



Guías Prácticas Clínicas para DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL NIÑO CON SANGRADO RECURRENTE

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2017



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que ser guiado sólo por el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible al 2016.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

Integrantes:

Los siguientes especialistas han contribuido con la elaboración de esta guía clínica:

Dra. Pamela Zúñiga
Dr. José Martínez Órdenes
Dra. Mirta Cavieres .
Dr. Felipe Espinoza

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas pediátricas:



TABLA DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN

2.- EPIDEMIOLOGÍA

3.- SINTOMAS Y SIGNOS

4.- EXÁMENES DE LABORATORIO

5- ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

10.- BIBLIOGRAFÍA



1.- INTRODUCCIÓN

El niño que sangra repetidamente o en forma exagerada posterior a un trauma es un desafío diagnóstico. Si bien la edad pediátrica es la mejor oportunidad para hacer el diagnóstico de coagulopatías congénitas (CC), a veces es difícil discriminar si el paciente presenta un sangrado anormal y requiere mayor estudio, sobre todo tomando en cuenta que éste no es de fácil acceso.

El diagnóstico oportuno de coagulopatías congénitas y adquiridas permite instaurar tratamiento, evitar situaciones y medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado, prevenir eventos hemorrágicos ante desafíos hemostáticos y evitar complicaciones secundarias al sangrado agudo o crónico.

La mayoría de las CC graves serán diagnosticadas precozmente debido a sangrado espontáneo o ante desafíos hemostáticos menores. La interpretación del laboratorio suele ser muy clara en estos pacientes y el problema se centra en los recursos para efectuar técnicas específicas de laboratorio de hemostasia.

Las coagulopatías leves son más frecuentes, pero más difíciles de diagnosticar, debido en parte a que los niños pueden no haber sido expuestos a desafíos hemostáticos y los síntomas de sangrado pueden ser difíciles de diferenciar de lo “normal” en la población pediátrica. Desde el punto de vista de laboratorio, los valores de referencia pueden corresponder a valores límites, que pudieran estar incluso en contexto de la hemostasia en desarrollo.

El inicio brusco de síntomas de sangrado, petequias, equimosis deben hacer pensar en una coagulopatía adquirida: Púrpura inmune, disfunción medular, efecto adverso de medicamentos de uso habitual (anticonvulsivantes) o intoxicación medicamentosa (anticoagulantes orales), ingesta de tóxicos (ratocida), entre otros.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

Las CC más frecuentes corresponden a la coagulación primaria. Dentro de estas, la enfermedad de von Willebrand (EvW) tiene la mayor prevalencia reportada (1% de la población), seguida, por las disfunciones plaquetarias inespecíficas, con una frecuencia variable publicada, ya que aún no tienen criterios diagnósticos universales. Las formas graves de ambas patologías son muy poco frecuentes.

Respecto a la coagulación secundaria, la patología más frecuente es la Hemofilia A (1 por 5.000-10.000 hombres), seguida por la Hemofilia B (1 por cada 30.000 hombres). Las deficiencias de otros factores son poco frecuentes.

Los trastornos de proteínas específicas de la fibrinólisis son raros, aunque aún no se ha esclarecido la frecuencia e importancia de los defectos globales en la población general.

Finalmente, existe un grupo de pacientes con sangrado recurrente, en quienes no se encuentra una causa en el estudio inicial por sangrados muco-cutáneos (SMC). Estos son catalogados como “sangradores de causa desconocida”, referidos en la literatura como BUC, por su sigla en inglés (“Bleeding Unknow Cause”). Su frecuencia se reporta en más del 50% de los pacientes con SMC, según distintos estudios.



3.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

3.1.- Síntomas y signos:

Los síntomas más frecuentes son secundarios a SMC. La tabla 1 demuestra la frecuencia de síntomas en la población chilena, según un estudio de Quiroga y cols. Destaca que no hay una diferencia en perfil de síntomas en pacientes con patología de la coagulación demostrada, comparados con sangradores de causa desconocida (BUC).

Otro análisis importante a partir de esta tabla es que un 25% de pacientes no sangradores tiene antecedentes de epistaxis, por lo que este síntoma debería definirse mejor para clasificarlo como patológico. Los elementos anamnésticos que nos debieran llevar a considerarla como coagulopatía son: el inicio precoz, edad menor de dos años, sangrado bilateral y cauterizaciones repetidas.

El sangrado post extracción dental o post cirugía también debiera ser indicativo de estudio. Lo mismo que el sangrado post ingesta de Aspirina.

En niños pequeños, que no han sido expuestos a estrés hemostático, la historia de la familiar de primera línea puede ayudar a establecer un patrón hereditario y pudiera apoyar la necesidad de estudio.

Especial mención requieren las equimosis, ya que son muy frecuentes en los niños y son, además, uno de los síntomas más frecuentes en personas con coagulopatías. La desproporción en relación al estímulo, la magnitud y duración de las lesiones pueden orientarnos en la sospecha de patología. Muy indicativo es la presencia de hematomas (equimosis con volumen), que deberían hacer sospechar Hemofilia.

La forma de presentación de los síntomas también debe ser evaluada, para definir si se trata de una condición congénita o adquirida.



TABLA 1. PERFIL DE SÍNTOMAS SEGÚN DIAGNÓSTICO.

| SÍNTOMA | EVW / DFP % n = 113 | SCD % n = 167 | Controles % n = 299 |
|--------------------------------------|------------------------|------------------|------------------------|
| Metrorragia | 92.9 (42)* | 87.8 (46)* | 0.3 (72)* |
| Equímosis | 77.9 | 77.8 | 19.1 |
| Epistaxis | 76.1 | 79.0 | 25.1 |
| Cauterización nasal | 23.0 | 26.3 | 1.0 |
| Alvéolorragia post extracción dental | 73.9 (46)* | 59.3 (59)* | 0.0 (120)* |
| Gingivorragia | 55.8 | 52.7 | 12.7 |
| Metrorragia post parto | 33.3 (12)* | 64.7 (17)* | 0.0 (8)* |
| Sangrado ante heridas pequeñas | 52.2 | 47.3 | 1.3 |
| Sangrado quirúrgico | 52.6 (38)* | 43.5 (69)* | 0.0 (82)* |
| Sangrado post aspirina | 44.1 (32)* | 27.4 (73)* | 0.0 (185)* |
| Historia familiar de sangrado | 89.3 | 83.8 | 51.0 |

*: Valores en paréntesis reflejan el número de individuos expuestos al evento.

EVW: Enfermedad de von Willebrand; DFP: Disfunción plaquetaria; SCD: sangrado de causa desconocida.

Adaptado de Quiroga T et al. Haematologica 2007; 92: 357.

Por otra parte, la localización de las equimosis es muy importante, ya que es uno de los signos que nos puede orientar a la presencia de maltrato (Figura 1).

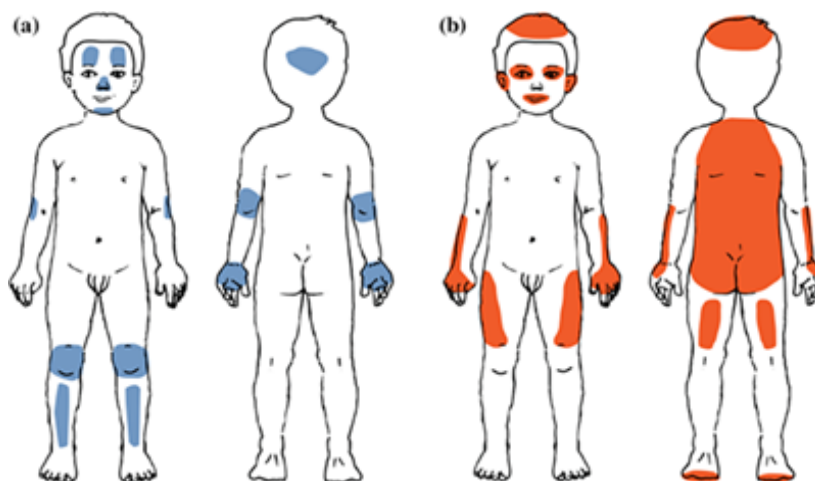


Figura 1. Distribución de equimosis/hematomas en niños con coagulopatía (a) versus niños con maltrato (b).

3.2.- Examen físico:

Es importante evaluar la condición general del paciente.

En caso de presentar dismorfias, se debe considerar que la alteración de la coagulación pudiera estar en el contexto de algún síndrome genético. Entre estos destacan el Síndrome de TAR (Trombopenia con ausencia de radio), Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome de Down, Síndrome de Di George (22q11.2), Síndrome de Noonan, entre otros.

Es importante evaluar los rangos articulares, ya que la hiperlaxitud se ha relacionado directamente con SMC, posiblemente debido a la calidad de los tejidos y vasos sanguíneos, teniendo exámenes de coagulación normales. En caso necesario, se debe descartar la presencia del Síndrome de Ehlers-Danlos. La presencia de adenopatías o visceromegalia, dentro del contexto de un síndrome purpúrico debiera orientar a trombopenia secundaria a infección o a compromiso medular, leucemia o aplasia medular. Un examen físico normal nos debiera orientar a un Púrpura Inmune.



3.3.- Cuestionarios o puntajes.

Está demostrado que una anamnesis sistematizada permite obtener de mejor forma los antecedentes de sangrado.

En la actualidad existen varios cuestionarios que permiten objetivar estos síntomas. La idea es clasificar y cuantificar el grado de sangrado, asignando puntajes de corte para la sospecha de coagulopatía. El más conocido es *Bleeding assessment tools* (BAT) de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). Este cuestionario se ha validado para sospecha de EvW, con una alta sensibilidad y un poco menor especificidad. En el último tiempo este mismo cuestionario se ha validado también para disfunciones plaquetarias. Por lo tanto, nos servirá para orientación en diagnóstico de SMC y patología de coagulación primaria.

El problema que surge es que muchos de nuestros pacientes son pequeños y no han sido expuestos a desafíos hemostáticos que se evalúan (sangrado menstrual, parto, cirugías, etc). Es por esto que el BAT se ha modificado para pacientes pediátricos, sumando en la última fila los síntomas clasificados como "Otro". Esto se refiere a sangrados propios de la infancia, como son el sangrado del muñón umbilical, el céfalo hematoma, el sangrado posterior a la circuncisión, sangrado post punción venosa y hematuria macroscópica. El puntaje mayor a 3 se considera positivo, es decir, que debe estudiarse (Tabla 2).



TABLA 2. BLEEDING ASSESSMENT TOOLS (BAT) DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA (ISTH).

| PUNTAJE SÍNTOMAS | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------------|---|---|--|
| Epistaxis | - | No o trivial (≤5 años) | > 5/año o duración > 10 min | Sólo consulta | Taponamiento, cauterización o antifibrinolíticos | Transfusión, FVW o DDAVP |
| Equimosis | - | No o trivial (≤5 años) | > 1 cm y no trauma | Sólo consulta | - | - |
| Heridas menores | - | No o trivial (≤5 años) | > 5/año o duración > 5 min | Sólo consulta o afrontamiento | Sutura o antifibrinolíticos | Transfusión, FVW o DDAVP |
| Cavidad oral | - | No | > 1 vez | Sólo consulta | Sutura o antifibrinolíticos | Transfusión, factores o DDAVP |
| Tracto gastrointestinal | - | No | Causa identificada | Consulta o cese espontáneo | Hemostasia quirúrgica, transfusión, antifibrinolíticos, FVW o DDAVP | - |
| Extracción dental | No sangrado tras al menos 2 extracciones | Ninguna o no sangrado en 1 extracción | Referido, no consulta | Sólo consulta | Resutura, retaponamiento o antifibrinolíticos | Transfusión, FVW o DDAVP |
| Cirugía | No sangrado en al menos 2 cirugías | Ninguna o no sangrado en 1 cirugía | Referido, no consulta | Sólo consulta | Sutura o antifibrinolíticos | Transfusión, FVW o DDAVP |
| Menorragia | - | No | Referido o solo consulta | Antifibrinolíticos o anticonceptivos | Legrado o tratamiento con fierro | Transfusión, FVW o DDAVP |
| Hemorragia post parto | No sangrado en al menos 2 partos | No partos o no sangrado en 1 parto | Referido o solo consulta | Legrado o tratamiento con fierro o antifibrinolíticos | Transfusión, FVW o DDAVP | - |
| Hematoma muscular | - | Nunca | Post trauma, no tratamiento | Espontáneo, no tratamiento | Espontáneo o traumático, requiriendo FVW o DDAVP | Espontáneo o traumático, requiriendo transfusión o cirugía |
| Hemartrosis | - | Nunca | Post trauma, no tratamiento | Espontáneo, no tratamiento | Espontáneo o traumático, requiriendo FVW o DDAVP | Espontáneo o traumático, requiriendo transfusión o cirugía |
| SNC | - | Nunca | - | - | Subdural, cualquier intervención | Intraparenquimatoso, cualquier intervención |
| Otros* | - | No | Referido | Sólo consulta | Sutura, antifibrinolíticos o tratamiento con fierro | Transfusión, FVW o DDAVP |

* Otros: sangrado del cordón umbilical, céfalo hematoma, sangrado post circuncisión, sangrado post venopunción, hematuria macroscópica.
Puntaje > 3: sangrado significativo. Puntaje < 3: no enfermedad



3.4.- Exámenes de laboratorio:

El laboratorio inicial es un complemento en la sospecha clínica de un trastorno de la coagulación. Es fundamental tener claro que existen variables generales que pueden influir en estos exámenes y deben ser tomadas en cuenta:

- Dificultad en la toma de muestra, accesos venosos, estrés por punciones pueden dar una muestra de mala calidad.
- Toma de muestra y traslado, relación anticoagulante/muestra, tiempo de espera y condiciones generales de traslado pueden activar la muestra y falsear resultado.
- Condición del paciente al momento de toma de exámenes: uso de medicamentos (Heparina, anticoagulantes orales, Aspirina u otro AINE), infecciones (anticoagulante Lúpico) pueden interferir con los resultados.

Es importante revisar con laboratorio estas condiciones para una correcta interpretación de los resultados.

3.5.- Exámenes básicos de coagulación:

- **Hemograma:** es fundamental para evaluar el sangrado:
 - Frotis: glóbulos rojos con hipocromía y microcitosis, característicos de anemia ferropriva. Glóbulos blancos, blastos o células características de patología por ejemplo de mononucleosis. Plaquetas principalmente tamaño, macro plaquetas o plaquetas pequeñas.
 - Hematocrito, Hemoglobina y características de los glóbulos rojos: nos permiten evaluar si existe anemia secundaria a sangrado, crónico o agudo, y si existe trombopenia en contexto de una pan o bicitopenia (compromiso medular).
 - Reticulocitos aumentados y eritroblastos pueden hablarnos de sangrado agudo con capacidad de respuesta medular.
 - Recuento plaquetario: un recuento normal nos permite descartar un Púrpura Trombocitopénico. Recuentos mayores de $50.000/\text{mm}^3$ de plaquetas, con función plaquetaria normal, no debiera tener manifestaciones mayores de SMC. Entre $30.000-50.000/\text{mm}^3$ posiblemente habrá una respuesta desproporcionada a un trauma. Sólo con recuentos menores a $30.000/\text{mm}^3$ ocurrirá SMC espontáneo. En el caso que exista trombopenia con sintomatología de SMC mayor a lo esperado, debemos investigar el uso de medicamentos u otros factores agregados que favorecen el sangrado, incluyendo algunos Síndromes con trombopenia más disfunción plaquetaria, como el Síndrome de Bernard-Soulier.

- **Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa) y Tiempo de Trombina (TP):** son exámenes que miden coagulación secundaria. Su proceso contempla separar el plasma de los componentes celulares, por lo que no se considera la interacción con las membranas celulares (plaquetas). Se hace una activación dirigida de la vía intrínseca (TTPa) o extrínseca (TP), por lo que no considera los anticoagulantes naturales. En los niños, especialmente el TTPa, puede ser interferido por la presencia de anticoagulante Lúpico, que es frecuente a esta edad, y que puede estar presente hasta 6-8 semanas posterior a una infección.

Para comprender mejor el significado de un TP o TTPa prolongado es mejor interpretarlo a través de la antigua teoría de la coagulación (Figura 2).

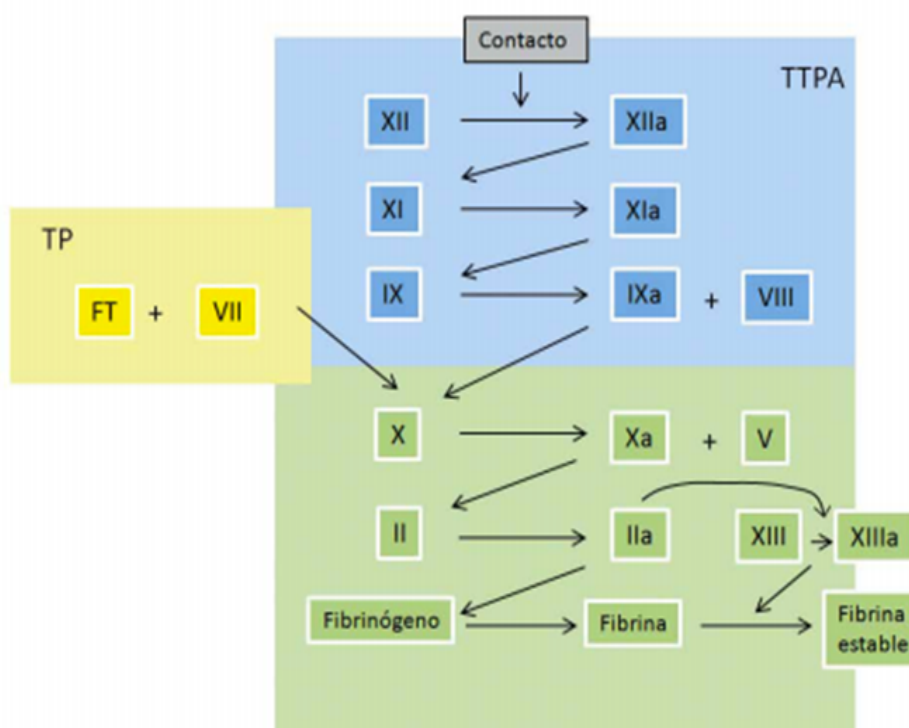


Figura 2. Cascada clásica de la coagulación.

De esta forma, podemos apreciar que la interpretación de un TP alterado con un TTPa normal, debiera orientarnos a una alteración del factor **VII**, ya que el resto de la vía extrínseca es común con la vía intrínseca.

Un TTPa alterado con un TP normal, debiera hacernos pensar que la alteración está en los factores **XII, XI, IX o VIII**, ya que el resto corresponde a la vía común.

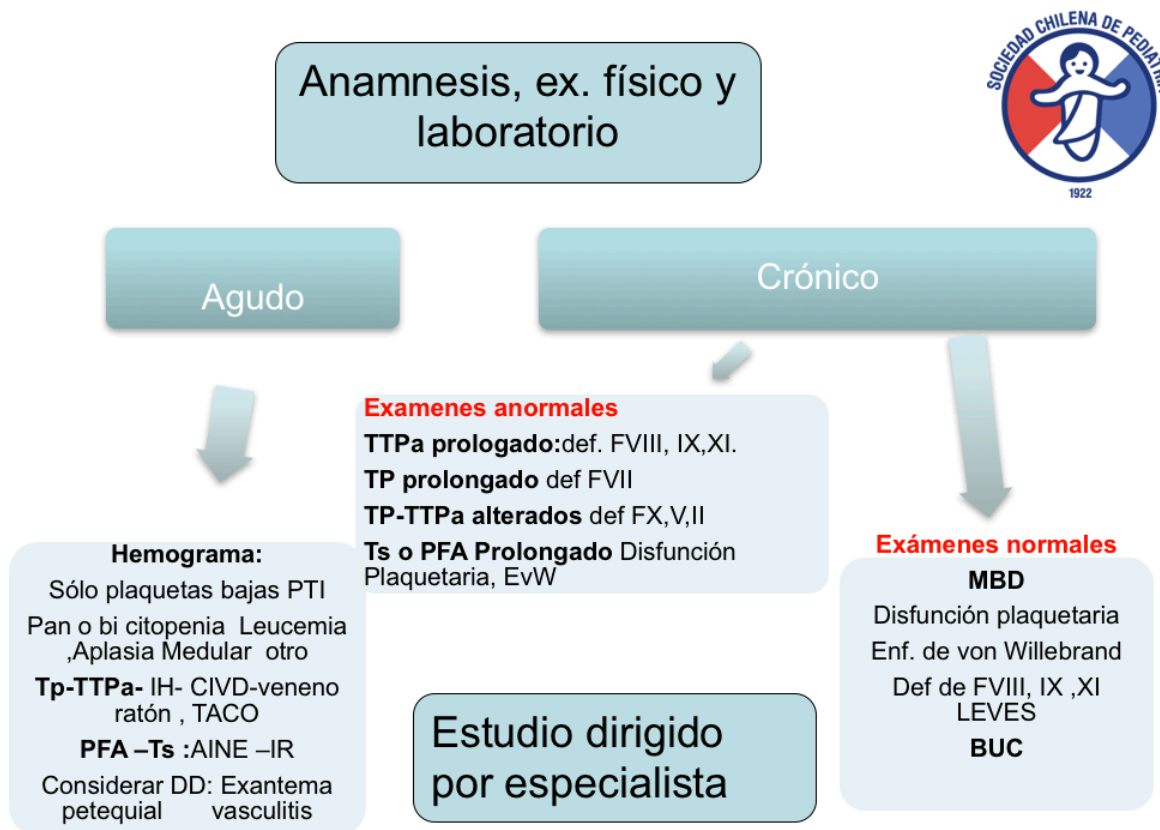


Si ambos exámenes están alterados, debemos pensar en condiciones que alteren varios factores de coagulación: alteración hepática, coagulopatía de consumo o una alteración de algún factor de la vía común (**X, V, II** o fibrinógeno). Respecto a este último, es importante mencionar que su falta, disfunción o la inhibición su paso a fibrina (presencia de heparina), se mide a través del tiempo de trombina (TT) y en caso de estar prolongado, altera tanto el TP como TTPa.

- **Tiempo de Sangría (TS) o PFA-100:** estos son exámenes para evaluar la coagulación primaria, pero han mostrado tener una baja sensibilidad y especificidad para la EvW y disfunción plaquetaria, especialmente cuando se trata de defectos leves de estas patologías (MBD o *mild bleeding disorders*). Bajo esta perspectiva, una prolongación del tiempo de sangría puede apoyar la posibilidad de una coagulopatía, pero no descarta su existencia. De esta manera, sólo tendría utilidad en el caso de que no se tenga acceso a un método diagnóstico más específico. El TS **No** debe efectuarse en: pacientes con diagnóstico conocido de coagulopatía, recuento bajo de plaquetas, hiperlaxitud, consumo de Asprina u otros medicamentos tipo AINE.



Lo hasta ahora descrito es lo que la mayor parte del tiempo tenemos para iniciar un diagnóstico de coagulopatía. Planeamos un algoritmo para el estudio inicial





Bibliografía

- Approach to the diagnosis and management of mild bleeding disorders. M. Greaves, H. G. Watson. J Thromb Haemost. 2007 Jul;5 Suppl 1:167-74.
- Evidence-Based Emergent Management of Bleeding Disorders. Pediatric Emergency Medicine Practice. August 2011 Volume 8, Number 8
- Bruising and bleeding in infants and children – a practical approach. Kate Khair and Ri Liesner . British Journal of Haematology, 2006. 133, 221–231
- Evaluation for Bleeding Disorders in Suspected Child Abuse. James D. Anderst, MD, MS, Shannon L. Carpenter. Pediatrics Volume 131, Number 4, April 2013
- A diagnostic approach to mild bleeding disorders J. Boender, M. J. H. A. Kruip and F. W. G. Leebeek. J Thromb Haemost. 2016. junio Aug;14(8):1507-16