

Proteína C activada humana recombinante en el tratamiento de niños con púrpura fulminante meningocócica

F. Martín-Torres, J.M.^a Iglesias Meleiro, M. Fernández Sanmartín, A. Rodríguez Núñez y J.M.^a Martín Sánchez

Servicio de Críticos, Intermedios y Urgencias Pediátricas. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España.

La púrpura fulminante meningocócica (PFM) es una enfermedad con una elevada morbimortalidad a pesar de un tratamiento antibiótico y soporte vital adecuados. La proteína C activada humana recombinante (PCAhhr) se ha utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes adultos con PFM y actualmente están en marcha estudios para evaluar su utilidad en pacientes pediátricos. Se presentan 3 niños con PFM que recibieron PCAhhr como tratamiento compasivo. En dos de ellos, se observaron efectos beneficiosos clínicos y analíticos, en los cuales se logró su recuperación sin secuelas. El tercer paciente falleció transcurridas 36 h, debido a un fracaso multiorgánico refractario. En ninguno de los casos se detectaron efectos adversos relacionables con la PCAhhr. Los casos descritos señalan la utilidad de la PCAhhr en niños con PFM, al menos como tratamiento de rescate y compasivo. Son necesarios ensayos clínicos que evalúen su eficacia y definan las pautas de tratamiento en niños.

Palabras clave:

Pediatría. Proteína C activada. Sepsis meningocócica. Shock séptico. Púrpura fulminante. Coagulación intravascular diseminada.

RECOMBINANT HUMAN ACTIVATED PROTEIN C IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH MENINGOCOCCAL PURPURA FULMINANS

Meningococcal purpura fulminans (MPF) produces high mortality and morbidity, despite appropriate standard therapy. Administration of recombinant human activated protein C (rhAPC) has been successfully applied in adults with MPF and pediatric studies are under way. We report three pediatric patients with MPF treated with rhAPC as compassionate therapy. In two of these patients, positive

clinical and laboratory effects were observed and both children achieved full recovery. The remaining patient died after 36 hours from refractory multiorgan failure. No rhAPC-related adverse effects were detected. The reported cases highlight the usefulness of rhAPC in children with MPF at least as a rescue compassionate treatment. Further clinical trials are needed to better delineate its efficacy and administration schedule in children.

Key words:

Pediatrics. Activated protein C. Meningococcal sepsis. Septic shock. Purpura fulminans. Disseminated intravascular coagulation.

INTRODUCCIÓN

La púrpura fulminante meningocócica (PFM) es una enfermedad de origen infeccioso que ocasiona una elevada morbilidad y mortalidad en niños y adultos¹⁻³. Esta entidad cursa con coagulación intravascular diseminada (CID) y compromiso vascular distal graves, con trombosis microvascular, hipoperfusión tisular e insuficiencia multiorgánica, como consecuencia de la activación no fisiológica de las células inflamatorias y mediadores de la cascada de la coagulación¹⁻³. La disregulación del balance hemostático existente en la PFM se caracteriza por la activación de los mecanismos endógenos procoagulantes, la disminución de la actividad fibrinolítica y la alteración de la actividad del sistema de los anticoagulantes naturales secundaria a la depleción de sus componentes²⁻⁴. La actuación sobre este mecanismo fisiopatológico a través de la suplementación exógena con anticoagulantes naturales obtenidos por depuración de plasma o mediante técnicas de recombinación se ha planteado recientemente

Correspondencia: Dr. F. Martín-Torres.
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.
A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España.
Correo electrónico: fedemartinon@movistar.com

Recibido en febrero de 2004.

Aceptado para su publicación en mayo de 2004.

te como una potencial alternativa terapéutica en pacientes con procesos sépticos y afectación concomitante de su sistema de coagulación³⁻⁵.

La proteína C activada (PCA) es una proteasa serina plasmática endógena perteneciente al sistema de los anticoagulantes naturales, con propiedades antitrombóticas, profibrinolíticas y antiinflamatorias^{6,7}. La PCA es un modulador esencial de la respuesta del huésped frente a una infección grave cuyos niveles séricos se encuentran muy disminuidos en los pacientes con sepsis grave, y se correlacionan además con su pronóstico³⁻⁷. La drotrecogina alfa (activada) es una forma recombinante de PCA humana (PCAhr), cuyo uso terapéutico se ha aprobado en pacientes adultos con sepsis grave⁷, incluyendo la PFM⁷⁻⁹. Recientemente, también se ha evaluado la seguridad de aplicación y el perfil farmacológico de la PCAhr en pacientes pediátricos¹⁰, aunque no se dispone todavía de datos sobre su eficacia en los niños con sepsis ni con PFM.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Los 3 pacientes fueron ingresados en nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con el diagnóstico de presunción de PFM: instauración aguda de shock séptico, coagulación intravascular diseminada y púrpura cutánea difusa rápidamente progresiva. En los 3 casos se aisló *Neisseria meningitidis* (serogrupo B) en el hemocultivo realizado en el momento del ingreso y los tres pacientes recibieron cobertura antibiótica empírica (vancomicina, 60 mg/kg/día; cefotaxima, 300 mg/kg/día), expansión de volumen agresiva hasta alcanzar una presión venosa central máxima de 15 mmHg y soporte con aminas vasoactivas. A pesar de las medidas terapéuticas iniciales, la situación clínica de los pacientes continuó deteriorándose. Los 3 casos presentaron disfunción miocárdica, alteración de la función renal, empeoramiento de la púrpura cutánea y CID con signos evidentes de isquemia periférica. Además, los pacientes 1 y 2 desarrollaron un síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) que precisó intubación y ventilación mecánica. El paciente 3 presentó lesión pulmonar aguda y fue tratado con ventilación no invasiva en modalidad BiPAP. Las principales características clínicas y biológicas de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Ante la gravedad de la situación clínica, con shock progresivo, fracaso multiorgánico, púrpura grave, necrosis distal inminente y la elevada mortalidad prevista según las puntuaciones de las escalas PRISM (riesgo pediátrico de mortalidad) y MSSS (escala del shock séptico meningocócico), se decidió iniciar tratamiento compasivo¹¹ con PCAhr (drotrecogin alfa [activated], Xigris®, Lilly, EE.UU.) en perfusión intravenosa continua, en dosis de 24 µg/kg/h durante 96 h⁷. En el paciente 1 no se evidenciaron efectos clínicos positivos derivados de la administración de PCAhr y falleció transcurridas 36 h debido a fracaso multiorgánico refractario. En los pacientes 2 y 3 la púrpura

cutánea y la isquemia periférica se estabilizaron, transcurridas 6 y 2 h desde el inicio de la infusión; los niveles de dímero D, proteína C y antitrombina III también mejoraron progresivamente (fig. 1). La situación hemodinámica de ambos pacientes mejoró de forma gradual, permitiendo la retirada del soporte inotrópico a los días 12 y 6 de evolución, respectivamente. Ambos pacientes se recuperaron por completo, sin ningún tipo de secuela al alta de la UCIP y continúan sin secuelas a los 16 y 12 meses de seguimiento. No se detectaron reacciones adversas relacionables con la infusión de PCAhr.

DISCUSIÓN

Los constituyentes principales del sistema de anticoagulación natural son la antitrombina, el sistema de la proteína C y la vía del inhibidor del factor tisular. El funcionamiento de todos ellos está alterado en la sepsis y la CID³⁻⁷. Más del 80% de los niños y adultos con sepsis grave desarrollan una deficiencia de proteína C por consumo; esta deficiencia se ha asociado con un mal pronóstico³⁻⁷. La restauración farmacológica de los anticoagulantes parece una acción lógica en el tratamiento de los pacientes sépticos con anomalías de estos mecanismos³⁻⁵. Estudios experimentales en animales han mostrado los beneficios de esta modalidad terapéutica, de modo que su eficacia no se limita a mejorar el estado de la coagulación, sino que repercute también sobre la función de otros órganos y sistemas y sobre la supervivencia final^{5,12}.

Hasta la fecha, el único anticoagulante natural que ha logrado confirmar su utilidad clínica en seres humanos ha sido la PCAhr⁷. En la actualidad el uso de la PCAhr está aceptado únicamente en el tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave, basándose en los resultados de un único trabajo: el estudio PROWESS⁷. En este ensayo, la administración de PCAhr en pacientes mayores de 18 años con sepsis grave logró una reducción significativa en la mortalidad global a los 28 días, equivalente a salvar una vida por cada 16 pacientes tratados⁷. Parece razonable asumir que la PCAhr pueda tener efectos similares en niños con sepsis grave. Sin embargo, sólo muy recientemente se han publicado los primeros datos sobre la seguridad y perfil farmacológico de su utilización en niños con sepsis grave, en un estudio preliminar y no aleatorizado¹⁰.

La púrpura meningocócica fulminante es una enfermedad extremadamente grave que constituye una de las principales causas de morbimortalidad de origen infeccioso en el niño¹⁻³. La evolución natural rápida y agresiva de la enfermedad, incluso con tratamiento precoz e intensivo, puede conllevar un pronóstico desfavorable¹⁻³. La morbilidad incluye el fracaso orgánico mantenido, el daño neurológico y la pérdida de extensas áreas de piel y extremidades^{1-3,13}. El desequilibrio hemostático existente en la PFM y, más específicamente, la alteración

TABLA 1. Datos clínicos y analíticos de los pacientes antes del inicio del tratamiento con PCAhr y características de la respuesta a su administración

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
General			
Edad (años)	3	15	14
Sexo (V/M)	M	F	M
PRISM	40	29	22
MSSS	10	7	6
Evolución previa a ingreso (h)*	3	2	12
Manifestaciones clínicas			
Púrpura cutánea diseminada	Sí	Sí	Sí
Compromiso vascular distal	Sí	Sí	No
Meningitis	No	No	No
Shock	Sí	Sí	Sí
LPA/SDRA	SDRA	SDRA	LPA
Insuficiencia renal	Sí	Sí	Sí
Laboratorio			
Lactato (mg/dl)	49	38	21
Troponina (ng/ml)	8,12	13,05	0,81
Leucocitos (x10 ⁹ /l)	1.2	1.6	28.3
Plaquetas (10 ⁹ /l)	36	119	107
Tiempo protrombina (%)	22	20	34
TTPA (s)	69,8	38,6	32,8
Fibrinógeno (mg/dl)	< 50	265	509
Antitrombina III (%)	51	64,4	71
Proteína C (%)	22,1	34,8	25,2
Dímero-D (ng/ml)	520	858	586
Tratamiento PCAhr			
Tiempo desde ingreso a inicio de PCAhr (h)**	3	2	2
Duración (h)	36	96	96
Efectos clínicos positivos	No	Sí, desde sexta hora	Sí, desde segunda hora
Efectos adversos	No	No	No
Otros tratamientos y evolución			
Soporte inotrópico (µg/kg/min)	NA (1,3), DB (20)	NA (1)	NA (0,5), DB (8)
Otros tratamientos	HFVVC-IAF/ Antitrombina/ Terlipresina/ Hidrocloruro/ Naloxona	Hidrocloruro	Hidrocloruro
Evolución	Muerte (36 h)	Recuperación sin secuelas	Recuperación sin secuelas

*Tiempo transcurrido entre el primer signo purpúrico y su ingreso en UCIP.

**Tiempo transcurrido desde su ingreso en UCIP hasta el inicio del tratamiento con PCAhr; PRISM: Pediatric Risk of Mortality Score; MSSS: Meningococcal Septic Shock Score; LPA: lesión pulmonar aguda; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; PCAhr: proteína C activada recombinante humana; NA: noradrenalina; DB: dobutamina; HFVVC-IAF: hemofiltración venovenosa continua isovolémica de alto flujo.

de los componentes del sistema de la proteína C, han motivado su suplementación selectiva, utilizando diferentes tipos de concentrados obtenidos de plasma o mediante técnicas de recombinación^{5-9,14-16}. En algunas series que incluyeron pocos casos, se ha referido la utilidad del concentrado de proteína C purificado en el tratamiento de niños con PFM^{14,15}; sin embargo, su utilidad depende de la capacidad del paciente para transformar la proteína C en PCA *in vivo*^{3,5}. Por lo tanto, aun asumiendo que la suplementación de anticoagulantes naturales en este contexto puede constituir una opción terapéutica eficaz, la PCAhr podría ser un fármaco más adecuado.

La PCAhr se ha administrado con éxito a adultos con PFM⁷⁻⁹, pero sus efectos no se han evaluado en niños.

En los tres presentados, la evolución de la enfermedad previa al ingreso en UCIP fue menor de 24 h y la probabilidad de fallecimiento según la MSSS¹⁷ era superior al 70%. La evolución extremadamente rápida y agresiva de la enfermedad a pesar del tratamiento habitual motivó la indicación de rescate de la PCAhr como tratamiento de uso compasivo¹¹. La PCAhr se administró en las primeras 3 h de ingreso en UCIP, siguiendo la misma pauta de dosificación recomendada para pacientes adultos⁷, y que ha sido recientemente ratificada para pacientes pediátricos¹⁰. Dos de los pacientes mejoraron clínica y analíticamente, sobreviviendo sin secuelas; en estos pacientes el efecto farmacodinámico de la PCAhr, reflejado por el descenso en los niveles de dímero-D y el aumento en la concentración de proteína C y antitrombi-

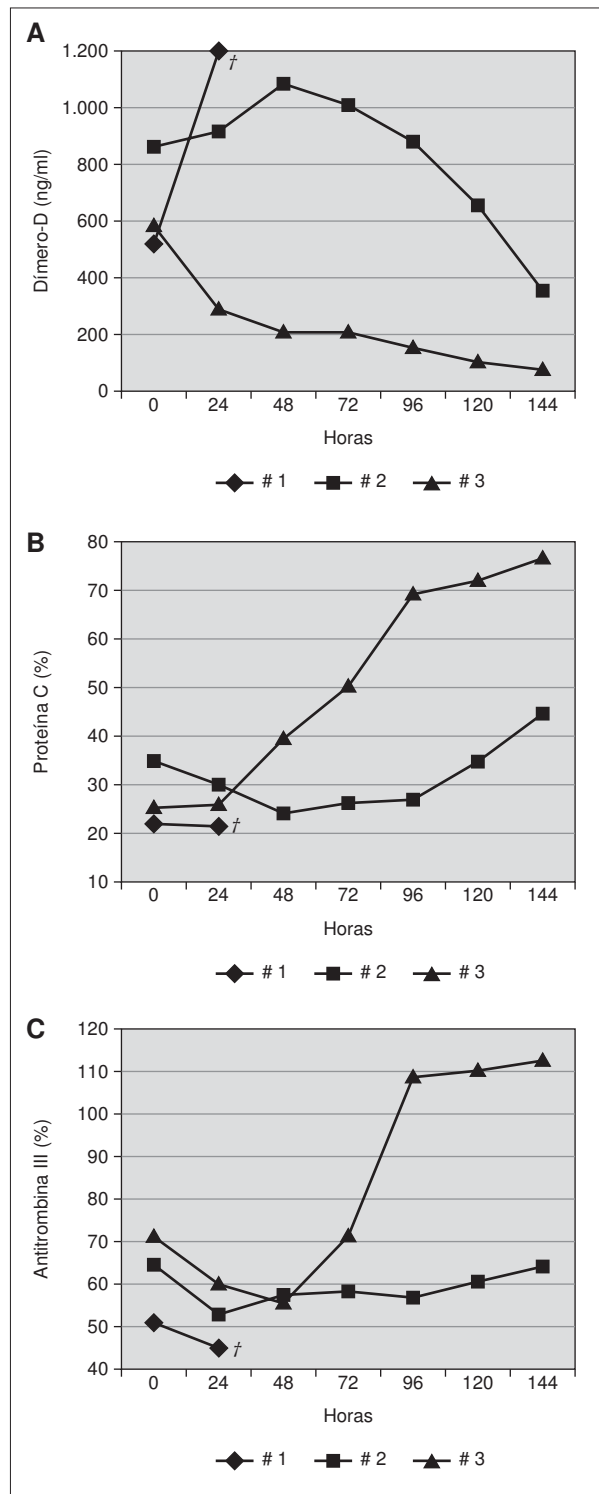


Figura 1. Evolución de los niveles de dímero-D (A), proteína C (B) y antitrombina (C) desde antes del inicio del tratamiento con PCAhr hasta el sexto día. (†) Exitus letalis.

na III, fue más evidente transcurridas 72 h (fig. 1), al igual que se ha descrito en pacientes adultos^{7,18}. Debemos destacar que en ninguno de los 3 pacientes se de-

tectó sangrado u otros efectos adversos relacionables con la administración de PCAhr.

Aunque los efectos beneficiosos observados en dos de los pacientes podrían haber sido el resultado de la combinación de numerosos factores, desde la eficacia sinérgica de otros tratamientos instaurados a la propia evolución natural de la enfermedad, se considera que la PCAhr ha contribuido de forma significativa a mejorar su pronóstico. Es evidente que de esta experiencia no se pueden obtener conclusiones definitivas sobre la aplicación de PCAhr en niños y son necesarios estudios controlados que permitan establecer la indicación y las pautas de tratamiento específicas para los pacientes pediátricos con sepsis y PFM. Sin embargo, en el momento actual y dada la elevada mortalidad y riesgo de secuelas de la PFM en niños, creemos que la PCAhr debe ser considerada como un recurso terapéutico individualizado en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosensteing NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001;344:1378-8.
- Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. Arch Dis Child 2003;88:601-7.
- Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. N Engl J Med 2001;345:408-16.
- Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. Chest 2001;120:915-22.
- Levi M, De Jonge E, Van der Poll T. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med 2001;29(Suppl):90-4.
- Esmon CT. Protein C pathway in sepsis. Ann Med 2002;34:598-605.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. The Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709.
- Bachli EB, Vavricka SR, Walter RB, Leschinger MI, Maggiorini M. Drotrecogin alfa (activated) for the treatment of meningococcal purpura fulminans. Intensive Care Med 2003;29:337.
- Wcisel G, Joyce D, Gudmundsdottir A, Shasby DM. Human recombinant activated protein C in meningococcal sepsis. Chest 2002;121:292-5.
- Barton P, Kalil AC, Nadel S, Goldstein B, Okhuysen-Cawley R, Brill RJ, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. Pediatrics 2004;113:7-17.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. En: Boletín Oficial del Estado, n.º 33, 7 de Febrero de 2004; pp. 5429-43.

12. Roback MG, Stack AM, Thompson C, Brugnara C, Schwarz HP, Saladino RA. Activated protein C concentrate for the treatment of meningococcal endotoxin shock in rabbits. *Shock* 1998;9: 138-42.
13. Welch SB, Nadel S. Treatment of meningococcal infection. *Arch Dis Child* 2003;88:608-14.
14. Smith OP, Whit B, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B, et al. Use of protein-C concentrate, heparin and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997;350:1590-3.
15. Clarke RC, Johnston JR, Mayne EE. Meningococcal septicaemia: Treatment with protein C concentrate. *Intensive Care Med* 2000;26:471-3.
16. Martinón-Torres F, Iglesias Meleirio JM, Rodríguez Núñez A, Martínón Sánchez JM. Anticoagulación y fibrinólisis. En: López-Herce J, editor. *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos*. 2.ª ed. Madrid: Publimed, 2004; p. 349-58.
17. Castellanos-Ortega A, Delgado-Rodríguez M, Llorca J, Sánchez Buron P, Mencia Bartolome S, Sault Rubio A, et al. A new prognostic scoring system for meningococcal septic shock in children. Comparison with three other scores. *Intensive Care Med* 2002;28:341-51.
18. Dhainaut JL, Laterre PF, Janea JM, Bernard GR, Artigas A, et al. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: Data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 2003;29:894-903.