

Manejo peri-procedimientos

Peri-procedure management

Casais P

Centro de Hematología Pavlovsky

pcasais@hotmail.com



**SIMPOSIO SAH - CAHT:
ENFERMEDAD DE
VON WILLEBRAND**

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 65-67
Septiembre 2018

Palabras claves: enfermedad de von Willebrand,
desmopresin,
concentrado de factor Von Willebrand.

Keywords: von Willebrand disease,
desmopressin,
von Willebrand factor concentrate.

En la enfermedad de von Willebrand (VWD), caracterizada por la deficiencia o disfunción del factor von Willebrand, las alternativas terapéuticas disponibles se dirigen a restablecer la hemostasia primaria y alcanzar valores hemostáticos de factor von Willebrand (VWF) y factor VIII (FVIII), ya sea por liberación endógena o por sustitución exógena⁽¹⁾.

En el manejo del paciente con VWD que debe realizar un procedimiento invasivo o quirúrgico se debe considerar en primera instancia el tipo de VWD que tiene el paciente y el riesgo de sangrado del procedimiento en sí mismo.

La desmopresina (DDAVP o 1-deamino-8-D-arginina vasopresina) es un análogo sintético de la vasopresina, que provoca la liberación del VWF y del FVIII de los sitios de depósito endotelial con el con-

siguiente aumento de los niveles circulantes⁽²⁾.

Además, la desmopresina aumenta la adhesividad plaquetaria y produce la liberación de activador tisular del plasminógeno que genera plasmina, la cual es rápidamente transformada en un complejo α 2-antiplasmina y no produce fibrin(ógeno)olisis⁽²⁾.

La desmopresina a dosis de 0.3 μ g/kg (intravenosa o subcutánea) es la opción de elección para la mayoría de los pacientes con VWD tipo 1 que hayan demostrado respuesta a la prueba de respuesta a la desmopresina y/o no tengan contraindicación. La prueba de DDAVP se considera con respuesta adecuada si los parámetros aumentan 2-4 veces el valor basal o si alcanza valores hemostáticos de VWF:RCo y FVIII por $>50\%$ ^(1,2).

Si bien no existe un consenso universal, y algunos

autores consideran que en los pacientes con VWD tipo 2⁽³⁾ la desmopresina sólo incrementará el factor disfuncional, las recomendaciones de la Guías de Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología⁽¹⁾, entre otros autores^(4,5), aconsejan realizar la prueba a todos los pacientes al diagnóstico de VWD tipo 1 y 2 que tengan VWF > 10% y FVIII > 20%. En los pacientes con VWD 2B se debe controlar el recuento plaquetario pre y post-infusión. Probablemente en pacientes con VWD Vicenza (depuración acelerada) y VWD 2N, la respuesta será buena pero de corta duración, lo que limita su uso.

Dado su mecanismo de acción y el tiempo de infusión, la desmopresina se administra aproximadamente 20-30 minutos antes de un procedimiento invasivo o cirugía, ya que el aumento del FVIII se observa a los 30-60 minutos^(2,3) con la administración subcutánea y los niveles pico se alcanzan a los 90-120 minutos después de la inyección. Habitualmente, los valores de FVIII y VWF permanecen elevados durante 8-10 horas^(2,4) post infusión.

El tratamiento para pacientes con formas severas o que no sean candidatos a DDAVP es el reemplazo con concentrados de VWF derivado plasmático, con o sin FVIII. Los concentrados disponibles tienen distinto ratio factor von Willebrand/FVIII y distinto patrón multimérico, pero todos carecen de multímeros ultra grandes.

El concentrado con VWF puro (sin FVIII) debe ser administrado 6-8 horas antes del procedimiento (para permitir la unión del FVIII endógeno al VWF exógeno) o concomitantemente con concentrados de FVIII en la urgencia.

Las dosis de concentrado a administrar y los niveles deseados dependen del tipo de procedimiento. Para cirugías mayores se aconsejan dosis de 40-60 UI/kg una vez al día para alcanzar y mantener niveles > 50% hasta la completa cicatrización (según el tipo

de cirugía pueden requerirse niveles más elevados). El objetivo terapéutico requerido para cirugías menores es 30%, con dosis de concentrado de 30-50 UI/kg/d. Procedimientos menores, tales como exodoncias, pueden llevarse a cabo con niveles de FVIII 30 % durante 12 horas, que se obtienen con una dosis única de 20-30 UI/kg⁽³⁾.

Si bien la respuesta del FVIII podría predecirse por la farmacocinética, que indica que la infusión de 1 UI/kg aumentará los niveles plasmáticos de FVIII en 2% aproximadamente, se recomienda controlar los niveles cada 12 horas el día de la cirugía y luego cada 24 horas.

Por otra parte, en los pacientes con VWD tipo 2 es necesario recordar que si bien el VWF es disfuncionante, la producción de FVIII es normal y dado que su vida media es mayor que la del VWF:RCo (20-24 horas versus 10-14 horas, aproximadamente), se deben evitar niveles supra máximos de FVIII (por acumulación del FVIII endógeno y el exógeno) por el riesgo de trombosis, si bien las complicaciones trombóticas con el uso de concentrados de FVIII/VWF son infrecuentes⁽⁶⁾.

Aunque aún no está disponible en nuestro país, la reciente aprobación del concentrado de factor von Willebrand recombinante (rVWF, vonicog alfa) representa un avance en el manejo de los pacientes que requieren terapia de reemplazo exógena. El vonicog alfa es el primer rVWF manufacturado en ausencia de proteínas plasmáticas humanas o animales, por lo que es altamente seguro desde el punto de vista de transmisión de patógenos como virus, priones, etc. Además, a diferencia de los concentrados derivados plasmáticos que son expuestos a ADAMTS 13, el rVWF posee multímeros grandes y extra-grandes^(7,8). Otras características comparativas del rVWF y los derivados plasmáticos se describen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características del rVWF y de los concentrados derivados plasmáticos⁽⁸⁾

	Derivado plasmático	VWF recombinante
Multímeros ultra-grandes	Ausentes	Presentes
Multímeros de alto peso molecular	Ausentes (variable)	Presentes
Estructura multimérica (tripleto)	Presente	Ausente
Carbohidratos / glicosilación del VWF	Normal	Posiblemente alterada
Relación VWF:RCo/VWF:Ag	Variable (habitualmente <1)	>1

La evidencia de los ensayos clínicos muestra eficacia terapéutica en el manejo de los sangrados en pacientes severos con buena respuesta clínica (97% excelente o buen control del sangrado en 192 episodios) y mayor vida media (21.9 hs.) junto con un excelente perfil de seguridad sin reportes de trombosis (los multímeros ultra-grandes son susceptibles a la acción proteolítica de la ADAMTS 13 endógena), desarrollo de inhibidores u otros eventos adversos serios⁽⁹⁻¹²⁾.

La dosis recomendada de rVWF para cirugías mayores es 50-80 UI VWF:RCo. Al igual que los concentrados de factor von Willebrand puros, en la urgencia (y según los niveles de FVIII circulantes) se requiere la infusión concomitante de factor VIII⁽¹⁰⁾.

Finalmente, además de las opciones terapéuticas ya mencionadas tendientes a lograr niveles hemostáticos de FVIII y VWF, existen terapias adyuvantes entre las que destacan los agentes antifibrinolíticos derivados de la lisina, tales como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico. Ambas drogas se unen de modo competitivo e irreversible a los sitios de unión de la lisina del plasminógeno, disminuyendo su activación en plasmina.

El ácido tranexámico es más eficaz y mejor tolerado que el ácido aminocaproico. Está indicado en procedimientos menores, especialmente odontológicos. Su uso está contraindicado en procedimientos de la vía urinaria por el riesgo de obstrucción.

El ácido tranexámico puede administrarse por vía intravenosa, oral o tópica⁽¹³⁾. La dosis oral es de 15-20 mg/kg, cada 6-8 hs; sin embargo, dado que tiene excreción renal, en caso de insuficiencia se debe reducir la dosis.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Enfermedad de von Willebrand. Hemostasia y Trombosis. Sociedad Argentina de Hematología, Guías de Diagnóstico y Tratamiento, 2017: 183-200.
2. Mannucci PM. La desmopresina (DDAVP) en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. Tratamiento de la Hemofilia. Noviembre de 2012, No. 11.
3. Kessler DA, Flood VH. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Res Pract Thromb Haemost. 2018; 2:34-41.
4. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. Blood. 2001; 97:1915-19.
5. Tossetto A. How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. Blood. 2015; 125:907-14.
6. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. N Engl J Med- 2004; 351:683-94.
7. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia. 2012;18:e173-e87.
8. Ragni MV, Castaman G, Gill JC, Kouides P, Chapman M, Sytkowski A, Obermann-Slupetzky O, Presch I, Fritsch S, Ewenstein BM. Pharmacokinetics of a Recombinant Von Willebrand Factor in Patients with Severe Von Willebrand Disease. Blood. 2015; 126: 2293.
9. Franchini M, Mannucci PM. Von Willebrand factor (Vonvendi®): the first recombinant product licensed for the treatment of von Willebrand disease, Expert Review of Hematology. 2016; 9:825-30.
10. Gill JC, Castaman G, Windyga J et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. Blood. 2015;126:2038-46.
11. Callaghan MU, Sidonio R, Pipe SW. Novel therapeutics for hemophilia and other bleeding disorders. Blood. 2018;132: 23-30.
12. Sharma R, Flood VH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Von Willebrand Disease. Blood. 2017;130: 2386-91.
13. Tengborn L. Inhibidores fibrinolíticos en el control de trastornos de la coagulación. Tratamiento de la hemofilia. Noviembre de 2012, No. 42.