



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIROGÍA  
“MANUEL VELASCO SUAREZ”

USO DE DESMOPRESINA COMO HEMOSTÁTICO PARA  
EL TRATAMIENTO DEL SANGRADO EN EL PACIENTE  
NEUROQUIRÚRGICO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
NEUROANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRINA BIBIANA VIÑAS CORTÉS

TUTOR DE TESIS: DRA. OSORIO SANTIAGO MARIA ARELI

ASESOR METODOLOGICO: QFB. PEREZ NERI IVAN



---

**Dr. Ricardo Colín Piana**

Director de Enseñanza

---

**Dra. Mirna Leticia González Villavelázquez**

**Profesor Titular del Curso de**

**Neuroanestesiología**

---

**Dra. Maria Areli Osorio Santiago**

**Profesor Adjunto al Curso de**

**Neuroanestesiología**

**Tutor de tesis**

# ***DEDICATORIA***

*Esta tesis la dedico a **Dios** por ayudarme en los momentos difíciles; dándome fortaleza para cumplir uno de mis más grandes sueños.*

*A **mi querido** Fausto Joel, quien es mi más grande tesoro, por ti y por mi Gran Amigo, confidente y Esposo; Marvin Homero que siempre estuvo apoyando este sueño. Los amo infinitamente.*

*A **mis padres:** Alfredo Manuel y Ma. del Carmen por enseñarme a ser un ser humano; los cuales con todas las adversidades en su vida me enseñaron cada día a no caer y seguir adelante.*

*A **mis hermanos:** Juan Carlos y Ma. Del Socorro por darme el ejemplo de superación y porque en los momentos que los necesite siempre estuvieron preocupados por mi bienestar.*

*A **mis sobrinos:** Carlos Manuel y Carlos Alberto por dar luz a sus abuelos*

*A **mis Maestros:** quien con tanta paciencia siempre me brindaron su apoyo Incondicional, interesándose en mi formación profesional.*

*A **mis compañeras:** Cresencia , Mabel y Iatzi por su valiosa amistad.*

**Gracias.**

## INDICE

---

---

<b>I. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>4</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>12</b>
<b>IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>V. HIPÓTESIS.....</b>	<b>13</b>
<b>VI. OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>VII. DESCRIPCIÓN DE MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
<b>VIII. RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>IX. DISCUSIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>X. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>XI. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>28</b>
<b>XII. ANEXOS.....</b>	<b>29</b>

# RESUMEN

La desmopresina (análogo sintético de la vasopresina) ha sido extensamente estudiada por su papel crucial en la osmoregulación, el control vascular y la hemostasia. Esto le ha otorgado relevancia en áreas críticas de la medicina como terapia intensiva, anestesiología y cirugía donde se ha empleado con diversos fines como disminución del sangrado de tubo digestivo, control de la diabetes insípida, resucitación cardiopulmonar, choque séptico, hipotensión intraoperatoria y desordenes de la coagulación. Muchos estudios sugieren alternativas terapéuticas como la administración temprana de desmopresina para disminuir el sangrado transoperatorio en pacientes con riesgo de sangrado importante como en el caso del paciente neuroquirúrgico.

**Objetivo:** Demostrar que la desmopresina como coadyuvante hemostático disminuye el uso de hemoderivados en pacientes neuroquirúrgicos y comparar la morbilidad de los pacientes a quienes se administró desmopresina con los pacientes que no recibieron desmopresina.

**Material y métodos:** Se reclutaron pacientes con diagnóstico de gliomas de bajo grado y adenomas hipofisarios. Se asignaron de forma aleatoria simple a uno de dos grupos para recibir desmopresina a dosis de 0.3mcg/kg por catéter central en infusión por treinta minutos. Se tomaron pruebas de escrutinio hemático, se cuantificó el sangrado postoperatorio, contabilización de hemoderivados utilizados, cuantificación de hemoglobina (Hb), hematocrito (hto) al inicio de la cirugía, y dos horas posteriores de terminada la infusión de desmopresina. La información obtenida se usó para el análisis estadístico.

**Resultados:** Se realizaron pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov . prueba de wilcoxon . prueba de Mann-Whitney . T Student . prueba Chi-cuadrada usando el programa SPSS versión 15.0

En el estudio se incluyeron en total 29 pacientes (14 hombres y 15 mujeres ); se distribuyeron en dos grupos grupo A con desmopresina (14 pacientes) Grupo B sin desmopresina( 15 pacientes).El volumen de sangrado transoperatorio fue significativamente menor en los pacientes que recibieron desmopresina que en los que no la recibieron (p <0.001) El volumen transfundido promedio fue significativamente menor con el uso de desmopresina (p<0.001). La concentración de hemoglobina en la evaluación final de los pacientes fue significativamente mayor en aquellos que recibieron desmopresina ( p= 0.019). El porcentaje de hematocrito al final del estudio fue significativamente mayor con el uso de desmopresina (p=<0.001). La diferencia entre los conteos plaquetarios inicial y final fue significativamente menor en los pacientes que recibieron desmopresina (p =0.036. La proporción de pacientes que requirieron terapia transfusional en el grupo que recibió desmopresina ( n=1) fue significativamente menor que en el grupo que no recibió el fármaco ( n= 14,p<0.001). El periodo de estancia en recuperación de los pacientes que recibieron desmopresina (1.07±0.7 días) fue significativamente menor al de aquellos que no la recibieron (3.47±0.3 días , p< 0.001).

Discusión: En este estudio prospectivo, la posibilidad de disminuir la necesidad de hemoderivados fue la piedra angular que motivo la investigación realizada. Los antecedentes bibliográficos acerca de la desmopresina la hacen una posible herramienta en los pacientes estudiados ante el alto riesgo de sangrado. La disminución del uso de hemoderivados disminuye en forma secundaria la incidencia de complicaciones asociadas al uso de la terapia transfusional.

Conclusión: La administración de desmopresina en pacientes con gliomas y adenomas hipofisarios demostró que como coadyuvante hemostático disminuye el volumen de sangrado, así como el volumen de hemoderivados transfundidos acortando el tiempo de estancia en recuperación post operatoria y con ello disminución del riesgo de morbilidad.

Por los resultados arrojados de este estudio estamos en la posibilidad de que el uso de desmopresina como coadyuvante hemostático en el paciente neuroquirúrgico con patología vascular, tumoral y en padecimientos de columna podría ser útil. Sugiriendo su uso como terapia sustitutiva transfusional.

# MARCO TEÓRICO

En 1957, Marciniak observó la elevación transitoria (hasta valores normales) del factor VIII (FVIII) y el factor de Von Willebrand (FvW) en respuesta a las inyecciones de adrenalina en los pacientes con hemofilia leve; este descubrimiento estimuló investigaciones adicionales con el objeto de identificar un agente que elevara el FVIII pero careciera de los efectos secundarios de la adrenalina y pudiera administrarse como terapia análoga sustitutiva a pacientes hemofílicos.

(1)

DESMOPRESINA: Tras su síntesis, la desmopresina (deamino-ocho-D-argina vasopresina o DDDVAP) fue utilizada por primera vez en 1997 en el tratamiento de pacientes afectados por coagulopatías congénitas como la hemofilia A y la enfermedad de Von Willebrand (EvW). Luego del estudio clínico original efectuado en Italia, la desmopresina fue utilizada en muchos países. A diferencia de la hormona antidiurética natural, la desmopresina fue utilizada inicialmente en pacientes con hemofilia A leve o EvW para la prevención y el tratamiento de los episodios hemorrágicos durante las extracciones dentales y posteriormente en procedimiento quirúrgicos mayores. Las intervenciones se realizaron sin hemoderivados, demostrando que la elevación plasmática del FVIII y FvW inducida por la desmopresina podía evitar eficazmente el uso de los factores homólogos. (2)

La estructura química de la desmopresina presenta dos diferencias esenciales respecto a la vasopresina, las cuales son la deaminación de la cisteína en la porción N-terminal de la molécula y la sustitución de L-arginina de la posición 8 por su enantiómero D-arginina. Como resultado de estas variaciones se obtiene una molécula polarizada con un aminoácido básico en la posición 8 y una parte lipofílica en la porción N terminal, carente de grupo amino primario. El nombre químico apropiado para la desmopresina es deamino-ocho-D-arginina vasopresina.(3) Las dos

modificaciones producen varios cambios farmacológicos, entre ellos mayor resistencia a la degradación enzimática, una vida media prolongada en comparación con la vasopresina y finalmente una actividad presora reducida en forma significativa. (3)

**FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA.** La Desmopresina a dosis de 0.3 mcg/kg administrada por vía subcutánea o intravenosa, incrementa 2 a 4 veces la concentración de FVIII y FvW, al tiempo que ocasiona la liberación del activador del plasminógeno tisular (tPA). (4) La concentración plasmática máxima (tras una dosis de 0.3 mcg/kg) se obtiene al cabo de 60 minutos con concentraciones cercanas a 600 pcg/ml. La vida plasmática media fluctúa entre 3 y 4 horas y la duración del efecto hemostático depende de la vida plasmática media del factor VIII, la cual es de 8 a 12 horas aproximadamente. (4)

Se ha demostrado que la desmopresina conduce a una disminución o normalización del tiempo de sangría prolongado en pacientes con uremia, cirrosis hepática y disfunción trombocitaria congénita o inducida.

Existen tres tipos de receptores de la vasopresina que se han identificado: V1, V2 y V3. Los receptores V1 se han encontrado en varios tejidos, incluidos el músculo liso vascular; los receptores V2 se expresan a nivel renal en las células de los conductos colectores; y los receptores V3 se encuentran en varias células del sistema nervioso central principalmente en la adenohipófisis. Todos estos receptores se encuentran ligados a una proteína G específica (4)

**MECANISMO DE ACCION.** La elevación de los niveles plasmáticos de factor VIII y FvW ocurren no solo en pacientes con deficiencia, sino también en individuos sanos y en pacientes con niveles elevados de tales factores. La desmopresina acorta el tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado y el tiempo de sangría. Estos efectos probablemente resultan de la elevación de FVIII y FvW los cuales juegan un papel acelerador en estos análisis globales de la coagulación

intrínseca y la hemostasia primaria. La desmopresina carece de efecto sobre el recuento y la agregación plaquetaria, si bien aumenta la adhesión de las plaquetas a las paredes vasculares. (5)

Otro efecto de breve duración de la desmopresina consiste en la liberación plasmática de grandes cantidades del activador de plasminógeno tisular, por lo tanto, cuando se usa desmopresina para propósitos clínicos generalmente no es preciso inhibir la fibrinólisis. (5)

El incremento de FVIII y tPA es casi inmediato pues resulta de la liberación a partir de los depósitos endógenos y no de la estimulación de la síntesis. Se piensa que los sitios para la liberación de FVIII son las células sinuosas del hígado mientras que el FvW surge de las células endoteliales. El concepto actual es que lo hace a través de un segundo mensajero o requiere un cofactor para iniciar la liberación de los factores de la coagulación. (6)

La adhesión mejorada de las plaquetas posterior al tratamiento con desmopresina depende de la presencia de FvW en ellas y no del plasma. Aparentemente una glicoproteína GPIIb/IIIa receptora de plaquetas normalmente funcionando es esencial para que la desmopresina ejerza su efecto sobre las plaquetas. Los efectos favorables del compuesto pueden ser mediados a través del incremento de la adhesión plaquetaria a la pared vascular debida no solamente a la elevación plasmática del FvW, sino también a la secreción de la proteína hacia el subendotelio por la coagulabilidad acrecentada dados los niveles supra-normales de FVIII, un factor acelerador en el proceso de formación de fibrina y por la aparición fresca en el plasma de multímeros pesados del FvW los cuales son hemostáticamente eficaces pues apoyan en mayor grado la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular e inducen su agregación. (6)

La administración de la vasopresina tiene efecto en pocos minutos, es rápidamente distribuido en el plasma, es eliminada en hígado y riñones y solo una pequeña parte se excreta por orina, tiene una vida media de 4 a 20 minutos por lo cual la vía de administración recomendada es en infusión. La vasopresina en la circulación general estimula a los receptores V<sub>2</sub>, que por medio del

AMP cíclico incorpora en la membrana celular de los conductos colectores acuaporinas teniendo como resultado la reabsorción de agua y de la disminución de la osmolaridad. (7)

La osmoregulación de la vasopresina es sustituida terapéuticamente por un agonista sintético selectivo V2 (desmopresina), teniendo efectos a los 15 minutos de su administración y hasta 8 a 12 horas después de una dosis.

La vasopresina causa vasoconstricción en la piel, músculo esquelético y vasos sanguíneos mesentéricos mediante la activación de receptores V1, algunos estudios sugieren vasodilatación cuando hay una disminución de la concentración de vasopresina en lechos vasculares selectivos coronarios, cerebrales y pulmones, esto es por mediación del óxido nítrico y mecanismos relacionados a receptores V2. (7)

La secreción de la corticotropina es regulada por la hormona liberadora de corticotropina y es responsable de la disminución de la concentración plasmática de cortisol. La evidencia sugiere que las neuronas que secretan la hormona liberadora de corticotropina contienen también vasopresina y regulan la actividad de esta, mediante los receptores V3 aumentando la liberación de cortisol. (8)

La vasopresina incrementa la concentración de FVIII y FvW además de relacionarse con el aumento de la adhesión plaquetaria por medio de receptores V2.(8)

La vasopresina u hormona antidiurética es secretada por las neuronas magnocelulares localizadas en el núcleo supraóptico de donde dirigen sus axones a la hipófisis posterior. (8)

**INDICACIONES.** La desmopresina produce un efecto directo en la activación plaquetaria debido al incremento rápido y transitorio de FvW el cual alcanza niveles supranormales y es hemostáticamente más eficiente que el FvW circulante gracias a una mayor actividad en la adhesión plaquetaria. Estos efectos conducen al acortamiento del tiempo de sangría y por lo tanto a una menor pérdida sanguínea tras la administración del fármaco. (9)

La desmopresina libera también el activador del plasminógeno tisular generando plasmina, la cual es eliminada de la circulación por la formación de complejos antiplasmina lo que evita la estimulación de la fibrinólisis. (9)

Los pacientes quirúrgicos pueden tener diátesis hemorrágicas no diagnosticadas, estas pueden ser congénitas primordialmente enfermedad de von Willebrand, adquiridas preoperatoriamente (por la ingestión de aspirina o AINES, o como resultado de enfermedad hepática o renal), o causadas por las medidas perioperatorias (fármacos o factores físicos). En general, la función plaquetaria se encuentra deteriorada en 3 a 5 % de los pacientes quirúrgicos. El análogo de la vasopresina, desmopresina, no solamente está indicado para prevenir el sangrado en pacientes con hemofilia A leve y EvW tipo 1, sino también en pacientes con disfunción plaquetaria, en tratamiento con aspirina o antiinflamatorios no esteroideo (AINES), o que experimentan sangrado difuso de causa desconocida. (10)

Diversos estudios han examinado el efecto de desmopresina sobre el tiempo de sangría y la pérdida sanguínea quirúrgica. Las ventajas del producto incluyen su pronta disponibilidad y la disminución de la necesidad de transfusiones (de las que se derivan la no exposición de los pacientes a la infusión de proteínas plasmáticas, la seguridad respecto a la ausencia de transmisión de enfermedades y de bajo costo). La desmopresina es eficaz en muchos pacientes quirúrgicos sin antecedentes de sangrado. El uso se ha asociado a una menor pérdida sanguínea en cirugía cardíaca y ortopédica entre otras. La mayoría de estudios han concluido que la desmopresina puede reducir más del 30% de la pérdida sanguínea en intervenciones quirúrgicas asociadas con grandes pérdidas de volumen (>1 litro). (11,12,13)

MODELO ACTUAL DE LA COAGULACIÓN. Se consideran tres fases las cuales junto con los sistemas de inhibición se describen en la tabla 1.

FASE	FACTORES Y CELULAS ACTIVADAS
INICIACIÓN	Células activadas (monocitos células endoteliales) expresan el FT y activa al factor X y IX.
AMPLIFICACIÓN	Activación de plaquetas, los cofactores y el factor XI y pequeñas cantidades de trombina
PROPAGACION	Genera grandes cantidades de trombina sobre las plaquetas activadas
SISTEMAS DE INHIBICIÓN a) IVFT b) sistema de proteína C /proteína S c) antitrombina	

TABLA 1

PRUEBAS DE ESCRUTINIO HEMOSTÁTICO. Se consideran varias las cuales se comentan a continuación:

Trombinografía: La cantidad total de trombina que se genera y es capaz de visualizar el final de la coagulación.

Tiempo de protrombina (Tp): Tiempo de formación de un coágulo a partir de la adición de tromboplastina a una muestra de plasma escaso en plaquetas con un valor normal de 10 a 14 segundos. Evalúa la vía extrínseca que puede ser afectada por acenocumarina, warfarina y alteraciones de los factores X, V, VII, II y I.

Tiempo de tromboplastina parcial activado: evalúa la vía intrínseca y se ve afectado por alteraciones de los restantes factores excepto XIII y VII, así como por la heparina. Su valor normal es de 25 a 35 segundos.

Tiempo de trombina:: (TT), NI. 15-20 seg

INR: (*International normalized ratio*) Razón normalizada Internacional NI. 0.9 y 1.2.

TPT: tiempo Parcial de Tromboplastina (Tpt) NI: 25 – 38 seg (activado)

EFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN. Se consideran de tipo inmunológico temprano y tardío así como no inmunológicas que se describen a continuación:

I.- Complicaciones Inmunológicas Inmediatas:

*Reacción Hemolítica Transfusional:* consiste en la destrucción plaquetaria inmunológica que es una de las causas de refractariedad plaquetaria. Resultado de aloanticuerpos HLA en el receptor o antígenos específicos para las plaquetas transfundidas.

*Reacción febril no hemolítica:* Manifestado por la elevación de 1 centígrado ó más en la temperatura, durante o inmediatamente después de la transfusión y en ausencia de otros estímulos pirogénicos. Esto puede reflejar la acción de los anticuerpos contra los glóbulos blancos o la acción de citocinas presentes tanto en el componente transfundido o generado por el receptor en respuesta a los elementos transfundidos. Las reacciones febriles pueden acompañar al 1% de las transfusiones y ocurren mas frecuentemente en pacientes previamente aloinmunizados por transfusión o embarazo.

*Reacciones alérgicas:* Se presentan como urticaria pero pueden incluir reacciones angioedematosas.

*Reacciones anafilactoides:* caracterizadas por disnea severa, edema pulmonar y/o laringeo, broncoespasmo y laringoespasmo; son raras pero peligrosas, requiriendo tratamiento inmediato con corticoides o epinefrina.

*Lesión pulmonar relacionada a transfusión (TRALI):* Ocurre cuando la permeabilidad agudamente incrementada en la micro circulación pulmonar causa liberación masiva de fluidos y proteínas en el espacio alveolar e intersticio, usualmente dentro de las 6 primeras horas de la transfusión.

## II.- Complicaciones Inmunológicas Tardías

*Reacción hemolítica tardía:* Aloinmunización a los antígenos de los glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas o proteínas del plasma; enfermedad injerto contra huésped, condición rara pero extremadamente peligrosa que ocurre cuando linfocitos viables en el componente transfundido se injertan en el receptor y reaccionan contra los antígenos de los tejidos del receptor.

## III.- Complicaciones no inmunológicas

Transfusión de enfermedades infecciosas, contaminación bacteriana, sobrecarga circulatoria, hipotermia, riesgo de arritmia cardiaca, complicaciones metabólicas, toxicidad al citrato, alcalosis o acidosis e hipercalcemia ó hipocalcemia.

# JUSTIFICACIÓN

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se realizan un total de 2100 cirugías por año. De las cuales 1800 corresponden a procedimientos neuroquirúrgicos y los restantes se encuentra repartidos en procedimientos de neurotología y neuroftalmología. El riesgo de transfusión de hemoderivados es muy alto ya que gran porcentaje de estos son tumoraciones que por su naturaleza generan sangrados masivos y muchas veces incontrolables. Es importante contar con opciones farmacológicas que permitan mejorar las condiciones quirúrgicas y con esto garantizar la seguridad del paciente, una pronta recuperación y disminución de la morbilidad y mortalidad durante el periodo perioperatorio.

La importancia del estudio es valorar el beneficio que aporta el uso de desmopresina como hemostático en cirugía neurológica y nos motiva a establecer un protocolo de estudio para evitar la transfusión masiva y tener métodos de ahorro hemático evitando los factores adversos de la misma.

# PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Los procedimientos neuroquirúrgicos son considerados de alto riesgo por las implicaciones neuroanestésicas, neuroquirúrgicas y por la elevada morbimortalidad que se asocia al uso de hemoderivados que se emplean con frecuencia durante dichas intervenciones. Es por esto que consideramos importante disponer de alternativas de manejo anestésico que permitan mantener al paciente en adecuada hemostasia para conseguir mejores resultados en cuanto a pronóstico se refiere.

¿La desmopresina como coadyuvante hemostático mejora las condiciones operatorias así como disminuye el uso de terapia transfusional?

## HIPÓTESIS

La infusión de desmopresina como coadyuvante hemostático en pacientes neuroquirúrgicos mejora las condiciones operatorias y por lo tanto disminuye la necesidad de hemoderivados.

# OBJETIVOS

## GENERAL:

1. Demostrar que la desmopresina como coadyuvante hemostático disminuye el uso de hemoderivados en pacientes neuroquirúrgicos.
2. Comparar la morbilidad de los pacientes a quienes se administró desmopresina con los pacientes con los pacientes que no recibieron desmopresina.

## PARTICULARES:

1. Anotar la cantidad de hemoderivados utilizados.
2. Cuantificar el volumen de sangrado.
3. Comparar la disminución de hemoglobina entre pacientes que recibieron y no recibieron desmopresina.
4. Comparar la disminución de hematocrito entre pacientes que recibieron y no recibieron desmopresina.
5. Comparar la disminución de recuento plaquetario entre pacientes que recibieron y no recibieron desmopresina.
6. Comparar la prolongación de tiempos de coagulación entre pacientes que recibieron y no recibieron desmopresina.
7. Anotar el tiempo de estancia en recuperación.

# MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico, descriptivo, comparativo, longitudinal, prospectivo, prolectivo y homodémico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. El diseño y tipo de muestreo fue conveniente, consecutivo y abierto. No probabilístico. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de gliomas de bajo grado (identificándose por su evolución clínica que se caracteriza por crisis convulsivas y ausencia de edema en resonancia magnética) y adenoma hipofisario (ADH). Se realizó valoración preanestésica y evaluación del estado físico de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) (Anexo 1). Se explicó con detalle el procedimiento anestésico y administración de desmopresina al paciente entregándose hojas de consentimiento informado. (Anexo 2 ) Se asignaron de forma aleatoria simple a uno de dos grupos por técnica de números progresivos iniciando en uno. Se administró desmopresina a dosis de 0.3mcg/ en 250 mililitros de solución de cloruro de sodio al 0.9% para pasar en 30 minutos vía catéter central a los pacientes número par quienes conformaron el grupo A El grupo B se conformó por los pacientes con número impar a quienes no se administró desmopresina. Se realizó el procedimiento quirúrgico de forma electiva monitorizando con durante el procedimiento con electrocardiograma en derivación DII y V5 continuo, con vigilancia del segmento ST, tensión arterial no invasiva, frecuencia cardiaca y saturación parcial de oxígeno. Se inició inducción anestésica con tiopental sódico a 6mg/kg administrado vía intravenosa, relajación muscular con rocuronio 0.6mg/kg vía intravenosa, lidocaína 1mg/kg vía intravenosa, fentanil en infusión con tasa inicial de 4mg/kg/hr y se procedió a intubación endotraqueal previa oxigenación con mascarilla facial al 100% a 4 litros por minuto. La intubación orotraqueal fue por laringoscopia con sonda adecuada para cada paciente verificando la intubación traqueal con curva de CO2 al final de la espiración. La tasa de mantenimiento promedio para fentanil fue de 2

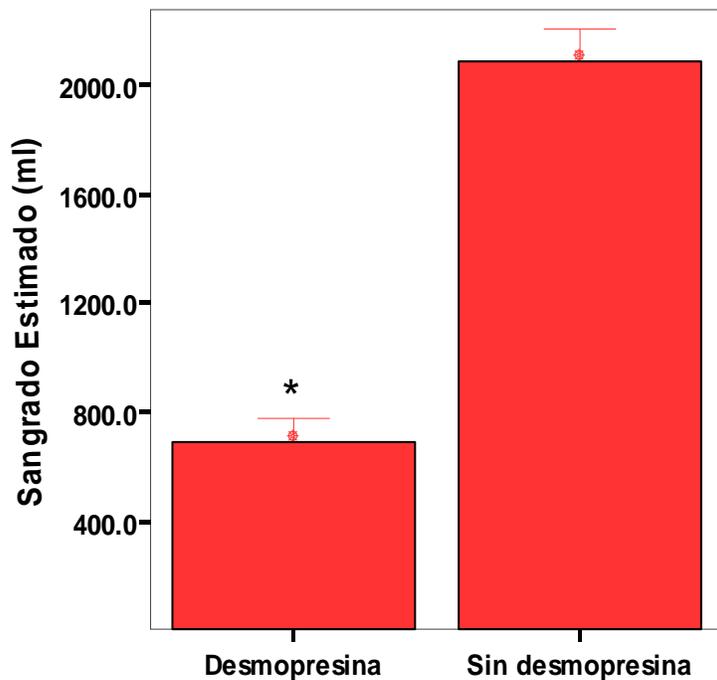
a 3mg/kg/hr. Se procedió al monitoreo invasivo que incluyó colocación de línea arterial, catéter central y sonda de Foley. Se realizaron hojas de conducción anestésica .

Se tomaron muestras de sangre para laboratorios transoperatorios de control dos horas posteriores a la administración de desmopresina y dos horas después de iniciado la cirugía en el grupo sin desmopresina. Una vez recolectados los datos se procedió a manejo estadístico de los mismos.

# RESULTADOS

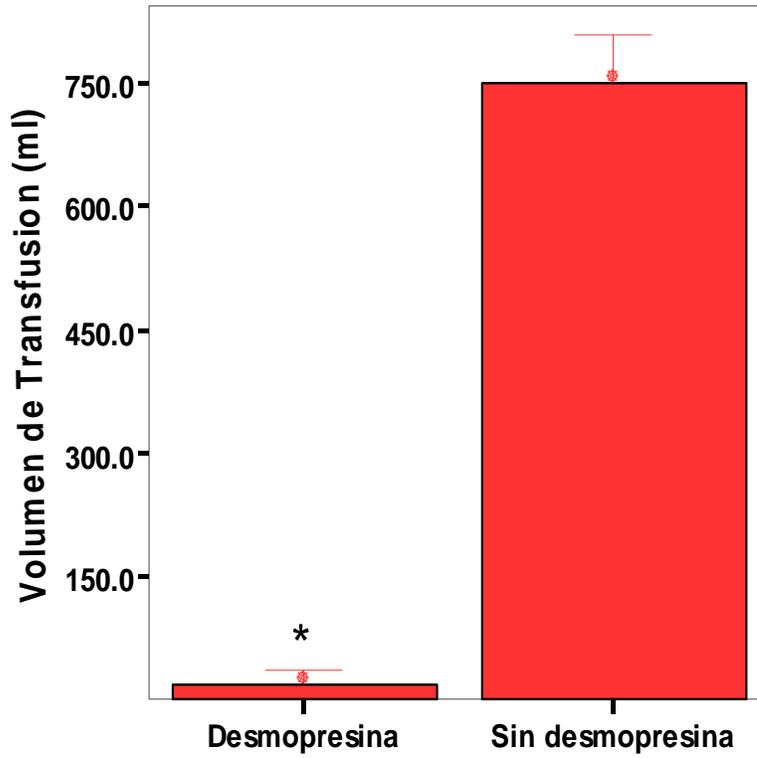
Se realizaron pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. prueba de Wilcoxon. prueba de Mann-Whitney, T Student y prueba de Chi-cuadrada usando el programa SPSS versión 15.0. En el estudio se incluyeron en total 29 pacientes. (14 hombres y 15 mujeres ) con edad promedio de  $46.6 \pm 2.9$  años de edad (rango 18 a 78 años). Se distribuyeron en dos grupos. El grupo A con 14 pacientes y el grupo B con 15 pacientes. La edad y la distribución por género no fue estadísticamente significativo (  $p = 0.576$  ). La proporción de pacientes en cada uno de los grados de la evaluación del estado físico del ASA no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p = 0.261$ ).

El volumen de sangrado transoperatorio fue significativamente menor en los pacientes que recibieron desmopresina que en los que no la recibieron (Grupo A  $689.2 \pm 87.4$  ml; Grupo B  $2086.6 \pm 118.6$ ml;  $p < 0.001$ ) Gráfica 1.



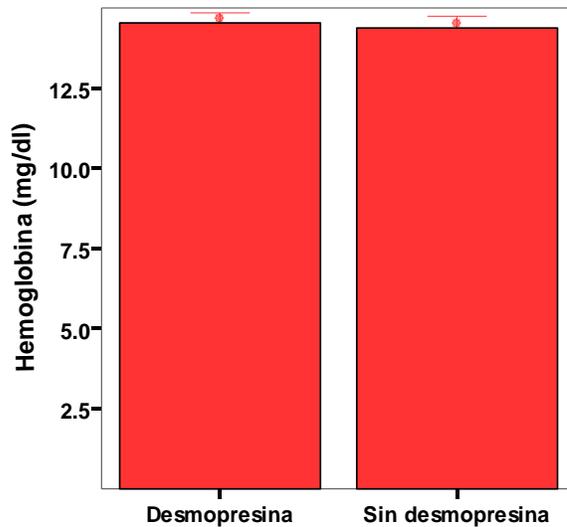
Gráfica 1

El volumen transfundido promedio fue significativamente menor con el uso de desmopresina (Grupo A  $17.9 \pm 17.8$  ml; Grupo B  $750.0 \pm 59.7$  ml;  $p < 0.001$ ). Gráfica 2



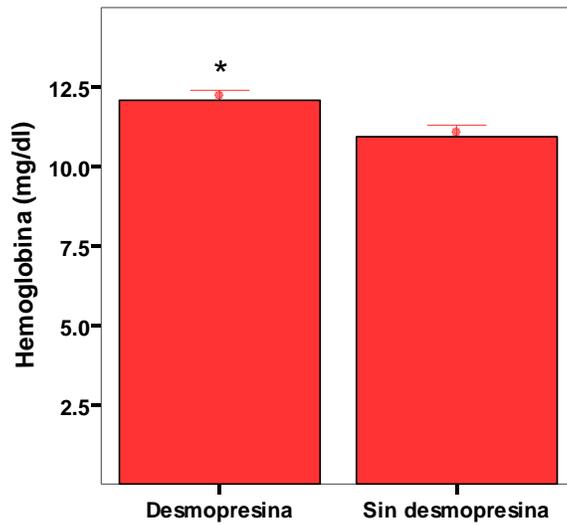
Gráfica 2

En la valoración inicial la concentración de hemoglobina fue de  $14.3 \pm 0.3$  mg / dl en el grupo B y  $14.5 \pm 0.3$  mg / dl del grupo A. Esto no fue significativamente distinto entre ambos grupos (  $p = 0.749$ ) Gráfica 3



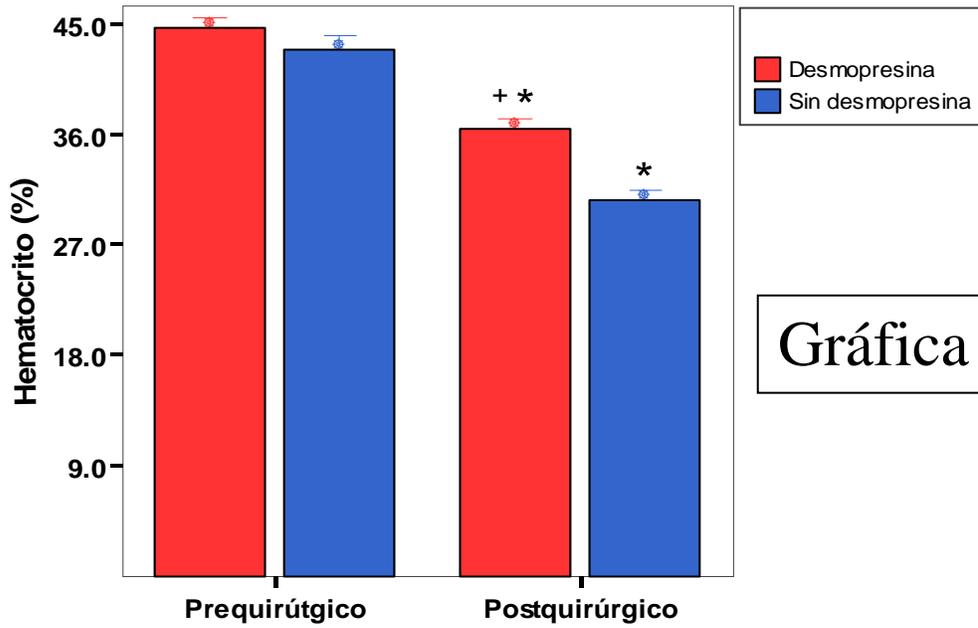
Gráfica 3

La concentración de hemoglobina en sangre se redujo significativamente en ambos grupos al termino de la cirugía (Grupo B :  $10.9 \pm 0.3$  ; mg /dl Grupo A:  $12.0 \pm 0.2$  ; mg / dl ;  $p < 0.001$ ). La concentración de hemoglobina en la evaluación final de los pacientes fue significativamente mayor en aquellos que recibieron desmopresina (  $p = 0.019$ ) Gráfica 4



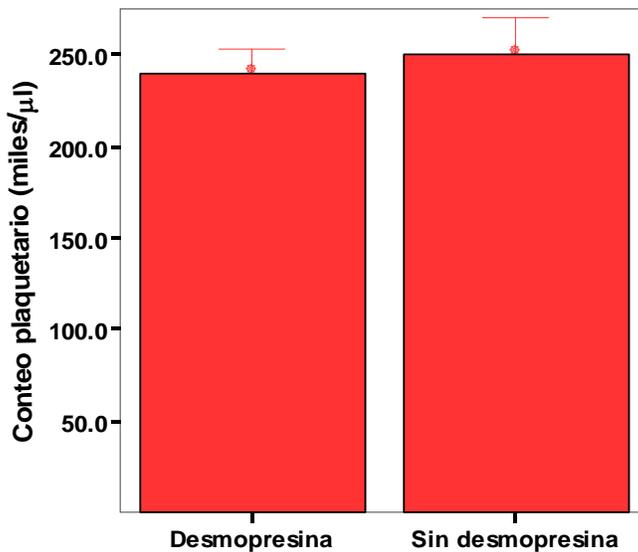
Gráfica 4

El porcentaje de hematocrito inicial no fue significativamente distinto entre los grupos (Grupo A:  $44.5 \pm 0.9\%$ ; Grupo B:  $42.9 \pm 1.0\%$ ;  $p=0.245$ ); pero se redujo significativamente al final de la cirugía en toda la población. (prequirúrgico:  $43.7 \pm 0.6\%$ ; posquirúrgico:  $33.3 \pm 0.8\%$ ;  $p < 0.001$ ). El porcentaje de hematocrito al final del estudio fue significativamente mayor con el uso de desmopresina (Grupo A:  $36.3 \pm 0.9\%$ ; Grupo B:  $30.6 \pm 0.8\%$ ;  $p < 0.001$ ). Gráfica 5



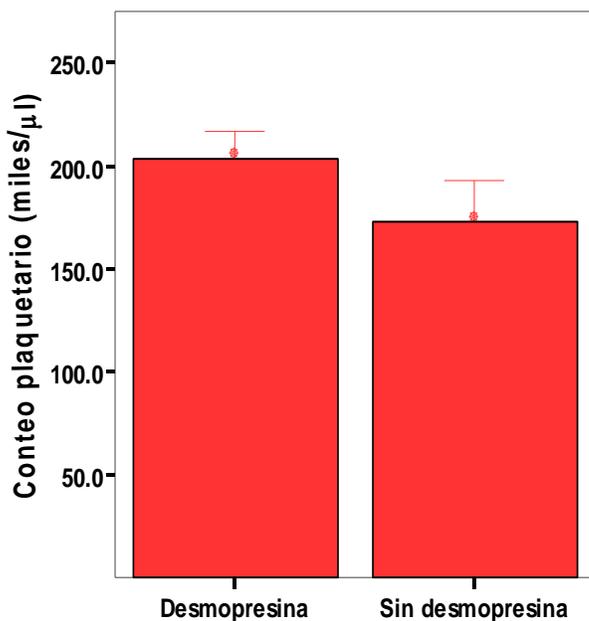
Gráfica 5

En la valoración inicial de los pacientes el conteo plaquetario fue  $250 \pm 19$  miles /  $\mu\text{l}$  en los pacientes del grupo B y  $239 \pm 13$  plaquetas /  $\mu\text{l}$  en el grupo A sin significancia estadística en ambos grupos ( $p=0.377$ ). Gráfica 6



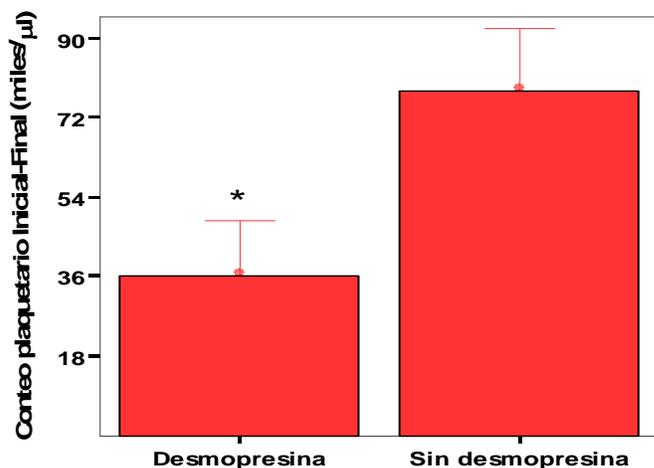
Gráfica 6

En la evaluación final dicho conteo fue significativamente menor en ambos grupos ( Grupo B:  $172 \pm 20$  miles /  $\mu\text{l}$ ; Grupo A:  $203 \pm 12$  miles /  $\mu\text{l}$  ;  $p < 0.02$ ). Gráfica 7.



Gráfica 7

La diferencia entre los conteos plaquetarios inicial y final fue significativamente menor en los pacientes que recibieron desmopresina ( Grupo B  $77 \pm 14$  miles /  $\mu\text{l}$  ;Grupo A  $36 \pm 12$  miles /  $\mu\text{l}$ ;  $p = 0.036$ ). Gráfica 8.



Gráfica 8

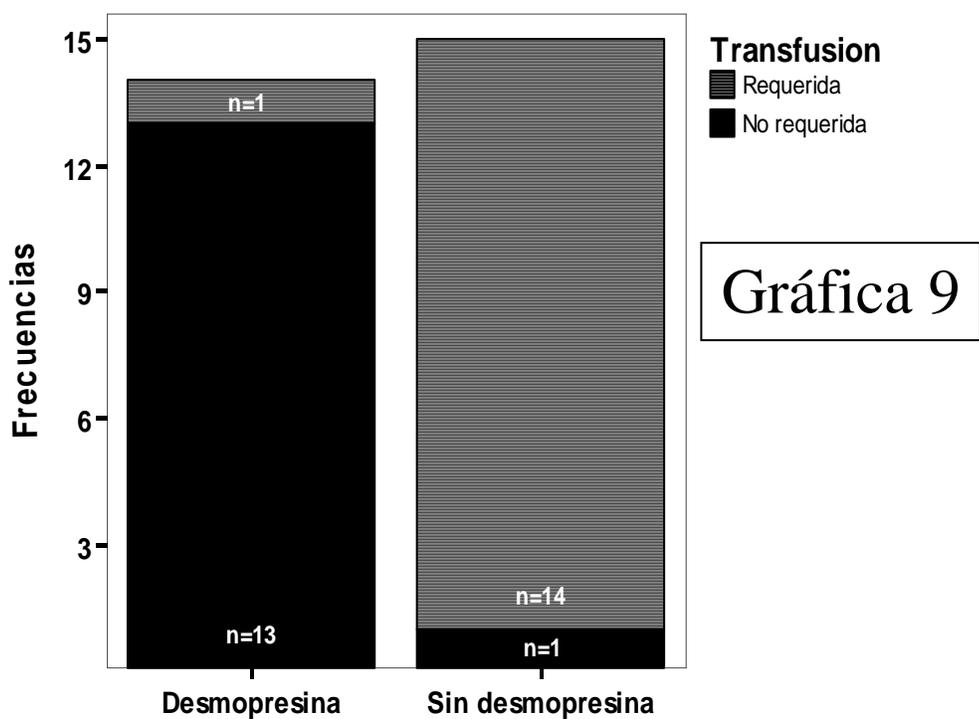
Los tiempos de protrombina, tromboplastina parcial, el porcentaje de actividad é INR al inicio del estudio no fueron significativamente distintos entre los pacientes que recibieron desmopresina y los que no la recibieron ( $p>0.4$ ). El valor de TPT no se modifico al final del estudio; los valores de TP e INR aumentaron significativamente mientras que el valor del porcentaje de actividad se redujo. Estos valores finales no se modificaron con la desmopresina ( $p>0.1$ ). Tabla 2.

Tabla 2 parámetros hemostáticos en la evaluación inicial de los pacientes

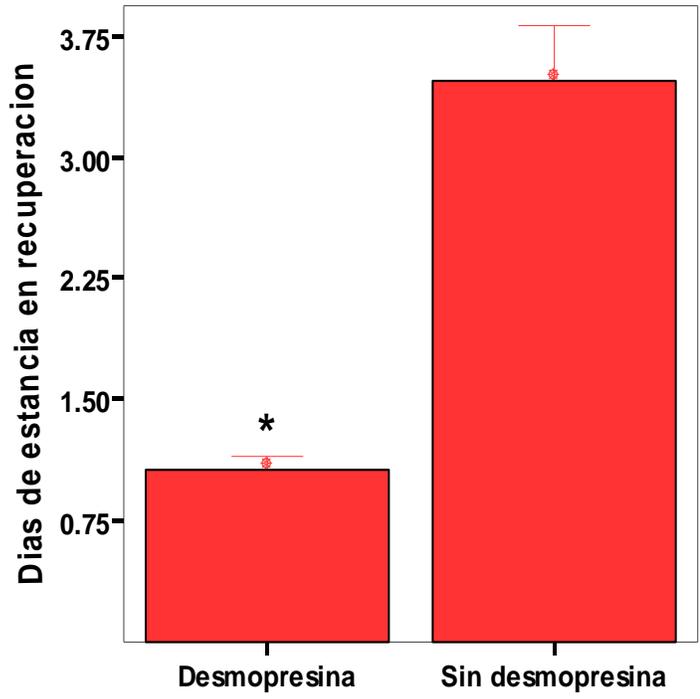
Parámetros hemostáticos	Tratamiento	Valores iniciales	Valores finales
Tp (s)	Grupo A	13.0±0.1	14.6±0.1 *
	Grupo B	13.2±0.1	15.1±0.2 *
Tpt (s)	Grupo A	27.5±0.7	28.3±1.7 *
	Grupo B	27.7±0.7	27.7±1.0 *
Act (%)	Grupo A	98.2±1.7	80.7±1.9 *
	Grupo B	96.4±2.3	76.6±1.8 *
INR	Grupo A	1.02±0.01	1.17±0.02 *
	Grupo B	1.04±0.1	1.22±0.02 *

\* Significativamente distinto al valor inicial

La proporción de pacientes que requirieron terapia transfusional en el grupo que recibió desmopresina ( n=1) fue significativamente menor que en el grupo que no recibió el fármaco ( n= 14,p<0.001). La proporción de pacientes que sangraron mas de su valor permisible entre los que recibieron desmopresina (n=1) fue significativamente menor respecto del grupo que no recibió el fármaco (n=14, p<0.001) Gráfica 9.



El periodo de estancia en recuperación de los pacientes que recibieron desmopresina ( $1.07 \pm 0.7$  días) fue significativamente menor al de aquellos que no la recibieron ( $3.47 \pm 0.3$  días ,  $p < 0.001$ ) Grafica 10.



Gráfica 10

# DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo, la posibilidad de disminuir la necesidad de hemoderivados fue la piedra angular que motivó la investigación realizada. Es claro como se ha demostrado en múltiples estudios de la literatura mundial que el uso de desmopresina tuvo una disminución hasta el 30 % de la pérdida sanguínea como lo refiere Wells en su investigación ( $p=0.001$ ) (17) lo cual fue igualmente observado con el uso de desmopresina en los pacientes neuroquirúrgicos del Instituto Nacional de Neurocirugía ( $p=0.01$ )

Kaufmann concluyó que la características fisicoquímicas de la desmopresina la hacen una herramienta como coadyuvante hemostático.(18) El volumen transfundido promedio fue significativamente menor con el uso de desmopresina así como el volumen de sangrado transoperatorio ( $p<0.001$ ) tal como lo refiere Kaufmann ( $p=0.001$ ) (18) La proporción de pacientes que requirieron terapia transfusional en el grupo que recibió desmopresina ( $n=1$ ) fue significativamente menor que en el grupo que no recibió el fármaco ( $n= 14,p<0.001$ ). con ello se disminuyó del uso de hemoderivados y en forma secundaria la incidencia de complicaciones asociadas al uso de la terapia transfusional.

El tiempo de estancia en el área de recuperación disminuyó en el grupo con desmopresina ( $p< 0.001$ ); asociándose con una reducción del riesgo de muerte como fue observado también por Schulz-Stubner y colaboradores ( $p=0.01$ ) (19). Cabe señalar que según la literatura médica los efectos hemostáticos de la desmopresina se obtienen a partir de las mediciones de los factores de plasma a través de la liberación endógena de FVIII, FvW, Factor activador del plasminógeno y aumento en la adhesión plaquetaria, durante nuestro estudio estos se midieron indirectamente con las pruebas de escrutinio hemático

los valores de TP e INR aumentaron significativamente mientras que el valor del porcentaje de actividad se redujo. Estos valores finales no se modificaron con la desmopresina ( $p>0.1$ ). no siendo estadísticamente significativa sin embargo el valor clínico fue de suma importancia por lo que sugerimos la posibilidad de dar continuidad al estudio.

Este estudio fué determinante para la utilización de desmopresina como coadyuvante hemostático en procedimientos neuroquirurgicos lo cual nos lleva a tenerla como opción terapéutica de manejo sustitutivo de la terapia transfusional.

# CONCLUSIONES

La estructura química de desmopresina presenta dos diferencias esenciales respecto a la vasopresina las cuales le confieren propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares tales como una mayor resistencia a la degradación enzimática, una vida media mas prolongada en comparación con vasopresina y una actividad presora reducida El costo beneficio del uso de desmopresina fue superior a los riesgos que representa la hemotransfusión y sus derivados

La administración de desmopresina en pacientes con gliomas y adenomas hipofisarios demostró que como coadyuvante hemostático disminuye el volumen de sangrado, así como el volumen de hemoderivados transfundidos acortando el tiempo de estancia en recuperación post operatoria y con ello disminución del riesgo de morbilidad.

Por los resultados arrojados no queda claro el efecto benéfico del uso de desmopresina, estamos de acuerdo con la literatura mundial en usar desmopresina como coadyuvante hemostático en el paciente neuroquirúrgico o de alto riesgo con patología vascular, tumoral e incluso en padecimientos de columna vertebral donde podría ser de utilidad Sugiriendo su uso para: disminución de sangrado o minimizar el uso de hemotransfusión

# REFERENCIAS

1. Tanja A, Treschan, Jürgen Peters. The vasopressin system. *Anesthesiology* 2006; 105: 599–612.
2. Cohn SM. Potencial benefit of vasopressin in resuscitation of hemorrhagic shock. *J Trauma* 2007;62:S56-7
3. Morgenthaler NG; Müller B, Struck J, Bergmann A, Readl H, Christ-Crain M. Copeptin a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007;28:219-26.
4. Muehlschlegel S, Duser MW, Gabrielle A, Wenzel V, Layon AJ. Arginine vasopressin as a supplementary vasopressor in refractory hypertensive, hipervolemic, hemodilutional therapy in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit care* 2007;6:3-10.
5. Sanui M; King DR, Feinstein Lienhart HG, Wenzel V, Braun J Dürges, Dünser M, Gries A, Hasibeder WR, Helm M, Lefering R, Schlechtriemen T, Trimmel M. Vasopressin for therapy of persistent traumatic hemorrhagic shock. at study. *Anaesthesist* 2007;56:145-150.
6. The VITRIS AJ, cohn SM, Proctor KG. Effects of arginine vasopressin during resuscitation from hemorrhagic hypotension after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006;34: 433-8.
7. Jhonson KB Pearce FJ, Jeffrey N , McJames Sw, cluff M. Impact of vasopresina on hemodynamic and metabolic funtion in the decompensatory phase of hemorrhgic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:167–72.
8. Ram M,Sharma, MD, and Rangraj Setlur, MD. Vasopressin in hemorrhagic shock. *Armed Forces Medical College, Pune , India. Anesth Analg* 2005; 101:833–4.

9. Levi MM; Vink R, de jorge E. Manegement of bleeding disorders by prohemostatic therapy. *Int J hematol* 2002 76 Suppl 2 139–44.
10. Lethagen S. Desmopresiva in mild hemophillia A: Indications, limitations, efficacy, and safety. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:1001-4.
11. J.E Kaufmann JE visher UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopresina. *Thromb and Haemost* 2003; 1: 862-689.
12. Gómez, D., Ripioll G. Giron S. Aplicación potencial de desmopresina como coadyuvante peri operatorio en cirugía por cáncer: efecto biológicos, propiedades antitumorales y utilidad clínica. *Cancer Therapy* 2004 ; 2: 279 –290.
13. Iberti, Thomas J. M.D.; Miller, Myron M.D.; Abalos, Amy R.N.; Fischer, Ellen P. Ph, D. Abnormal Coagulation Profile in Brain tumor Patients during Surgery . *Neurosurgery* 1994.4(3): 389-395
14. Counteracting The effects of Anticoagulants and Antiplatelet Agents during Neurosurgical emergencies. *Neurosurgery* 2005 57(5);823-831.
15. Philip. S. Wells. Safety and efficacy of mehtods for Reducing Perioperative Allogeneic Transfusion: A critical Review of the literature. *American Journal of Therapeutics*. 2002 9,377-398.
16. Wells Ps. Safety and efficacy of methodos for reducing perioperative allogeneic transfusion: Acritical Review of literature *American Journal Therapy* 2002;9(5)377-88,
17. J.E Kaufmann JE visher UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopresina. *Thromb and Haemost* 2003; 1: 862-689.
18. Kaufmann J.E; Visher UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin *Journal Trombosis and Haemosthasia* 1998;24(6):555–66

19. Schulz-Stubner S; Zielske D; Rossaint R. Comparison between nasal and intravenous desmopressin for the treatment of aminosalicylic acid-induced platelet dysfunction Eur journal Anaesthesiology 2002; 19(9): 647-651.
20. Giuseppe crescenzi, M.D. Giovanni Landoni M.D y cols. Desmopressin Reduces Transfusión Needs After Surgery Anesthesiology, V 109, No. 6 Dic 2008.

# ANEXOS

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México DF. \_\_\_\_\_ de 2008

A quien corresponda:

Yo \_\_\_\_\_

Declaro libre y voluntariamente que aceptó participar en el estudio de

**“DESMOPRESINA COMO COADYUVANTE HEMOSTATICO EN EL PACIENTE NEUROQUIRURGICO”**

que se realizará en esta institución y cuyo objetivo consisten en observar como un medicamento podría disminuir el riesgo de sangrado durante mi cirugía.

Se me ha informado de forma sencilla y clara que este estudio se realiza con un medicamento ampliamente estudiado en otras personas, que es seguro y en caso de que presente reacción alérgica se tratará inmediatamente. sabiendo que cualquier medicina que se me administre es capaz de producir alergias, en cualquier caso me dicen los médicos están capacitados para afrontar cualquier evento inesperado.

Me informan que la decisión de entrar o abandonar al protocolo es totalmente voluntaria.

Cualquier duda relacionado con esta investigación podré consultarlo con la Dra. Viñas Cortés Alejandrina Bibiana, que es medico residente de neuroanestesiología y será la encargada de vigilarme durante la administración del medicamento.

En caso de retirarme ,la atención que recibo como paciente en esta institución no se verá afectada.

EXPEDIENTE \_\_\_\_\_

CAMA \_\_\_\_\_

ASA: \_\_\_\_\_

PACIENTE;

ANESTESIÓLOGO

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

TESTIGOS

## CONSENTIMIENTO ANESTESICO

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Diagnóstico \_\_\_\_\_ Procedimiento \_\_\_\_\_

Médico anesthesiólogo que informa \_\_\_\_\_

1. Por medio de la presente me han informado en entrevista personal y de forma clara y sencilla, de que es necesaria la aplicación de anestesia para que me puedan realizar la cirugía del sistema nervioso, se también lo peligrosas y prolongadas que son estas cirugías, por lo mismo la anestesia puede ser de alto riesgo.

\_Será necesario aplicar anestesia general (total).

\_Debo comunicar de todas las otras enfermedades padecidas o consumo de cualquier droga o si ya he tenido otro tratamiento anestésico.

\_Un día antes de la cirugía me pondrán un catéter (pinchando el brazo) con el fin de tener un control sobre la administración del suero que se va a poner, este llegará hasta el corazón, puede ser que sea difícil colocarlo o en ultimo de los casos se infecte, siempre se hará de forma muy limpia para que no suceda.

\_No podré consumir alimentos desde 8 horas antes de la cirugía

\_En quirófano se dará la anestesia necesaria para la enfermedad y se tendrán que aplicar otros piquetes estando dormido/a. Se insertará un tubo en la garganta, al despertar puede ser que duela la garganta o se haya caído algún diente. Algunas veces la garganta presenta variaciones que puede dificultar introducir el tubo y pueda faltarle el aire, existen otros aparatos para facilitar la respiración, el hospital cuenta con ellos y se utilizaran tanto como se necesite para que no le falte el oxígeno.

\_Las alergias siempre pueden complicar el manejo de la anestesia.

\_En la cirugía es probable que por el mismo trabajo del cirujano sobre el cerebro esto provoque que el corazón se altere, es por que ahí están los centros que regulan la función de los órganos indispensables para conservar la vida. Estos cambios serán evitados al máximo y si se presentan existen medicamentos que los controlan bastante bien.

\_La hemorragia es una complicación frecuente, será necesario incluso además del suero administrar sangre de otra persona que con anticipación la dono para este fin y que por estudios si es compatible con la del paciente, es necesario decir que el riesgo de infecciones si existe pero cada vez es menor, así como el riesgo de alergia grave.

\_Existen casos raros que la hemorragia sea muy severa y por más sangre que se administre el cuerpo no lo resista y fallezca.

\_Esta el riesgo que cuando termine la cirugía sea llevado a la unidad de cuidados intensivos, tenga un tubo en la garganta y este dormido artificialmente, esto será para proteger el cerebro y se recupere más rápido.

\_Algunas veces será necesario aplicar medicina para que el corazón funcione mejor.

Acepto todo lo que han explicado a detalle, es factible que yo no pueda autorizar este consentimiento y doy mi autorización para que a mi familiar le expongan todo esto de forma sencilla y entendible y el de la autorización de mi procedimiento anestésico.

Valoración del riesgo anestésico ASA \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Paciente o responsable

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
1

\_\_\_\_\_  
Testigo2 Anesthesiólogo