

Conducta en el Perioperatorio de Paciente Pediátrico con Trombastenia de Glanzmann Durante la Adenoidectomía

Erdem Nail Duman ¹, Sedat Saylan ², Bahanur Cekic ³

Resumen: Duman EN, Saylan S, Cekic B – Conducta en el Perioperatorio de Paciente Pediátrico con Trombastenia de Glanzmann Durante la Adenoidectomía.

Justificativa y objetivos: La Trombastenia de Glanzmann (TG) es una enfermedad autosómica recesivamente hereditaria de las plaquetas. No hay ningún tratamiento específico. La transfusión de plaquetas es hoy por hoy, el tratamiento estándar cuando el sangramiento no responde a medidas locales y/o a medicamentos antifibrinolíticos, pudiendo sin embargo, resultar en una aloinmunización. El factor VII recombinante activado (rFVIIa) puede ser usado para evitar la transfusión recurrente de plaquetas.

Relato de caso: Presentamos aquí un rápido tratamiento con una dosis baja de rFVIIa asociada a la transfusión de plaquetas en un caso pediátrico (5 años de edad), con diagnóstico de TG y presentando un sangramiento prolongado durante la adenoidectomía electiva. Una dosis total de 1.200 mg (60 µg.kg⁻¹) de rFVIIa tuvo éxito al estancar el sangramiento, lo que puede aceptarse como una dosis baja.

Conclusiones: Relatos de casos pueden estimular el uso de tratamiento rápido con bajas dosis de rFVIIa en las hemorragias graves que no estancan, pese a la transfusión de plaquetas y a la prevención de sangramiento en los procedimientos quirúrgicos en pacientes con TG. Sin embargo, estudios adicionales se hacen necesarios para definir la dosis mínima eficaz. Por tanto, los intentos para determinar la dosis eficaz más baja de un compuesto tan caro deben ser incentivados debido al resultado de este caso cuando existan restricciones financieras en el sistema de Sanidad.

Descriptor: CIRUGÍA, Otorrinolaringología; ENFERMIDAD, Hematológica; Factor VII Activado.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

INTRODUCCIÓN

La trombastenia de Glanzmann (TG) es una enfermedad autosómica recesiva hereditaria de las plaquetas causada por la deficiencia o por la anomalía de la glicoproteína (GP) IIb y/o IIIa de la membrana de las plaquetas¹. Ésa es una enfermedad rara en el contexto global, pero relativamente más común en las poblaciones en las cuales los casamientos consanguíneos son frecuentes¹. En 1918, un pediatra suizo llamado Glanzmann, describió por primera vez un grupo de pacientes con conteo de plaquetas normal, pero con una retracción del coágulo perjudicada y tiempo de sangramiento prolongado¹. Las manifestaciones clínicas incluyen epistaxis espontáneas, sangramiento gingival, equimosis facies, púrpura, menorragia, sangramiento gastrointestinal, hematuria, hematoma muscu-

lar y hemorragia traumática o postoperatoria con un conteo normal de plaquetas^{1,2}. No hay tratamiento específico. Cuando el sangramiento no responde a medidas locales y/o a medicamentos antifibrinolíticos, la transfusión de plaquetas es el tratamiento habitual en la actualidad. Sin embargo, el desarrollo de la refractariedad de las plaquetas debido a la aloinmunización a la GP (IIb-IIIa y/o HLA) puede ocurrir como un problema común después de repetidas transfusiones de plaquetas². Los productos derivados de la sangre también acrean otros riesgos incluyendo las infecciones². El factor VII (rFVIIa) recombinante activado puede ser usado para evitar la transfusión recurrente de plaquetas, reduciendo así la exposición a los riesgos asociados y para estancar el sangramiento que no responde a repetidas transfusiones de plaquetas^{1,3,4}. En una abarcadora investigación internacional, el tratamiento con rFVIIa mostró ser eficaz en un 94% de los procedimientos quirúrgicos y en un 75% de los episodios de sangramiento evaluados². Además, se recomienda que el tratamiento sea administrado lo más tempranamente posible. Almeida y col.⁵ relataron que las respuestas consideradas buenas o excelentes fueron observadas en un 71% de los sangramientos tratados dentro de las 12 horas a partir del inicio, pero en solo un 18% de los tratados después de 12 horas.

Presentamos aquí un caso pediátrico con GT que tuvo sangramiento prolongado durante la realización de la adenoidectomía electiva y en el cual una dosis baja de rFVIIa fue administrada rápidamente en adición a la transfusión de plaquetas.

Recibido del Departamento de Anestesiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Técnica de Karadeniz, Turquía.

1. Médico, Profesor Adjunto, Universidad Técnica de Karadeniz, Facultad de Medicina, Departamento de Anestesiología, Turquía

2. Médico, Anestesiólogo del Hospital del Distrito, Turquía

3. Médico, Profesor Asistente, Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Departamento de Anestesiología, Turquía

Artículo sometido el 15 de agosto de 2011.

Aprobado el 15 de diciembre de 2011.

Correspondencia para:

Dr. Erdem N. Duman, Prof. Assoc.

Karadeniz Technical University

Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology

TR-61080 Trabzon/ Turquía

E-mail: dumanen@gmail.com

RELATO DE CASO

Un niño de 5 años de edad, cuyos padres eran consanguíneos, fue derivado al Departamento Quirúrgico de Otorrinolaringología de nuestro hospital con el diagnóstico de GT y quejidos de ronquido, tonsilofaringitis recurrente, episodios de apnea del sueño y respiración por la boca al dormir. Debido a esos quejidos adenoides se planteó la realización de la tonsilectomía. El paciente fue diagnosticado con GT hacía ya dos años posteriormente al desarrollo de hemorragias nasales y equimosis. En el primer ingreso, los exámenes de laboratorio arrojaron PT (16,3 segundos), TTPa (29,2 segundos) e INR: 1,31 normales. Tuvo un tiempo de sangramiento prolongado superior a 15 minutos y conteo normal de plaquetas ($270 \times 10^9 \cdot L^{-1}$). El diagnóstico de GT fue establecido por la ausencia de agregación plaquetaria en respuesta a ADP, colágeno, epinefrina y ristocetina.

Los resultados de laboratorio preoperatorios del paciente fueron los siguientes: tiempo prolongado de hemorragia (> 15 minutos) con conteo normal de plaquetas ($282 \times 10^9 \cdot L^{-1}$), niveles normales de PT (14,4 s) y TTPa (28,5 s) y INR 1,15. El nivel de hemoglobina fue de $9,9 \text{ g} \cdot dL^{-1}$. El paciente estaba recibiendo suplementación de hierro para la anemia en los últimos cinco meses. Debido a un problema en el análisis de citometría de flujo, no se pudo verificar si el paciente tenía aloanticuerpos para plaquetas Gp IIb/IIIa. Recibió un concentrado de plaquetas en una dosis de $10 \text{ cc} \cdot \text{kg}^{-1}$ 30 minutos antes de la cirugía. Dos cánulas de 20G se introdujeron en las venas del antebrazo. La inducción de la anestesia fue realizada con tiopental, fentanilo y atracurio, seguida de intubación orotraqueal. La anestesia se mantuvo con oxígeno óxido nítrico y sevoflurano. El sangramiento de la herida quirúrgica no se estancó después de la adenoidectomía por tanto, la amigdalectomía fue abandonada. El sangramiento no pudo ser estancado dentro de una hora con la transfusión de $10 \text{ cc} \cdot \text{kg}^{-1}$ de plaquetas y $7 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ de glóbulos rojos. La pérdida sanguínea llegó a 270 cc; el nivel de hemoglobina era de $8,8 \text{ g} \cdot dL^{-1}$, y el conteo de plaquetas de $256 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, PT 14,2 s, TTPa 28,1 s. La opción de aplicar ácido tranexámico y plasma fresco congelado no estaba a disposición en aquel momento. Solamente la opción de rFVIIa (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca) en una dosis total de $1.200 \mu\text{g}$ ($60 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) estaba disponible de modo que ese tratamiento fue administrado en tres minutos. El sangramiento paró en diez minutos después de la aplicación de rFVIIa; la operación fue terminada y el paciente desentubado. El paciente fue derivado a la unidad de recuperación pos-anestésica, siendo monitorizado por tres horas. Los hemogramas repetidos indicaron $8,4 \text{ g} \cdot dL^{-1}$ para hemoglobina y $292 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ para el conteo de plaquetas. Debido a la anemia del paciente, se realizó la transfusión de eritrocitos ($5 \text{ cc} \cdot \text{kg}^{-1}$). El paciente recibió alta al tercer día del postoperatorio sin más complicaciones.

DISCUSIÓN

La TG es una enfermedad rara y sus manifestaciones clínicas son similares a otros disturbios de la función plaquetaria. La

transfusión de plaquetas es el tratamiento habitual para la hemorragia grave y la ayuda quirúrgica en esos pacientes. Sin embargo, repetidas transfusiones de plaquetas pueden resultar en aloinmunización, lo que hace con que las transfusiones posteriores sean ineficaces¹. La hemostasia se inicia por la formación de un complejo entre el factor tisular y el factor VII activado después del trauma o de la lesión. Existe un relato de que el rFVIIa puede inducir hemostasia vía vínculo con la superficie de plaquetas activadas para activar directamente los factores IX y X independientemente del factor tisular y así aumentar la producción de trombina en la ausencia de FVIII y FIX.

En la literatura, ha quedado demostrado que rFVIIa es un tratamiento alternativo para el sangramiento y la ayuda quirúrgica con menos efecto adverso¹⁻⁴. El primer uso documentado de rFVIIa ocurrió en el 1988 en un paciente con hemofilia. En una serie retrospectiva de casos quirúrgicos relatada por O'Connell y col.⁶ una amplia variación de $15-180 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ rFVIIa fue usada para la hemorragia maciza. En 1996, Tengborn y Petruson relataron por primera vez el uso exitoso de rFVIIa para el tratamiento de la epistaxis grave en un niño de 2 años con TG que no respondía al tratamiento conservador⁷. Después de ese relato, el rFVIIa fue usado por otros investigadores para episodios hemorrágicos o para cirugía en pacientes con TG, con o sin aloanticuerpos para plaquetas Gp IIb/IIIa o complejo HLA^{1,3,4,8,9}. Por primera vez en la literatura, nosotros usamos también el rFVIIa para tratar a ese paciente pediátrico con TG sometido a la adenoidectomía. En una abarcadora investigación internacional, el tratamiento con rFVIIa mostró ser eficaz en un 94% de los procedimientos quirúrgicos y en un 75% de los episodios de sangramiento evaluados². Además de eso, se recomienda que el tratamiento debe ser administrado lo más rápidamente posible: Almeida y col.⁵ relataron que respuestas consideradas buenas o excelentes se observaron en un 71% de los sangramientos tratados dentro de las 12 horas del inicio, pero solamente en un 18% de los tratados después de 12 horas.

La dosis y el intervalo ideales no han sido determinados todavía para el uso de rFVIIa en pacientes con TG. Los protocolos de tratamiento relatados son bastante heterogéneos en lo que se refiere a las dosis, duración y métodos de administración y a los tratamientos asociados⁹. Hoy por hoy, la relación entre las dosis de rFVIIa, la explosión de trombina crucial para la formación de coágulo estable y los reales niveles sanguíneos mensurables de FVII no se conocen todavía. Aunque el nivel mínimo de rFVIIa necesario para mantener la hemostasis no se conozca, la dosis estándar recomendada es de $90 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (variación de $80-120 \mu\text{g}$) en intervalos de dos horas (por lo menos 3 dosis)¹⁰. Sin embargo, la utilización de una dosis baja como $67 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ fue relatada en una revisión sobre el uso intraoperatorio del factor VII recombinante activado¹¹. En un relato sobre el uso de rFVIIa en los pacientes con trauma, dosis de $60-100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ fueron usadas¹².

En un estudio realizado por Almeida y col.⁵, una dosis única de $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ fue administrada en episodios hemorrágicos de dos niños con TG y debido a la excelente respuesta los niños no necesitaron dosis de mantenimiento⁵. Nosotros

también conseguimos mantener una hemostasis adecuada con el uso rápido de una única dosis baja de rFVIIa (60 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) junto con la transfusión preoperatoria de plaquetas en nuestro paciente con TG. El uso de rFVIIa en una única dosis de 70 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ en el tratamiento de la hemorragia postoperatoria no controlada en un paciente con trombosis venosa profunda también resultó eficaz¹³. Además, en un caso de hepatectomía total con grave hemorragia no responsiva a la transfusión de plaquetas, una dosis única de 90 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de rFVIIa fue utilizada con éxito¹⁴. Varios análisis sugieren que el tratamiento rápido con rFVIIa es particularmente beneficioso trayendo como resultado mejores tasas de éxito con dosis más bajas^{5,15}.

Como ya fue mencionado por Poon y col.⁴ muchos de los episodios de hemorragia no tienen recidiva en ausencia de dosis de mantenimiento. Es posible que en los pacientes con sistemas normales de coagulación del plasma cuando el tapón primario de plaquetas se forma para estancar la hemorragia, un coágulo permanente sea rápidamente formado por la deposición de fibrina y estabilización. Sin embargo, dosis de mantenimiento pueden ser necesarias en casos de hemorragias graves, postraumáticas y gastrointestinales.

Como colofón, podemos decir que aunque este único relato de caso no sea suficiente para una toma de decisión exacta sobre el uso del rFVIIa en pacientes con TG en estado hemorrágico, y sea difícil realizar estudios clínicos randomizados en una condición rara como el TG, esos relatos de caso pueden ser estimulantes para el uso de un tratamiento temprano con bajas dosis de rFVIIa en hemorragias graves que no estacan, pese a la transfusión de plaquetas y para prevenir el sangramiento en procedimientos quirúrgicos en esos pacientes. Además, ese tratamiento puede ayudar a reducir la exposición a los riesgos después de repetidas infusiones de plaquetas. Sin embargo, se hacen necesarios estudios adicionales, y los intentos para definir la dosis mínima eficaz de ese compuesto tan caro deben ser incentivados por el resultado de este caso cuando ocurran restricciones financieras en el sistema de Sanidad.

REFERENCIAS

1. Nair S, Ghosh K, Kulkarni B et al. – Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelets*, 2002;13:387-393.
2. Poon M-C, d'Oiron R, von Depka M et al. – Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost*, 2004;2:1096-1103.
3. Erduran E, Aksoy A, Zaman D – The use of recombinant FVIIa in a patient with Glanzmann thrombasthenia with uncontrolled bleeding after tonsillectomy. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2009;20(3):215-217.
4. Poon M-C, Demers C, Jobin F et al. – Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood*, 1999;94(11):3951-3953.
5. Almeida AM, Khair K, Hann I et al. The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol*, 2003;121(3):477-481.
6. O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ et al. – Recombinant FVIIa in the management of uncontrolled hemorrhage. *Transfusion*, 2003;43(12):1711-1716.
7. Tengborn L, Petruson B. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost*, 1996;5(6): 981-982.
8. Uzunlar HI, Eroglu A, Senel AC et al. – A patient with Glanzmann's thrombasthenia for emergent abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2004;99:1258-1260.
9. Coppola A, Tufano A, Cimino E et al. – Recombinant factor VIIa in a patient with Glanzmann's thrombasthenia undergoing gynecological surgery: open issues in light of successful treatment. *Thromb Haemost*, 2004; 92:1450-1452.
10. Novo Nordisk. Disponível em: [http://www.novonordisk.com/therapy_areas/haemostasis/hcp/product_info/novoseven/treatment_areas/glanzmanns_thrombasthenia.asp] [Acessado em March 2011].
11. De Gasperi A. – Intraoperative use of recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Minerva Anestesiol*, 2006;72(6):489-494.
12. Chiara O, Cimbanassi S, Brioschi PR et al. – Treatment of critical bleeding in trauma patients. *Minerva Anestesiol*, 2006;72(6):383-387.
13. Marson F, Farnia A, Callegher L et al. – Use of recombinant activated factor VII (rFVIIa-NovoSeven) in the treatment of uncontrolled post-surgical hemorrhage in a patient with deep venous thrombosis and caval filter. A case report. *Minerva Anestesiol*, 2006;72(7-8):675-682.
14. Cozzi P, Chiumello D, Tubiolo D et al. – Total hepatectomy, recombinant activated factor VII and rescue liver transplantation. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(7):550-553.
15. Lusher JM – Early treatment with recombinant factor VIIa results in greater efficacy with less product. *Eur J Haematol*, 1998;63(Suppl):7-10.