

129
21.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

*DESMOPRESINA EN EL MANEJO DE
PACIENTES CON HEMOFILIA "A", LEVE*

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANA DENTISTA

PRESENTAN:

**JIMÉNEZ VELÁZQUEZ] SUSANA LETICIA
MORALES CANO EVA.**

ASESOR:

DR. JUAN ARAÚ NARVAEZ



MÉXICO, D.F., 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

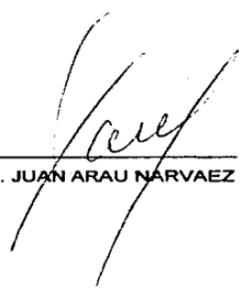
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DESMOPRESINA EN EL MANEJO DE
PACIENTES CON HEMOFILIA A, LEVE.**

Bo. Vo. DEL ASESOR:



DR. JUAN ARAU NARVAEZ

EXAMÉN PROFESIONAL:

FECHA: 4 de junio de 1997

HORA: 15:00 hrs

LUGAR: _____

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Facultad de Odontología.

A mis Maestros.

A nuestro asesor:

Dr. Juan Arau Narvaez.

Nuestro agradecimiento y estimación por su tiempo, dirección, orientación y amabilidad que nos brindó, durante la elaboración de esta tesina.

A Nuestro Maestro de Seminario:

Dr. Porfirio Jiménez Vázquez

Nuestra admiración y respeto por compartir sus conocimientos.

Dr. Carlos Martínez Murillo.

Dra. Sandra Quintana González.

Dr. J. Salvador Hernández.

Gracias por su orientación desinteresada para la elaboración de esta tesina.

ÍNDICE

Introducción.....	1
CAPÍTULO 1.- Hemostasia	2
1.1.- Hemostasia Primaria	2
1.2.- Hemostasia Secundaria	3
1.2.1.- Factores de la coagulación	4
1.2.2.- Nomenclatura	6
1.2.3.- Cascada de la coagulación	6
1.2.4.- Factor VIII (Antihemofílico).....	9
1.2.4.1.- Trastornos hemorrágicos por deficiencia del factor VIII	10
CAPÍTULO 2.- Hemofilia A	13
2.1.- Definición.....	13
2.2.- Clasificación	14
2.3.- Fisiopatología.....	15
2.4.- Cuadro clínico	16
2.5.- Diagnóstico.....	18
2.6.- Tratamiento	19
2.7.- Pronóstico	21

CAPÍTULO 3.-Desmopresina.....22

3.1.-	Estructura química	23
3.2.-	Farmacodinamia.....	24
3.2.1.-	Efecto prohemostático.....	25
3.2.2.-	Efecto sobre la hemostasia primaria	25
3.2.3.-	Efecto sobre la hemostasia secundaria	25
3.2.4.-	Efecto profibrinolítico.....	26
3.2.5.-	Preparación terapéutica.....	27
3.3.-	Farmacocinética.....	27
3.4.-	Contraindicaciones y precauciones.....	29
3.5.-	Interacciones con otros medicamentos.....	30
3.6.-	Reacciones adversas	30
3.6.1.-	Sobredosis	31
3.7.-	Preparados.....	31
3.8.-	Indicaciones, vías de administración y dosis.....	32

CAPÍTULO 4.-Resultado del tratamiento con desmopresina

4.1.-	Casos clínicos	33
	Conclusiones.....	38
	Bibliografía	39

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de técnicas para la síntesis de péptidos realizada en 1967, dio como resultado gran número de análogos de la ADH (hormona antidiurética), logrando la síntesis de la 1-deamino-8-d-arginina-vasopresina (DDAVP) conocida como *DESMOPRESINA*, que es el agente usado actualmente en diabetes insípida sensible a la ADH. Actualmente se estudia el uso de la *desmopresina*, en pacientes con hemofilia A, dado que la *desmopresina* es efectiva para acortar el tiempo de sangrado.

El mecanismo de este efecto no está totalmente aclarado, pero se considera que implica la secreción del factor von Willebrand por las células del endotelio vascular, y del Factor VIII por los hepatocitos, por lo que la *desmopresina* podría ser una valiosa forma de prevención al tratamiento quirúrgico durante episodios hemorrágicos, en pacientes con enfermedades relacionadas con el factor VIII de la coagulación; tales como hemofilia A y enfermedad de von Willebrand.

CAPÍTULO 1

HEMOSTASIA

La hemostasia es un proceso fisiológico que detiene espontáneamente la salida de sangre en la zona de la lesión vascular, por medio de un cambio de estado líquido a sólido, que se logra con la formación de un coágulo.

La hemostasia se divide en dos fases:

- Hemostasia Primaria; donde se lleva a cabo la interacción entre el vaso sanguíneo y las plaquetas.
- Hemostasia Secundaria; donde intervienen los factores de la coagulación.

1.1.- HEMOSTASIA PRIMARIA.

Al presentarse la lesión vascular, la colágena subendotelial queda expuesta y lleva a cabo la unión con las plaquetas circulantes, cuya función consiste en taponar rápidamente cualquier lesión de continuidad producida en el endotelio vascular, mediante la formación de cúmulos plaquetarios capaces de taponar las lesiones. Y esto ocurre aproximadamente de 2 a 4 segundos.

Si la abertura del vaso es pequeña, el tapón plaquetario basta para detener la pérdida sanguínea por completo; pero si el orificio es grande, se necesita la formación de un coágulo, además del tapón plaquetario.

Normalmente las plaquetas no se adhieren al vaso sanguíneo; solo se activan cuando existe lesión y se expone la colágena.

El vaso sanguíneo consta de tres capas: la íntima (endotelio), la media (músculo liso) y la adventicia (tejido conectivo); todas participan directamente

en la hemostasia, al ocurrir una lesión vascular. El músculo liso se contrae y disminuye el calibre del vaso, así como el flujo sanguíneo al sitio de la lesión. Finalmente la colágena queda expuesta y sirve de sitio de unión con las plaquetas.

Cuando ocurre una lesión, los mecanismos fisiológicos de regulación dejan de funcionar y favorecen los mecanismos proagregantes que permitirán la interacción entre el vaso sanguíneo lesionado y las plaquetas.

La agregación plaquetaria se lleva a cabo por medio de glucorreceptores específicos localizados en la superficie plaquetaria, a su vez, también participa el factor de von Willebrand (FvW, sintetizado y liberado del endotelio), formando un puente de unión entre el subendotelio y las plaquetas. La fibronectina, la vitronectina y la laminina son otras proteínas adhesivas que fortalecen la unión entre las plaquetas y el vaso sanguíneo. La trombospondina participa también en la adhesión y agregación plaquetaria. El factor activador plaquetario (PAF), liberado por el endotelio, favorece los mecanismos de activación intraplaquetaria y finalmente forman un tapón hemostático que detiene la hemorragia.

1.2.- HEMOSTASIA SECUNDARIA.

La hemostasia secundaria o coagulación sanguínea es un proceso donde actúan varias enzimas, cofactores y superficies celulares para la formación del coágulo insoluble.

Esta ocurre cuando los factores de la coagulación, que son proteínas plasmáticas, interactúan en una serie de reacciones enzimáticas, para convertir el fibrinógeno soluble en fibrina insoluble.

Las reacciones se producen en una cascada donde los factores de la coagulación inactivos circulan como zimógenos, y que al ser activados se convierten en enzimas.

La activación de la cascada empieza cuando los zimógenos se exponen al subendotelio de los vasos (la activación del zimógeno requiere de la superficie fosfolipídica de las plaquetas activadas, que intervinieron en la hemostasia primaria). Esta superficie fosfolipídica limita el sitio de las reacciones. El sustrato final en la cascada es el fibrinógeno, que logra su conversión a fibrina por medio de la trombina.

La fibrina forma una malla en el tapón hemostático primario, produciendo una barrera estable (coágulo), evitando la salida de sangre.

Cuando el coágulo de fibrina cumple con su función de obturar la lesión, y el vaso inicia su reconstrucción; la fibrina es digerida por la plasmina, que es una enzima del sistema fibrinolítico.

1.2.1.- FACTORES DE LA COAGULACIÓN.

A los factores de la coagulación, se les asignó números romanos en el orden en que fueron descubiertos, y no por su secuencia de aparición en la reacción.

El factor VI se había asignado a la forma activa del factor V, por lo que actualmente ya no tiene asignación. Hay otros factores que no tienen asignado un número romano y son la precalicreina (que en su forma activa es la calicreina) y el cininógeno de alto peso molecular (CAPM). Los fosfolípidos plaquetarios no se encuentran clasificados en los factores de la coagulación.

Cuando los factores se activan y se convierten en enzimas, se les agrega a su numeración romana la letra a.

Desde el punto de vista funcional, los factores de la coagulación están agrupados en:

- **Grupo I. Del fibrinógeno:** incluye los factores I, V, VIII y XIII. Estos tienen características iguales, su síntesis no depende de la vitamina K, se consumen totalmente durante la coagulación.
- **Grupo II. De la protrombina:** incluye los factores II, VII, IX y X. Se sintetizan en los hepatocitos, para lo que requieren de vitamina K. Se necesitan iones de calcio para la unión de estos factores a la superficie fosfolipídica, para lograr su activación.
- **Grupo III. De la activación por contacto:** incluye los factores XII, XI, precalicreína(PK) y cininógeno de alto peso molecular(CAPM).

1.2.2.- NOMENCLATURA.

La nomenclatura universal de los factores de la coagulación, se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Nomenclatura

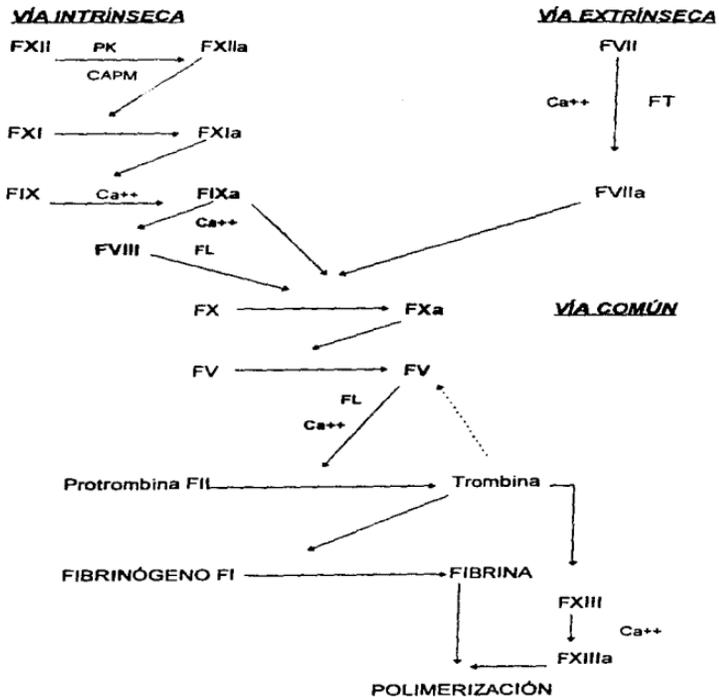
FACTOR	NOMBRE DESCRIPTIVO (Sinónimos)	FORMA ACTIVA
I	Fibrinógeno	Sub-unidad de la Fibrina
II	Protrombina.	Serin Proteasa
III	Factor tisular. Tromboplastina	
IV	iones de calcio	
V	Proacelerina; Factor labil, Globulina Ac (G-Ac), Acelerador de Protombina	Cofactor
VII	Proconvertina, Factor Estable Acelerador de la Conversión de la Protombina del Suero (CPS)	Proteasa
VIII	F. Antihemofílico A; Cíclulina Antihemofílica; Factor von Willebrand.	Cofactor
IX	Componente Tromboplastínico del Plasma (CTP), Factor Antihemofílico B; factor de Christmas.	Serin Proteasa
X	Factor de Stuart-Prower.	Serin Proteasa
XI	Antecesor de la Tromboplastina Plasmática; Factor Antihemofílico C.	Serin Proteasa
XII	Factor Hageman (de contacto)	Serin Proteasa
XIII	Factor estabilizador de la Fibrina	Transglutinasa
Precalicroina	Factor Fletcher.	Serin Proteasa
Cinínógeno de alto peso molecular.	CAPM; Factor Fitzgerald.	Cofactor

1.2.3.- CASCADA DE LA COAGULACIÓN.

Es una teoría que describe la coagulación sanguínea, por medio de las vías extrínseca, intrínseca y estas a su vez forman una vía común, activando al FX.

Figura 1.

Figura 1.- Cascada de la coagulación.



Via extrínseca.

Esta vía se inicia cuando al presentarse la lesión, el tejido libera tromboplastina tisular que contiene un complejo lipoprotéico con una enzima proteolítica. El complejo lipoprotéico se combina con el FVII de la coagulación (proconvertina) y en presencia de fosfolípidos tisulares y de iones calcio (Ca^{++}), actúan en forma de enzima sobre el FX activándolo (FXa). Este FXa se combina con fosfolípidos y con el FV (proacelerina), formando así el complejo activador de la protrombina, que la fragmenta y forma trombina.

Via intrínseca.

Los componentes que intervienen en esta vía circulan en el torrente sanguíneo. Esta vía se inicia con la exposición de los factores de contacto, con la colágena expuesta por la lesión vascular. La colágena expuesta altera a las plaquetas, que liberan fosfolípidos. Aquí el FXII, junto con la PK y el CAPM, se activan formando al FXIIa, la PK se convierte en calicreína (K) y el CAPM libera bradicidina (vasoconstrictor).

El FXIIa activa al FXI y este a su vez ya activado (FXIa), en presencia de Ca^{++} activa al FIX (FIXa).

El FIXa activa al FVIII, que en su forma activa se presenta como cofactor, después el complejo formado por FIXa, FVIII, Ca^{++} y fosfolípidos; activan al FX (FXa). Es aquí donde convergen la vía extrínseca y la vía intrínseca, formando una **vía común**.

El FXa, activa al FV (proacelerina) convirtiéndose en cofactor. El complejo activador de la protrombina, formado por el FXa, FV, Ca^{++} y fosfolípidos transforman a la protrombina en trombina.

La protrombina se forma en el hígado y este necesita de vitamina K para su formación normal. Es una proteína inestable que fácilmente se fragmenta formando la trombina.

Una vez ya formada la trombina, participa en la activación del FXIII (Factor estabilizador de fibrina), en presencia de Ca^{++} . También activa a las plaquetas e interviene en la fibrinoformación provocando proteólisis del fibrinógeno.

Al formarse la fibrina, se logra la formación de fibrillas en una red o malla para el coágulo, atrapando plaquetas, eritrocitos, leucocitos.

El coágulo se endurece por medio de la fibrinasa que se deriva del FXIIIa, y este con intervención de Ca^{++} actúa sobre las fibrillas de fibrina logrando que se formen enlaces cruzados, logrando así su polimerización que finalmente la hace insoluble. Esto se conoce como retracción del coágulo, logrando que los bordes del vaso lesionado se acerquen y finalice así el proceso de la hemostasia.

La hemostasia se puede ver afectada, por la deficiencia de alguno de sus factores, generando trastornos en la coagulación.

En esta tesina mencionaremos particularmente al factor VIII de la coagulación, ya que su deficiencia causa el trastorno de la hemofilia A.

1.2.4.- FACTOR VIII (ANTIHEMOFÍLICO).

El Factor VIII es una glucoproteína. Su vida media es de 8 a 12 horas. Su lugar de síntesis no es del todo conocida y parece tener lugar en el endotelio, principalmente en las células endoteliales de los sinusoides hepáticos; esto basado en la referencia de que los pacientes que han sido transplantados de

hígado incrementan el nivel de actividad del Factor VIII. El factor VIII circula normalmente formando un complejo con el FVIII:vW y FVIII:c. (Cuadro 2)

Cuadro 2.- Características del Factor VIII.

Nombre	Factor Antihemofílico A
Genética	Cromosoma X
Síntesis	Endotelio y hepática
Peso Molecular (Kd)	280
Vida Media (horas)	8-12
Concentración plasmática (mg/ml)	0.1
Características en plasma	Complejo con el factor von Willebrand
Características Funcionales	Cofactor
Estabilidad	Factor lábil
Función	Complejo Xasa de la coagulación.

1.2.4.1.- TRASTORNOS HEMORRÁGICOS POR DEFICIENCIA DE FACTOR VIII.

La falta de factor VIII causa trastornos como las enfermedades de von Willebrand y hemofilia A.

Enfermedad de von Willebrand.

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente. fue descrita por von Willebrand en 1926.

En su forma clásica es transmitida por herencia autosómica dominante o recesiva (por lo que puede afectar por igual a varones y mujeres). Caracterizada por tiempo de sangrado prolongado, niveles bajos de FVIII:C y FvW.

Es una enfermedad que incluye diversos defectos caracterizados por la síntesis, liberación o función anormal del FvW plasmático y plaquetario.

Como el gen que codifica la síntesis de este factor se localiza en el cromosoma 12, el patrón hereditario de la enfermedad es autosómico y puede ser dominante o recesivo.

El FvW es una glucoproteína que se sintetiza en las células endoteliales (del 75 al 85%) y en los megacariocitos (del 15 al 25%).

Funciones del factor von Willebrand en la hemostasia.(Cuadro 3)

La hemostasia normal requiere del FvW por dos razones:

- 1) Para la adhesión plaquetaria.
- 2) Como un portador para el factor FVIII.C.

Cuadro 3.- Funciones del FvW.

Regulador de la Hemostasia	Hemostasia Primaria	Adhesión Plaquetaria
		Agregación Plaquetaria
	Hemostasia Secundaria	Portador de la molécula de F.VIII:C

Hemofilia A:

Es un trastorno hemorrágico que se debe a deficiencia hereditaria del factor VIII (Factor Antihemofílico) y se transmite en forma recesiva ligada al cromosoma X, por lo que solo los varones están afectados desde el punto de vista clínico.

Los pacientes con hemofilia A o clásica, carecen del Factor VIII, en su fracción coagulante (FVIII C). La hemofilia se clasifica en leve, moderada o severa de acuerdo al porcentaje de actividad del FVIII:C. (Capítulo 2, cuadro 4)

CAPÍTULO 2

HEMOFILIA A

La palabra hemofilia proviene del griego *-hemos*: sangre y *filia*: amor (amante de la sangre); nombre asignado a la enfermedad en 1824.

En 1839 se publicó la primera descripción, en 1893 se demostró la prolongación de los tiempos de coagulación en pacientes con esta enfermedad y en 1937 Patek y Taylor aislaron la proteína deficiente, denominada globulina antihemofílica.

2.1.- DEFINICIÓN.

Es un defecto de la coagulación, definido como una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X; sin embargo, en el 33% de los pacientes no tienen antecedentes familiares y se asocia con una mutación de novo; por esta razón no se debe excluir la sospecha de hemofilia, en pacientes que no refieran antecedentes familiares de la enfermedad. Ya que la enfermedad se trasmite por el cromosoma X; está limitada a los varones y el defecto es transmitido por mujeres (portadoras asintomáticas), por lo cual el padecimiento se presenta en varias generaciones (pueden ser continuas o no).

De acuerdo con su forma de herencia se puede concluir que:

1. Todas las hijas de un hemofílico son portadoras obligadas.
2. Todos los hijos de un hemofílico son normales.
3. Aproximadamente el 50% de las hermanas de un hemofílico son portadoras.
4. Aproximadamente el 50% de las hijas de una portadora son portadoras.

La prueba más específica para detectar una mujer portadora es por medio del análisis del DNA por estudios de reacción en cadena de la polimerasa(PCR), detectándolas con una exactitud del 95%.

Hay casos en México donde la detección de portadoras de la hemofilia A se ha realizado mediante el análisis del polimorfismo intragénico, por PCR o southern blot, lo que permite el diagnóstico con certeza de las portadoras.

Existe una incidencia de 1 a 2 casos por cada 10,000 habitantes. En México se estima que hay 1 caso por 77,000 hab.: sin embargo en la actualidad se ha estimado que existen 2,000 hemofílicos en todo el país; esta incidencia puede ser mayor debido a los casos no diagnosticados, ya que algunos pacientes con trastornos hemorrágicos leves pueden no ser identificados, hasta que son sometidos a una intervención quirúrgica (entre ellas, extracción dental).

La hemofilia A se produce por una disminución en la cantidad o actividad del factor VIII:C.

2.2.- CLASIFICACIÓN.

La hemofilia A se clasifica en: leve, moderada y grave, de acuerdo al grado de presentación de la actividad del factor VIII (cuadro 4), quedando determinada también la gravedad clínica.

1. Hemofilia leve, se determina cuando el nivel del factor VIII está entre el 5 y el 30% de su nivel normal. Los pacientes presentan hemorragias con traumatismos intensos o con tratamientos quirúrgicos.
2. Hemofilia moderada, cuando el nivel del factor está entre el 2 y el 4%. Los pacientes presentan hemorragias con traumatismos de intensidad moderada.

3. Hemofilia grave cuando, el nivel es menor al 1%. Los pacientes presentan frecuentemente; hemorragias en articulaciones o músculos al mínimo trauma.

El nivel normal del factor VIII es de 100 U/dl. con límites entre 50 a 180 U/dl y el nivel del factor deficiente, es similar en todos los varones con hemofilia, en una misma familia.

Cuadro 4.- Clasificación de Hemofilia Clásica.

Tipo	Porcentaje de Actividad
LEVE	> 5
MODERADO	2 - 4
GRAVE	< 1

2.3.- FISIOPATOLOGÍA.

Los avances en la bioquímica y la biología molecular, han difundido el conocimiento acerca de las propiedades fisicoquímicas y funcionales de las proteínas, que participan en el sistema de la coagulación.

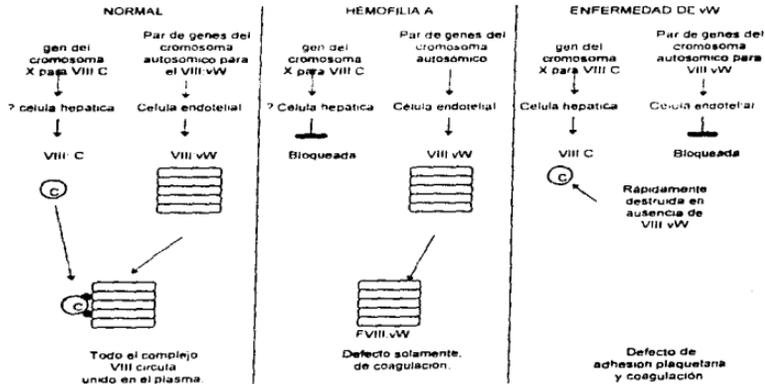
En la coagulación el factor VIII y IX participan en la activación del factor X como parte del complejo X asa (IXa, VIII, fosfolípidos y Ca⁺⁺). La función del FVIII es medido por el análisis de la actividad coagulante, en el cual el punto final es la formación del coágulo de fibrina.

El defecto es una falta o nivel bajo de actividad coagulatoria del factor VIII plasmático (FVIII:C). Parece ser que existe una síntesis defectuosa de esta parte del factor VIII. Estudios inmunológicos revelan cantidades normales del

factor VIII:vW (componente del FVIII relacionado con la adhesividad de las plaquetas que no presenta afectación).

La siguiente ilustración muestra la síntesis del FVIII en individuos normales, en la hemofilia A y en la EvW (Fig. 2)

Figura 2.- Síntesis del FVIII en las tres diferentes situaciones.



2.4.- CUADRO CLÍNICO.

El síntoma por excelencia de la hemofilia es la hemorragia y la variada sintomatología del paciente hemofílico es, en su mayor parte, debida a secuelas y complicaciones del síndrome hemorrágico.

Como la formación del tapón plaquetario es normal en la hemofilia, el sangrado se presenta en forma característica durante varias horas o días, después de la lesión. Las manifestaciones clínicas de la hemofilia varían mucho según el nivel de factor VIII:C. En casos leves no se presenta sangrado espontáneo, pero puede haber hemorragia abundante, después de lesiones o intervenciones quirúrgicas. En los casos graves son característicos los episodios espontáneos y recurrentes de sangrado. Con frecuencia hay equimosis y hematomas subcutáneos e intramusculares profundos, pero no así petequias o púrpura. Las hemartrosis recurrentes son una característica típica y a menudo causan lesión articular permanente, con destrucción de los bordes de los huesos que forman las articulaciones. El sangrado después de extracciones dentales es un problema frecuente. También hay sangrado de mucosas, como el frenillo lingual, y de las vías urogenitales y gastrointestinales; a menudo esto último tiene relación con alguna lesión local. Todo órgano corporal puede ser sitio de sangrado. La hemorragia es potencialmente mortal a causa de la presión local cuando se presenta en sitios como: intracraneal, lingual, laríngeo, retrofaríngeo, pericárdico o pleural.

Hemorragia Postoperatoria.

Se presenta cuando el paciente ha sido intervenido quirúrgicamente sin adecuada preparación con terapia sustitutiva. Una herida quirúrgica puede presentar una hemostasia relativamente normal, ayudada en gran parte por la hemostasia primaria, para luego sangrar de modo recurrente produciendo un hematoma local. Por lo que en las intervenciones quirúrgicas, tanto menores

como mayores la prevención y tratamiento de las hemorragias deben establecerse por un periodo de tiempo suficiente

Hemorragias bucales.

Estas se presentan cuando el paciente sufre alguna agresión física, donde se lesionen tejidos de la cavidad oral. Otra causa muy frecuente; es la provocada por un trauma mecánico como el cepillado, paliillo dental o impactación alimenticia.

La buena higiene bucal es muy importante para los pacientes con hemofilia sobre todo para prevenir la necesidad de extracciones y de anestesia local.

2.5.- DIAGNÓSTICO.

La hemofilia debe sospecharse en pacientes varones con antecedentes hemorrágicos, personales y familiares, si es que los hay; edad de inicio y tipo de sangrado. Deberá hacerse un árbol genealógico mientras se realiza el interrogatorio. Las pruebas de laboratorio demostrarán el diagnóstico definitivo. El diagnóstico definitivo y diferencial, se efectúa por medio de pruebas de hemostasia y determinación de la actividad del factor VIII:C (cuadro 5); esto permite identificar la gravedad de la enfermedad y clasificar a los pacientes. Además es indispensable la realización de la búsqueda de inhibidores específicos contra el FVIII:C.

Cuadro 5.- Diferencias entre hemofilia A y enfermedad de von Willebrand, que se observan en los resultados de las pruebas de hemostasia.

Pruebas de hemostasia	Hemofilia A	Enfermedad de von Willebrand
Tiempo de sangrado	normal	prolongado
Cuenta de plaquetas	normal	normal
TP	normal	normal
TTPa	prolongado	normal o prolongado
TT	normal	normal
Fibrinógeno	normal	normal
FVIII:C	bajo	bajo
FvW	normal	bajo

2.6.- TRATAMIENTO.

El tratamiento requiere de una participación multidisciplinaria por parte del personal médico y paramédico con conocimiento pleno acerca de las manifestaciones clínicas del enfermo así como de sus posibles secuelas. Así la integración del hematólogo, ortopedista, odontólogo, reumatólogo, médico rehabilitador, psicólogo y trabajadora social en la clínica de hemofilia, permite el adecuado tratamiento de los pacientes, evitando secuelas y reintegrando al paciente a la sociedad.

Actualmente el tratamiento con DDAVP, en pacientes con hemofilia A, leve; es la mejor opción, para lograr el incremento en el nivel del FVIII, evitando así la terapia tradicional. Una vez logrado el incremento del nivel del FVIII, el paciente puede ser manejado sin riesgo de hemorragia, siempre y cuando se mantenga el nivel de FVIII hasta lograr la hemostasia deseada. Según los requerimientos del caso se pueden repetir dosis, después de 12 o 24 horas.

En general para cualquier tipo de hemofilia clásica, se procede de la siguiente manera:

En caso de extracciones dentales u otro tipo de procedimientos, tradicionalmente se emplea terapia sustitutiva y la aplicación local de antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o tramexámico). Se puede emplear también, la aplicación local de un preparado denominado coagulite, que consiste en una mezcla de antifibrinolítico, trombina y fibrinógeno extraído de los crioprecipitados. O bien la terapia farmacológica, solo en caso de hemofilia A, leve.

Terapia farmacológica.

1. Desmopresina (DDAVP). Es un análogo sintético de la vasopresina y desde 1984 está disponible para el tratamiento de la hemofilia A leve y EvW tipo 1. Su acción se produce a través de un receptor endotelial, provocando la liberación del FVIII, FvW y del activador tisular del plasminógeno. La dosis empleada es de 0.3 mcg/kg de peso por vía i.v., diluido en 50 ml. de solución salina. El efecto que se desea es incrementar los niveles de FVIII en circulación, sin la necesidad de tener que recurrir al uso de concentrados o crioprecipitados.
2. Antifibrinolítico como el ácido aminocaproico o tramexámico. Estos se emplean en hemorragias abiertas, sobre todo en hemorragias dentales y se administran a razón de 50-100 mg/kg peso o bien 1 g en forma local.

Terapia sustitutiva.

El tratamiento sustitutivo consiste en la aplicación del factor deficiente, derivado del plasma humano, obteniéndose así el crioprecipitado que contiene aprox.

100 U. de FVIII en cada bolsa. La administración de 1 U/kg de peso, incrementa el 2% de la actividad plasmática del FVIII.

2.7.-PRONÓSTICO.

El pronóstico de los pacientes con hemofilia ha mejorado notablemente en los logros alcanzados, con el tratamiento farmacológico con DDAVP, el tratamiento sustitutivo, así como la difusión de programas de tratamiento oportuno y de rehabilitación temprana; sin embargo, a pesar de estos logros existen algunos hemofílicos que no tienen acceso a estos servicios, por lo tanto su pronóstico no es tan favorable como para otro grupo de hemofílico más privilegiado. El pronóstico depende de la severidad de la enfermedad y de la disponibilidad de servicios adecuados para la población de hemofílicos. Por ello los pacientes hemofílicos deben estar adscritos a unidades médicas con la infraestructura necesaria para tratar a estos pacientes. Ha resultado útil la atención de estos pacientes en los bancos de sangre que cuentan con la fácil disponibilidad de los concentrados, y recientemente con disponibilidad de DDAVP.

CAPÍTULO 3

DESMOPRESINA

La hipófisis o glándula pituitaria está relacionada con un gran número de funciones reguladas por sus hormonas secretadas. La glándula hipofisiaria posterior o neurohipófisis secreta dos hormonas. Vasopresina u hormona antidiurética (ADH) y oxitocina : que son sintetizadas en células de los núcleos hipotalámicos, que viajan a lo largo de los axones nerviosos y se almacenan en la hipófisis posterior.

El desarrollo de técnicas para la obtención de análogos de vasopresina, hizo posible su síntesis. En 1967, Zaoral y col. lograron la síntesis de la 1-deamino-8- D-arginina-vasopresina, (DDAVP, desmopresina).

La desmopresina es una hormona con efectos muy parecidos a la vasopresina, pero con poco efecto sobre el receptor V1 y mayor efecto sobre el receptor V2. Incrementa el nivel del FVIII:c y acorta el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). probablemente en relación a una elevación del factor VIII:c, puesto que no tiene la capacidad de aumentar los valores de otros factores de la coagulación, por otra parte, la demopresina también acorta el tiempo de sangrado en pacientes que lo tienen prolongado y favorecen la adhesión de las plaquetas al subendotelio.

notablemente la actividad presora aumentando así la relación entre los efectos antiidiuréticos y presor.

3.2. FARMACODINAMIA

La vasopresina interactúa con dos tipos de receptores, los receptores V1, que se localizan en las células del músculo liso vascular y regulan la vasoconstricción. Los receptores V2, se encuentran en las células de los túbulos renales y regulan la diuresis a través de una mayor permeabilidad de agua y la resorción de la misma en los túbulos recolectores. Los receptores similares a la V2 extrarrenales, regulan la liberación del factor de la coagulación VIII:C y del factor de von Willebrand, así como una disminución en la presión arterial y de la resistencia periférica.

El acetato de desmopresina es un análogo sintético, de acción prolongada, con actividad V1 mínima y una proporción antiidiurética presora 4,000 veces mayor que la vasopresina.

Acción antiidiurética: la desmopresina se usa para controlar y prevenir los signos y complicaciones de la diabetes insípida neurógena. El sitio de acción es principalmente a nivel tubular renal. La desmopresina aumenta el 3',5' adenosín monofostato cíclico (AMPc), el cual aumenta la permeabilidad del agua en el túbulo renal y el conducto colector, lo que incrementa la osmolaridad urinaria y disminuye la frecuencia o el flujo urinario.

Acción hemostática: la desmopresina aumenta la actividad del Factor VIII, liberando factor VIII de los sitios de depósito en el plasma.

3.2.1.- EFECTO PROHEMOSTÁTICO.

EL efecto prohemostático de la desmopresina actúa sobre uno de los receptores de la vasopresina, que es el tipo V2 del endotelio. EL FvW es liberado rápidamente de los sitios de almacenamiento del endotelio celular y se cree que la DDAVP estimula la liberación de un segundo mensajero que es el responsable de la liberación de FvW del endotelio. Este segundo mensajero parece ser derivado de los monocitos, probablemente del factor activador de plaquetas.

La desmopresina, estimula la liberación del factor VIII, tal vez a través de un mediador. Al incrementar el FvW, (que es el portador de la molécula del FVIII:C), protege al FVIII:C de la degradación proteolítica.

3.2.2.- EFECTO SOBRE LA HEMOSTASIA PRIMARIA.

La desmopresina libera FvW de la célula endotelial, por interacción entre las plaquetas y la colágena para inducir la adhesión plaquetaria, también se corrige el tiempo de sangrado en pacientes sin ninguna anomalía en el FvW, por lo que probablemente la desmopresina ejerce un efecto directo sobre las plaquetas o en el mismo vaso sanguíneo que favorece los mecanismos de la hemostasia.

3.2.3.- EFECTOS SOBRE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA.

En la hemostasia secundaria actúa elevando el nivel del factor VIII, logrando su función adecuada dentro de la cascada de la coagulación, cuando esta se vio afectada por la deficiencia del mismo.

Inicialmente el empleo de la desmopresina estaba reservado a la Hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand. dado su efecto sobre estos factores, sin embargo numerosos estudios apoyan la eficacia de la desmopresina en otros defectos de la hemostasia primaria y secundaria. Así, en el futuro la desmopresina podría considerarse como un agente hemostático global.

3.2.4.- EFECTO PROFIBRINOLÍTICO.

La desmopresina produce un efecto profibrinolítico al liberar el activador tisular del plasminógeno (T-Pa) del endotelio.

La disolución del coágulo por el sistema fibrinolítico es el mecanismo de defensa más importante en la trombosis.

En el siguiente cuadro (C.-6) se pueden apreciar los efectos fisiológicos de la desmopresina y pruebas de hemostasia que modifica.

Cuadro 6.- Efectos de la desmopresina:

EFECTO	PRUEBA HEMOSTÁTICA
Libera multímeros de alto peso molecular del FvW	Acorta el tiempo de sangrado
Favorece la adhesión plaquetaria	Acorta el TTPa
Incrementa la concentración del FVIII:C	Aumento del FvW :Ag
Incrementa la concentración del T-Pa	Aumento del FvW :RiCof
Aumento del FVIII:C	positiva a los 30 minutos

3.2.5.-PREPARACIÓN TERAPÉUTICA

El principal uso de la desmopresina, por su efecto hemostático esta indicado como tratamiento preoperatorio y preventivo en las hemorragias por hemofilia A leve y en la enfermedad de Von Willebrand.

A estos pacientes se les debe de efectuar una prueba con desmopresina, para ver el grado de respuesta a la misma.

La desmopresina se ha empleado en el tratamiento de las hemorragias en procedimientos quirúrgicos.

Hay que se les ha aplicado desmopresina, mostrando una respuesta satisfactoria.

3.3.- FARMACOCINÉTICA.

La desmopresina fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en 1978 y la administración oral en forma de **tabletas en pacientes con hemofilia A, leve y EvW tipo 1**; se aprobó en 1995.

Absorción:

Su absorción y sus efectos son rápidos.

Después de la administración intranasal, de 10 a 20 % de la dosis se absorbe a través de la mucosa nasal; la acción antidiurética ocurre en una hora y llega a su máximo en 1 a 5 hrs.

Después de su administración IV, la actividad del factor VIII del plasma, aumenta a partir de 15 a 30 min. y es máxima entre 1 y 3 horas.

Una vez absorbida pasa a la sangre donde circula parcialmente combinada con las proteínas del plasma y luego a los tejidos, especialmente hígado y riñón.

La desmopresina se encuentra en la circulación durante un periodo prolongado cuando es absorbida por la mucosa nasal.

Después de su administración oral, la DDAVP es absorbida por el intestino. Su efecto antidiurético se logra después de 1 hora, y su acción máxima se produce a las 8 horas.

Distribución:

Aún se desconoce su distribución, y todavía no se aclara si atraviesa la barrera placentaria, pero se ha encontrado en leche materna.

Metabolismo:

No se conoce con exactitud como se metaboliza, sin embargo a diferencia de la vasopresina, la desmopresina no es degradada por la enzima peptidasa.

Excreción:

Se excreta por orina.

La vida media terminal de 2 a 3 mcg. por vía IV es de 40 min. a 4 hrs.

La vida media en el plasma es de 17 a 35 min.

Sus valores declinan en dos fases: la vida media de la fase rápida es de 6.5 a 9 min. y la fase lenta de 30 a 117 min.

Después de la administración intranasal la duración de acción es de 8 a 20 hrs.

Después de su administración por vía IV es de 12 a 24 hrs. para la hemofilia leve y aproximadamente tres horas para la EvW.

3.4.- CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

La desmopresina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. Se usará con precaución en pacientes con rinitis alérgica, congestión nasal o infección respiratoria alta, ya que estos estados pueden interferir con la absorción del medicamento por vía nasal. Las dosis altas de desmopresina pueden producir elevación ligera de la presión arterial cuando se usa en pacientes con coronariopatía o hipertensión.

La administración de más de 40 a 50 mcg puede causar cefalea.

Uso geriátrico

Los pacientes de edad avanzada tienen mayor riesgo de presentar hiponatremia y edema; por lo tanto se recomienda restricción en la ingestión de líquidos.

Como los pacientes geriátricos son más sensibles a estos efectos del fármaco, podrán necesitar dosis más bajas.

Uso pediátrico

No se recomienda usar desmopresina en lactantes menores de tres meses, por su mayor tendencia a desarrollar desequilibrio de líquidos.

En lactantes mayores de tres meses debe administrarse con precaución por el riesgo de hiponatremia y edema.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la desmopresina parenteral para el tratamiento de la diabetes insípida en niños menores de 12 años de edad.

3.5.- INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

El uso simultáneo de desmopresina con carbamacepina, cloropropamida o clofibrato puede potenciar la acción antidiurética de la desmopresina. El uso conjunto con litio, adrenalina, noradrenalina, desmeclocilina, heparina o alcohol, puede disminuir el efecto antidiurético.

Efecto en las pruebas de diagnóstico.

No se ha informado, ningún efecto sobre las pruebas de diagnóstico.

3.6.- REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos adversos de la desmopresina son poco severos en comparación con la vasopresina.

La DDAVP debe ser usada con cautela en pacientes con enfermedades como angina de pecho, hipertensión y daño renal, en las que un rápido aumento en el agua extracelular pueda poner en riesgo al paciente. Después de la infusión medir tensión arterial y usar con cautela en pacientes adultos con aterosclerosis, aunque rara vez se ha informado infarto al miocardio por trombosis arterial posterior a la infusión de DDAVP.

No se debe administrar en pacientes con enfermedad renal aguda, ni con polidipsia primaria o psicogénica, ya que provocaría hiponatremia severa.

En SNC: Cefalea, convulsiones, confusión, letargo, coma.

Cardio Vascular: Elevación de la presión arterial con dosis altas, hipotensión con inyección por vía IV rápida. Taquicardia.

Oídos, nariz, garganta: Congestión nasal, rinitis.

Gastrointestinales: Náusea, calambres abdominales.

Genitourinarias: hiponatremia, anuria, dolor vulvar, problemas con la micción.

Locales: Dolor y enrojecimiento en el sitio de la inyección. Por vía nasal puede causar efectos como edema, irritación, prurito y ulceración.

Otras: Aumento de peso (por edema), rubor, anafilaxia.

Nota: El fármaco se suspenderá si se presentan signos o síntomas de anafilaxia, hipersensibilidad o edema que es el principal efecto adverso por su acción sobre el receptor V₂.

3.6.1.- Sobredosis.

Entre las manifestaciones clínicas de sobredosis están: letargo, indiferencia, anuria y aumento de peso (por edema). El tratamiento requiere restricción de agua y suspensión temporal de la desmopresina hasta que ocurra la poliuria. El edema grave por agua puede requerir diuresis osmótica con manitol, dextrosa hipertónica o urea, ya sea sola o con furosemida.

3.7.- PREPARADOS

Disponible solo con receta.

El acetato de desmopresina (DDAVP) se comercializa como solución acuosa que contiene 0.1 mg/ml. el preparado se presenta en un frasco ampula con 2.5 ml; incluye un tubo para aplicación intranasal.

También se dispone en solución inyectable: frascos de 10 ml, 4 mcg/ml. Debiéndose mantener en refrigeración, a una temperatura de 4° C. No se debe guardar en el congelador.

Tabletas. (solo disponible en Europa; esporádicamente en Estados Unidos).

3.8.- INDICACIONES, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

Diabetes insípida no nefrógica, poliuria temporal y polidipsia relacionadas con traumatismo hipofisario y en personas con deshidratación secundaria por una deficiencia de vasopresina endógena y por trauma pituitario.

La administración por vía oral es indicada en niños, para controlar la nicturia.

La desmopresina es un agente efectivo en niños y adultos y el efecto de una dosis intranasal persiste entre 6 y 20 hrs. y la administración dos veces diarias es efectiva en la mayoría de los pacientes.

Por su alto costo y la importancia de evitar el edema se sugiere administrar la cantidad mínima requerida. Se puede iniciar con 2.5 mcg.

A veces se desarrolla resistencia a la desmopresina.

Para mantener un volumen normal de orina se necesitan 2.5 a 20 mcg dos veces por día.

Adultos: 0.1 a 0.4 ml. intranasales diarios en 1 a 3 dosis.

Otra alternativa, es la de administrar la forma inyectable en dosis de 0.5 a 1 ml. diarios por vía IV o SC, en dosis fraccionadas.

Niños de tres meses a 12 años: 0.05 a 0.3 ml. intranasalmente diariamente en 1 ó 2 dosis; ó 2 a 4 mcg por vía IV diariamente en dosis divididas.

Hemofilia A y EvW.

Adultos y niños: 0.3 mcg/kg diluidos en 50 ml. de solución salina normal y administrados lentamente por vía IV de 15 a 30 minutos. Por no más de 6 hrs. eleva el FVIII. Se puede administrar cada 12 a 24 hrs. dependiendo de la respuesta clínica y la gravedad de la hemorragia. La administración subcutánea con la misma dosis es igualmente efectiva, sobre todo en caso de autoadministración.

CAPÍTULO 4

RESULTADO DEL TRATAMIENTO CON DESMOPRESINA.

4.1.- CASOS CLÍNICOS.

Los resultados observados, posterior a la aplicación de DDAVP, han sido satisfactorios, esto en pacientes con hemofilia clásica, leve.

Para que la DDAVP sea considerada como de primera elección para estos pacientes, se necesita de pruebas terapéuticas, para averiguar la respuesta al fármaco, confirmando mediante pruebas de laboratorio, que indiquen un aumento del % del nivel de FVIII:C, necesario, según cada caso.

A continuación se mostrarán 2 casos clínicos, de pacientes con hemofilia clásica, leve, que reciben atención médica en el Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional, Siglo XXI.

Caso Clínico # 1

3 Agosto 1992. Se trata de un paciente del sexo masculino de 30 años, con antecedentes familiares de hemofilia clásica leve, que acude al departamento clínico del Banco Central de Sangre.

Refiere que en 1987 le realizaron historia clínica y le diagnosticaron hemofilia clásica leve, en su clínica de zona correspondiente.

Es originario y residente del D.F. Con escolaridad 3o. de preparatoria. Ocupación: como empleado del I.M.S.S. y agente de ventas. Niega contacto con sustancias tóxicas. No fuma, ni ingiere alcohol.

Entre sus antecedentes heredofamiliares, tiene un hermano con hemofilia leve.

Antecedentes transfusionales: solo con crioprecipitados.

Antecedentes Patológicos:

1a. hemorragia, epistaxis, desde los 13 años de edad, con una frecuencia de una por mes, (autoilimitantes)

Antecedentes quirúrgicos: Aproximadamente en 1984, se le efectuó extracción del tercer molar con hemorragia durante 2 meses.

En 1986, en el Hospital Magdalena de las Salinas, I.M.S.S. le practicaron evacuación de hematoma de rodilla izquierda con hemorragia intensa postcirugía. (se desconocía antecedentes de hemofilia).

Frecuencia de hemorragias

1988 - 4 ocasiones.

1989 - 6 ocasiones.

1990 - 5 ocasiones.

1991 - 2 ocasiones.

1992 - 2 ocasiones.

Estado físico actual: No hay datos de daño articular, existe una cicatriz antigua en la rodilla izquierda.

Se solicitan estudios de coagulación y prueba terapéutica con **DDAVP**.

18-agosto-1992.

Resultados de la prueba con DDAVP.

	PRE	Post. a los 30 minutos de la aplicación
TTPA	64"/40"	53"/38"
FVIII :C	5%	10%
Inhibidor		Negativo

Observación: Respuesta positiva.

Aumento de FVIII:C, así como acortamiento en TTPa.

Se registraron resultados de otros estudios practicados:

VIH y Ag HB's negativos. Rx. de rodillas, sin encontrar anomalía articular.

2-enero-1993.

Se ingresan a expediente, resultados de laboratorio realizados 30-Dic-1992:

FVIII:C 12.5%. Inhibidor negativo

Se administrará nueva terapia a **DDAVP**.

3-agosto-1993.

Presenta hemartrosis en tobillo izquierdo, por lo que se extiende incapacidad por 7 días. Se maneja Tx. con DDAVP, en dosis de 20 mcg.

4-agosto-1993.

Muestra respuesta positiva a Tx. con DDAVP, administrado el día de ayer. El paciente refiere mejoría y no hay dolor en el tobillo izq. Se realizará hoy prueba a DDAVP, con dosis de 20 mcg, diluida en 100 c.c. de solución fisiológica, a pasar en 30'.

11-agosto-1993.

Tuvo respuesta tanto clínica como de laboratorio, logrando el 100% de FVIII:C, a las 2 hrs. post-aplicar DDAVP.

PRUEBA	PREVIO	BASAL 45'	2 HORAS
TTPA	55"/40"	50"/40"	55"/70"
FVIII:C	30%	30%	100%

En este caso clínico se observa que al utilizar la desmopresina, incrementó el FVIII:C en un 100% sin necesidad de recurrir al uso de concentrados o crioprecipitados.

Caso Clínico # 2

4-agosto-1992.

HGZ #25 remite a paciente del sexo masculino de 14 años de edad. Para Dx. definitivo y Tx. a BCS CMN

Paciente originario de Acámbaro Guanajuato. Radica en Cd. Nezahualcóyotl desde 1986. Ocupación Estudiante.

Niega adicciones a drogas, alcoholismo y tabaquismo

Antecedentes heredofamiliares: Tío materno, con hemofilia clásica.

Antecedentes patológicos: 1ª manifestación de hemorragia, a los 12 años de edad, al notar equimosis diseminadas postraumáticas y epistaxis en varias ocasiones, con poco fluido y que han cedido de forma espontánea, sin sangrado a otros niveles. En enero de 1992, postraumatismo directo en rodilla izquierda presentando aumento importante de volumen, acudiendo a su clínica correspondiente donde le realizaron punción, obteniendo material hemorrágico, se controló con reposo y férula. El 20 de julio de 1992 presentó, aumento de volumen de rodilla izquierda acudiendo al servicio de urgencias del HGZ, 25 puncionándole en dos ocasiones la rodilla izquierda, posteriormente valorado por el servicio de hematología iniciando tratamiento con crioprecipitados a dosis de 20 U/Kg por 7 días con buena evolución. Durante su internamiento presentó epistaxis que ameritó taponamiento nasal derecho. El TTPa previo a la administración de crioprecipitados fue de 75".

Dx. presuntivo: Hemofilia clásica, se solicitan estudios de laboratorio para Dx. y grado de deficiencia.

BCS. CMN:

Estado físico: El paciente se encuentra en buenas condiciones generales y deambula con muletas y férula en rodilla izquierda con artropatía, aumento de volumen en comparación a la derecha, no hay hemorragia activa en estos momentos. hipotrofia muscular importante en muslo izquierdo.

Se toman estudios de coagulación completos y se envía a medicina física para valoración e inicio del tratamiento.

13-julio-1992.

Se reporta F.VIII:C 6% y FIX normal, se realizara prueba terapéutica con **DDAVP**, indicada por ser hemofilia clásica leve.

Indicaciones aplicar DDAVP. Aplicar 20 mcg. Diluidos en 500 c.c. de solución fisiológica a pasar en 30 minutos. Tomar estudio 30 minutos después de haber aplicado la DDAVP

Resultados obtenidos: FVIII:C 100%

02-septiembre-1992.

Se anexan resultados VIH, WB y Ag HBS negativos a la fecha 27-agosto-1992.

19-mayo-1994.

El paciente acude a control y se encuentra sin hemorragias, no tiene alteraciones músculo esqueléticas, su inhibidor es negativo y es respondedor a la desmopresina, por lo que se sugiere como 1ª. elección.

El paciente acude a otras citas posteriores para su revisión, sin presentar ninguna anomalía, por lo que no requirió Tx.

En este caso clínico, el paciente también respondió a la DDAVP, por lo que sería el tratamiento de primera elección en caso necesario.

CONCLUSIONES

EL estado de salud, del paciente hemofílico va a depender de la severidad de la enfermedad y de la disponibilidad de servicios adecuados para su tratamiento.

La calidad de vida del paciente hemofílico ha mejorado notablemente con los logros alcanzados con el tratamiento terapéutico con **DDAVP**, así como por programas de tratamiento oportuno y rehabilitación temprana.

Para lograr su bienestar el paciente hemofílico requiere, de atención a nivel hospitalario. Estos pacientes deben dirigirse a bancos de sangre que cuentan con el fármaco y la fácil disponibilidad de los concentrados de FVIII

La terapéutica con desmopresina puede permitir a algunos pacientes prescindir de la terapia sustitutiva evitando riesgos de transmisión viral, ya que, los productos de sangre pudieran estar contaminados.

El paciente hemofílico clásico, leve, mientras no presente inhibidor contra el FVIII y tenga respuesta positiva, a las pruebas terapéuticas con DDAVP, puede ser tratado antes de una intervención quirúrgica, elevando el nivel de FVIII, evitando así hemorragias postquirúrgicas.

La alternativa al uso de la desmopresina, en pacientes con hemofilia clásica, se ve restringido, ya que es de costo muy elevado y en México no se encuentra disponible al público. Por lo que su uso, a la fecha, se limita a los pacientes adscritos o derechohabientes de un banco de sangre o clínica de hematología.

BIBLIOGRAFÍA.

- Hoffbrand M., Pettit. Hematología_Básica, Cap 11. 250-253; cap.13. 279-287. LIMUSA, 1991.
- Shirlyn M. hematología_Clinica. Cap 21. 384-391, 451-453. El Manual Moderno, 1991.
- Guyton A. Fisiología_y_Fisiopatología. Cap. 26. 288-294. Interamericana. McGraw Hill, 1994.
- Marshall L. Hematología_clinica. 287 306-307, 314-317, 417, 446 págs. Interamericana. 1983
- Rifkind R. Hematología_Clinica. Cap 14. 173-177, cap. 18, 196-202. Interamericana. 1988
- Frohlich E. Guía_Para_Exámenes_Médicos. Cap. 4, 396-398. Interamericana, 1987.
- Muñoz M. Manual.de.Medicina_Clinica_Diagnóstico_y_Tratamiento. pág. 365. Ediciones Díaz de Santos. 1993.
- Rose L. Medicina_Interna.en.Odontología. Tomo II, 1348. Salvat. 1992
- Bernard J. Diagnóstico_y_Tratamiento_Clinicos. págs. 765-767, 975-976. Ediciones Científicas y Técnicas. 1993.
- Stanley L. Patología_Estructural_y_Funcional, pág. 644. Interamericana. 1987.
- Thorpe W. Bioquímica, págs. 141-142. Cia. Editorial Continental. 1984.
- Goodman y Gilman. Las_Bases_Farmacológicas.de.la.Terapéutica., Cap. 29, 714-722. Panamericana. 1991.
- Goodman & Gilman. Pharmacological_Basis_of_Terapeutics. Cap. 30 715-729 . International Edition, Mc Graw Hill. 1996.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- Katzung B. Farmacología Básica y Clínica. Págs. 320,591-592,659-660 .El Manual Moderno. 1994.**
- Bowman W. Rand. Farmacología Bases Bioquímicas y Patológicas. Cap. 19, 13-14, cap 21, 1-7 Nueva Editorial interamericana 1984.**
- Katzung B. Trevor. Pharmacology Examination and Board Review. pág. 93. Appleton & Lange 1990**
- Smith C. Reynard. Farmacología. págs. 644-646, 756-57 Editorial Médica Panamericana 1992**
- Balderrama F, Aguilar, Fraga Índice de Medicamentos. págs. 452-53, 820-21. Editorial El Manual Moderno. 1995.**
- Shor V. Interacción de Medicamentos. págs. 252, 324, 404. Interamericana. Mc Graw-Hill. 1991.**
- Porto G. Amil, Batifé, Campos, Miranda. DDAVP na doença de von Willebrand. Rev. iberoamer Tromb Hemostasia (2) 90-93. 1989.**
- Jean. Remy, Saint. Variations in Antigenicity of Factor VIII Concentrates. pág. 15-18. Vox Sang 70. 1996.**
- Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Diagnosing and Assessing Hemophilia and von Willebrand's Disease. pág. 19-25. Can Med Assoc. July 1 1995.**
- Kasper C. Hereditary Plasma Clotting Factor Disorders and Their Management. Hemophilia Center, Orthopedia Hospital. pág. 1-13. Ag. 1996.**
- Lethagen. Pathogenesis, Clinical Picture and Treatment of von Willebrand Disease. Ann Med. 27 (6) pág. 641-51, Dec 1995.**
- Haar D. Hasselbalch. Desmopressin in the Treatment of Hemorrhagic Diathesis. Ugeskr Laeger. 157 (48). pág. 6713-5. Nov 27 1995.**

- Association of Hemophilia Clinica Directors of Canada. Hemophilia of von Willebrand's Disease. Cand Med Assoc J. 153 (2). Pág 152-157 Jul 15 1995
- Kasper C. Hereditary Plasma Clotting Factor Disorders and Their Management. Hemophilia Center, Orthopedic Hospital. Pág 1-13 Ag 1996.
- Johnston d. Dental Care For the Child With Hemophilia. Head. Division of Dentistry Pág. 1-3. Nov 1993.
- Rankin K. Lazzeta, Jackson, Walker. Large Volume Parenteral (LVP) Expiry Date Chart. Froom Sunnybrook Health Science Centre's Ag 1996.
- Palacios S., Candela, Rivera, Vicente, Zuazu. Subcutaneous Administration of Desmopressin to Plasma Donors: a Controlled Study. Med Clin (Barc). 14 (105). 525-7. Oct 28 1995.
- Conroy JM. The Effects of Desmopressin and 6% Hydroxyethyl Starch on Factor VIII: C. Anesth Analg. 4 (83) 804-7 Oct. 1996.
- Demirolglu H. The Effect of Desmopressin on Platelet Aggregation Defect in Systemic Amyloidosis. Eur J Haematol. 5 (56). 283-6 May 1996.
- Karnezis TA, Stulberg SD, Wixson RL. The Hemostatic Effects of Desmopressin on Patients Who Had Total Joint Arthroplasty: A Double Randomized Trial. J Bone Joint Surg (am). 76 A. Pág. 1545-1550 1994.
- Lee Dupuis, M. SC. PHM. Drug Information. Coordinator, Drug Information Service and Education the Department of Pharmacy, the Hospital for Sick Children, Toronto. Pág. 1-5. November 1993.
- Kirby P. Lithium Toxicity and Nephrogenic Diabetes Insipidus. Dartmouth Medica School. Pág 1-7 1994.

Rector TS. Abnormal Desmopressin-induced Forearm Vasodilatation in Patients With Heart Failure: Dependence on Nitric Oxide Synthase Activity. Clin Pharmacol Ther. 6, (60). 667-74. Dec 1996.

Haar D, Hasselbalch HC. Desmopressin in the Treatment of Hemorrhagic Diathesis. Ugeskr Laeger. 48 (157) 6713-5 Nov 27 1995.

Jiima B, cols. Effects of Desmopressin on Circulating P-selectin. Br J Haematol. 2 (93). 432-6. May 1996.

Wang J, Breslow, Sykes. Differential Binding of Desmopressin and Vasopressin to Neurophysin-II. J Biol Chem. 49 (271). 31354-9. Dec. 6 1996.

Rhone. Desmopressin Acetate (DDAVP). Med J Art. 1,2. August 20 1996.

Nursing Information on IV Administration. Desmopressin. (DDAVP). From Sunnybrook Health Science Centre's. 1-3. Dec. 2 1996.

Clinical Pharmacology Online. Desmopressin. Internet. <http://www.gsm.com>, 1996.

Lundin S. Cols. Absorption of an Oxitocin Antagonist (Antocin) and a Vasopressin analogue (DDAVP). Pharrn-Res. 12 (12): 2024-9. Dec. 1995.