



ARTÍCULO ORIGINAL

Uso de desmopresina en niños con disfunción plaquetaria congénita sometidos a adeno y/o amigdalectomía

Raimundo J. García-Matte^a, M. Constanza Beltrán^b, Ximena Fonseca^b,
Francisco Barriga^c, Angélica Wietstruck^c y Pamela Zúñiga^{c,*}

^a Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^c Departamento de Hematología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 14 de junio de 2011; aceptado el 30 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Adenoidectomía;
Amigdalectomía;
Disfunciones
plaquetarias;
Hemorragia
quirúrgica;
Niños

Resumen

Introducción y objetivos: La cirugía de adenoides y/o amígdalas representa un desafío hemostático importante en pacientes pediátricos con disfunción plaquetaria congénita leve. Si bien existen recomendaciones para el manejo perioperatorio de la hemostasia en estos pacientes, no hay informes de resultados del manejo con las distintas recomendaciones en niños sometidos a cirugía adenoamigdalina. Nuestro objetivo es evaluar el uso de desmopresina para la prevención de la hemorragia perioperatoria en niños con disfunción plaquetaria congénita leve sometidos a adeno y/o amigdalectomía en nuestro centro.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo dirigido a determinar la tasa de hemorragia perioperatoria y complicaciones en niños con disfunción plaquetaria congénita leve en quienes se utilizó desmopresina cuando fueron sometidos a adeno y/o amigdalectomía.

Resultados: Entre los años 2004 y 2010, 27 niños con disfunción plaquetaria congénita leve fueron sometidos a cirugía de adenoides y/o amígdalas y recibieron desmopresina. Un paciente (3,7%) desarrolló hemorragia perioperatoria. Se registró un caso (3,7%) de hipotensión transitoria como efecto adverso atribuible a la desmopresina.

Conclusiones: El uso de desmopresina permitió un buen manejo preventivo de la hemorragia perioperatoria en pacientes con disfunción plaquetaria congénita leve sometidos a adenoamigdalectomía, sin presentar complicaciones graves.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: pzuniga@med.puc.cl, pamelazu35@hotmail.com (P. Zúñiga).

KEYWORDS

Adenoidectomy;
Tonsillectomy;
Platelet function disorders;
Surgical haemorrhage;
Children

Use of desmopressin in children with inherited platelet dysfunctions undergoing adenotonsillar procedures

Abstract

Introduction and goals: Adenotonsillar surgery represents a major haemostatic challenge in paediatric patients with mild inherited platelet dysfunction. While there are recommendations for perioperative haemostatic management, there are no reports of the outcomes with the different recommendations in these children when undergoing adenotonsillectomy. Our objective was to evaluate the management of perioperative bleeding with desmopressin in children with mild platelet dysfunctions who underwent adenotonsillar surgery in our hospital.

Methods: We performed a retrospective study aimed at determining the perioperative bleeding and complication rate in children with mild inherited platelet dysfunction in whom desmopressin was used while undergoing adenotonsillar procedures.

Results: Between 2004 and 2010, 27 children with mild inherited platelet dysfunction underwent adenotonsillar procedures in our hospital and were treated with desmopressin. One patient developed perioperative bleeding (3.7%) and there was 1 child (3.7%) who presented transitory hypotension as a side effect of desmopressin.

Conclusions: The use of desmopressin allowed adequate perioperative bleeding prophylaxis management in children with mild inherited platelet dysfunction who underwent adenotonsillar procedures without presenting severe complications.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las disfunciones plaquetarias congénitas comprenden distintas anomalías de una o más funciones de la respuesta plaquetaria durante la hemostasia primaria. Agrupan un grupo heterogéneo de enfermedades que, la mayoría de las veces, suponen un desafío diagnóstico y de caracterización, además de un probable importante subdiagnóstico. Localmente se estima que en sus formas leves serían al menos tan prevalentes como la enfermedad de von Willebrand (EvW), pudiendo incluso coexistir en un mismo paciente¹.

Desde un punto de vista clínico, los síntomas hemorrágicos son similares independientemente de la disfunción presente e incluyen hemorragia mucocutánea (equimosis, epistaxis, sangrado en cavidad oral, menometrorragia y sangrado posingesta de antiinflamatorios no esteroideos) y sangrado anormal postraumatismo, extracciones dentales u otros procedimientos invasivos. Según su comportamiento clínico, las disfunciones plaquetarias se pueden dividir en defectos leves o severos. En estos últimos las manifestaciones hemorrágicas son graves, usualmente espontáneas y presentes desde la niñez temprana y poseen criterios diagnósticos y pautas de manejo estandarizadas (por ejemplo, trombocitopenia de Glanzmann, síndrome de Bernard-Soulier). Por el contrario, la mayoría de las disfunciones plaquetarias pueden ser clasificadas como leves (DPL) con síntomas hemorrágicos que ocurren tardíamente en la vida y pasan desapercibidas hasta que el paciente es sometido a algún desafío hemostático como cirugía o traumatismo severo donde se manifiesta la condición^{2,3}.

Por otro lado, la adeno y/o amigdalectomía (AA) es una de las cirugías más frecuentes realizadas en niños, con más de 500.000 llevadas a cabo anualmente en los Estados Unidos⁴ y un promedio aproximado de 500 al año en nuestro servicio. La hemorragia perioperatoria (HPO) es la complicación más temida y se estima que en pacientes menores de

15 años sin patología hemostática su prevalencia se sitúa entre 2-5%, sin clara relación con el tipo de técnica quirúrgica⁴⁻⁶. La HPO puede ser primaria si ocurre durante las primeras 24 h poscirugía y secundaria si ocurre después. Esta última es más frecuente, se atribuye a la caída prematura de la costra y ocurre entre los días 5 y 10 del postoperatorio⁴. Considerando que la cirugía, especialmente en zonas de alta actividad fibrinolítica (mucosa oronasal, adenoides y amígdalas⁷), es uno de los mayores desafíos hemostáticos para los pacientes con alteraciones de la hemostasia primaria, se requiere alguna intervención para facilitar los procesos hemostáticos durante aquella para evitar la HPO.

Debido a la baja prevalencia y heterogeneidad de las DPL, las guías de manejo para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en estos pacientes están basadas en series de casos y en opinión de expertos y comités⁸. Actualmente se recomienda la transfusión de plaquetas para los casos de sangrado severo y como profilaxis en cirugía mayor. Los riesgos asociados a la transfusión de hemoderivados (isoimmunización, resistencia/refractoriedad en futuras transfusiones, anafilaxis, infecciones, etc.), especialmente en pacientes con alteraciones congénitas quienes potencialmente requerirán múltiples tratamientos adyuvantes para prevenir y/o tratar episodios hemorrágicos, ha generado controversia y la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas. En ese sentido destaca la desmopresina (DDAVP) como un fármaco bien tolerado, de bajo costo y que evita el uso de hemoderivados.

La DDAVP, análogo de la hormona antidiurética L-arginina vasopresina, actúa sobre los receptores V2 con lo cual induce un aumento de los niveles plasmáticos de factor VIII y factor de von Willebrand, en ausencia de los otros efectos de la vasopresina natural derivados de la estimulación de receptores V1 en el músculo liso. En 1977 Mannucci et al. presentan el primer informe de uso de DDAVP para prevenir el sangrado

en pacientes portadores de hemofilia A moderada o leve y EvW⁹, siendo utilizado hasta la actualidad para la prevención de HPO en estos pacientes¹⁰. A partir de 1980 se describe su uso en otras alteraciones adquiridas de la hemostasia, como son la uremia o la insuficiencia hepática, y en alteraciones congénitas de la función plaquetaria¹¹⁻¹³. Actualmente existen varios trabajos que muestran el efecto de la DDAVP en la función plaquetaria¹⁴⁻¹⁶, sin embargo la forma en que esto se produce y cómo medir su efecto no está aún dilucidado³.

La DDAVP puede ser administrada como inyección subcutánea, en inhalador nasal (puede ser autoadministrada) y por vía endovenosa³. Esta última es la forma más común y la utilizada para el manejo profiláctico de hemorragias en cirugía, administrándose en dosis de 0,3 µg/kg, con un tope de 15 µg, diluidos en 50 a 100 cc de suero fisiológico en infusión lenta (30 a 45 min) para evitar los posibles efectos adversos. Los efectos adversos más comunes son leves e incluyen enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión y retención hídrica^{17,18}. Las reacciones adversas importantes como hiponatremia sintomática y convulsiones secundarias, se han relacionado con edad menor de 2 años, falta de restricción hídrica y administración repetida en corto tiempo¹⁹. En profilaxis de HPO generalmente se utiliza en conjunto con un antifibrinolítico como coadyuvante⁸.

Presentamos la experiencia de nuestro centro en el manejo profiláctico de la HPO con DDAVP en pacientes pediátricos con DPL, que fueron sometidos a AA entre los años 2004 y 2010.

Materiales y métodos

Este estudio retrospectivo y descriptivo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de DPL, que tenían 18 años o menos y que fueron sometidos a AA entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2010. Fueron excluidos los menores de 2 años, en quienes no utilizamos DDAVP.

Todos los pacientes fueron diagnosticados en el policlínico de hemostasia y manejados por el mismo especialista con un protocolo institucional (tabla 1). La derivación se hizo desde el policlínico de otorrinolaringología por presentar exámenes generales de coagulación (tiempo de hemorragia [TH], tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activada) alterados o antecedentes de hemorragia mucocutánea en la anamnesis personal y/o familiar.

Se revisó el diagnóstico del trastorno de la coagulación según los criterios definidos en nuestro laboratorio². Se consideró alteración de la función plaquetaria cuando la agregabilidad y/o secreción con C serotonina fue anormal con 2 o más agonistas, o con las 2 concentraciones de ADP o colágeno. El defecto combinado de epinefrina 10 µm y baja concentración de ADP no fue considerado anormal²⁰.

Se revisaron las fichas de cada paciente buscando datos demográficos generales tales como sexo y edad a la cirugía; efectos adversos posquirúrgicos tales como dolor, náuseas, vómitos, hipotensión, convulsiones, hiponatremia sintomática o fiebre; y la ocurrencia de HPO.

La HPO fue definida como cualquier hemorragia que llamó la atención médica y que fue considerada significativa como para tomar alguna acción según lo estipulado en la

ficha clínica. Además, se utilizaron como marcadores objetivos de ocurrencia de HPO el tiempo de hospitalización, la necesidad de transfusión de glóbulos rojos y la necesidad de una nueva cirugía o de rehospitalización.

También se revisaron los protocolos quirúrgicos buscando datos de la cirugía tales como fecha, indicación, técnica quirúrgica, técnica hemostática y estimación de sangrado intraoperatorio.

El análisis de los datos se realizó utilizando el *software* Microsoft Excel 2007. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% para proporción binomial.

Resultados

Entre los años 2004 y 2010 encontramos 32 pacientes menores de 18 años, con DPL que fueron sometidos a AA. Se excluyeron 2 niños en los que el diagnóstico fue realizado posquirúrgicamente, 2 niños en quienes no se utilizó DDAVP por antecedentes de convulsiones y un niño porque no se encontraron los datos respecto a la cirugía y el protocolo utilizado. La edad promedio de los niños incluidos fue de 5,8 años (mediana 4,7; rango 2,4-17,1). Tres niños (11%) presentaron diagnóstico de DPL y EvW simultáneamente.

Sospecha diagnóstica

De los 27 niños, 19 (70,4%) fueron derivados por TH alterado. En el resto la sospecha diagnóstica fue solo por antecedentes recogidos en la anamnesis.

Diagnóstico de disfunción plaquetaria leve

En los 27 pacientes el diagnóstico se confirmó con estudio de agregabilidad y secreción plaquetaria. Los exámenes de agregabilidad con agonistas más frecuentemente alterados fueron con colágeno 1 µg/mL y con ADP 8 µM.

Cirugía

Las cirugías realizadas fueron: AA en un 81,5% de los niños, solo adenoidectomía en un 11% y únicamente amigdalectomía en un 7,4%. La indicación más frecuente de cirugía fue la apnea obstructiva del sueño en un 77,8%, un 29,6% fue por presencia de otitis media con efusión persistente y un 3,7% por amigdalitis bacterianas recurrentes. Un 11% de los niños presentaba 2 causas simultáneas. Todos los pacientes fueron adenoidectomizados con adenótomo según la técnica clásica. La técnica fría (bisturí, tijera y/o asa) fue la más utilizada para la amigdalectomía, en un 95,8% de los pacientes. En el resto se utilizó electrobisturí.

Para el manejo de la hemostasia local se usó subgalato de bismuto en un *packing* de gasa en las AA. En las amigdalectomías se utilizó además electrobisturí y sutura al lecho en un 74,1 y 18,5% respectivamente.

Complicaciones hemorrágicas

Ningún paciente requirió transfusión de glóbulos rojos, ser reintervenido ni rehospitalizado. Solo un paciente (3,7%, intervalo de confianza del 95% 0,0009 - 19%) presentó

Tabla 1 Protocolo de hemostasia en niños con disfunciones plaquetarias leves sometidos a procedimientos quirúrgicos utilizado en nuestro centro

Intervención	Dosis
DDAVP	0,3 µg/kg (máximo 15 mg) diluido en 50 cc de suero fisiológico a pasar en 30-45 minutos, 1 - 2 h previo cirugía
Ácido tranexámico	10-15 µg/kg Vía oral la noche anterior 1 vez Endovenosa cada 8 h el día de la cirugía Vía oral cada 8 h durante 10 días poscirugía
Suspensión de AINE Observación durante una noche (control ingesta líquidos, observación de sangrado)	Una semana previo y posterior a cirugía -

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DDAVP: desmopresina.

hemorragia amigdalina secundaria el segundo día del postoperatorio, asociado a tos intensa. El niño presentaba diagnóstico simultáneo de DPL y EvW y fue manejado en el servicio de urgencia con una dosis de DDAVP endovenosa con buena respuesta.

Efectos adversos posquirúrgicos

Los efectos adversos encontrados fueron náuseas en 7 casos (25,9%), vómitos en 2 niños (7,4%) y un solo caso (3,7%) de hipotensión transitoria que respondió a la administración de suero fisiológico. No se registraron casos de convulsiones ni de hiponatremia sintomática.

Dolor postoperatorio

El uso de antiinflamatorios no esteroideos fue restringido en nuestros pacientes, por lo que el manejo del dolor posoperatorio se hizo con paracetamol 10-15 mg/kg/8 h. Ocho niños (29,6%) requirieron apoyo con codeína y en uno de ellos se alargó la hospitalización un día para manejo del dolor.

Discusión

La HPO es la complicación más importante de la AA, con una letalidad de aproximadamente 1 en 20.000⁶ y una prevalencia que aumenta en pacientes con trastornos de la hemostasia primaria⁵. Se ha publicado la experiencia de 30 años de uso de DDAVP para el manejo y profilaxis de la hemorragia en EvW¹⁷, y muestra que es un fármaco seguro y bien tolerado⁹. Sobre el uso de la DDAVP en DPL, las publicaciones son más recientes, la forma en que actúa es menos clara y existe un subdiagnóstico que dificulta el tratamiento^{3,5}. Por lo anterior y mientras no se pueda predecir objetivamente la respuesta a DDAVP, la transfusión de plaquetas es lo más seguro en estos pacientes al enfrentarse a cirugías en las que el sangrado puede ser de riesgo vital inmediato⁸. Para las otras cirugías se deben considerar otras alternativas entre las que destaca la DDAVP.

Dunn y Cox revisaron en 2010 el uso de DDAVP en pacientes con trastornos leves de la hemostasia sometidos a AA, sin

encontrar ningún estudio prospectivo aleatorizado. Reportaron una gran variabilidad entre los estudios en cuanto a la dosis y frecuencia de administración de la DDAVP y el anti-fibrinolítico usado. Encontraron un 15% de HPO (primaria y secundaria en igual proporción), un 47% de hiponatremia y 6 casos (4%) de convulsiones⁵. La tasa de HPO es mayor que la de la población general y cobra más importancia la primaria, y los casos de convulsiones reportados se asociaron a dosis repetidas de DDAVP y edades menores, concordante con otras publicaciones. Más recientemente, Davidson et al. revisaron la incidencia de hiponatremia posterior al uso de una única dosis de DDAVP en niños con EvW sometidos a AA y encontraron un 74,6% de casos (un 9,5% con Na < 130 mMol/L,) pero ninguno sintomático¹⁰. Esto muestra que la hiponatremia podría ser más frecuente de lo informado previamente, pero no constituiría un efecto adverso grave; aunque hay que considerar que incluyeron a niños menores de 2 años.

En nuestros pacientes encontramos un porcentaje de HPO del 3% (secundaria) lo que es similar a lo reportado para la población general sometida a AA, aunque mayor que la tasa de HPO recogida en nuestro centro (0,7%)²¹. Nuestros pacientes no presentaron reacciones adversas importantes, como hiponatremia sintomática y convulsiones, lo que podría explicarse por las características de nuestro protocolo en el que usamos una sola dosis de DDAVP y excluimos a niños con antecedente de convulsiones y a los menores de 2 años.

Si bien nuestros resultados son alentadores y creemos que permiten generar hipótesis y nuevas líneas de desarrollo, hay que considerar la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio con las limitaciones y posibles variables confundentes (técnica quirúrgica y hemostática, cirujano, etc.). Por el momento parece prudente considerar cada caso en forma particular, con una estrecha cooperación entre el otorrinolaringólogo y el hematólogo para el mayor beneficio del paciente, teniendo en cuenta la DDAVP como una herramienta a utilizar en estos casos.

Respecto al diagnóstico de las DPL, nos parece importante destacar que un 35% de los pacientes tenían TH normal y fueron derivados solo por la anamnesis. Esto es consistente con la literatura, en la que se demuestra que el TH tiene una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de

alteraciones de la coagulación primaria²² aunque cuando se encuentra prolongado apoya este diagnóstico. El diagnóstico definitivo de DPL se realiza con el estudio de agregabilidad-secreción plaquetaria por agregometría, un examen costoso y poco disponible en nuestro medio.

Conclusiones

Creemos que uso de la DDAVP puede considerarse como una alternativa para el manejo preventivo de la HPO en pacientes con DPL que serán sometidos a AA y debe evaluarse como una opción terapéutica en otro tipo de cirugías, aunque es necesario encontrar métodos que predigan el efecto hemostático de la DDAVP en estos pacientes para plantear el uso masivo de este fármaco en la profilaxis de la HPO.

Los próximos estudios deben ser prospectivos y estar enfocados en la estandarización de la dosis, y la duración de la DDAVP y del antifibrinolítico utilizado, así como el uso de la restricción hídrica para minimizar el riesgo de efectos adversos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Quiroga T, Goycoolea M, Panes O, Aranda E, Martinez C, Belmont S, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica*. 2007;92:357-65.
- Mezzano D, Quiroga T, Pereira J. The level of laboratory testing required for diagnosis or exclusion of a platelet function disorder using platelet aggregation and secretion assays. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:242-54.
- Coppola A, Di Minno G. Desmopressin in inherited disorders of platelet function. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 1:31-9.
- Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144:S1-30.
- Dunn AL, Cox Gill J. Adenotonsillectomy in patients with desmopressin responsive mild bleeding disorders: a review of the literature. *Haemophilia*. 2010;16:711-6.
- Krishna P, Lee D. Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2001;111:1358-61.
- Salomon O, Steinberg DM, Seligshon U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia*. 2006;12:490-3.
- Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*. 2006;135:603-33.
- Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's diseases. *Lancet*. 1977;1:869-72.
- Davidson HC, Stapleton AL, Casselbrant ML, Kitsko DJ. Perioperative incidence and management of hyponatremia in vWD patients undergoing adenotonsillectomy. *Laryngoscope*. 2011;121:1399-403.
- Mannucci PM, Pareti FI, Holmberg L, Nilsson IM, Ruggeri ZM. Studies on the prolonged bleeding time in von Willebrand's disease. *J Lab Clin Med*. 1976;88:662-71.
- Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Alberca I, Coccato MP, et al. Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood*. 1986;67:1148-53.
- Kobrinisky NL, Israels ED, Gerrard JM, Cheang MS, Watson CM, Bishop AJ, et al. Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in various bleeding disorders. *Lancet*. 1984;1:1145-8.
- Lethagen S, Nilsson IM. DDAVP-induced enhancement of platelet retention: its dependence on platelet-von Willebrand factor and the platelet receptor GP IIb/IIIa. *Eur J Haematol*. 1992;49:7-13.
- Cattaneo M, Pareti FI, Zighetti M, Lecchi A, Lombardi R, Mannucci PM. Platelet aggregation at high shear is impaired in patients with congenital defects of platelet secretion and is corrected by DDAVP: correlation with the bleeding time. *J Lab Clin Med*. 1995;125:540-7.
- Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. *Am J Hematol*. 2007;82:731-5.
- Federici AB. The use of desmopressin in von Willebrand disease: the experience of the first 30 years (1977-2007). *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 1:5-14.
- Hanebutt FL, Rolf N, Loesel A, Kuhlisch E, Siebert G, Knoefler R. Evaluation of desmopressin effects on haemostasis in children with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008;14:524-30.
- Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol*. 1989;31:199-202.
- Quiroga T, Goycoolea M, Matus V, Zuñiga P, Martinez C, Garrido M, et al. Diagnosis of mild platelet function disorders. Reliability and usefulness of light transmission platelet aggregation and serotonin secretion assays. *Br J Haematol*. 2009;147:729-36.
- Arredondo MP, Platzer L, Beltrán MC, Napolitano C, Fonseca X, Wietstruck A, et al. Uso de DDAVP en pacientes portadores de enfermedad de von Willebrand sometidos a adenoamigdalectomía. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2004;64:199-206.
- Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost*. 1990;16:1-20.