

Respuesta a la desmopresina en pacientes con enfermedad de von Willebrand

Desmopresine response in patients with von Willebrand disease

Lic. Loreta Rodríguez-Pérez,¹ Dra. Dunia Castillo-González,¹ Dra. Nuria Pérez-Sesma,¹¹ Lic. Yaneth Zamora-González¹

¹ Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

¹¹ Hospital Materno Infantil "10 de Octubre". La Habana, Cuba.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es causada por una alteración cuantitativa o cualitativa del factor von Willebrand (FvW), glicoproteína de alto peso molecular que es esencial en las fases tempranas de la hemostasia, ya que promueve la adhesión de las plaquetas al endotelio y la agregación plaquetaria, además de proteger y transportar al factor VIII (FVIII) prolongando su vida media.

Clínicamente, la enfermedad se manifiesta por sangramientos espontáneos, especialmente en mucosas: epistaxis, gingivorragias, metrorragias y equimosis. Las mujeres con esta entidad son propensas a experimentar menorragia que conlleva a pérdidas importantes de hierro.¹

Existen algunos pacientes asintomáticos en los que la tendencia hemorrágica se evidencia durante procedimientos quirúrgicos, extracciones dentarias o por pesquisas en exámenes preoperatorios. En estos casos pueden encontrarse alteraciones en el tiempo de sangramiento, el tiempo de tromboplastina parcial activado (TPTK) y la agregación inducida con ristocetina; sin embargo, en otros casos los estudios mencionados pueden resultar normales.^{1,2} Es por ello que los antecedentes personales y familiares en esta enfermedad tienen un valor relevante.

Los pacientes con EvW integran un grupo heterogéneo de fenotipos con manifestaciones clínicas variables en cuanto a su severidad. Por ello se clasifican en

varios tipos y subtipos.³ Es importante esta caracterización ya que el tratamiento depende de la variante que presente.

Tipo 1: deficiencia cuantitativa parcial del factor von Willebrand.

Tipo 2: deficiencia cualitativa del factor von Willebrand con sus diferentes subtipos:

- *Subtipo 2A:* variante cualitativa con disminución de la función dependiente de plaquetas, asociada con la ausencia de multímeros de alto peso molecular que son los que participan más activamente en la agregación plaquetaria.

- *Subtipo 2B:* variante cualitativa con aumento de la afinidad por el receptor plaquetario Ib/IX, lo que hace que los multímeros grandes se unan espontáneamente a las plaquetas y no estén disponibles para la adhesión plaquetaria normal.

- *Subtipo 2M:* variante cualitativa con disminución de la función dependiente de plaquetas, sin deficiencia selectiva de multímeros de alto peso molecular.

- *Subtipo 2N:* variante cualitativa con marcada disminución de la afinidad por el FVIII.

Tipo 3: deficiencia completa de FvW.

En general el diagnóstico es difícil, ya que los parámetros que se evalúan son altamente variables, incluso entre miembros de la misma familia. Los exámenes que miden la función del FvW son: tiempo de sangramiento, TPTK, agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) y ensayo del cofactor de ristocetina (CoFRist). Además, se realiza la determinación del FvW antigénico (FvWAntig) que expresa la cantidad de proteína presente en el plasma; y la dosificación del FVIII que refleja la acción protectora del FvW sobre el FVIII. La razón CoFRist/FvWAntig es de gran utilidad para diferenciar los tipos 1 y 2 de esta enfermedad.^{3,4}

Otros métodos más especializados que se utilizan en el diagnóstico de la enfermedad son la determinación de la unión del FvW al colágeno y el estudio del patrón multimérico del FvW.⁴

En 1997 se describió la utilidad de la desmopresina (1-ácido-8-arginina vasopresina, DDAVP) para el manejo de los pacientes con hemofilia A leve y EvW.¹

El objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta a la desmopresina en pacientes con diagnóstico de EvW tipo 1 y con niveles bajos de FvW, atendidos en la consulta de hemostasia del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI).

MÉTODOS

En el período comprendido desde octubre de 2010 hasta noviembre de 2011, se estudiaron 25 pacientes: 15 diagnosticados con EvW tipo 1 (CoFRist < 30 %) y 10 con niveles bajos de FvW (CoFRist entre 30-50 %). Se tuvieron en cuenta los criterios diagnósticos del último consenso internacional para la clasificación de la enfermedad.⁴ Los pacientes fueron seleccionados de forma aleatoria en la consulta de Hemostasia del IHI y presentaban manifestaciones hemorrágicas de intensidad moderada a severa. A todos se les solicitó su consentimiento informado y aceptaron participar en la prueba terapéutica.

Se les realizaron los siguientes estudios de laboratorio:

- Tiempo de sangramiento (método de Ivy).⁵
- Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA), ristocetina 1,5 mg/mL (AggRecetin, 100968, Bio/Data corp, Hatboro, EE. UU.).
- Ensayo del cofactor de ristocetina (método agregométrico de Born, Bio/Data PAP 8E Corp, Hatboro, EE. UU.).
- Determinación del FvW antigénico (Asserachrom vWf:Ag; Diagnostica Stago, Francia).
- Dosificación de la actividad del FVIII (ST4, Diagnostica Stago, Francia).

La desmopresina (Emosint ®, Kedrion), ampulas de 20 µg/1 mL, se administró en una dosis a 0,3 µg/kg por vía subcutánea. Las pruebas se efectuaron en estado basal del paciente y 90 minutos después de la inyección. Los posibles cambios hemodinámicos atribuibles a la administración del medicamento fueron controlados con monitoreo de pulso y de tensión arterial sistólica y diastólica, inmediatamente después de administrarla y cada 15 minutos hasta una hora después de la administración.

RESULTADOS

Se estudiaron 25 adultos jóvenes, 19 mujeres y 6 varones, con una edad promedio de 27 y 25 años, respectivamente. La totalidad de los pacientes estudiados tuvo una respuesta positiva al uso de la desmopresina, todos con incremento significativo de los valores para los 4 parámetros medidos y acortamiento del tiempo de sangramiento (tabla).

Tabla. Resultados de los pacientes en cada estudio de laboratorio

| Variables | Estado basal (promedio) | Desmopresina (promedio) |
|---|--------------------------|----------------------------|
| Tiempo de sangramiento | 6 minutos SD: 1,56551 | 2,5 minutos SD: 0,40232 |
| Agregación plaquetaria inducida por ristocetina | 67 % SD: 5,49242 | 120 % SD: 0 |
| Dosificación de FVIII | 45 % SD: 9,62635 | 200 % SD: 0 |
| Cofactor de ristocetina | 31 % SD: 6,67083 | 120 % SD: 11,42731 |
| Factor von Willebrand antigénico | 37 % SD: 7,30867 | 112 % SD: 15,63916 |

p= 0,01.

No se observaron manifestaciones adversas severas. Seis pacientes (24 %) presentaron enrojecimiento facial ligero y 4 (16 %) declararon estado de ansiedad.

DISCUSIÓN

La desmopresina es un medicamento sintético similar a la hormona vasopresina que actúa a través de los receptores V_2 y es capaz de inducir la liberación de FVIII y FvW de los cuerpos de Weibel-Palade ubicados en el citoplasma de las células endoteliales.⁶ La administración de desmopresina aumenta la concentración plasmática de estos factores, que se eleva de 2-5 veces más que los niveles basales, tanto en individuos normales como en aquellos con deficiencia parcial. Además, aunque este medicamento no tiene efecto sobre el recuento plaquetario, aumenta la adhesión de estas células a las paredes vasculares, mediada por la P-selectina que también se eleva por el efecto de la desmopresina.⁴

Debido a estas acciones, se acorta el tiempo de sangramiento, lo cual convierte a la desmopresina en una alternativa terapéutica eficaz para los pacientes con EvW cuando presenten alguna manifestación hemorrágica de moderada a severa o como preparación para un proceder quirúrgico menor.

Las ventajas del uso de la desmopresina son el bajo costo, la ausencia de riesgo de transmisión viral y que su administración no produce importantes efectos colaterales,⁷ como se demuestra en este estudio.

El tratamiento pre y posoperatorio con la desmopresina evita las manifestaciones de sangramiento al promover un aumento de la concentración plasmática del FVIII y del FvW a partir de las células endoteliales, como se ha indicado en otros estudios.⁷

Entre las plaquetas y el FvW existe una relación importante pues ellos se acoplan para llegar al subendotelio vascular lesionado, lo que facilita la adhesión en un inicio y luego la agregación por el efecto de puentes interplaquetarios que forma el FvW. En todos los pacientes estudiados hubo un aumento del FvW, lo que facilitó la adhesión y la agregación plaquetaria, que evidencia el beneficio del uso de la desmopresina en pacientes con EvW tipo 1 o con niveles bajos de FvW considerados dudosos (con valores entre 30-50 %), pero que presentan trastornos hemorrágicos de moderada severidad.

La desmopresina no está indicada en pacientes con EvW de tipo 2, porque en este caso se libera FvW disfuncional debido a su alteración molecular, no siendo efectiva en la mayoría de los pacientes con este subtipo, y está contraindicada en la EvW tipo 2B, ya que induce trombocitopenia.^{8,9}

La administración de desmopresina fue efectiva en todos los casos estudiados y los parámetros medidos fueron superiores aproximadamente 2 veces el valor basal. Además, reduce la necesidad de utilizar hemocomponentes, lo que disminuye el riesgo a adquirir enfermedades transmisibles por la sangre. La identificación correcta de los diferentes tipos y subtipos es importante desde el punto de vista terapéutico porque en dependencia de ello pueden utilizarse alternativas de tratamiento y evitar el uso de hemocomponentes dado el riesgo secundario que esto implica para el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand. N Engl J Med. 2004 Aug;351(7):683-94.
2. Hanebutt FL, Rolf N, Loesel A, Kuhlisch E, Siegert G, Knoefler R. Evaluation of desmopressin effects on haemostasis in children with congenital bleeding disorders. Haemophilia. 2008 May;14(3):524-30.
3. Sadler JE. New concepts in von Willebrand disease. Ann Rev Med. 2005;56:173-91.
4. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia. 2008 Mar;14(2):171-232.
5. Zamora-González Y. Pruebas del coagulograma y componentes de la hemostasia. Utilidad para diagnosticar las diátesis hemorrágicas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en Internet]. 2012 Jun; 28(2): 141-50. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Kaufmann JE, Visher UM. Cellular mechanisms of hemostatic effect of desmopressin (DDAVP). J ThrombHaemost. 2003 Apr;1(4):682-9.
7. Batle J, Noya MS, Giangrande P, LópezFernández F. Advances in the therapy of von Willebrand. Haemophilia. 2002 May;8(3):301-7.
8. Soto V, Morales M, Verdugo P. Empleo del DDAVP en el manejo de la enfermedad de von Willebrand. Rev Chil Pediatr. [revista en Internet]. 2005 Abr [citado 2 dic 2011]; 76(2): 193-7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062005000200011&script=sci_arttext&tlng=es
9. Almagro-Vázquez D, Castillo-González D, Agramonte-Llanes O. Protocolo de tratamiento Hemofilia. 2009. Publicación Digital. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/protocolo_de_tratamiento_enfermedad_de_von_willebrand.pdf

Recibido: 1 de noviembre de 2012.

Aprobado: 20 de noviembre de 2012.

Lic. *Loreta Rodríguez-Pérez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8 070, CP 10 800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>