

# Fallo de la deamino-8-D-arginina vasopresina en acortar el tiempo de hemorragia en sujetos urémicos

V. VICENTE, I. ALBERCA, J. F. MACIAS y A. LOPEZ BORRASCA.

Servicios de Hematología y Nefrología.  
Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

## RESUMEN

Recientemente Mannucci y cols. («N. Engl. J. Med.», 308: 8-12, 1983) comprobaron que la infusión de un derivado sintético de la hormona antidiurética (1-deamino-8-D-arginina vasopresina, DDAVP) acorta el tiempo de hemorragia alargado de los enfermos urémicos. Estos autores sugieren que la presencia en el plasma de nuevas formas multiméricas de alto peso molecular del factor Von Willebrand son las responsables del acortamiento del tiempo de hemorragia en estos pacientes. En la uremia se asocian frecuentemente variaciones en los niveles de las actividades relacionadas al FVIII-VWF. Se ha sugerido que la respuesta al DDAVP en sujetos con niveles basales elevados de FVIII se acompañaría de una liberación restringida del «pool» de depósito movilizado por el DDAVP. En la comunicación de Mannucci y cols. las actividades del FVIII-VWF eran moderadamente elevadas. Nosotros hemos determinado la respuesta del FVIII-VWF y el tiempo de hemorragia al DDAVP (0,3 µg/kg.) en 5 enfermos urémicos (3 hombres y 2 mujeres, con edad media de 34 años, rango 16-50) con glomerulonefritis crónica que estaban sometidos a hemodiálisis periódica. Estos enfermos presentaban niveles basales altos de FVIII-VWF al comienzo del estudio, que se inició 24 horas después de la diálisis. Las restantes características clínicas fueron similares a las descritas por Mannucci y cols. El tiempo de hemorragia y la recolección del plasma se efectuó inmediatamente antes y una hora después de la infusión del DDAVP. El tiempo de hemorragia no se acortó en ningún enfermo una hora después de la infusión del DDAVP, ni tampoco se produjo aumento importante de las actividades del FVIII-VWF.

Estos resultados indican que la infusión de DDAVP no acorta el tiempo de hemorragia en pacientes urémicos con niveles basales altos de FVIII-VWF, acompañándose de una pobre respuesta al DDAVP.

**Palabras clave:** Uremia. FVIII/VWF. DDAVP. Tiempo de hemorragia.

## FAILURE OF DEAMINO-8-ARGININE VASOPRESSIN IN SHORTENING THE BLEEDING TIME IN UREMIC PATIENTS

### SUMMARY

Recently, Mannucci et al (N. Engl. J. Med., 308: 8-12, 1983) reported that infusions of a synthetic derivative of antidiuretic hormone (1-deamino-8-D-arginine vasopressin DDAVP) shorten the prolonged bleeding time in patients with uremia. These authors suggest that this is dependent on the appearance in plasma of Von Willebrand factor multimers larger than those present in the resting state. Uremia is commonly associated with wide variations in the levels of FVIII-VWF related activities. One of us has suggested that the response to DDAVP in subjects with elevated baseline concentrations of FVIII-VWF activities is accompanied by a decreased release from those storage pool(s) mobilized by DDAVP. In the report of Mannucci et al, levels of FVIII-VWF activities were moderately elevated. We have evaluated the response of FVIII-VWF and bleeding time to DDAVP (0.3/µg/kg of the body weight) in five uremic patients (three men and two women with an average age of

Recibido: 19-IV-1983.

En forma definitiva: 27-V-1983.

Aceptado: 7-VI-1983.

Correspondencia: Dr. Vicente Vicente García. Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

34 years old, range, 16 to 50) with chronic glomerulonephritis who were undergoing on regular hemodialysis. These patients showed high levels of FVIII-VWF activities at the beginning of the study, which started 24 h after the end of dialysis. The remaining clinical characteristics were similar to those described by Mannucci et al. Bleeding time and plasma collection were carried out immediately before DDAVP and again one hour after the DDAVP infusion. Template bleeding time were performed with the Simplite II device (General diagnostic). The bleeding time was not reduced in any of the patients one hour after the infusion of DDAVP. Furthermore, DDAVP did not produce any important increase in FVIII-VWF activities.

These results indicate that the infusion of DDAVP does not shorten the bleeding time in any of the uremic patients since in those with high basal levels of FVIII-VWF, where response to DDAVP is poor, there is no variations in this parameter.

**Key words:** Uremia. FVIII/VWF. DDAVP. Bleeding time.

## INTRODUCCION

Las diátesis hemorrágicas son complicaciones frecuentes en enfermos urémicos<sup>1</sup>. El dato biológico más constante que justifica esta anomalía es la prolongación del tiempo de hemorragia, llegando a ser considerado con significación pronóstica para diferenciar el riesgo a la hemorragia entre enfermos urémicos<sup>2</sup>. El origen de esta anomalía es oscura, invocándose mecanismos diferentes como un defecto en el consumo de la protrombina<sup>3</sup>, mala disponibilidad del factor 3 plaquetario<sup>4</sup>, anomalías en la agregación plaquetaria<sup>5</sup>, etc. Por otra parte, dado que el tiempo de hemorragia mejora con la hemodiálisis, a sustancias como el ácido guanidinsuccínico, fenoles y a la propia urea, se le han atribuido una participación en la etiología de tal anomalía<sup>6</sup>.

El factor VIII-Von Willebrand factor (FVIII/VWF) es un complejo macromolecular plasmático formado por dos glicoproteínas unidas entre sí<sup>7</sup>. A este complejo se le pueden atribuir dos funciones: una actividad procoagulante, necesaria para una rápida conversión del factor X a su forma activada, fracción conocida como FVIII:C, y una actividad específica responsable de la buena interacción endotelioplaquetaria<sup>7</sup>.

Hace unos años se ha comprobado cómo un derivado sintético de la hormona antidiurética, la 1-deamino-8-D-arginina vasopresina, aumenta las actividades plasmáticas del FVIII/VWF, posiblemente por liberación de sus lugares de depósito<sup>8,9</sup>. Esta droga ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de las formas moderadas y leves de la hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand<sup>10</sup>. Recientemente MANNUCCI y cols.<sup>11</sup> comprobaron que la infusión de DDAVP a sujetos urémicos acortaba el tiempo de hemorragia justificando este hecho por la aparición de nuevas formas, aún de mayor peso molecular de FVIII/VWF, en el plasma de estos enfermos.

Nosotros hemos comunicado que la respuesta al DDAVP puede estar en relación con las tasas basales de FVIII/VWF<sup>12</sup>. Dado que los sujetos urémicos pueden presentar en condiciones basales cifras elevadas de FVIII/VWF<sup>12,13</sup>, iniciamos la presente investigación para

comprobar si el DDAVP es capaz de modificar el tiempo de hemorragia en estas situaciones.

## MATERIAL Y METODOS

**Enfermos.**—Fueron estudiados 5 enfermos (3 hombres y 2 mujeres, con una edad media de 34 años, rango 16 a 50) que eran controlados por el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico de Salamanca, diagnosticados de glomerulonefritis crónica de etiología no filiada debido al avanzado grado de insuficiencia renal que presentaban a su entrada en el hospital. Todos los enfermos estaban sometidos a una hemodiálisis tres veces por semana, con una media de 12 horas por metro cuadrado, utilizando dializadores de placa. Requisito para entrar en este estudio era que el tiempo de hemorragia de los distintos pacientes fuese igual o superior a 20 minutos y sus tasas de FVIII:C sobrepasaran las 200 u/dl. Ninguno había sido transfundido en los tres últimos meses, igualmente no tomaban fármacos con acción antiagregante plaquetaria. El número de plaquetas en todos los casos fue superior a  $120 \times 10^9/l$ . El estudio fue realizado 24 horas después de finalizada la diálisis.

**Administración de DDAVP.**—A los 5 sujetos se les administró una dosis única de DDAVP (Ferring, AB, Malmoe, Suecia) (0,3 µg/kg.) que previamente había sido disuelta en 50 ml. de suero fisiológico e infundida durante un período de 30 minutos. No se observó ningún cambio en la presión sanguínea durante la infusión, solamente en 2 enfermos se pudo detectar un ligero enrojecimiento facial.

**Colección de la sangre y preparación del plasma.**—Las muestras sanguíneas fueron recogidas por punción venosa en condiciones basales y a los 90 minutos de haber iniciado la infusión de DDAVP. Las muestras fueron mezcladas con citrato trisódico 0,13 M en proporción 9:1 (vol/vol.). El plasma pobre en plaquetas se obtuvo por centrifugación de 3.000 g. durante 20 minutos, usando una alícuota para la dosificación inmediata del FVIII:C y almacenando el resto a  $-80^{\circ}C$  para el estudio del resto de las actividades del FVIII/VWF.

**Dosificación del FVIII/VWF.**—FVIII:C fue cuantificado sobre plasma recién extraído usando el método en una fase basado en el tiempo de tromboplastina parcial como señalamos previamente<sup>12</sup>.

El antígeno del factor Von Willebrand (VW:Ag) fue dosificado por inmunoelectroforesis cuantitativa usando un anticuerpo monoespecífico comercial (Behringwerke AG, Marburg, Alemania) según metodología previamente señalada<sup>12</sup>.

El factor Von Willebrand (VWF:R Cof) fue determinado sobre plaquetas lavadas según método de WEISS y cols.<sup>13</sup>, siguiendo las observaciones descritas<sup>9</sup>.

**Tiempo de hemorragia.**—Realizado utilizando el sistema Simplate II (General Diagnostic, New York). Los resultados corresponden a la media del tiempo de hemorragia obtenido en dos incisiones.

Las actividades FVIII:C, VWF:Ag y VWF::R Cof se expresan en unidades por decilitro ( $\mu$ /dl.), respecto al mismo pool usado para el ensayo del FVIII:C, el cual provenía de la mezcla de plasmas obtenidos de 20 sujetos sanos. Este pool fue calibrado contra el segundo standard internacional preparado por el doctor T. W. Barrowcliffe y que nos fue proporcionado por el doctor P. M. Mannucci.

**Análisis estadístico.**—La posible diferencia de las fracciones del FVIII/VWF conseguidas en condiciones basales y las alcanzadas después de la infusión de DDAVP fue analizada con el test estadístico de la t de Student.

## RESULTADOS

La tabla I muestra los valores del tiempo de hemorragia y actividades del FVIII/VWF antes de la infusión del DDAVP y valores conseguidos a los 90 minutos de haber comenzado la administración de la vasopresina. Después de la infusión de DDAVP, en ningún caso se acortó el tiempo de hemorragia, siendo en todos los enfermos superior a los 30 minutos. A excepción del caso número 2, donde la infusión de DDAVP proporcionó una discreta elevación de las actividades del FVIII/VWF, en el resto de los enfermos no existió modificación significativa. Los valores medios de las actividades del FVIII/VWF conseguidas después del DDAVP no fueron significativas respecto a los obtenidos antes de administrar vasopresina ( $p > 0,05$ ).

## DISCUSION

La administración de DDAVP en sujetos normales produce una rápida e importante, aunque pasajera, elevación de las actividades del FVIII/VWF, posiblemente por ser responsable de la liberación de sus lugares de depósito<sup>8,9</sup>. El mecanismo por el que se produce este hecho es desconocido, pero el resultado es la aparición de nuevas formas plasmáticas de elevado peso molecular del FVIII/VWF que se encuentran almacenadas en el

endotelio vascular<sup>14</sup>. A estas formas se les atribuye un notable efecto hemostático puesto que corrigen el tiempo de hemorragia en pacientes con enfermedad de Von Willebrand al ser tratados con crioprecipitados, preparado rico en FVIII/VWF, o con DDAVP<sup>14,16</sup>. Por otra parte, a estas formas también se las ha considerado como un elemento importante implicado en el mecanismo patogénico de las crisis trombóticas de la púrpura trombótica trombocitopénica<sup>17</sup>.

En sujetos normales la infusión de 0,3  $\mu$ g/kg. de DDAVP aproximadamente triplica los niveles basales de FVIII/VWF<sup>8,12</sup>. Esta elevación es claramente inferior después de la administración del fármaco en sujetos donde existen, de forma habitual, altas cifras basales de FVIII/VWF, como son distintos estados patológicos ya de carácter subagudo o crónico, hecho que puede ser explicado por una síntesis incrementada del complejo antihe-mofílico con un pool de almacenamiento disminuido y por ello una menor disponibilidad de movilización por el DDAVP<sup>12</sup>.

En sujetos urémicos se han señalado tasas reducidas, normales y más generalmente elevadas de FVIII/VWF<sup>18-20</sup>. En el estudio realizado por MANNUCCI y cols.<sup>10</sup> los sujetos urémicos a los que se les administró DDAVP con posterior normalización del tiempo de hemorragia presentaban cifras normales o moderadamente elevadas de FVIII/VWF. Este dato justifica una buena liberación de nuevas formas de FVIII/VWF de su lugar de depósito, que ejercerían su actividad hemostática. Por el contrario, nuestro trabajo muestra que no todos los sujetos urémicos presentan corrección o acortamiento del tiempo de hemorragia cuando se les infunde DDAVP. La explicación de estos datos debe atribuirse a las altas tasas basales de FVIII/VWF de los sujetos urémicos estudiados que condicionan una nula o muy discreta respuesta a la estimulación con DDAVP (tabla I). También podemos deducir de nuestro estudio que la variación en el tiempo de hemorragia no depende de una acción farmacológica directa del DDAVP o de alguno de sus metabolitos como había sido sugerido<sup>21</sup>, si así hubiese sido debería haberse modificado el tiempo de hemorragia en nuestros enfermos.

TABLA I

### DATOS OBTENIDOS ANTES Y DESPUES DE LA INFUSION DE DDAVP EN ENFERMOS CON UREMIA

Enfermos	Preinfusión de DDAVP			90 minutos después infusión de DDAVP				
	Tiempo de hemorragia (min.)	VIII:C ( $\mu$ /dl.)	VWF:Ag ( $\mu$ /dl.)	VWF:R Cof ( $\mu$ /dl.)	Tiempo de hemorragia (min.)	VIII:C ( $\mu$ /dl.)	VWF:Ag ( $\mu$ /dl.)	VWF:R Cof ( $\mu$ /dl.)
1	25	560	728	528	> 30	580	656	496
2	24	430	444	464	> 30	430	464	432
3	> 30	332	272	201	> 30	530	336	288
4	20	247	236	174	> 30	270	224	174
5	> 30	334	600	424	> 30	360	604	408
Valor medio ( $\pm$ SEM)	—	380 $\pm$ 47	456 $\pm$ 84	331 $\pm$ 66	—	4334 $\pm$ 50	456 $\pm$ 72	359 $\pm$ 51
Rango normal	< 8	54-160	62-141	57-130				

En definitiva, si bien la infusión de DDAVP puede ser útil como profilaxis o tratamiento en las diátesis hemorrágicas de sujetos urémicos, es conveniente tener presente la existencia de un número elevado de ellos que son refractarios a este tratamiento y creemos que puede ser de utilidad el conocimiento de las tasas basales del FVIII/VWF para indicar esta medida terapéutica.

#### BIBLIOGRAFIA

1. RABINER, S. F.: «Uremic bleeding». *Prog. Hemost. Thromb.*, 1: 233-250, 1972.
2. STEINER, R. W.; COGGINS, C., y CARVALHO, A. C. A.: «Bleeding time in uremia: a useful test to assess clinical bleeding». *Am. J. Hematol.*, 7: 107-117, 1979.
3. LEWIS, J. H.; ZUCKER, M. B., y FERGUSON, J. H.: «Bleeding tendency in uremia». *Blood*, 11: 1073-1076, 1956.
4. RABINER, S. F., y HRODEK, O.: «Platelet factor 3 in normal subjects and patients with renal failure». *J. Clin. Invest.*, 47: 901-912, 1968.
5. CASTALDI, P. A.; ROZEMBERG, M. C., y STEWART, J. H.: «The bleeding disorder of uraemia: a qualitative platelet defect». *Lancet*, 2: 66-69, 1966.
6. STEWART, J. H., y CASTALDI, P. A.: «Uraemic bleeding: a reversible platelet defect corrected by dialysis». *Q. J. Med.*, 36: 409-423, 1967.
7. HOYER, L. W.: «The factor. VIII-complex: structure and function». *Blood*, 58: 1-13, 1981.
8. MANNUCCI, P. M.; CANCIANI, M. T.; ROTA, L., y DONOVAN, B. S.: «Response to factor VIII-von Willebrand's factor to DDAVP in healthy subjects and patients with hemophilia A and von Willebrand's disease». *Br. J. Hematol.*, 47: 283-293, 1981.
9. VICENTE, V.; ALBERCA, I., y LOPEZ BORRASCA, A.: «Response of Factor VIII-von Willebrand factor to intranasal DDAVP in healthy subjects and mild hemophiliacs (with observations in patients with combined deficiency of factors V and VIII)». *Thromb. Haemostas.*, 48: 91-93, 1982.
10. MANNUCCI, P. M.; RUGGERI, Z. M.; PARETI, F. I., y CAPITANIO, A.: «1-deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease». *Lancet*, 1: 869-872, 1977.
11. MANNUCCI, P. M.; REMUZZI, G.; PUSINERI, F.; LOMBARDI, R.; VALSECCHI, C.; MECCA, G., y ZIMMERMAN, T.: «Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in Uremia». *N. Engl. J. Med.*, 308: 8-12, 1983.
12. VICENTE, V.; COPPOLA, R., y MANNUCCI, P. M.: «The role of the spleen in regulating the plasma levels of factor VIII-von Willebrand's factor after DDAVP». *Blood*, 1402-1406, 1983.
13. WEISS, M. J.; HOYER, L. W.; RICKLES, F. R.; VARMA, A., y ROGERS, J.: «Quantitative assay of a plasma factor deficient in von Willebrand's disease that is necessary for platelet aggregation. Relationship to factor VIII procoagulant activity and antigen content». *J. Clin. Invest.*, 52: 2708-2715, 1973.
14. RUGGERI, Z. M.; MANNUCCI, P. M.; LOMBARDI, R.; FEDERICI, A. B., y ZIMMERMAN, T. S.: «Multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP: Implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's diseases subtypes». *Blood*, 59: 1272-1278, 1982.
15. CHEDIAK, J. R.; TELFER, M. C., y GREEN, D.: «Platelet function and immunologic parameters in von Willebrand's disease following cryoprecipitate and factor VIII concentrate infusion». *Am. J. Med.*, 62: 369-376, 1977.
16. VICENTE, V.; ALBERCA, I.; PRIETO, J., y LOPEZ BORRASCA, A.: «Von Willebrand's syndrome associated with von Recklinghausen neurofibromatosis». *Blut.*, 45: 417-418, 1982.
17. MOAKE, J. L.; RUDY, C. K.; TROLL, J. H.; WEINSTEIN, M. J.; COLLANNINO, N. M.; AZOCAR, J.; SEDER, R. H.; HONG, S., y DEYKIN, D.: «Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura». *N. Engl. J. Med.*, 307: 1432-1435, 1982.
18. KAZATCHKINE, M.; SULTAN, Y.; CAEN, J. P., y BARIETY, J.: «Bleeding in renal failure: a possible cause». *Br. Med. J.*, 2: 612-615, 1976.
19. HOWARD, M. A.; WHITWORTH, J. A.; HENDRIX, L. E.; THOMAS, K. B., y FIRKIN, B. G.: «Abnormal factor VIII in chronic renal failure». *Med. J. Aust.*, 1: 148-151, 1979.
20. LOMBARDI, R.; MANNUCCI, P. M.; SEGATCHIAN, M. J.; VICENTE, V., y COPPOLA, R.: «Alterations of factor VIII von Willebrand factor in clinical conditions associated with an increase in its plasma concentration». *Br. J. Hematol.*, 49: 61-68, 1981.
21. CARVALHO, A. C.: «Bleeding in uremia. A clinical challenge». *N. Engl. J. Med.*, 308: 38-39, 1983.