

Trombosis y hemorragia consultas frecuentes en pediatría

**Thrombosis and bleeding: common consultations
in the paediatric population**

Coagulación intravascular diseminada en Pediatría

Disseminated intravascular coagulation in pediatrics

Bonduel M

Servicio de Hematología y Oncología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". CABA

mbonduel@garrahan.gov.ar



SIMPOSIO 2

HEMATOLOGÍA

Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 72-75
Septiembre 2016

Palabras clave: Niños,
Coagulación intravascular diseminada,
Púrpura fulminans.

Keywords: Children,
Disseminated intravascular coagulation,
Purpura fulminans.

Definición

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome caracterizado por la activación sistémica de la coagulación que genera la formación de fibrina intravascular con trombosis de los vasos de pequeño y mediano calibre. Estas alteraciones comprometen el adecuado flujo sanguíneo de los diferentes órganos, que unido a alteraciones metabólicas y hemodinámicas, contribuye a la falla múltiple de órganos⁽¹⁾. Además, el descenso de las plaquetas, consumo de factores de la coagulación y la alteración de la fibrinólisis predisponen a complicaciones hemorrágicas⁽¹⁾.

Los estudios sobre el diagnóstico y tratamiento de CID en pediatría son muy escasos⁽²⁻⁵⁾. El manejo hematológico de pacientes pediátricos con CID ha sido extrapolado de las recomendaciones establecidas para adultos.

Etiología

Las manifestaciones clínicas y las alteraciones de la hemostasia pueden variar de acuerdo a la condición clínica que desencadena la CID. Las entidades clínicas que se asocian con más frecuencia a CID en Neonatología y Pediatría son:

- infecciones
- trauma
- quemaduras
- anomalías vasculares (neoplasias y malformaciones vasculares)
- neoplasias hematológicas y tumores sólidos
- picaduras de arañas y envenenamiento ofídico
- reacciones transfusionales
- síndrome de microangiopatía trombótica (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico)

La púrpura *fulminans* (PF) post-infección es una entidad desencadenada por diversos microorganismos y se caracteriza por presentar necrosis cutánea, CID, fallo múltiple de órganos y morbimortalidad elevada. Estos agentes infecciosos ocasionan lesiones cutáneas purpúricas por trombosis de la microcirculación de la dermis y hemorragia perivascular que, en algunos casos, evolucionan a bullas y finalmente a áreas necróticas y gangrena periférica. En la PF asociada a *Neisseria meningitidis* se ha observado una fuerte correlación entre la extensión de las lesiones cutáneas, la severidad de la deficiencia adquirida de proteína C y la evolución clínica desfavorable, mientras que en la convalecencia de infecciones por varicela o *Streptococcus β hemolítico* se ha descrito que la PF está asociada a una deficiencia transitoria de proteína S mediada por autoanticuerpos^(2,5). El síndrome antifosfolípido catastrófico y la tormenta trombótica son las entidades con características clínicas y bioquímicas a considerar como diagnósticos diferenciales.

Fisiopatología

La fisiopatología de la CID incluye la activación de diversas vías de la hemostasia asociada a una respuesta inflamatoria sistémica y activación de componentes del sistema inmunológico⁽¹⁾.

Diagnóstico

Se han propuesto puntajes por la Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (JMHLW)⁽⁶⁾, la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH/SSC de CID)⁽⁷⁾ y la Japanese Association of Acute Medicine (JAAM)⁽⁸⁾ para el diagnóstico de CID en adultos.

Estos puntajes no han sido validados en neonatos y niños con CID para determinar su valor diagnóstico y pronóstico. Un estudio retrospectivo realizado en pacientes pediátricos en estado crítico relacionado a múltiples condiciones clínicas concluyó que los puntajes del ISTH y de la JAAM son útiles para el diagnóstico de CID, que se asocian con la mortalidad al día 28 y que se correlacionan con otros puntajes de severidad clínica pediátrica⁽⁴⁾ (**Tabla 1**).

| VARIABLES | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|------|---|-------|--------------------------------------|
| Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) | | | | |
| Plaquetas (x10 ³ /μL) | >100 | ≥50 | <50 | --- |
| Dímero D (μg/mL) | ≤1 | --- | 1 – 5 | >5 |
| Fibrinógeno (g/L) | >1 | <1 | --- | --- |
| Tiempo de protrombina (seg) | <3 | ³3 y <6 | ³6 | --- |
| Asociación Japonesa (JAAM) | | | | |
| SRIS* | 0-2 | | | |
| Plaquetas (x10 ³ /μL) | ≥120 | ≥80 y <120 ó 30% de disminución en 24 horas | --- | <80 o 50% de disminución en 24 horas |
| Tiempo de protrombina (razón) | --- | <1.2 | --- | ≥1.2 |
| Productos de degradación de fibrinógeno (mg/dL) | <10 | ≥10 y <25 | --- | >25 |
| Criterio de SIRS | | | | |
| Temperatura >38.5° o <36° | | | | |
| Taquicardia definida como una frecuencia cardíaca >2 SD por encima del normal para la edad. Bradycardia definida como una frecuencia cardíaca media menor al percentilo 10 para la edad en ausencia de estímulo vagal, drogas bloqueantes o CHD. | | | | |
| Frecuencia respiratoria media >2 SD por encima del normal para la edad o ventilación mecánica por un proceso agudo | | | | |
| Recuento leucocitario elevado o disminuido para la edad o >10% de neutrófilos inmaduros | | | | |

El British Committee for Standards in Haematology (BCSH)⁽⁹⁾, la Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis (JSTH)⁽¹⁰⁾ y la Italian Society for Thrombosis and Haemostasis (SISST)⁽¹¹⁾ han publicado guías para el diagnóstico y tratamiento de CID en adultos. En un intento de armonizar estas tres guías, miembros del Subcomité (SSC) de CID del ISTH publicaron su posición respecto al diagnóstico y tratamiento de este síndrome en adultos⁽¹²⁾.

No existe una única manifestación clínica o prueba de laboratorio que tenga la sensibilidad y especificidad adecuadas para confirmar el diagnóstico de CID. El puntaje debe utilizarse en pacientes con una condición clínica que haya sido reconocida como asociada a CID.

Las pruebas de laboratorio utilizadas en los diferentes puntajes son: el recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, dosaje de fibrinógeno y productos de degradación de fibrinógeno/fibrina y/o dímero D. La observación del frotis de sangre periférica es fundamental para el diagnóstico de anemia microangiopática (esquistocitos) y trombocitopenia. Estas pruebas se encuentran disponibles en la mayoría de los laboratorios. Al ser la CID un proceso dinámico, el uso combinado de estas pruebas de coagulación y su repetición en el tiempo contribuyen a establecer el diagnóstico de este desorden.

El dosaje de fibrinógeno ha sido ampliamente utilizado para el diagnóstico de CID. Sin embargo, al ser un reactante de fase aguda, sus niveles plasmáticos pueden permanecer dentro de los niveles normales a pesar del consumo continuo.

Se han propuesto modificaciones a los puntajes de CID en relación a la relevancia terapéutica^(12,13). Un extenso ensayo clínico aleatorizado en adultos con sepsis que omitió considerar los niveles de fibrinógeno en el puntaje del ISTH observó disminución de los niveles plasmáticos de fibrinógeno (< 2 g/L) en 2.9 % de los pacientes⁽¹³⁾.

La elección del marcador de lisis de fibrina, la prueba de laboratorio a utilizar para su dosaje y los valores de corte en DIC son puntos a definir en niños.

Hasta la actualidad, no se han reportado las frecuencias de las alteraciones de la coagulación asociadas a las diferentes entidades clínicas ni su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de CID en pediatría.

Tratamiento

El punto fundamental para el manejo de la CID es el

control de la enfermedad de base que la originó y la aplicación precoz de las medidas de soporte.

Uso de componentes sanguíneos (concentrados de plaquetas, plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitados) y hemoderivados (concentrados de antitrombina, fibrinógeno y proteína C)⁽¹⁰⁻¹²⁾.

No se recomienda el uso de componentes sanguíneos en el paciente asintomático que sólo tiene alteraciones de las pruebas de coagulación.

La transfusión de componentes sanguíneos debe reservarse a pacientes con sangrado activo o con alto riesgo de sangrado por procedimientos invasivos. Se sugiere la transfusión de concentrado de plaquetas en el paciente con sangrado activo con cifras < 50x10⁹/L y en los pacientes que no tienen sangrado con valores entre 10 y 20x10⁹/L. Estas cifras de recuento de plaquetas se basan en estudios realizados en pacientes con trombocitopenia secundaria a quimioterapia.

El plasma fresco congelado (PFC) podría ser útil en el paciente con sangrado y alargamiento del TP (>1.5 el valor normal). No hay evidencia de que el uso de PFC detenga la activación de la coagulación. Además, se requiere grandes volúmenes para normalizar los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación.

El uso de crioprecipitados o concentrado de fibrinógeno estaría indicado cuando los pacientes con sangrado presentan una hipofibrinogenemia severa y persistente (< 100 mg/dl) a pesar del uso de PFC. La proteína C activada recombinante humana (rhAPC) (dotrecogina alfa activado, Xigris[®]) en niños con sepsis no fue eficaz para reducir la mortalidad al día 28, mientras que los pacientes menores de 2 meses de vida que recibieron rhAPC presentaron más episodios de sangrado en sistema nervioso central comparado al grupo placebo⁽³⁾.

El concentrado de proteína C plasmático se recomienda para el tratamiento de la purpura fulminans congénita y adquirida asociadas a deficiencia de proteína C^(2,5).

Si bien se ha publicado el uso de factor VII activado recombinante en pacientes pediátricos con CID y sangrado, no hay evidencia científica que permita recomendar su administración.

No hay ensayos clínicos aleatorizados ni consenso sobre uso de heparina en pacientes pediátricos con CID y necrosis cutánea, necrosis acral o púrpura fulminans. La administración de otros componentes del

sistema hemostático (concentrado de antitrombina, inhibidor de la vía del factor tisular, trombomodulina humana recombinante) no ha disminuido la mortalidad en adultos con CID.

El uso de agentes antifibrinolíticos no está recomendado en la terapia de la CID. Se ha utilizado ácido tranexámico en los pacientes con leucemia promielocítica con CID e hiperfibrinólisis⁽¹⁴⁾.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés

Bibliografía

1. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *New Engl J Med.* 1999;341:586-592.
2. Smith OP, White B. Infectious purpura fulminans: diagnosis and treatment. *Br J Haematol.* 1999;104:202-207.
3. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, Abd-Allah SA, Levy H, Angle R, Wang D, Sundin DP, Giroir B. Researching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a global perspective (RESOLVE) study group. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:836-843.
4. Jhang WK1, Ha EJ, Park SJ. Evaluation of Disseminated Intravascular Coagulation Scores in Critically Ill Pediatric Patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 May;17:e239-246.
5. Manco-Johnson MJ, Bomgaars L, Palascak J, Shapiro A, Geil J, Fritsch S, Pavlova BG, Gelmont D. Efficacy and safety of protein C concentrate to treat purpura fulminans and thromboembolic events in severe congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost.* 2016;116:58-68.
6. Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol.* 1983;265-275.
7. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327-1330.
8. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective, validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006;34:625-631.
9. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2009;145:24-33.
10. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Maruyama I, Yoshioka A. Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res.* 2010;125:6-11.
11. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, Schiavoni M, Squizzato A. Italian Society for Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Thromb Res.* 2012;129:e177-184.
12. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle CE, Levi M, Toh CH. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013;11:761-767.
13. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, Sundin DP, Levi M. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1924-1933.
14. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, Esteve J, Bergua JM, Milone G, Debén G, Rivas C, González M, Tormo M, Díaz-Mediavilla J, González JD, Negri S, Amutio E, Brunet S, Lowenberg B, Sanz MA. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood.* 2008;111:3395-3402.