

LA DESMOSPRESINA (DDAVP) EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN: LOS PRIMEROS 20 AÑOS

Pier Mannuccio Mannucci

Centro de Hemofilia y Trombosis Angelo Bianchi Bonomi
Instituto de Medicina Interna, Hospital IRCSS Maggiore
Universidad de Milán

Este documento fue originalmente publicado por *Blood*, Vol 90, No. 7, 1997.
Se reimprime con su autorización.

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 Comunicación a la dirección indicada abajo.

Se puede acceder a esta publicación en la página web de la Federación Mundial de la Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a la FMH en:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 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:
Dr. Sam Schulman

La Desmopresina (DDAVP) en el tratamiento de los trastornos de la coagulación: Los primeros 20 años¹

Pier Mannuccio Mannucci

En 1977, se usó por primera vez la DESMOPRESINA (1-ácido-8-D-arginina vasopresina, abreviado DDAVP), un derivado de la hormona antidiurética para el tratamiento de pacientes con hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand (EvW), que son las coagulopatías congénitas más frecuentes.¹ Después del estudio clínico original realizado en Italia, la desmopresina fue utilizada en muchos otros países y la Organización Mundial de la Salud la incluyó en la lista de fármacos esenciales. Un fármaco que pudiera elevar los niveles plasmáticos del factor VIII y del factor de von Willebrand (FvW) sin necesidad del uso de hemoderivados, era especialmente atractivo a comienzos de los años 80, momento en que el virus de inmunodeficiencia humana comenzó a ser transmitido a pacientes con coagulopatías congénitas a través de factores concentrados de la coagulación infectados.

Las indicaciones clínicas para la desmopresina se expandieron rápidamente más allá de la hemofilia y de la EvW. El compuesto mostró ser eficaz aún en trastornos de la coagulación que no implican una deficiencia o malfuncionamiento del factor VIII o del FvW, incluyendo defectos congénitos y adquiridos de la función plaquetaria y anomalías frecuentes de la hemostasia tales como las asociadas con enfermedades crónicas renales y hepáticas. La desmopresina también ha sido usada profilácticamente en pacientes que necesitan intervenciones quirúrgicas caracterizadas por grandes pérdidas de sangre y requerimientos transfusionales.

Veinte años de experiencia clínica han establecido ahora más firmemente las indicaciones clínicas de la desmopresina. Algunas de estas indicaciones se han visto fortalecidas por la experiencia acumulada, otras no han tenido apoyo de rigurosos ensayos clínicos o han sido superadas por el advenimiento de tratamientos más eficaces. Este informe examina el espectro de las indicaciones en los trastornos de la coagulación, intentando establecer cuáles indicaciones permanecen válidas y cuáles no. No abordaremos temas tales como la farmacocinética, farmacodinámica, y los efectos secundarios de la desmopresina porque ya han tenido previa cobertura 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

¹ Serie de monografías sobre el Tratamiento de la Hemofilia, número 11. Federación Mundial de Hemofilia: 1998. Reimpresión de *Blood*, Vol. 90, No. 7 (Octubre 1), 1997: págs. 2515-2521.

asociados a comienzos del siglo pasado. Ellos demostraron que el mejoramiento de la coagulación de la sangre asociado con el estrés era causado por la liberación de adrenalina en el plasma.⁶⁻⁷ En 1957, Marciniak⁸ observó una elevación transitoria del factor VIII de la coagulación después de inyectar adrenalina en conejos y proporcionó un posible mecanismo para una coagulación más rápida. Pronto siguieron los reportes de elevación del factor VIII después de una infusión de adrenalina en seres humanos: la elevación promedio fue alrededor del doble del nivel inicial, sin un cambio mensurable en otros factores de la coagulación.⁹ En los 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 descubrimientos estimularon investigaciones adicionales, con el objetivo de identificar un agente que elevara el factor VIII, que no tuviera los efectos secundarios de la adrenalina y que pudiera ser administrado a los pacientes con hemofilia como una terapia autóloga sustitutiva. La vasopresina y la insulina también inducen una elevación del factor VIII¹¹ pero sus efectos secundarios no son menos severos que los de la adrenalina, haciendo irrealista su uso clínico. Se dio un paso importante con la observación que la desmopresina, un análogo sintético de la vasopresina, elevaba el factor VIII y el FvW en individuos sanos.^{11,12} 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 la desmopresina fue usada en pacientes con hemofilia A leve o con la EvW para la prevención y tratamiento de episodios hemorrágicos, primero durante las extracciones dentales y luego durante los procedimientos quirúrgicos mayores.¹ Las intervenciones quirúrgicas se realizaron sin hemoderivados, demostrando que el aumento plasmático en los factores autólogos VIII y FvW en el paciente inducido por la desmopresina podía sustituir efectivamente los factores homólogos contenidos en los hemoderivados.¹ Estos resultados clínicos fueron pronto confirmados.¹⁴⁻¹⁶

Mecanismos de acción de la desmopresina

A pesar de los 20 años de uso clínico de la desmopresina, todavía no se comprenden completamente sus mecanismos de acción. La elevación en los niveles plasmáticos del factor VIII y del FvW ocurre no sólo en los pacientes con deficiencias, sino también en individuos sanos y en pacientes que ya tienen niveles altos de estos factores. La desmopresina acorta el tiempo parcial prolongado de tromboplastina activada y el tiempo de sangría.¹⁷ Estos efectos probablemente resultan de las elevaciones en los factores VIII y FvW, quienes juegan un papel acelerador en estos análisis globales de coagulación intrínseca y hemostasia primaria. La desmopresina no tiene efectos en el recuento o 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)ólisis en la sangre circulante.² Por consiguiente, generalmente no es necesario inhibir la fibrinólisis cuando se usa la desmopresina para propósitos clínicos.

¿Cómo se elevan el factor VIII y el FvW plasmático? Debido a que estos factores se elevan rápida y transitoriamente, es muy probable que la desmopresina provoque su liberación desde los sitios de almacenamiento. El(los) sitio(s) de almacenamiento del factor VIII y la interacción entre el factor VIII liberado y el FvW liberado concomitantemente no están bien establecidos. Es de suponer que el endotelio vascular es la fuente principal del FvW. Este punto de vista está apoyado en la observación que la inyección de desmopresina en las ratas provoca respuestas biológicas que están claramente relacionadas con la activación de las células endoteliales, como la expresión en superficie de la P-selectina y subsiguiente marginación de leucocitos.²¹ En individuos normales, la infusión de desmopresina produce cambios importantes en el contenido y localización del FvW en las células endoteliales vasculares.²² Existe una reducción en la cantidad de proteína y un cambio en su localización, lo cual causa una tendencia de que la proteína se mueva abluminalmente hacia la membrana basal celular.²² A pesar de estos datos que se centran en las células endoteliales como la fuente más probable del FvW, la adición de desmopresina a un cultivo de células endoteliales *in vitro* no libera FvW.²³ Aunque un cultivo de células pueda no ser idéntico a las células nativas y pueda haber perdido receptores específicos durante su cultivo, estas observaciones sugieren una acción indirecta de la desmopresina a través de un segundo mensajero. En la búsqueda de dicho segundo mensajero, se observó que la liberación del FvW de las células endoteliales ocurría después de la adición de desmopresina a los monocitos.²⁴ Estos datos, y aquellos que implican una activación plaquetaria del factor derivada por monocitos como el segundo mensajero que actúa sobre las células endoteliales²⁵ necesitan confirmación. La desmopresina actúa en los sitios de almacenamiento a través de su fuerte actividad agonística V₂, puesto que los pacientes con diabetes insípida nefrótica, que no responden a los agonistas V₂, no tienen una elevación en los niveles de factor VIII y FvW después de tratamiento con desmopresina.²⁶ Los pacientes anéfricos responden normalmente,¹³ indicando que el sitio de los probables receptores V₂ involucrados en las propiedades hemostáticas de la desmopresina no se encuentra en los riñones. Actualmente desconocemos su ubicación.

Un enigma que nos deja perplejos y que no ha sido resuelto es cómo la desmopresina es eficaz en trastornos de la coagulación diferentes de la hemofilia y la EvW, en pacientes que tienen niveles normales o incluso altos de factor VIII y de FvW. Los efectos favorables del compuesto pueden ser mediados por un incremento en la adhesión plaquetaria a la pared vascular,¹⁸⁻¹⁹ debido no sólo a la elevación plasmática del FvW sino también a la secreción abluminal de la proteína hacia el subendotelio;²² por coagulabilidad elevada, debido a niveles supranormales del factor VIII, un factor acelerador en el proceso de la formación de fibrina;²⁷ y por la apariencia fresca en el plasma de multímeros pesados del FvW.²⁸ Estos son hemostáticamente muy efectivos porque apoyan en un grado más alto la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular e inducen la agregación plaquetaria bajo condiciones de alto roce.²⁹ Se han propuesto otros mecanismos putativos o mediadores para explicar la eficacia hemostática de la desmopresina. Por ejemplo, el compuesto induce la adhesión de eritrocitos al endotelio³⁰ y disminuye la producción endotelial del ácido 13-hidroxioctadecadienoico (HODE), un derivado del ácido linoleico que inhibe potentemente la adhesión plaquetaria a la pared vascular.³¹ La función de estos mecanismos es incierta y la búsqueda de mecanismos adicionales o alternativos de acción no ha tenido resultados hasta la fecha.

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

En la hemofilia y la EvW, la desmopresina es eficaz porque proporciona una terapia sustitutiva autóloga. La Tabla I resume las vías de administración, las posologías recomendadas, y las propiedades farmacocinéticas del factor VIII y FvW inducidas por la desmopresina.

Los prototipos de pacientes que responden a la desmopresina y evitan el uso de factores concentrados de la coagulación son aquellos con niveles mensurables de factor VIII y FvW, es decir, pacientes con hemofilia A leve y con EvW tipo I^{1,14-16} mientras que los pacientes con niveles no mensurables no responden del todo.¹⁷ Generalmente, en la hemofilia A leve, la eficacia de la desmopresina está correlacionada con los niveles plasmáticos posinfusionales de factor VIII.^{1,14-16} Por consiguiente, las indicaciones terapéuticas están definidas por la naturaleza del episodio hemorrágico, los niveles basales de factor VIII, y los niveles hemostáticos que se deben alcanzar y mantener para la hemostasia. Los fracasos clínicos de la desmopresina generalmente se pueden explicar por la insuficiencia de niveles plasmáticos de factor VIII obtenidos para controlar la hemorragia.^{1,14-16} Por ejemplo, el manejo con desmopresina de un procedimiento de intervención quirúrgica mayor en un paciente con niveles de factor VIII de 10 U/dL podría no tener éxito debido a que los niveles esperados después del tratamiento que son entre 30 a 50 U/dL no son suficientemente altos para alcanzar la hemostasia. Por otra parte, estos niveles deberían ser suficientes para realizar un procedimiento menor en el paciente, tal como circuncisión o extracciones dentales.

Tabla 1. Posología recomendada de desmopresina y factor VIII con respuesta del FvW en pacientes con hemofilia y la EvW

Dosis única	Intravenosa y subcutánea: 0.3 µg/kg ⁻¹ Intranasal: 300 µg/kg
Elevación media del factor sobre la línea basal	3-5 veces (rango: 1.5-20 veces)
Tiempo para los niveles pico	30-60 min después de la inyección intravenosa 90-120 min después de la inyección subcutánea y aplicación intranasal
Vida media en el plasma	5-8 horas para el factor VIII 8-10 horas para el FvW

La mayoría de los pacientes con el tipo I de la EvW responde a la desmopresina con elevaciones mayores de factor VIII y FvW que las que se observan en los hemofílicos.³² Además del factor VIII, un determinante de la eficacia clínica del compuesto es su capacidad de acortar o normalizar el tiempo de sangría en estos pacientes. Aunque en el tipo I de la EvW este efecto generalmente se logra en proporción a los niveles plasmáticos normalmente funcionales alcanzados del FvW,²⁸ los tiempos de sangría de los pacientes con el tipo 3, caracterizados por una deficiencia total del FvW, y de aquellos con moléculas disfuncionales generalmente no se acortan.^{17,28} No obstante, existen algunos pacientes con el tipo 2A de la EvW en los cuales la

desmopresina sí acorta el tiempo de sangría.³³ No son claras las razones para estos comportamientos diferentes y una dosis de prueba es la única manera de diferenciar a los que responden de los que no responden. En teoría, la administración de desmopresina a pacientes con interacciones elevadas entre la glicoproteína plaquetaria Ib y el FvW (tipo 2B y tipo plaquetario o "pseudo" EvW) podría ser potencialmente peligrosa, porque continúa una agregación plaquetaria y, en la mayoría de los casos, una trombocitopenia.³⁴ Aunque existe evidencia que la desmopresina es clínicamente eficaz en estos pacientes (estudiada por Castaman y Rodeghiero³⁵), la mayoría de los hematólogos está renuente a usarla. La Tabla 2 resume las indicaciones de desmopresina en pacientes con diferentes tipos de la EvW.

Los pacientes que han recibido tratamientos repetidos con desmopresina pueden volverse menos sensibles, quizás por el agotamiento de los sitios de almacenamiento.³² 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 obtenidas de factor VIII cuando se administra desmopresina de tres a cuatro veces en intervalos de 24 horas son aproximadamente 30% menores que las obtenidas después de la primera dosis.³² Las implicaciones clínicas son que la eficacia de la desmopresina puede estar limitada cuando se deben mantener los niveles del factor VIII sobre los niveles basales durante un período prolongado. En estas situaciones, que relativamente ocurren raras veces en el manejo clínico de la hemofilia leve y del tipo I de la EvW, podría ser necesario el uso de factores derivados del plasma o recombinantes, o usarlos como suplemento de la desmopresina.

La desmopresina administrada subcutánea e intranasalmente 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 severos, porque se requieren respuestas muy consistentes en estas situaciones, la modalidad subcutánea se puede usar en casa para prevenir o tratar episodios hemorrágicos menores y para mujeres que padecen la EvW y que sangran excesivamente durante la menstruación.³⁶ Otros prefieren usar la desmopresina intranasal en forma de aerosol en estas situaciones, aún para el manejo de episodios hemorrágicos mayores e intervenciones quirúrgicas.³⁷

Tabla 2.
Indicación de desmopresina en los diferentes tipos de la EvW

Establecida	Tipo 1, "normal en plaquetas " Tipo 2N
Posible	Tipo 1, "bajo en plaquetas" y tipos 2A y 2B
Dudosa	Tipo 3 (severa)

La indicación "establecida" es aquella en la cual la desmopresina normaliza el tiempo de sangría y los niveles de factor VIII, y es clínicamente eficaz; la indicación "posible", es aquella en la cual no hay efecto sobre el tiempo de sangría o éste es inconsistente, con pocos datos sobre la eficacia clínica; la indicación "dudosa", es aquella en la cual la desmopresina no normaliza los niveles de factor VIII ni el tiempo de sangría, y no es clínicamente eficaz.

A pesar del hecho que ni los estudios *in vitro* ni *in vivo* han demostrado claramente un efecto estimulador directo de la desmopresina en las plaquetas (estudiado por Wun et al³⁸), el fármaco acorta o normaliza el tiempo de sangría de algunos pacientes con defectos congénitos de la función plaquetaria.^{39,40} Los defectos asociados con el almacenaje de gránulos densos normales obtienen mayor provecho del compuesto.⁴⁰ Por consiguiente, generalmente existe una buena respuesta en pacientes con defectos en la reacción de liberación, con deficiencia de ciclooxigenasa, y en aquellos con prolongaciones aisladas e inexplicables del tiempo de sangría. La mayoría de los pacientes con deficiencia en pool de almacenaje responde a la desmopresina pero otros no,⁴⁰ entonces se recomienda una dosis de prueba para seleccionar a los que responden. No está bien establecido si el efecto de una prueba de laboratorio tal como el tiempo de sangría corresponde a un efecto hemostático. Por otra parte, los datos obtenidos de algunos buenos estudios no aleatorios indican que la desmopresina puede ser una alternativa útil a los hemoderivados durante o después de una cirugía o parto, asegurando una hemostasia satisfactoria.^{39,40}

Para resumir, la desmopresina es eficaz para la hemofilia A leve y el tipo I de la EvW y generalmente permite evitar el uso de concentrados, con reducciones significativas en costos. En los Estados Unidos, por ejemplo, una dosis promedio de concentrado de factor VIII (2,000 UI) cuesta entre \$400 y \$1,000, dependiendo de su procedencia (derivado del plasma o recombinante). Una dosis promedio de desmopresina (21 µg) es mucho más económica (\$100) y es aún mucho más asequible en Europa (el equivalente de \$20 a \$40). Los beneficios de la desmopresina no se limitan al ahorro. El compuesto puede necesitarse para satisfacer peticiones religiosas, tales como las de los Testigos de Jehová que deben prescindir de hemoderivados. Más importante aún, es muy probable que haya salvado a muchos pacientes de la infección del virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH). En Italia, en donde se usó la desmopresina antes y más extensamente que en otros países, la prevalencia de la infección VIH en pacientes con hemofilia A leve (2.1%) es mucho menor que en pacientes con hemofilia B leve (13.5%).⁴¹ El último es un grupo conveniente de comparación, 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 (cuando se usó la desmopresina clínicamente por primera vez y comenzó la epidemia del VIH) y 1985 (cuando se detuvo la epidemia por el desarrollo de métodos de inactivación vírica y su aplicación a los concentrados de plasma). Se puede derivar evidencia adicional del efecto protector de la desmopresina contra el VIH de la comparación de la prevalencia de la infección VIH en pacientes italianos con hemofilia A leve y los pacientes correspondientes de otros países en donde se usó el compuesto más tarde. En los Estados Unidos, por ejemplo, durante el período 1977-1985 los pacientes con hemofilia leve fueron tratados principalmente con concentrados de plasma porque la desmopresina no fue autorizada hasta 1984, la prevalencia anti-VIH es del 18.4%, nueve veces más alta que en Italia.⁴¹

La desmopresina en trastornos de la coagulación adquiridos e inducidos por drogas terapéuticas

El defecto hemostático en la uremia se caracteriza por un tiempo prolongado de sangría, una anomalía de laboratorio que se correlaciona fuertemente con los síntomas hemorrágicos de estos pacientes, principalmente las epistaxis y las hemorragias del tracto gastrointestinal. La diálisis puede mejorar el tiempo de sangría y la tendencia al sangrado, pero no siempre es el caso. En la búsqueda de agentes farmacológicos que pudieran mejorar la hemostasia en la uremia, se consideró la desmopresina intravenosa, a pesar del hecho que el factor VIII y el FvW son normales en los pacientes urémicos.⁴² El tiempo de sangría se normalizó posinfusionalmente en aproximadamente el 75% de ellos, y regresó a sus valores basales después de 8 horas aproximadamente.⁴² Buenos estudios clínicos no controlados han demostrado que la desmopresina puede ser usada exitosamente para prevenir hemorragias antes de procedimientos quirúrgicos invasivos (biopsias y cirugía mayor) y para detener hemorragias espontáneas.⁴² Los estrógenos conjugados son una alternativa de larga acción a la desmopresina, porque acortan el tiempo de sangría con un efecto más sostenido que dura entre 10 y 15 días.⁴³ Los dos productos pueden ser administrados simultáneamente, explotando los diferentes momentos de sus efectos máximos. Actualmente, la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica son tratados regularmente 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 tales como la desmopresina y los estrógenos conjugados se necesitan ahora con menos frecuencia.

Algunos pacientes con cirrosis hepática tienen un tiempo de sangría prolongado. Generalmente existe una trombocitopenia leve o moderada, pero el recuento plaquetario no se correlaciona negativamente con el tiempo de sangría. El factor VIII y el FvW se encuentran en el rango alto de lo normal, o aún más altos, sin embargo la desmopresina intravenosa acorta el tiempo de sangría en los pacientes cirróticos.^{45,46} No obstante, un ensayo clínico controlado ha demostrado que la desmopresina no es útil en el manejo de hemorragias agudas de várices en los pacientes cirróticos.⁴⁷ Debido a que este es el problema hemorrágico más frecuente y serio, el impacto clínico general de la desmopresina para la cirrosis hepática es relativamente pequeño.

La desmopresina contrarresta los efectos en las mediciones hemostáticas de algunos fármacos antitrombóticos. Acorta el tiempo prolongado de sangría de los individuos que toman agentes antiplaquetarios ampliamente usados tales como la aspirina y la ticlopidina,⁴⁶ el tiempo prolongado de sangría y tiempo parcial de tromboplastina activada de pacientes que reciben heparina,⁴⁸ y el tiempo de sangría de conejos tratados con estreptocinasa⁴⁹ o hirudina⁵⁰ (sin datos correspondientes en seres humanos). También contrarresta los efectos antihemostáticos del dextrano, sin un deterioro aparente de las propiedades antitrombóticas.⁵¹

En resumen, para la enfermedad renal crónica la desmopresina se mantiene indicada sólo para aquellos pacientes con insuficiencia renal que no han sido tratados o que no responden a la eritropoyetina. La desmopresina es un tratamiento posible para los pacientes con cirrosis hepática y un tiempo prolongado de sangría que necesitan procedimientos quirúrgicos invasivos para diagnóstico tales como biopsias del hígado. Todavía no existe suficiente evidencia clínica que la desmopresina prevenga o detenga las complicaciones hemorrágicas que se desarrollan en

asociación con el uso de agentes antitrombóticos. El compuesto puede proporcionar una oportunidad para controlar las hemorragias inducidas por fármacos sin suspender el tratamiento y tal vez evitar la recurrencia o desarrollo de la trombosis.

La desmopresina como un agente economizador de sangre

Las indicaciones generales de la desmopresina, desde el primer uso para la hemofilia y la EvW en 1977, condujeron a varios investigadores a evaluar si el compuesto era favorable durante las intervenciones quirúrgicas en las cuales hay mucha pérdida de sangre y para las cuales son necesarias 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, el regreso de todo el contenido en el oxigenador y tubos al paciente, y la autotransfusión de la pérdida de sangre del mediastino, el tratamiento profiláctico con agentes farmacológicos puede ayudar a reducir las transfusiones de sangre adicionales. Desde 1986, se ha estado evaluando la desmopresina con este propósito. Los resultados del primer estudio aleatorio controlado realizado en pacientes que tenían que someterse a complejas operaciones cardíacas asociadas con grandes pérdidas de sangre, fueron impresionantes.⁵² Administrada en el momento de cerrar el pecho, la desmopresina redujo dramáticamente la pérdida de sangre perioperatoria y los requerimientos transfusionales postoperatorios tempranos (12 horas) en aproximadamente un tercio.⁵² Por otra parte, en dos 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 tratados con desmopresina y con placebos, ya sea en la pérdida total de sangre o en los requerimientos transfusionales.^{53,54} En otros estudios, principalmente en pacientes que tenían que someterse a un bypass arteriocoronario, injertos y sustitución no complicada de válvulas, no se encontró provechosa la desmopresina.^{55,56}

Los resultados contradictorios de la desmopresina en la cirugía de corazón abierto pueden deberse al hecho que la mayoría de los estudios fueron realizados con una muestra pequeña y no tenían suficiente poder estadístico para detectar las verdaderas diferencias en la pérdida de sangre. Un meta análisis de 17 pruebas aleatorias, doble ciegas, controladas con placebos, que incluyó a 1,171 pacientes que tenían que 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 que es significativo estadísticamente pero con poco impacto clínico. Aunque la desmopresina no tuvo un efecto de economizar sangre cuando la pérdida total de sangre en los pacientes tratados con placebos 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 Por lo tanto, la desmopresina parece provechosa sólo en las operaciones cardíacas asociadas con grandes pérdidas de sangre (> 1 L). No es fácil predecir cuál paciente sangrará más, pero en situaciones tales como reoperación, uso prequirúrgico de agentes antiplaquetarios, defectos preexistentes de coagulación, y sepsis pueden ayudar a identificar los casos indicados para un tratamiento profiláctico. Los niveles plasmáticos bajos del factor VIII y del FvW preoperatorios pueden también ayudar a identificar los pacientes que se encuentran en mayor

riesgo de hemorragias.^{52,53} No obstante, el traslape de valores es tan grande que no es posible usar estas medidas para seleccionar a los pacientes que se beneficiarán más con el uso de la desmopresina.

La desmopresina no es el único agente que puede economizar sangre y que puede ser usado en las cirugías cardíacas. También se han usado el ácido sintético antifibrinolítico epsilon-aminocaproico (EACA) y el ácido tranexámico y el inhibidor aprotinina de la proteasa de amplio espectro, en particular después del reconocimiento que el síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA) podría resultar de transfusiones de sangre contaminadas con el VIH. Algunos estudios de comparación directa⁵⁸⁻⁶⁰ y un meta análisis⁶¹ han demostrado que el orden de eficacia de estos agentes hemostáticos (de mayor a menor) es aprotinina, ácido tranexámico, EACA, y desmopresina.⁶¹ Por otra parte, el orden de costo por fármaco es también el mismo. Es necesario un análisis de efectividad de costo para ayudar a los médicos a elegir, pues actualmente la aprotinina sería la elección, pero a un costo formidable.

Tabla 3. Indicaciones de desmopresina en el tratamiento de los trastornos de la coagulación

		Clasificación de recomendación	Nivel de evidencia
Establecida	Hemofilia A leve	B	III
Establecida	Hemofilia A leve EvW (ver Tabla 2)	B	III
Posible	Defectos congénitos de la función plaquetaria	C	IV
	Uremia	C	IV
	Cirrosis hepática	C	IV
	Hemorragias inducidas por fármacos (heparina, hirudina, agentes antiplaquetarios, dextrano, estreptocinasa)	C	IV
Dudosa	Cirugía cardíaca	A	I
	Cirugía general	A	I

La clasificación de recomendación y los niveles de evidencia son los propuestos por la Agencia para Políticas de Atención de Salud y Publicación de Investigaciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los E.U.A.

También se ha evaluado la eficacia de la desmopresina en operaciones 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 su pérdida promedio de sangre operativa en aproximadamente un tercio,⁶² pero estos resultados favorables no fueron confirmados por un estudio subsiguiente.⁶³ La desmopresina no redujo la pérdida de sangre o requerimiento transfusional después de una artroplastia total de cadera o rodilla.⁶⁴ La desmopresina preoperatoria fracasó en reducir la pérdida de sangre en pacientes que

tenían que someterse a desbridamiento e injertos por quemaduras, procedimiento en el cual suceden frecuentemente pérdidas extremadas de sangre.⁶⁵

En resumen, la eficacia de la desmopresina como un agente para economizar sangre en intervenciones quirúrgicas cardíacas y no cardíacas parece dudosa por el momento.

Guías terapéuticas

Las guías principales para la desmopresina están resumidas en la Tabla 3 y están clasificadas conforme a los criterios propuestos por la Agencia para Políticas de Atención de Salud y Publicación de Investigaciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los E.U.A.⁶⁶ Veinte años después de la primera aplicación clínica, el compuesto es todavía el tratamiento de elección para los pacientes con hemofilia A leve y tipo I de la EvW (recomendación con clasificación B). La evidencia de su eficacia como un sustituto autólogo de los factores deficientes es tan clara que nunca fueron necesarias pruebas clínicas aleatorias controladas (evidencia de nivel III). En pacientes con defectos congénitos de función plaquetaria, con anormalidades hemostáticas asociadas con enfermedad hepática crónica y con aquellas inducidas por el uso terapéutico de agentes antiplaquetarios y anticoagulantes, la desmopresina ha sido utilizada exitosamente para prevenir o detener una hemorragia. No obstante, todavía no existen pruebas clínicas bien diseñadas que puedan demostrar verdaderamente la eficacia del compuesto en estas condiciones (recomendación con clasificación C basada en el nivel IV de evidencia). 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. Se deberán preferir los aminoácidos antifibrinolíticos y la aprotinina en lugar de la desmopresina para reducir las pérdidas de sangre y requerimientos transfusionales durante las cirugías cardíacas con circulación extracorpórea (recomendación de clasificación A basada en nivel I de evidencia). No se justifica por el momento 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 contento con el resultado de sus estudios pioneros.

REFERENCIAS

1. 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
2. Mannucci PM: Desmopressin: A non transfusional agent. *Annu Rev Med* 41:55, 1990
3. Schulman S: DDAVP: The multipotent drug in patients with coagulopathies. *Transf Med Rev* 5:132, 1991
4. Lethagen S: Desmopressin (DDAVP) and haemostasis. *Ann Hematol* 69:173, 1994
5. Hewson W: Experimental inquiries. Part 1. 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. London, UK, The Sydenham Society, 1846
6. Cannon WB, Gray H: Factors affecting the coagulation time of blood. 11. The hastening or retarding of coagulation by adrenaline injections. *Am J Physiol* 34:231, 1914
7. 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
8. Marciniak E: The influence of adrenaline in blood coagulation. *Acta Physiol Pol* 8:224, 1957
9. Ingram GIC: Increase in antihemophilic globulin activity following infusion of adrenaline. *J Physiol* 156:217, 1961.
10. Ingram GIC, Vaughan Jones R, Hershgold EJ, Denson KWE, Perkins JR: Factor VIII activity and antigen, platelet count and bio-chemical changes after adrenoceptor stimulation. *Br J Haematol* 35:81, 1977
11. Mannucci PM, Gagnatelli G, D'Alonzo R: Stress and blood coagulation, in Brinkhous KM, Hinnom S (eds): *Thrombosis: Risk factors and diagnostic approaches*. Stuttgart, Germany, Schattauer Verlag, 1972, p 105
12. 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
13. 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
14. 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
15. Mariani G, Ciavarella N, Mazzucconi MG, Antoncicchi 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
16. 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
17. 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
18. Barnhart MI, Chen S, Lusher JM: DDAVP: Does the drug have a direct effect on the vessel wall. *Thromb Res* 31:239, 1983

19. 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
20. 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
21. 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
22. 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.
23. 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. Hashemi S, Tackaberry ES, Palmer DS, Rock G, Ganz PR: DDAVP-induced release of von Willebrand factor from endothelial cells in vitro: The effect of plasma and blood cells. *Biochim Biophys Acta* 1052:63, 1990
25. Hashemi S, Palmer DS, Aye MT, Ganz PR: Platelet activating factor secreted by DDAVP-treated monocytes mediates von Willebrand factor release from endothelial cells. *J Cell Physiol* 154:496, 1993
26. Kobrinsky ML, Doyle JJ, Israel ED, Winter JSD, Chenay MS, Walker RD, Bishop AJ: Absent factor VIII response to synthetic vasopressin analogue (DDAVP) in nephrogenic diabetes insipidus. *Lancet* 1: 1293, 1985
27. Ibbotson SH, Davies JA, Grant PJ: The influence of infusions of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in vivo on thrombin generation in vitro. *Thromb Haemost* 68:37, 1992
28. 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* 58:1272, 1982
29. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellum JD: Involvement of large plasma von Willebrand factor (VEF) multimers and unusually large VWF forms derived from endothelial cells in shear-stress induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 78:1456, 1986
30. Tsai J-M, Sussman 11, Nagel RL, Kaul DK: Desmopressin induces adhesion of normal human erythrocytes to the endothelial surface of a perfused microvascular preparation. *Blood* 75:261, 1990.
31. Setty BNY, Dampier CD, Stuart MJ: I-Deamino-8-D-arginine vasopressin decreases the production of 13-hydroxyoctadecadienoic acid by endothelial cells. *Thromb Res* 67:545, 1992
32. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M: Patterns of development of tachyphylaxis in patients with hemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 82:87, 1992

33. Gralnick HR, William SB, McKeon LP, Rick ME, Maisonneuve P, Jenneau C, Sultan Y: DDAVP in type Ila von Willebrand's disease. *Blood* 67:465, 1986
34. Holmberg L, Nilsson IM, Borge L, Gunnarson M, Sjorin E: Platelet aggregation induced by I -deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in type IIB von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 309:816, 1983
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, Kemoff 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 I -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, Bertel6 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, Tengbom 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. Horrow JC, van Riper DF, Strong MD, Brodsky I, Parmet. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation* 84:2063, 1991
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. Femes 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. 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 Intem Med* 107:446, 1987
63. 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
64. Kamezis 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
65. Haith LR, Patton ML, Goldman WT, McCutchan KM: Diminishing blood loss after operation for burns. *Surg Gynaecol Obstet* 176:119, 1993
66. AHCPR: *Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma* (Agency for Health Care Policy and Research Publications) Bethesda, MD, US Department of Health and Human Services, 1992