresina también ha sido usada profilácticamente en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas caracterizadas por considerable pérdida de sangre y requerimientos transfusionales, en particular cirugías cardíacas y ortopédicas.

Treinta y cinco años de experiencia médica han ahora establecido más firmemente las indicaciones clínicas de la desmopresina. Algunas de estas indicaciones se han visto fortalecidas por la experiencia acumulada, mientras que otras no están apoyadas por rigurosos ensayos clínicos o han sido superadas por el advenimiento de tratamientos

más eficaces. Este informe examina el espectro de las indicaciones para los trastornos de la coagulación, en un intento por establecer cuáles indicaciones permanecen válidas y cuáles no. La farmacocinética, la farmacodinámica y los efectos secundarios de la desmopresina han sido cubiertos en otros estudios [2-4].

Antecedentes históricos

En 1772, William Hewson observó que la sangre recolectada bajo condiciones de estrés se coagulaba rápidamente [5]. Las observaciones de Hewson, descritas en detalle en *Una investigación sobre las propiedades de la sangre (An Inquiry into the Properties of the Blood)*, desencadenaron una serie de experimentos en animales, realizados por el fisiólogo Cannon y sus colegas a principios del Siglo XX. Ellos demostraron que el mejoramiento de la coagulación de la sangre relacionado con el estrés era causado por la liberación de adrenalina en el plasma [6, 7]. En 1957, Marciniak [8] observó una elevación transitoria del factor VIII de la coagulación después de inyectar adrenalina en conejos y proporcionó un mecanismo para una coagulación más rápida. Pronto siguieron los informes de elevación del factor VIII posteriores a una infusión de adrenalina en seres humanos: la elevación promedio fue alrededor del doble del nivel inicial, sin un cambio cuantificable en otros factores de la coagulación [9]. En pacientes con hemofilia leve, la magnitud de la elevación del factor VIII inducida por la adrenalina era semejante a aquella obtenida en individuos sanos [9, 10]. Estos hallazgos estimularon una mayor investigación con el objetivo de identificar un agente que elevara el factor VIII sin los efectos secundarios de la adrenalina y que pudiera administrarse a personas con hemofilia como terapia de reemplazo autóloga.

Se demostró que la vasopresina y la insulina inducen una elevación del factor VIII [11], pero sus efectos secundarios no eran más leves que los de la adrenalina, haciendo

irrealista su uso clínico. Se dio un paso importante con la observación de que la desmopresina, un análogo sintético de la vasopresina, elevaba el factor VIII y el FVW en individuos sanos [12, 13]. A diferencia de la hormona antidiurética natural, la desmopresina produce poca o ninguna vasoconstricción, no aumenta la presión sanguínea y no produce contracciones uterinas o del tracto gastrointestinal, de manera que fue bien tolerada cuando se administró a seres humanos [12, 13].

Un gran paso adelante se tomó cuando se usó la desmopresina en pacientes con hemofilia A leve o con EVW para la prevención y tratamiento de episodios hemorrágicos, primero durante extracciones dentales y después durante procedimientos quirúrgicos mayores [1]. Las intervenciones quirúrgicas se realizaron sin hemoderivados, demostrando un incremento autólogo del factor VIII y del FVW en el plasma del paciente, y que la desmopresina podía sustituir eficazmente a los factores homólogos contenidos en los hemoderivados [1]. Estos resultados clínicos pronto fueron confirmados [14-16].

Mecanismo de acción

La elevación en los niveles plasmáticos de factor VIII y de FVW ocurre no sólo en pacientes con deficiencias, sino también en individuos sanos y en pacientes que ya tienen niveles altos de estos factores. La desmopresina acorta el tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado y el tiempo de sangrado [17]. Estos efectos probablemente resultan de la elevación del factor VIII y del FVW, los cuales desempeñan un papel acelerador en estos análisis globales de coagulación intrínseca y hemostasia primaria. La desmopresina no tiene efectos en el recuento o la agregación plaquetaria, pero aumenta la adhesión plaquetaria a las paredes vasculares [18, 19]. Otro efecto de corta duración de la desmopresina es la liberación en el plasma de grandes cantidades del activador tisular del plasminógeno [12, 13]. El activador del plasminógeno genera plasmina *in vivo*, pero la mayor parte de la plasmina es rápidamente transformada en un complejo α_2 -antiplasmina y no produce fibrin(ógeno)olisis en la sangre circulante [20]. Por consiguiente, generalmente no es necesario inhibir la fibrinólisis cuando se usa desmopresina con fines médicos.

¿Cómo se elevan el factor VIII y el FVW plasmáticos? Debido a que su incremento es rápido y transitorio, es

muy probable que la desmopresina provoque su liberación desde los sitios de almacenamiento. El endotelio vascular es probablemente la principal fuente de FVW. Este punto de vista está apoyado en la observación de que la inyección de desmopresina en ratas provoca respuestas biológicas claramente relacionadas con la activación de las células endoteliales, como la expresión superficial de la P-selectina y la subsiguiente marginación de leucocitos [21]. En individuos normales, la infusión de desmopresina produce cambios importantes en el contenido y localización del FVW en células endoteliales vasculares [22]. Hay una reducción en la cantidad de proteína y un cambio en su localización, lo que provoca una tendencia al movimiento albuminal de la proteína hacia la membrana basal celular [22].

A pesar de estos datos que se centran en las células endoteliales como la fuente más probable de FVW, la adición de desmopresina a un cultivo de células endoteliales *in vitro* no libera FVW [23]. Esta aparente paradoja se resolvió mediante la demostración de que la falta de un efecto directo de la desmopresina en las células endoteliales vasculares humanas (CEVH) puede atribuirse al hecho de que estas células no expresan el receptor V2 (RV2) [24]. Cuando se agregó desmopresina a un cultivo de CEVH transfectado para expresar RV2 o a células endoteliales microvasculares pulmonares (que expresan RV2 de manera natural), el compuesto sí presentó una liberación de FVW, mediatizado por un incremento en el adenosin monofosfato cíclico (AMPC) intracelular [24].

No se han determinado adecuadamente las interacciones entre el factor VIII liberado, el FVW liberado de manera concomitante y el activador tisular del plasminógeno (tPA por sus siglas en inglés). La observación de que pacientes con EVW tipo 3 que reciben tratamiento con desmopresina no solo no logran liberar FVW (el cual no es sintetizado en estos pacientes), sino tampoco factor VIII y tPA (que son sintetizados normalmente), apoya la hipótesis de que estos efectos son regulados por un solo mecanismo deficiente en la EVW tipo 3 [25].

El sitio de almacenamiento celular y liberación del factor VIII no está tan bien determinado como el del FVW [26]. La desmopresina sí provocó el incremento esperado del FVW, pero no un incremento del factor VIII en perros con hemofilia A luego de una terapia génica neonatal aplicada a hepatocitos [27]. Esta observación apunta a que el

incremento del factor VIII inducido por la desmopresina en perros normales y posiblemente en seres humanos se deba a su liberación desde células diferentes al hepatocito, posiblemente células endoteliales en las que el factor VIII se encuentra colocalizado y en complejo con el FVW [27].

El hecho de que es necesaria la colocalización celular del factor VIII y del FVW para que haya un incremento plasmático del factor VIII posterior a la administración de desmopresina también se demuestra mediante la observación de que, después de un trasplante hepático, pacientes con hemofilia A a los que se administra desmopresina mostraron un incremento en el FVW, pero ningún cambio en los niveles plasmáticos de factor VIII [28]. Dado que el factor VIII se sintetiza solamente en el hígado trasplantado, esta observación apoya el punto de vista de que es necesaria la colocalización del factor VIII y del FVW en células extrahepáticas para la liberación *in vivo* de factor VIII luego de la administración de desmopresina [28].

La desmopresina en el tratamiento de los trastornos de la coagulación congénitos

En la hemofilia y la EVW, la desmopresina es eficaz porque proporciona una terapia de reemplazo autóloga. El cuadro 1 resume las vías de administración, las dosis recomendadas y las propiedades farmacocinéticas del factor VIII y del FVW inducidos por la desmopresina.

Los pacientes que responden a la desmopresina y evitan el uso de concentrados de factor de coagulación son los que presentan niveles cuantificables de factor VIII y FVW;

es decir, pacientes con hemofilia A leve y EVW tipo 1 [14-16], mientras que pacientes con niveles no cuantificables no responden en absoluto [17]. En casos de hemofilia A leve, la eficacia de la desmopresina generalmente se correlaciona con los niveles plasmáticos postinfusionales de factor VIII [14-16]. Por consiguiente, las indicaciones terapéuticas se definen por la naturaleza del episodio hemorrágico, los niveles basales de factor VIII, y los niveles que deben alcanzarse y mantenerse para lograr la hemostasia.

Los casos clínicos en los que falla la desmopresina generalmente pueden explicarse por la obtención de niveles plasmáticos de factor VIII insuficientes para controlar la hemorragia. Por ejemplo, una intervención quirúrgica mayor en pacientes con niveles de factor VIII de 10 U/dL podría no manejarse adecuadamente con desmopresina debido a que los niveles esperados después del tratamiento, que son de 30 a 50 U/dL, no serían suficientemente elevados para lograr la hemostasia. Por otro lado, estos niveles deberían ser suficientes para realizar un procedimiento menor en el paciente, como la circuncisión o una extracción dental.

La mayoría de los pacientes con EVW tipo 1, cuyo FVW funciona normalmente pero presenta niveles plasmáticos reducidos, responde a la desmopresina con elevaciones mayores de factor VIII y FVW que las observadas en personas con hemofilia [29, 30]. Por ende, la desmopresina debería ser la primera opción de tratamiento para estos pacientes. No obstante, hay cierta variabilidad en la respuesta a la desmopresina entre los pacientes con EVW tipo 1 [31-33]. Los motivos para estos diferentes

CUADRO 1. Dosis recomendadas de desmopresina y respuestas del factor VIII/FVW en pacientes con hemofilia y EVW

| | |
|--|---|
| Dosis única | Intravenosa y subcutánea: 0.3 µg/kg Intranasal: 300 µg/kg |
| Elevación media del factor en relación con los indicadores de referencia | 2-4 veces (rango: 1.5-20 veces) |
| Tiempo para niveles pico | 30-60 minutos después de la inyección intravenosa 90-120 minutos después de la inyección subcutánea y la aplicación intranasal |
| Semivida plasmática | 5-8 horas para el factor VIII 8-10 horas para el FVW |

comportamientos no están claros, y una dosis de prueba constituye la única manera de distinguir a los pacientes con respuesta adecuada de aquellos con respuesta deficiente o nula. Las deficiencias de pacientes con EVW tipo 3 y de aquellos con moléculas disfuncionales (EVW tipo 2) generalmente no se corrigen con desmopresina, salvo por algunas excepciones [34, 35].

El cuadro 2 ofrece guías generales para el uso de desmopresina o de un derivado de plasma en los diferentes subtipos de EVW, y muestra el régimen de administración de desmopresina y los análisis de sangre recomendados a fin de evaluar el grado de respuesta de laboratorio a una dosis de prueba. Con base en los resultados obtenidos puede predecirse si los niveles de factor alcanzados y la duración de su persistencia en el plasma serán suficientes para manejar con éxito una situación médica determinada.

Los pacientes que han recibido tratamientos repetidos con desmopresina pueden volverse menos sensibles, quizás por el agotamiento de las reservas [29]. Algunos datos experimentales apoyan esta hipótesis porque las infusiones repetidas de desmopresina reducen la cantidad de FVW contenida en las células endoteliales vasculares [22]. Las respuestas promedio de factor VIII obtenidas si se administra desmopresina en intervalos de 24 horas son aproximadamente 30% menores que las obtenidas después de la primera dosis [29]. Las implicaciones clínicas son que la eficacia de la desmopresina puede ser limitada cuando deben mantenerse niveles del factor VIII superiores a los niveles basales durante un período prolongado. En estas situaciones, que ocurren con relativamente poca frecuencia en el manejo clínico de la hemofilia leve y de la EVW tipo 1, podría ser necesario usar factores derivados del plasma o recombinantes, o usarlos como complemento de la desmopresina.

La desmopresina administrada por vía subcutánea e intranasal es al menos tan eficaz como la desmopresina intravenosa y puede autoadministrarse. Aunque la desmopresina intravenosa se recomienda antes de una intervención quirúrgica o para el tratamiento de episodios hemorrágicos graves porque se requieren respuestas muy consistentes en estas situaciones, la desmopresina subcutánea puede usarse en el hogar para prevenir o tratar episodios hemorrágicos menores y para mujeres con EVW que presentan periodos menstruales abundantes [36]. Otros prefieren el uso de desmopresina

CUADRO 2. Indicación para desmopresina en diferentes tipos de EVW

| | |
|------------|---|
| Confirmada | Tipo 1, "plaquetas normales" Tipo 2N |
| Posible | Tipo 1, "plaquetas bajas" y tipos 2A y 2B |
| Dudosa | Tipo 3 (grave) |

intranasal en aerosol en estas situaciones y aún para el manejo de episodios hemorrágicos mayores e intervenciones quirúrgicas [37].

A pesar del hecho de que ni estudios *in vitro* ni *in vivo* han demostrado claramente un efecto estimulador directo de la desmopresina en las plaquetas (estudiado por Wun et al) [38], el fármaco acorta o normaliza el tiempo de sangrado de algunos pacientes con deficiencias congénitas de la función plaquetaria [39, 40]. Los pacientes que presentan deficiencias relacionadas con el almacenamiento de gránulos densos normales obtienen mayor provecho del compuesto [40]. Por consiguiente, generalmente existe una buena respuesta en pacientes con deficiencias en la reacción de liberación, con carencia de ciclooxigenasa, y en aquellos con prolongaciones aisladas e inexplicables del tiempo de sangrado.

La mayoría, aunque no todos, los pacientes con deficiencias en el lote de almacenamiento responde a la desmopresina [40], por lo que se recomienda una dosis de prueba para determinar si hay respuesta. No se ha determinado si el efecto en un análisis de laboratorio, como el tiempo de sangrado, corresponde a un efecto hemostático. Por otro lado, los datos obtenidos de algunos estudios bien realizados pero no aleatorizados señalarían que la desmopresina puede ser una alternativa útil a los hemoderivados durante o después de una cirugía o parto, garantizando una hemostasia satisfactoria [39, 40].

En resumen, la desmopresina es eficaz para la hemofilia A leve y la EVW tipo 1, y generalmente permite evitar el uso de concentrados, con significativas reducciones en costos. En Estados Unidos, por ejemplo, una dosis promedio de concentrado de factor VIII (2,000 UI) cuesta entre \$1,000 y \$2,000 dólares US. Una dosis promedio de desmopresina (21 µg) es mucho más económica (US \$100) y es aún menos costosa en Europa (el equivalente entre US \$20 y \$40).

Las ventajas de la desmopresina no se limitan al ahorro económico. El compuesto podría ser necesario para satisfacer peticiones religiosas tales como las de los Testigos de Jehová, de prescindir de hemoderivados. Aún más importante es que muy probablemente haya evitado que muchos pacientes resultaran infectados con el tipo 1 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En Italia, donde se usó la desmopresina antes y más ampliamente que en otros países, la prevalencia de la infección por VIH en pacientes con hemofilia A leve (2.1%) es mucho menor que en pacientes con hemofilia B leve (13.5%) [41]. Este último es un grupo de comparación adecuado porque estos pacientes necesitan tratamiento al menos tan frecuentemente como los pacientes con hemofilia A, pero no responden a la desmopresina. Por lo tanto, sólo podían recibir tratamiento con concentrados de plasma durante los años críticos entre 1977 (la primera vez en que se usó la desmopresina con fines médicos y cuando comenzó la epidemia del VIH) y 1985-1987 (periodo en el que se detuvo la epidemia mediante la implementación de métodos de inactivación viral y su aplicación a concentrados de plasma). Otras pruebas del efecto protector de la desmopresina contra el VIH se derivan de la comparación entre la prevalencia de la infección por VIH en pacientes italianos con hemofilia A leve y en pacientes equivalentes de otros países donde el compuesto se utilizó más tarde. En Estados Unidos, por ejemplo, donde durante el periodo 1977-1985 los pacientes con hemofilia leve recibieron tratamiento principalmente con concentrados de plasma porque la desmopresina no había sido autorizada, la prevalencia anti-VIH es del 18.4%, nueve veces más elevada que en Italia [41].

La desmopresina en trastornos de la coagulación adquiridos e inducidos por medicamentos

El defecto hemostático en la uremia se caracteriza por un tiempo de sangrado prolongado, una anormalidad de laboratorio correlacionada con los síntomas hemorrágicos de estos pacientes, principalmente epistaxis, y hemorragias del tracto gastrointestinal. La diálisis puede mejorar el tiempo de sangrado y la tendencia hemorrágica, pero esto no siempre ocurre. En la búsqueda de agentes farmacológicos que pudieran mejorar la hemostasia en la uremia se consideró a la desmopresina, a pesar de que el factor VIII y el FVW son normales o aun elevados en

pacientes urémicos [42]. El tiempo de sangrado postinfusión se normalizó en aproximadamente el 75% de los casos, y regresó a sus valores basales después de 8 horas aproximadamente [42].

Estudios clínicos bien realizados pero no controlados han demostrado que la desmopresina puede usarse exitosamente para prevenir hemorragias antes de procedimientos invasores (biopsias y cirugía mayor), así como para detener hemorragias espontáneas [42]. Los estrógenos conjugados constituyen una alternativa de larga duración para la desmopresina porque acortan el tiempo de sangrado con un efecto más sostenido que dura entre 10 y 15 días [43]. Los dos productos pueden administrarse simultáneamente para aprovechar los diferentes momentos de sus efectos máximos. Actualmente, la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica habitualmente reciben tratamiento con eritropoyetina. Esta práctica ha llevado a la mejoría sostenida no sólo de la anemia sino también del defecto hemostático [44], de manera que los compuestos de corta acción como la desmopresina y los estrógenos conjugados por lo general no son necesarios.

El tiempo de sangrado es prolongado en algunos pacientes con cirrosis hepática. Generalmente presentan trombocitopenia leve o moderada, pero el recuento plaquetario no se correlaciona negativamente con el tiempo de sangrado. El factor VIII y el FVW se encuentran en el rango alto-normal, o aún más elevados; no obstante, la desmopresina intravenosa acorta el tiempo de sangrado en pacientes cirróticos [45, 46]. Sin embargo, un ensayo clínico controlado ha demostrado que la desmopresina no es útil en el manejo de hemorragias agudas de várices en pacientes cirróticos [47]. Debido a que este es el problema hemorrágico más frecuente y grave, el impacto clínico general de la desmopresina para la cirrosis hepática es relativamente menor.

En las mediciones hemostáticas, la desmopresina contrarresta los efectos de algunos fármacos antitrombóticos. Acorta el tiempo de sangrado prolongado de pacientes que toman agentes antiplaquetarios, el tiempo de sangrado prolongado y el tiempo de tromboplastina parcial activada de pacientes que reciben heparina [48], así como el tiempo de sangrado de conejos tratados con estreptoquinasa [49] o hirudina [50] (sin datos correspondientes en seres humanos). También contrarresta los efectos

antihemostáticos del dextrano, sin deterioro aparente de las propiedades antitrombóticas [51].

En resumen, la desmopresina se mantiene indicada para la enfermedad renal crónica solamente en aquellos pacientes con insuficiencia renal que no ha recibido tratamiento con eritropoyetina o que no responden al mismo. La desmopresina puede ser un tratamiento para pacientes con cirrosis hepática y un tiempo de sangrado prolongado que requieren procedimientos diagnósticos invasores tales como biopsias del hígado. A pesar de que solamente existen pruebas preliminares de que la desmopresina previene o detiene complicaciones hemorrágicas que se presentan en relación con el uso de agentes antitrombóticos, el compuesto podría ofrecer una oportunidad para controlar hemorragias inducidas por fármacos sin suspender el tratamiento y posiblemente evitar la recurrencia o progresión de la trombosis.

La desmopresina como agente economizador de sangre

Las cada vez más extensas indicaciones para la desmopresina llevaron a varios investigadores a evaluar si el compuesto era favorable durante intervenciones quirúrgicas en las que hay mucha pérdida de sangre y para las cuales se requieren múltiples transfusiones sanguíneas.

La operación de corazón abierto con circulación extracorpórea es el epítome de las operaciones que justifica la adopción de medidas de ahorro de sangre. Además de técnicas tales como la remoción prequirúrgica de sangre autóloga para retransfusión posquirúrgica, la devolución al paciente de todo el contenido del oxigenador y los tubos, y la autotransfusión de la sangre perdida del mediastino, el tratamiento profiláctico con agentes farmacológicos podría ayudar a reducir aún más las transfusiones de sangre.

Desde 1986 se ha estado evaluando a la desmopresina con este propósito. Los resultados del primer estudio aleatorio controlado realizado en pacientes que tenían que someterse a complejas operaciones cardíacas relacionadas con grandes pérdidas de sangre fueron impresionantes [52]. Por otro lado, en grandes estudios subsiguientes de pacientes que tenían que someterse a operaciones menos complejas con menor pérdida de sangre, no hubo

diferencias significativas entre los pacientes a los que se administró desmopresina y los que recibieron placebos, ya sea en la pérdida de sangre total o en los requerimientos transfusionales [53, 54]. En otros estudios, principalmente en pacientes que debían someterse a un injerto de derivación aortocoronaria y sencillas sustituciones de válvulas, no se encontró ninguna ventaja al uso de la desmopresina [55, 56].

Los resultados contradictorios de la desmopresina en la cirugía de corazón abierto podrían deberse al hecho que la mayoría de los estudios fueron realizados con una muestra pequeña y no tenían suficiente poder estadístico para detectar verdaderas diferencias en la pérdida de sangre. Un meta análisis de 17 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, que incluyó 1,171 pacientes que debían someterse a cirugía de corazón abierto ha intentado superar este obstáculo [57]. En general, la desmopresina redujo la pérdida de sangre postoperatoria en un 9%, valor significativo estadísticamente, pero con poco impacto clínico. Aunque la desmopresina no tuvo un efecto economizador de sangre cuando la pérdida de sangre total en los pacientes tratados con placebo disminuyó en los tercios inferiores y medios de distribución (687 a 1,108 mL), el compuesto redujo las pérdidas de sangre en un 34% cuando la pérdida de sangre era mayor [57]. Los modestos resultados obtenidos con la desmopresina se confirmaron sustancialmente en un meta análisis más reciente de 38 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, con 2,488 pacientes sometidos a diversas intervenciones quirúrgicas (principalmente cirugías cardíacas) [58].

Por lo tanto, la desmopresina parece provechosa sólo en operaciones relacionadas con grandes pérdidas de sangre (> 1 L). No es fácil predecir qué paciente sangrará más, pero situaciones tales como reoperación, uso prequirúrgico de agentes antiplaquetarios, deficiencias de coagulación preexistentes y sepsis podrían ayudar a identificar los casos indicados para un tratamiento profiláctico. Niveles plasmáticos preoperatorios más bajos de factor VIII y de FVW también pueden ayudar a identificar a pacientes que podrían obtener las mayores ventajas con el uso de la desmopresina.

La desmopresina no es el único agente economizador de sangre que puede usarse en cirugías cardíacas. También se han usado el ácido épsilon-aminocaproico (AEAC) y el ácido tranexámico, que son aminoácidos sintéticos

CUADRO 3. Indicaciones para el uso de desmopresina en el tratamiento de trastornos de la coagulación

| | | Grado de la recomendación | Nivel de evidencia |
|------------|---|---------------------------|--------------------|
| Confirmada | Hemofilia A leve | B | III |
| | EVW (véase cuadro 2) | B | III |
| Posible | Deficiencias congénitas de la función plaquetaria | C | IV |
| | Uremia | C | IV |
| | Cirrosis hepática | C | IV |
| | Hemorragia provocada por fármacos (heparina, hirudina, agentes antiplaquetarios, dextrano, estreptoquinasa) | C | IV |
| Dudosa | Cirugía cardíaca | A | I |
| | Cirugía ortopédica | A | I |

antifibrinolíticos, así como el inhibidor de la proteasa aprotinina, de amplio espectro, particularmente después de que se reconociera que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) podría resultar de transfusiones de sangre contaminadas con el VIH. Algunos estudios de comparación directa [59, 60] y un meta análisis [61] han demostrado que el orden de eficacia de estos agentes hemostáticos (de mayor a menor) es aprotinina, ácido tranexámico, AEAC y desmopresina [61]. Por otro lado, el orden de costo por fármaco es también el mismo. No obstante, se ha retirado el uso de la aprotinina en cirugías cardíacas porque se demostró su relación con un incremento en el porcentaje de muertes relacionadas con complicaciones cardiovasculares [62].

También se ha evaluado la eficacia de la desmopresina en intervenciones quirúrgicas no cardíacas caracterizadas por grandes pérdidas de sangre. Cuando se administró a niños hemostáticamente normales antes de una fusión espinal para escoliosis idiopática, la desmopresina redujo la pérdida de sangre operativa promedio en aproximadamente un tercio [63], pero estos resultados favorables no se confirmaron en un estudio subsiguiente [64]. La desmopresina no redujo la pérdida de sangre o los requerimientos transfusionales después de una artroplastía total de cadera o rodilla [65].

En resumen, la eficacia de la desmopresina como agente economizador de sangre en intervenciones quirúrgicas cardíacas y no cardíacas parece dudosa hasta el momento.

Guías terapéuticas

En el cuadro 3 se resumen las principales guías terapéuticas para la desmopresina. El compuesto es el tratamiento preferido para pacientes con hemofilia A leve y EVW tipo 1 (recomendación grado B). La evidencia de su eficacia como sustituto autólogo de los factores deficientes es tan clara que nunca fueron necesarios ensayos clínicos aleatorizados controlados (evidencia de nivel III).

En pacientes con deficiencias congénitas de la función plaquetaria, con anomalías hemostáticas relacionadas con enfermedad hepática crónica, y con aquellas inducidas por el uso terapéutico de agentes antiplaquetarios y anticoagulantes, la desmopresina se ha utilizado con éxito para prevenir o detener hemorragias. No obstante, todavía no existen ensayos clínicos bien diseñados que puedan demostrar verdaderamente la eficacia del compuesto en estas condiciones (recomendación grado C, basada en evidencia de nivel IV).

Actualmente, el uso generalizado de la eritropoyetina y la corrección sostenida resultante del defecto hemostático vuelve innecesario el uso de la desmopresina en la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Debieran preferirse los aminoácidos antifibrinolíticos en lugar de la desmopresina para reducir la pérdida de sangre y los requerimientos transfusionales durante cirugías cardíacas con circulación extracorpórea (recomendación grado A basada en evidencia de nivel I).

Por el momento no se justifica el uso de la desmopresina en intervenciones quirúrgicas salvo en cirugías cardíacas. En conjunto, más de 200 años de investigaciones han proporcionado un agente que hace que la sangre coagule

más rápido, y William Hewson, que tan ingeniosamente investigó las propiedades de la sangre en el siglo XVIII, tal vez estaría satisfecho con el resultado de sus estudios pioneros. 🌐

Referencias

- Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. DDAVP: A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand disease. *Lancet* 1:869, 1977.
- Mannucci PM. Desmopressin: A non transfusional agent. *Annu Rev Med* 41:55, 1990.
- Schulman S. DDAVP: The multipotent drug in patients with coagulopathies. *Transf Med Rev* 5:132, 1991.
- Lethagen S. Desmopressin (DDAVP) and haemostasis. *Ann Hematol* 69:173, 1994.
- Hewson W. Experimental inquiries. Part I. An inquiry into the properties of the blood, with remarks on some of its morbid appearances, in Gulliver G (ed): *The Works of William Hewson, FRS*. Londres, RU, *The Sydenham Society*, 1846.
- Cannon WB, Gray H. Factors affecting the coagulation time of blood. II. The hastening or retarding of coagulation by adrenaline injections. *Am J Physiol* 34:231, 1914.
- Cannon WB, Mendenhall WL. Factors affecting the coagulation time of blood. IV. The hastening of coagulation in pain and emotional excitement. *Am J Physiol* 34:251, 1914.
- Marciniak E. The influence of adrenaline in blood coagulation. *Acta Physiol Pol* 8:224, 1957
- Ingram GIC: Increase in antihemophilic globulin activity following infusion of adrenaline. *J Physiol* 156:217, 1961.
- Ingram GIC, Vaughan Jones R, Hershgold EJ, Denson KWE, Perkins JR. Factor VIII activity and antigen, platelet count and biochemical changes after adrenoceptor stimulation. *Br J Haematol* 35:81, 1977.
- Mannucci PM, Gagnatelli G, D'Alonzo R. Stress and blood coagulation, in Brinkhous KM, Hinno S (eds): *Thrombosis: Risk factors and diagnostic approaches*. Stuttgart, Alemania, Schattauer Verlag, 1972, p 105.
- Cash JD, Gader AMA, de Costa J. The release of plasminogen activator and factor VIII by LVP, AVP, DDAVP, AT III, and OT in man. *Br J Haematol* 27:363, 1974.
- Mannucci PM, Aberg M, Nilsson IM, Robertson B. Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs. *Br J Haematol* 30:81, 1975.
- Warrier L, Lusher JM. DDAVP: A useful alternative to blood components in moderate hemophilia A and von Willebrand's disease. *J Pediatr* 102:228, 1983.
- Mariani G, Ciavarella N, Mazzucconi MG, Antoncetti S, Solinas S, Ranieri P, Pettini P, Agrestini F, Mandelli F. Evaluation of the effectiveness of DDAVP in surgery and bleeding episodes in hemophilia and von Willebrand's disease. A study of 43 patients. *Clin Lab Hematol* 6:229, 1984.
- de la Fuente B, Kasper CK, Rickles FR, Hoyer LW. Response of patients with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand disease to treatment with desmopressin. *Ann Intern Med* 103:6, 1985.
- Mannucci PM, Pareti FI, Holmberg L, Ruggeri ZM, Nilsson IM. Studies on the prolonged bleeding time in von Willebrand disease. *J Lab Clin Med* 88:62, 1976.
- Barnhart MI, Chen S, Lusher JM. DDAVP: Does the drug have a direct effect on the vessel wall. *Thromb Res* 31:239, 1983.
- Sakariassen KS, Cattaneo M, van der Berg A, Ruggeri ZM, Sixma JJ. DDAVP enhances platelet adherence and platelet aggregate growth on human artery subendothelium. *Blood* 64:229, 1984.
- Levi M, de Boer JP, Roem D, ten Cate JH, Hack CE. Plasminogen activation in vivo upon intravenous infusion of DDAVP. Quantitative assessment of plasmin-alpha2-antiplasmin complex with a novel monoclonal antibody based radioimmunoassay. *Thromb Haemost* 67:111, 1992.
- Kanwar S, Woodman RC, Poon MC, Murohara T, Lefer AM, Davenpeck KL, Kubus P. Desmopressin induces endothelial P-selectin expression and leukocyte rolling in post-capillary venules. *Blood* 86:2760, 1995.
- Takeuchi M, Naguza H, Kanedu T. DDAVP and epinephrine induce changes in the localization of von Willebrand factor antigen in endothelial cells of human oral mucosa. *Blood* 72:850, 1981.
- Booyse EM, Osikowicz G, Fedr S. Effects of various agents on ristocetin-Willebrand factor activity in long-term cultures of von Willebrand and normal human umbilical vein endothelial cells. *Thromb Haemost* 46:668, 1981.

24. Kaufmann JE, Oksche A, Wollheim CB, Gunther G, Rosenthal W, Vischer UM (2000). Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *J. Clin. Invest.* 106:107-116.
25. Cattaneo M, Simoni L, Gringeri A, Mannucci PM (1994). Patients with severe von Willebrand disease are insensitive to the releasing effect of DDAVP: evidence that the DDAVP-induced increase in plasma factor VIII is not secondary to the increase in plasma von Willebrand factor. *Br. J. Haematol.* 86:333-337.
26. Kaufmann JE, Vischer UM (2003). Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemostas.* 1: 682-689.
27. Xu L, Nichols TC, Sarkar R, McCorquodale S, Bellinger DA, Ponder KP (2005). Absence of a desmopressin response after therapeutic expression of factor VIII in hemophilia A dogs with liver-directed neonatal gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:6080-6085.
28. Lamont PA, Ragni MV (2005). Lack of desmopressin (DDAVP) response in men with hemophilia A following liver transplantation. *J. Thromb Haemost* 3:2259-2263.
29. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br.J.Haematol.* 1992;82:87-93.
30. Ruggeri ZM, Mannucci PM, Lombardi R, Federici AB, Zimmerman TS. Multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP: implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes. *Blood* 1982;59:1272-1278.
31. Federici AB, Mazurier C, Berntorp E et al. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood* 2004;103:2032-2038.
32. 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;111:3531-3539.
33. Haberichter SL, Castaman G, Budde U et al. Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor survival by assay of the VWF propeptide in the European study: molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMDM-1VWD). *Blood* 2008;111:4979-4985.
34. Gralnick HR, William SB, McKeon LP, Rick ME, Maisonneuve P, Jenneau C, Sultan Y. DDAVP in type IIa von Willebrand's disease. *Blood* 67:465, 1986.
35. Castaman G, Rodeghiero F. Desmopressin and type IIB von Willebrand disease. *Hemophilia* 2:73, 1996.
36. Rodeghiero F, Castaman G, Mannucci PM. Prospective multicenter study of subcutaneous concentrated desmopressin for home treatment of patients with von Willebrand disease and mild or moderate hemophilia A. *Thromb Haemost* 76:692, 1996.
37. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med* 114:563, 1991.
38. Wun T, Paglieroni TG, Lachant NA. Desmopressin stimulates the expression of P-selectin on human platelets in vitro. *J Lab Clin Med* 125:40, 1995.
39. Di Michele DM, Hathaway WE. Use of DDAVP in inherited and acquired platelet dysfunction. *Am J Hematol* 33:39, 1990.
40. Rao AK, Ghosh S, Sum L, Yang X, Disa J, Pickens P, Polanski M. Mechanisms of platelet dysfunction and response to DDAVP in patients with congenital platelet function defects. A double-blind placebo controlled trial. *Thromb Haemost* 74:1071, 1995.
41. Mannucci PM, Ghirardini A. Desmopressin twenty years after. *Thromb Haemost* 78:958, 1997.
42. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, Lombardi R, Valsecchi C, Mecca G, Zimmerman TS. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 308:8, 1983.
43. Livio M, Mannucci PM, Viganò G, Mingardi G, Lombardi R, Mecca G, Remuzzi G. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 315:731, 1986.
44. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L, Casati S, Cattaneo M, Ponticelli C. Improvement in the hemostatic defect of uremia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 2: 1227, 1987.
45. Burroughs AK, Matthews K, Qadiri M, Thomas N, Kernoff PBS, Tuddenham EGD, McIntyre N. Desmopressin and bleeding time in patients with cirrhosis. *Br J Med* 291:1377, 1985.
46. Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Alberca I, Coccato MP, Faioni E, Mari D. Controlled trial of desmopressin (DDAVP) in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 67:1148, 1986.
47. de Franchis F, Arcidiacono PG, Carpinelli PG, Andreoni B, Cestari L, Brunati S, Zambelli A, Battaglia G, Mannucci PM. Randomized controlled trial of desmopressin plus terlipressin and terlipressin alone for the treatment of acute variceal hemorrhage in cirrhotic patients: A multicenter, double blind study. *Hepatology* 18:1102, 1993.
48. Schulman S, Johnsson H. Heparin, DDAVP and the bleeding time. *Thromb Hemost* 65:242, 1991.

49. Johnstone MT, Andrews T, Ware JA, Rudd MA, George D, Weinstein M, Loscalzo J. Bleeding time prolongation with streptokinase and its reduction with 1-deamino-8-D-arginine vasopressin. *Circulation* 82:2142, 1990.
50. Bove CM, Casey B, Marder VJ. DDAVP reduces bleeding during continued hirudin administration in the rabbit. *Thromb Haemost* 75:471, 1996.
51. Flordal PA, Ljungstrom KG, Svensson J. Desmopressin reverses effects of dextran on von Willebrand factor. *Thromb Hemost* 61:541, 1989.
52. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, Ware JA, Thurer RL, Robertson L, Donovan A, Gaffney T, Bertelé V, Troll J. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 314:1402, 1986.
53. Rocha E, Llorens R, Paramo JA, Arcas R, Cuesta B, Trenor A. Does desmopressin acetate reduce blood loss after surgery in patients on cardiopulmonary bypass? *Circulation* 77:1319, 1988.
54. Hackmann T, Gascoyne R, Naiman SC, Growe GH, Burchill LD, Jamieson WR, Sheps SB, Schechter MT, Townsend GE. A trial of desmopressin to reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgery. *N Engl J Med* 321:1437, 1989.
55. Anderson TL, Solem JO, Tengborn L, Vinge E. Effects of desmopressin acetate on platelet aggregation, von Willebrand factor and blood loss after cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Circulation* 81:872, 1990.
56. Sean MD, Wadsworth LD, Rogers PC. The effect of desmopressin acetate (DDAVP) on postoperative blood loss after cardiac operations in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 48:217, 1988.
57. Cattaneo M, Harris AS, Stromberg U, Mannucci PM. The effect of desmopressin on reducing blood loss in cardiac surgery. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Thromb Haemost* 74; 1064, 1988.
58. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai G et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology* 2008;109:1063-1076.
59. Rocha E, Hidalgo F, Llorens R, Melero JM, Arroyo SL, Paramo JA. Randomized trial of aprotinin and DDAVP to reduce postoperative bleeding after cardiopulmonary surgery. *Circulation* 90; 921, 1994.
60. Aron KV, Emery RW. Decreased postoperative drainage with addition of epsilonaminocaproic acid before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 57; 1108, 1994.
61. Fremes SE, Wong BI, Lee E, Mai R, Christakis GT, McLean RF, Goldman BS, Naylor CD. Meta-analysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 58; 1580, 1994.
62. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussi eres JS, Côté D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R. BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 358:2319, 2008.
63. Kobrinsky NL, Letts RP, Patel R, Israels ED, Monson RC, Schwetz N, Cheang MS. DDAVP shortens the bleeding time and decreases blood loss in hemostatically normal subjects undergoing spinal fusion surgery. *Ann Intern Med* 107:446, 1987.
64. Guay J, Rainberg C, Poitras B, David M, Mathews S, Lortie L, Rivard GE. A trial of desmopressin to reduce blood loss in patients undergoing spinal fusion for idiopathic scoliosis. *Anesth Analg* 75; 405, 1992.
65. Karnezis TA, Stulberg SD, Wixson RL, Reilly P. The hemostatic effects of desmopressin on patients who had total joint arthroplasty. A double-blind randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 76:1545, 1994.