

## Síndrome Hemorragiparo

Autora:

Dra. Maria Daniela Morell M.P.Nº 28587/8

Esp. en Pediatría M.E.Nº 14173

Esp. en Oncología Pediátrica M.E.Nº 16783

Serv. De hematología y Oncología del Hospital Infantil Municipal

### 1.- Concepto y definición

La función del sistema hemostático es mantener la sangre en estado fluido en el interior de los vasos, y detener la hemorragia cuando haya lesión vascular. ... El sistema de hemostasia se divide en dos mecanismos de respuesta principales: la hemostasia primaria, donde se lleva a cabo fundamentalmente la interacción entre el endotelio y la plaqueta; y la hemostasia secundaria o coagulación donde participan los factores de coagulación que interaccionan sobre una superficie catalítica para formar una red de fibrina y posteriormente formar el coágulo sanguíneo.

Ante un síndrome hemorrágico en un niño debe realizarse una detallada historia familiar y personal antes de solicitar pruebas de laboratorio. La mayoría de los trastornos hemorrágicos son secundarios. Los defectos hereditarios graves suelen manifestarse en los primeros años de vida.

Se desarrollaran los más frecuentes para diagnosticar tratar o derivar oportunamente.

### **Clasificación**

#### **ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA**

##### **1 - DEFECTOS EN LA PRODUCCIÓN DE PLAQUETAS:**

- a) Debidas a fallo medular primario: Aplasia medular, Púrpura amegacariocítica primaria, anemia de Fanconi, quimioterapia o radioterapia.
- b) Infiltración de la médula ósea: Metástasis tumores sólidos, Leucemias, linfomas, Fibrosis.

##### **2 - AUMENTO DE LA DESTRUCCIÓN PLAQUETARIA:**

- Destrucción no inmune:
  - a) Secuestro esplénico: Hipertensión portal, hipertrofia esplénica.
  - b) Prótesis valvulares cardíacas.
  - c) Vasculitis
  - d) Destrucción microangiopática: CID , Síndrome hemolítico urémico (SHU), Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) , Hemangiomas gigantes: síndrome de Kasabach-Merri
- Destrucción inmune:
  - a) Por autoanticuerpos frente a antígenos plaquetarios: Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI), Púrpura transfusional, Isoinmunización neonatal.
  - b) Anticuerpos frente a fármacos: Heparina, penicilinas, quinina, digoxina, valproato, interferon.

- c) Enfermedades linfoproliferativas: Leucemia linfática crónica, Linfomas.
- d) Colagenosis: Lupus eritematosos sistémico, síndrome de Evans.
- e) Infecciones: virus, bacterias, sepsis.

### **3 - TROMBOPENIAS HEREDITARIAS**

- a) Síndrome de Wiskott-Aldrich:.
- b) Síndrome de Bernard-Soulier:
- c) Anomalía de May-Hegglin: d) Síndrome de Chediak-Higashi:

### **4 - DEFICIT DE FACTORES**

Enfermedad de V Willebrand ( proteína que interviene en hemostasia primaria)

## **ALTERACION DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA**

### **1 - COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS**

- Defecto de factores
  - a) Hemofilia A(VIII)
  - b) Hemofilia B(IX)
  - c) Otros déficits menos frecuentes: Fibrinógeno ,Protrombina ,Factor V, VII, X, XI, XII, Fletcher, XIII
  - d) Hiperfibrinólisis
  - e) Deficit de  $\alpha_2$ -antiplasmina
  - f) Exceso de activador tisular del plasminógeno.

### **2 - COAGULOPATIAS ADQUIRIDAS**

- a) Déficit de factores dependientes de vitamina k
- b) Enfermedad hepatocelular
- c) .inhibidores adquiridos
- d) Coagulación intravascular diseminada

## **PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNE**

### **1.- CONCEPTO Y DEFINICIÓN**

Es una enfermedad benigna, generalmente de curso auto limitado. Dos tercios de los niños alcanzan la recuperación espontánea dentro de los 6 meses del diagnóstico. Se presentan 1-12,5 casos nuevos /100.000 por año.

Se trata de una púrpura asociada a la destrucción periférica de las plaquetas circulantes por un mecanismo inmunológico, con fijación sobre las plaquetas de autoanticuerpos que provocan su destrucción intraesplénica. Afecta a niños entre los 2 y los 6 años.

Se define teniendo en cuenta los siguientes cuatro criterios:

- a. Trombocitopenia (recuento plaquetario menor de  $100 \times 10^9/l$ ).

- b. Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (por ejemplo mononucleosis infecciosa, hepatitis).
- c. Ausencia de patología sistémica de base (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, linfoma).
- d. Megacariocitos normales o aumentados en medula ósea o la ocurrencia de remisión completa espontánea o inducida por inmunoglobulinaG intravenosa (IgG-IV) en aquellos pacientes a los que no se les haya realizado punción de medula ósea

### CLASIFICACION

*PTI de reciente diagnóstico:* se alcanza remisión completa (tres recuentos plaquetarios  $\geq 100 \times 10^9/l$  consecutivos) antes de los 3 meses de evolución. Se observa en el 50% de los casos.

- *PTI prolongada:* persisten recuentos plaquetarios  $< 100 \times 10^9/l$  entre los 3 y los 12 meses de evolución. Se observa en aproximadamente 30% de los casos.
- *PTI crónica:* persisten recuentos plaquetarios  $< 100 \times 10^9/l$  luego de los 12 meses de evolución. Se observa en aproximadamente el 20% de los casos. Un porcentaje importante de estos pacientes (20-50% en distintas series) alcanza remisión completa espontánea luego de años de evolución.
- *PTI recidivante:* se produce una caída del recuento plaquetario por debajo de  $100 \times 10^9/l$  luego de haberse alcanzado remisión completa y que esta se haya sostenido durante meses o años. Se observa en 2-4% de los casos.

## 2.- CUADRO CLÍNICO

La PTI generalmente se manifiesta de forma aguda con la presencia de manifestaciones hemorrágicas en un niño previamente sano. En los mayores de 9 años, los síntomas pueden aparecer insidiosamente y son referidos desde semanas y hasta meses previos. En un mínimo número de casos la trombocitopenia se detecta como un hallazgo en algún análisis realizado por otro motivo, sin que el paciente haya presentado ningún tipo de hemorragia. Al comienzo de la enfermedad las manifestaciones hemorrágicas son cutáneas, observándose en más del 90% de los casos. En orden de frecuencia el sangrado por mucosas, epistaxis, hemorragia digestiva, hematuria y metrorragia.

El examen físico no revela otros signos positivos aparte del cuadro purpúrico. Un 10% de los niños pueden presentar esplenomegalia.

Se puede catalogar como púrpura húmeda o seca, según que el paciente haya presentado o no sangrado activo en otras localizaciones que no sean la cutáneo-mucosa.

Así el 70% corresponderán a púrpuras secas.

En la gran mayoría de los casos los síntomas de sangrado se van atenuando luego de los primeros días de enfermedad aunque el recuento plaquetario se mantenga sin cambios.

La incidencia de sangrado severo con compromiso de la vida es baja y es debida a la hemorragia en sistema nervioso central (SNC), siendo su incidencia 0,2%.

### 3.- ESTUDIOS A SOLICITAR

#### 3.1 Estudios obligatorios

- Citológico con recuento plaquetario
- Coagulograma básico: Tiempos de Protrombina, parcial de Tromboplastina activado y de Trombina.
- grupo y factor
- Prueba de Coombs directa.
- dosaje de IgG-A-M
- Serología viral: las determinaciones mínimas a realizar deben ser para Epstein Barr, VIH, Citomegalovirus y hepatitis, quedan sujetas a la disponibilidad de realización y al grado de sospecha existente la realización de otras serologías.
- Estudio de colagenopatía: debe realizarse de rutina en todo paciente mayor de 10 años.

#### 3.2 Estudios optativos

- Punción de médula ósea. Se recomienda su realización si hay citopenia asociada (excepto anemia ferropénica), no respuesta a Inmunoglobulina EV, previo al uso de corticoides (opcional) y si no se obtuvo remisión a los 3-6 meses.

### 4.- CONDUCTA INICIAL (Primeras 24 horas)

El tratamiento de una PTI al diagnóstico consiste en primer lugar en medidas generales tendientes a disminuir el riesgo de hemorragias severas. Entre éstas se deben destacar:

1. Prohibir la realización de deportes de contacto.
2. Prohibir la ingesta de aspirina y otros medicamentos antiagregantes o anticoagulantes.
3. Evitar las inyecciones intramusculares.
4. No administrar vacunas.
5. Suspender los tratamientos de desensibilización alérgica (por la inyección y su acción sobre los mecanismos inmunológicos regulatorios).

La Sociedad de Hematología Americana sugiere instaurar tratamiento teniendo en cuenta las manifestaciones de sangrado mientras que la Sociedad Argentina de Pediatría sugiere por consenso iniciar tratamiento activo en aquellos pacientes con recuento plaquetario menor o igual a 20000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

Primera línea de tratamiento:

Tratamiento	Dosis	Tiempo de respuesta	Respuesta	Duración de la respuesta	Categoría de evidencia y consenso	Efectos adversos
Ig EV	1 g/Kg/día x 2 días	24 – 48 hs.	90-95%	15 a 20 días	Categoría 1	Anafilaxia, cefalea, náuseas, febrícula, meningitis aséptica
	0,8 g/Kg/día x 1 día	Algo más tardía				
Prednisona	4 mg/kg/día x 4 días vía oral (dosis máxima 180 mg/día)	3-5 días	80%	Generalmente recaída rápida	Categoría 1	Cushing, osteoporosis, hipertensión, hiperglucemia, cataratas, psicosis
	1-2 mg/kg/día x 14 días vía oral	5-7 días	60-80%			
Metilprednisolona	30 mg/kg/día x 2-3 días EV (dosis máxima 1 gr)	Similar a 4x4	60 a 90%			
Dexametasona	20-40 mg/m <sup>2</sup> /día vía oral (dosis máxima 40 mg)		80%			
Anti D (paciente Rh+)	50-75 mcg/kg/ día EV	4-5 días	80%	15 a 20 días Habitualmente produce descenso de Hb de 0,5 a 2 g/dL	Categoría 1	Anemia hemolítica inmune fatal con dosis de 75 mcg/Kg/día (advertencia FDA)
Conducta expectante (*)					Categoría 2 <sup>a</sup>	Reevaluación periódica

### 5.- NIVELES DE ATENCIÓN

La Sociedad Española de Pediatría recomienda como criterio de ingreso hospitalario: fase aguda con recuento plaquetario igual o inferior a 20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Los niños sin sangrados húmedos con más de 50000 plaquetas/mm<sup>3</sup> serán observados y de manejo ambulatorio con control periódico de laboratorio, quedando el grupo con más de 20000 y menos de 50000 plaquetas /mm<sup>3</sup> a criterio del médico según estilo de vida, co-morbilidades (fiebre).

### 6.- CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Cuando el niño alcanza la remisión con valores plaquetarios superiores a 100000 plaquetas/mm<sup>3</sup> se controlara cada 3 meses por el termino aproximado de 1 año. Esto debido a la posibilidad de recaída en este periodo.

Se aconsejara retornar a la actividad escolar si el recuento plaquetario es estable y mayo de 30000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. No podrá realizar actividad física con riesgo traumático.

## 7.- RIESGOS DE IATROGENIA

1. Indicar aspirina
2. Uso de inyecciones intramusculares.
3. Administrar vacunas.

### Enfermedad de Von Willebrand

#### 1.- CONCEPTO Y DEFINICIÓN

La enfermedad de Von Willebrand se debe a un déficit de factor del mismo nombre. El déficit del factor puede ser cuantitativo o cualitativo. Este factor tiene dos funciones fundamentales en la hemostasia: 1-en la hemostasia primaria, por su fijación a las plaquetas, y 2- en la coagulación por su unión con el factor VIII que permite el transporte plasmático de este último.

La enfermedad de von Willebrand presenta una heterogeneidad clínica, y en la mayoría de las veces es de expresividad hemorrágica banal, no muy diferente a la de la población infantil normal.

Es la coagulopatía más frecuente en la población general con 1% de prevalencia, esencialmente en sus formas moderadas.

#### CLASIFICACIÓN

Existen tres tipos principales de déficits:

- enfermedad de Von Willebrand de tipo 1, déficit cuantitativo parcial. Este es el déficit más frecuente, que representa un 50-75% de los casos;
- enfermedad de Von Willebrand de tipo 2, que corresponde a variantes cualitativas que representan un 25% de los casos:
- Enfermedad de Von Willebrand de tipo 3, déficit cuantitativo completo. Infrecuente, 5% de los casos.

#### 2.- CUADRO CLÍNICO

Predomina el sangrado en mucosas por la implicación que tiene el FvW en la fisiología de la adhesión plaquetaria al subendotelio. Es frecuente en las adolescentes que la menorragia sea la primera manifestación en las formas leves. También son frecuentes epistaxis y gingivorragias. Pueden aparecer otros síntomas como hematuria, hematemesis y melenas.

Hasta en un 10% del sangrado gastrointestinal se asocia a angiodisplasia.

En muchos casos no hay sangrado espontáneo y el diagnóstico se realiza después de una maniobra invasiva o quirúrgica, o tras extracción dental.

Son raros los hematomas musculares y de partes blandas que normalmente se dan en el tipo 2. Los pacientes portadores del tipo 3 tienen hemorragias graves en edades tempranas. Desde un punto de vista clínico, el tipo 3 es el más hemorrágico, con una sintomatología que se debe tanto a la anomalía de la hemostasia primaria como al trastorno de la coagulación inducido por el déficit secundario de factor VIII.

### 3.- ESTUDIOS A SOLICITAR

#### 3.1 Estudios obligatorios

1. Citológico con recuento plaquetario
2. Tiempo de hemorragia prolongado
3. APP normal, KPTT normal o prolongado en caso de déficit de factor VIII concomitante
4. Niveles plasmáticos del FvW antigénico(FvW:Ag) disminuido
5. determinar el cofactor de ristocetina (FvW:RCo) que corresponde a la actividad funcionalidad del FvW.
6. Dosaje de factor VIII

Un problema relevante a la hora de establecer el diagnóstico de la EvW, especialmente en el tipo 1, es la alta variabilidad de los niveles plasmáticos del FvW bien inter-sujetos

(por ejemplo, los sujetos del grupo 0 tienen una menor concentración plasmática de FvW) e intra-sujeto (anticonceptivos, estrés, cirugía, embarazo, ejercicio físico aumentan los niveles circulantes del FvW).

#### 3.2 Estudios opcionales o facultativos

Son necesarios para determinar los subtipos de EVW.

### 4.- CONDUCTA INICIAL (*Primeras 24 horas*)

El manejo de la EvW se basa en el tipo, la gravedad de la enfermedad y el riesgo de hemorragia en procedimientos quirúrgicos importantes.

Prevención: La administración de ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios está contraindicada.

El objetivo del tratamiento es corregir el tiempo de sangría alargado y aumentar el grado del FVIII:C y FvW y es específico según el tipo de EVW que tenga el niño.

Las hemorragias por mucosas en las coagulopatías leves deben controlarse con ácido tranexámico 25mg/kg/dosis cada 6-8 hs o ácido aminocaproico de uso local.

El tratamiento preventivo con desmopresina o concentrados de Factor VIII rico en VW puede ser necesario cuando se realizan intervenciones quirúrgicas de difícil control hemostático local (amigdalectomía, adenoidectomía, cirugía urológica).

Las adolescentes con menorragias necesitan del seguimiento de ginecología y hematología para el adecuado tratamiento con anticonceptivos orales y ácido tranexámico.

### 5.- NIVELES DE ATENCIÓN

Realizar el diagnóstico de EVW es complejo por lo que debe ser referido a hematólogo ante la sospecha clínica.



**6.- CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO :** a cargo del Centro Especializado que lo atienda y de acuerdo a lo establecido en sus protocolos de seguimiento

### 7.- RIESGOS DE IATROGENIA

1. No referir al especialista al niño con historia familiar positiva con o sin diagnóstico previo a cualquier intervención quirúrgica, especialmente del área otorrinolaringológica.
2. Indicar aspirina.
3. Uso de inyecciones intramusculares

### Hemofilia

#### 1.- CONCEPTO Y DEFINICIÓN

El déficit de factor VIII se conoce como hemofilia A, y afecta de uno a tres varones de cada 10.000; se trata de la primera coagulopatía conocida. La deficiencia de factor IX se conoce como hemofilia B y afecta a uno de cada 30.000 varones. Ambos tipos de hemofilia se transmiten de forma recesiva ligada al sexo, de tal forma que el 100% de las hijas de un hombre con hemofilia son portadoras y el 50% de los hijos varones de mujeres portadoras tendrán la enfermedad. Hay pocos casos de mutaciones de novo donde no hay antecedentes familiares.

#### CLASIFICACIÓN

<b>Severa</b> menos1% de factor	<b>Moderada</b> 2-5% de factor	<b>Leve</b> Mas 5% menos 30%
<b>Hemorragias espontáneas</b>	<b>Hemorragias espontaneas ocasionales</b>	<b>Solo sangrados por traumatismos graves, cirugías u otras intervenciones invasivas</b>
<b>Hemorragias 1-2 veces semana</b>	<b>Hemorragia 1 vez al mes</b>	<b>Podrían no tener sangrados nunca</b>
<b>Hemartrosis H. musculares</b>	<b>Hemorragias graves con traumatismo o cirugía</b>	<b>Hemorragias poco frecuentes</b>



## 2.- CUADRO CLÍNICO

La hemartrosis es el sangrado más frecuente (65-90%). Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son la rodilla, el codo y el tobillo. Se manifiesta con dolor, tumefacción e impotencia funcional. Los sangrados repetidos producen artropatía hemofílica, caracterizada por hipertrofia sinovial, desaparición de cartílago y atrofia muscular.

Los hematomas musculares corresponden al 30% de las complicaciones hemorrágicas. Pueden complicarse con síndromes compartimentales e incluso shock hemorrágico. A la larga producen atrofia muscular.

La hemorragia intracraneal es la complicación más grave, constituye entre el 2 y 13% de las complicaciones hemorrágicas. Si no hay un tratamiento rápido puede causar la muerte.

Otras complicaciones. Los hemofílicos también pueden presentar complicaciones hemorrágicas en diferentes localizaciones, destacando la hematuria y la hemorragia gastrointestinal y orofaríngea.

## 3.- ESTUDIOS A SOLICITAR:

Estudios obligatorios

- a) Citológico con recuento plaquetario
- b) APP normal
- c) KPTT prolongado
- d) Dosaje de Factor VIII/IX

Estudios opcionales o facultativos

- a) Estudio genético familiar

## 4.- CONDUCTA INICIAL (Primeras 24 horas)

El objetivo del tratamiento es reemplazar el factor deficiente.

Existen dos modalidades de tratamiento

- A **demanda** cuando se presente la hemorragia. Es clave para disminuir la morbilidad ante el primer signo de hemorragia, para detenerla y evitar las complicaciones.

-**Profilaxis** la administración de factor 2 o 3 veces por semana convierte al niño con hemofilia grave en moderado, con lo que se previene el daño articular y se mejoran la calidad de vida y su integración en la vida escolar.

Los siguientes episodios deben ser considerados como emergencias:

- Hemorragia en Sistema Nervioso Central
- Obstrucción de la Vía Aérea
- Hemorragia Gastrointestinal

Se debe administrar una dosis de FVIII / IX antes de realizar cualquier estudio complementario. **Ante la duda siempre tratar.** La cantidad de factor a infundir va

a depender de la gravedad de la hemorragia. Así, para combatir hemorragias severas o de riesgo vital se debe alcanzar un 100% de factor circulante.

Ante una hemartrosis el tratamiento debe ser lo más precoz posible (antes de las 4 horas). Como analgesia se recomienda la utilización de paracetamol. Es fundamental indicar frío local, reposo, inmovilización. Recomendar tempranamente inicio de rehabilitación.

Factor VIII	Peso(kg) por %de nivel de factor deseado multiplicado por 0,5
Factor IX	Peso(kg) por %de nivel de factor deseado multiplicado por 1,5

El factor debe ser infundido EV lentamente y preferentemente colocado en accesos venosos de manos evitando los proximales. Siempre debe colocarse la totalidad de la dosis contenida en el frasco –ampolla , aunque exceda a dosis calculada. Se debe presionar 5 minutos posteriormente sobre el sitio de venopunción.

### 5.- NIVELES DE ATENCIÓN

Realizar el diagnostico de Hemofilia es complejo por lo que debe ser referido a hematólogo ante la sospecha clínica.

### 6.- CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con hemofilia debe realizarse en centros preparados para dar un adecuado cuidado multidisciplinario a los pacientes.

### 7.- RIESGOS DE IATROGENIA

- b) No haber revisado el carnet de vacunas y corroborado que tiene vacuna VHB
- c) Indicar inyecciones IM
- d) Indicar aspirina
- e) Ante traumatismo/sangrado de SNC no administrar el factor inmediatamente y derivar a centro de mayor complejidad

**8.- BIBLIOGRAFÍA**

- a) A.Harroche, C. Rothschild, Diagnóstico de un síndrome hemorrágico en el niño, EMC – Pediatría, 2017 Volume 52 (2):1-9.
- b) C.Neunert, W. Lim, M. Crowther, A.Cohen, L.Lolberg jr, M. Crowther, The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for Immune thrombocytopenia, Blood, 2011:117(16).
- c) M. Teresa Toll Trastornos hemorrágicos de la coagulación, An pediatr contin. 2007; 5(4):181-8.
- d) V. Roldán, V. Pérez-Andreu, M.J. López-Poveda y V. Vicente Coagulopatías congénitas Medicine. 2008;10(22):1483-7
- e) V.S Blanchette, L.R Brandão, V.R Breakey, V.S Revel. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis, 2017:2nd, edition.