

Empleo del DDAVP en el manejo de la enfermedad de Von Willebrand

Verónica Soto A.¹, María Mercedes Morales G.¹, Patricia Verdugo L.¹

Resumen

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es la coagulopatía heredable más frecuente en pediatría, causada por defectos cuantitativos o cualitativos de factor Von Willebrand (FVW). El tipo 1 concentra cerca del 75% del total de pacientes con esta patología. Para este grupo desde hace 20 años se utiliza la desmopresina (DDAVP) para el tratamiento de sangramientos espontáneos y para prevención de episodios hemorrágicos secundarios a procedimientos invasivos. Los objetivos de este artículo son: una revisión actualizada del uso de este medicamento en dicha coagulopatía y la difusión de esta alternativa terapéutica que permite evitar riesgos transfusionales además de disminuir los costos. Se revisa brevemente la clasificación y fisiopatología de los distintos tipos de von Willebrand para entender la elección de el tratamiento más apropiada. Incluimos un esquema simple y seguro para ser utilizado en aquellos pacientes respondedores a desmopresina.

(Palabras clave: Von Willebrand, desmopresina (DDAVP), coagulopatía, sangramiento).

Rev Chil Pediatr 76 (2); 193-197, 2005

Treatment of Von Willebrand's disease with DDAVP

Von Willebrand's disease is the most common inherited bleeding disorder caused by quantitative or qualitative defects of Von Willebrand factor (VWF). Type 1 accounts for at least 75% of cases. For the last 20 years desmopressin (DDAVP) has been used in this group to treat spontaneous bleeding episodes and for prophylaxis during invasive procedures. The objectives of this article are: to review the use of DDAVP, it's cost-benefit relationship, and promote its use to avoid transmissible infections from the use of blood products. We briefly review the classification and pathophysiology of the different subtypes and their appropriate treatments. We include a simple and safe scheme for the treatment of patients who respond to DDAVP.

(Key words: Von Willebrand, DDAVP, Desmopressin, coagulopathy, bleeding).

Rev Chil Pediatr 76 (2); 193-197, 2005

1. Médicos hematooncólogos. Hospital Roberto del Río. Unidad de Hematología Hospital Roberto del Río.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Willebrand es el defecto heredado de la coagulación más frecuente, causado por una alteración cuantitativa o cualitativa del FVW. Esta glicoproteína de alto peso molecular juega un rol esencial en las fases tempranas de la hemostasia promoviendo la adhesión de la plaqueta al subendotelio y la agregación plaquetaria. Además tiene la función de proteger y transportar al factor VIII (FVIII). La prevalencia de esta enfermedad en Chile alcanza al 1% de la población¹.

Para el manejo de estos pacientes en Chile aún se utilizan hemoderivados, lo que ha motivado la realización de esta revisión cuyo objetivo es recordar algunos aspectos básicos de la EVW, explicar la función del DDAVP y mostrar el esquema que se utiliza para el manejo de episodios hemorrágicos y procedimientos invasivos frecuentes en la edad pediátrica, como son, la extracción dental o una cirugía de adenoamígdalas.

Los pacientes con EVW corresponden a un grupo heterogéneo, de diferentes fenotipos y con manifestaciones clínicas variables en severidad. La clasificación internacional de los distintos subtipos y su definición aparecen en la tabla 1.

Clínicamente se manifiesta por presentar sangramientos espontáneos especialmente de mucosas, (epistaxis, gingivorragia, metrorragia) y también por facilidad a la aparición de equimosis. Existe sin embargo, un

número importante de pacientes en los cuales hay ausencia de síntomas, los cuales se ponen en evidencia durante una cirugía, o bien como pesquisa en exámenes preoperatorios^{2,3}. Los exámenes alterados corresponden generalmente, a un tiempo de sangría de Ivy prolongado y/o un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) también prolongado, sin embargo, en un 30% de los pacientes dichos exámenes pueden ser normales. La historia clínica, los antecedentes personales y familiares tienen en esta enfermedad un valor relevante².

Una vez sospechado el diagnóstico, este se confirma por exámenes específicos que corresponden a la cuantificación del FVW (FVW: Ag), medición de su función mediante el cofactor ristocetina (Co: Ris) y determinación de la actividad de FVIII (FVIII: c). Con estos resultados podemos diagnosticar aproximadamente un 75% de los enfermos, que corresponden en igual porcentaje a los pacientes con von Willebrand tipo 1⁴. Para los otros subtipos necesitamos exámenes adicionales, tabla 2. La importancia de conocer los subtipos radica en la elección correcta del manejo terapéutico.

En 1997 Manucci y cols describen la utilidad de la desmopresina (1-ácido-8-arginina vasopresina, abreviado DDAVP) en el manejo de los pacientes con hemofilia A leve y EVW⁵.

Desmopresina es un análogo sintético de la hormona antidiurética capaz de elevar, tanto en individuos normales así como en

Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad de von Willebrand

Tipo 1	Déficit cuantitativo parcial del FVW
Tipo 2	Déficit cualitativo del FVW
Tipo 2A	Disminución de la función de FVW plaqueta-dependiente, con ausencia de multímeros de alto peso molecular
Tipo 2B	Aumento de la función de FVW plaqueta dependiente, con ausencia de multímeros de alto peso molecular
Tipo 2M	Variante cualitativa con disminución de la función plaqueta dependiente, con presencia de multímeros de todos los tamaños
Tipo 2N	Variante cualitativa con marcada disminución de la afinidad del FVW por el FVIII
Tipo 3	Déficit cuantitativo completo de FVW

FVW: Factor von Willebrand

FVIII: Factor VIII

Tabla 2. Parámetros de laboratorio para el diagnóstico de Enfermedad de Von Willebrand

Examen de Laboratorio	Clasificación de la Enfermedad de Von Willebrand					
	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N	Tipo 3
FvW: Ag*	↓	N ó ↓	N ó ↓	N ó ↓	N	Ausente
Co: Ris*	↓	↓↓	↓↓	↓↓	N	Ausente
FVIII:c	N ó ↓	N ó ↓	N ó ↓	N ó ↓	N	Ausente
RIPA	N	N	↑	↓	N	Ausente
Análisis de multímeros	N	Ausencia MAPM	Ausencia MAPM	N	N	Ausentes
Análisis unión FvW a FVIII	N	N	N	N	N	N
Recuento de plaquetas	N	N	↓	N	N	N

FvW: Ag: Factor Von Willebrand antigénico

Co: Ris: Cofactor ristocetina

FVIII: c: Factor VIII coagulante

RIPA: Agregación plaquetaria inducida por bajas dosis de ristocetina

MAPM: Mutímeros de alto peso molecular

*Rango de valor normal es dependiente de la clasificación del grupo de sangre ABO.

aqueños con déficit parciales, el nivel plasmático de FVIII y FvW. Acorta el tiempo de sangría y el TTPA⁶, efecto que resulta probablemente secundario a la elevación de los factores antes mencionados, liberados a partir de los cuerpos de Weibel Palade ubicados en el citoplasma de las células endoteliales. La desmopresina no tiene efecto en el recuento de plaquetas ni en la agregación plaquetaria, pero aumenta la adhesión de éstas a las paredes vasculares, mediado por P-selectina que también se eleva por efecto del DDAVP¹⁰. Este último efecto amplía su función, pudiendo también ser utilizado en varias formas de disfunciones plaquetarias tanto congénitas como adquiridas⁶⁻⁹.

Los pacientes que presentan niveles de FvW sobre 10 IU/dL o más, catalogados como von Willebrand tipo 1, son aquellos en los que se debe esperar mejor respuesta a este medicamento^{7,11,13}. En el tipo 2 la respuesta es variable con el uso de desmopresina, lo que se correlaciona actualmente con los distintos tipos de defecto genético¹⁸. Para el subtipo 2A, se necesita estrictamente la prueba de DDAVP para evaluar su uso ya que habrá liberación de FvW, pero con ausencia de los multímeros de alto peso molecular que son los más funcionales. La

respuesta en el 2M también se espera que sea escasa o nula ya que esta alterado en la proteína el receptor de unión a la plaqueta. En el tipo 2B generalmente esta contraindicada por un aumento de la trombocitopenia secundaria a la promoción de agregados plaquetarios frente a la liberación del FvW. En la variante 2N ocurre un aumento del FVIII, pero de corta duración al no poder ser estabilizado por el FvW al encontrarse mutado el sitio de unión con este^{14,15,18}. En el tipo 3 no tiene indicación ya que no hay FvW almacenado que pueda liberarse.

En el grupo de pacientes no respondedores a DDAVP se debe utilizar terapia de reemplazo^{4,7}, de preferencia con liofilizados de FVIII que contengan cantidades suficientes de FvW (tabla 3).

En Chile, se dispone de DDAVP en la presentación endovenosa de 4 y 15 ug. La dosis a administrar por esta vía es de 0,3-0,4 ug/kg de peso, máximo 20 ug. Se infunde diluida en 50 a 100 ml de solución Na Cl 0,9% en 20 a 30 minutos⁴. La respuesta esperada es un aumento de los FVIII y FvW en 3 a 5 veces su valor normal, dentro de los primeros 30 a 60 minutos de finalizada la infusión. Esta nueva concentración se mantiene en el plasma por lo menos por 8 a 10 horas^{6,11,12}. Otra vía de administración de

Tabla 3. Dosis de liofilizado de Factor VIII- FVW en pacientes no respondedores a DDAVP

	Dosis (UI/Kg)	N° de infusiones	Objetivo
Cirugía Mayor	50	Una dosis diaria	Mantener FVIII > 50 UI hasta cicatrización
Cirugía Menor	30	Una dosis diaria	Mantener FVIII > 30 UI hasta cicatrización
Extracción dental	20	Una dosis única	Mantener FVIII > 30 UI por más de 6 horas
Sangramiento* espontáneo o post traumático	20	Una dosis única	Mantener FVIII > 30 UI por más de 6 horas

* En este tipo de sangramiento primero debe intentarse compresión, hielo local y uso de antifibrinolíticos. Si con estas medidas no hay respuesta administrar entonces liofilizado o crioprecipitado en su defecto.

la desmopresina es la inhalatoria, con una dosis recomendada de 150 a 300 ug. La presentación existente hoy en Chile es de utilidad sólo para tratamiento del déficit de hormona antidiurética o en la enuresis, ya que la dosis por puff es de 10 ugr. Las formulaciones que entregan 150 ug por puff, no están disponibles en nuestro país.

Se sabe que después de repetidas dosis de DDAVP a intervalos cortos, la respuesta es menos intensa. Cuando se repiten las dosis cada 24 horas se ha observado una reducción de un 30% en comparación con la respuesta inicial^{4,8}. A pesar que la respuesta individual es consistente en la mayoría de los casos, existen variaciones, por lo que es recomendable realizar una prueba de DDAVP antes de ser utilizado previo a cirugía con el objetivo de disminuir el riesgo de sangramiento^{13,15,18}.

Los efectos adversos al DDAVP son taquifilaxis, hiponatremia y convulsiones^{19,20}. Se ha descrito intoxicación acuosa en pacientes con enuresis²¹. Su uso es controversial en menores de 18 meses, sin embargo, se ha utilizado en menores de 2 años restringiendo líquidos sin inconvenientes¹³. No hay casos descritos de trombosis en niños por el uso de esta droga exclusivamente⁴.

Una importante medida de apoyo al tratamiento, en los casos de sangramiento o preparación para cirugía, en estos pacientes es el uso de antifibrinolíticos. Estos evitan la lisis del coagulo formado, al ocupar los sitios activos del plasminógeno, impi-

diendo su unión a la fibrina. El más utilizado es el ácido tranexámico con presentación en ampollas de 1 000 mg para uso endovenoso, ampollas bebibles de 1 000 mg, cápsulas de 250 mg y comprimidos de 500 mg.

En el Hospital Roberto del Río desde hace 10 años utilizamos desmopresina y ácido tranexámico para el tratamiento de la EVW tipo 1 que presentan sangramiento importante o que van a ser sometidos a algún procedimiento invasivo. Empleamos un esquema que nos ha permitido prescindir de los hemoderivados y productos de la sangre con un 100% de efectividad y sin complicaciones:

- DDAVP una dosis de 0,3 ugr/kg dosis una hora antes del inicio de la intervención.
- Ácido tranexámico 50 mg/kg dividido en tres dosis EV o en infusión continua en 24 horas. Se inicia 1 hora antes de la cirugía.

Dependiendo del tipo de intervención se repite la dosis de DDAVP a las 24 horas como por ejemplo en la cirugía de adenoides, manteniendo el antifibrinolítico hasta completar ocho días. Para extracciones dentales simples con sólo una dosis de desmopresina y cinco días de ácido tranexámico es suficiente. En pacientes con sangramientos menores debido a traumatismos o heridas cortantes superficiales, pérdida espontánea de la primera dentición, como también en metrorragias con el uso de este último medicamento generalmente es suficiente.

REFERENCIAS

- 1.- Mezzano D, Pereira J, Quiroga T: Enfermedad de von Willebrand. *Rev Méd Chile* 1990; 118: 320-9.
- 2.- Quiroga T, Pérez C, Rodríguez S: Hemorragia mucocutánea: evaluación clínica, secuencia de estudio y frecuencia relativa de enfermedades hereditarias de la hemostasia en población chilena. *Rev Méd Chile* 1997; 125: 409-18.
- 3.- Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E: Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84: 160-74.
- 4.- Mannucci PM: How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97: 1915-9.
- 5.- Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A: A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willbrand disease. *Lancet* 1997; 1: 869.
- 6.- Mannucci PM: Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Hemophilia* 2000; 6 (suppl 1): 60-7.
- 7.- Banhart MI, Chen S, Lusher JM: DDAVP: Does the drug have direct effect on the vessel wall. *Thromb Res* 1983; 31: 239.
- 8.- Sakariassen KS, Cattaneo M, van der Berg A, Ruggeri ZM, Sixma JJ: DDAVP enhances platelet adherence and platelet aggregate grown on human artery subendothelium. *Blood* 1984; 64: 229.
- 9.- Keurlats IMLW, Hamulyac K, Hemker HC: The effect of DDAVP infusion on thrombin generation in platelet-rich plasma of von Willebrand type 1 and mild hemophilia a patients. *Thromb. Haemost* 2000; 84: 638-42.
- 10.- Kaufmann JE, Visher UM: Cellular mechanisms of the hemostatic effect of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost* 2003; 1: 682-9.
- 11.- Federici A, Castman G, Mannucci PM: Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Hemophilia* 2002; 8: 607-21.
- 12.- Battlle J, Noya MS, Giangrande P, López-Fernández F: Advances in the therapy of von Willebrand. *Hemophilia* 2002; 8: 301-7.
- 13.- Revel-Vilk S, Schmutz M, Carcao MD, Blanchette P, Rand L, Blanchette VS: Desmopressin (DDAVP) responsiveness in children with von Willebrand disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 874-9.
- 14.- Mannucci PM, Bettiga P, Cattaneo M: Patterns of development of taquiphylaxis in patients with hemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin. *Br J Haematology* 1992; 82: 87.
- 15.- Sutor AH: Review. DDAVP is not panacea for children with bleeding disorders. *Br J Haematol* 2000; 108: 217-27.
- 16.- Allen G C, Armfield D, Bontempo F: Adenotomectomy in children with von Willebrand disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 547-51.
- 17.- Nitu-Whalley I, Griffioen A, Harrington C, Lee CA: Retrospective review of the management of elective surgery with desmopressin and clotting factor concentrates in patients with von Willebrand disease. *Am J Hematol* 2001; 66: 280-4.
- 18.- Federici A, Mazurier C, Bentorp E, et al: Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of multicenter European study. *Blood* 2004; 103: 2032-8.
- 19.- Francis JD, Leary T, Niblett DJ: Convulsions and respiratory arrest in association with desmopressin administration for the treatment of a bleeding tonsil in a child with borderline hemophilia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 870-3.
- 20.- Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, et al: Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989; 31: 199-202.
- 21.- Lebl J, Kolská M, Zavacká A, et al: Cerebral oedema in enuretic children during low-dose desmopressin: a preventable complication. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 159-62.