

L. Sánchez Santos, J. Couceiro Gianzo,  
P. Blanco Fernández, A. Rodríguez Núñez,  
J.M<sup>a</sup> Martín Sánchez

*An Esp Pediatr 1997;47:327-328.*

### Introducción

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos llevados a cabo en los últimos años, la mortalidad de la enfermedad meningocócica fulminante permanece elevada, cifrándose alrededor del 30%-50%<sup>(1)</sup>. La coagulación intravascular diseminada (CID) es uno de los eventos fisiopatológicos que pueden ocurrir en esta entidad y contribuir de forma manifiesta a su mal pronóstico<sup>(2,3)</sup>. En la prevención y tratamiento de la CID se han empleado múltiples estrategias terapéuticas (heparinización, plasma fresco, antitrombina III, proteína C, estreptoquinasa, etc.)<sup>(4-6)</sup> sin que hasta el momento dispongamos de un tratamiento verdaderamente eficaz y consensuado.

Diversos estudios han resaltado la importancia de la inhibición del sistema endógeno de fibrinólisis por parte del inhibidor del factor activador del plasminógeno (PAI-1), en el desarrollo de la microangiopatía trombótica y la necrosis periférica secundaria<sup>(2,3)</sup>.

El activador recombinante del plasminógeno tisular (rt-PA) es un nuevo fármaco con actividad fibrinolítica selectiva que se ha mostrado muy útil en el tratamiento de pacientes adultos con isquemia miocárdica y en los accidentes vasculares cerebrales<sup>(7)</sup>. Recientemente, se han comunicado sus efectos beneficiosos en el tratamiento del compromiso vascular secundario a la microangiopatía trombótica en niños con enfermedad meningocócica fulminante<sup>(6)</sup>.

### Observación clínica

Niña de 2 años de edad, previamente sana, que ingresó en nuestra Unidad tras un cuadro clínico de 16 horas de evolución de temperatura elevada (> 40°C) con aparición en las últimas cuatro horas de una púrpura petequeal-equimótica que abarcaba cara, tronco y ambas extremidades inferiores. En la exploración física presentaba una afectación grave del estado general, con hipotensión (40/22 mmHg), taquicardia (188 lpm), pulsos débiles y signos de mala perfusión periférica (tiempo de recoloración superior a 5 segundos y frialdad de extremidades). El hemograma mostraba 9.000 leucocitos (78% neutrófilos), 90.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, con VSG de 16 mm. El estudio de la coagulación apor-

## Utilidad del factor activador del plasminógeno en la sepsis meningocócica

taba datos compatibles con coagulopatía de consumo (T. protombina: 54%, TTPA: 43,8 s., fibrinógeno: 225 mg/dl, PDF: +++). El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) era normal. El hemocultivo fue positivo para meningococo del grupo C, siendo negativo el cultivo del LCR. La gasometría, ionograma y bioquímica sanguínea eran normales. El tratamiento inicial consistió en medidas de soporte hemodinámico (fluidoterapia y aminas vasoactivas), antibioterapia con ceftriaxona y protección gástrica con ranitidina. Dos horas después del ingreso se apreció una evidente progresión de las lesiones cutáneas y empeoramiento de la perfusión periférica, con ausencia de pulsos distales. Un nuevo estudio de coagulación reveló: T. protombina: 39%, TTPA: 51,1 s., fibrinógeno: 145 mg/dl y PDF: +++. Ante la gravedad de la situación clínica y las elevadas posibilidades de evolución hacia la necrosis isquémica de las extremidades inferiores, hipoperfusión de órganos y fracaso multiorgánico, después del proceso pertinente de consentimiento informado, se decidió iniciar el tratamiento "compasivo" con rt-PA, en infusión continua, al ritmo de 0,5 mg/kg/hora las dos primeras horas y posteriormente a 0,25 mg/kg/hora. La evolución clínica fue favorable; tres horas después de haberse iniciado la infusión con rt-PA, los pulsos distales se palpaban sin dificultad, la temperatura de las extremidades había mejorado y el tiempo de recoloración periférica era inferior a 2 segundos. La infusión de rt-PA se suspendió después de doce horas, habiendo mejorado notablemente el estudio de la coagulación. Al margen, la situación hemodinámica fue mejorando de forma paulatina, de modo que la paciente fue dada de alta de nuestra Unidad, dos días después. Permaneció hospitalizada un total de ocho días, siendo dada de alta sin secuelas.

### Discusión

La sepsis meningocócica, cuando sigue un curso que se ha denominado "fulminante", condiciona en un porcentaje elevado de casos, el fallecimiento del niño, a pesar de la aplicación de todos los recursos terapéuticos actualmente reconocidos<sup>(1)</sup>. La CID es una de las múltiples complicaciones que puede presentar este proceso; además de su influencia en la mortalidad, es responsable de la generación de secuelas incapacitantes como son la necrosis isquémica de las extremidades.

El tratamiento de la CID se ha intentado desde múltiples abordajes, sin que hasta el momento dispongamos de una terapéutica eficaz para esta condición<sup>(4-6)</sup>. En estudios experimentales se ha

UCI Pediátricos. Hospital Xeral de Galicia Clínico Universitario.  
Correspondencia: Antonio Rodríguez Núñez. UCI Pediátricos.  
Hospital Xeral de Galicia Clínico Universitario. 15705 Santiago de Compostela  
Recibido: Octubre 1996  
Aceptado: Junio 1997

demostrado que la administración de endotoxina a voluntarios sanos, provoca un fuerte incremento de los niveles plasmáticos del factor inhibidor del plasminógeno (PAI-1), sustancia con una marcada capacidad de supresión de la fibrinólisis<sup>(8-10)</sup>. El rt-PA es un nuevo fármaco con capacidad para producir una fibrinólisis local. A diferencia de la estreptoquinasa, interfiere de forma específica con el PAI-1 e induce una fibrinólisis selectiva de coágulos, sin alterar significativamente los niveles de fibrinógeno<sup>(6)</sup>.

El rt-PA se ha utilizado, con buenos resultados, en pacientes adultos con trombosis coronarias y cerebrales<sup>(7)</sup>. Estos hechos motivaron la utilización del rt-PA en niños con shock séptico meningocócico. Así, Zeng y colaboradores han comunicado excelentes resultados con la infusión de rt-PA en dos lactantes con meningococemia fulminante y rápida progresión de las lesiones cutáneas y deterioro de la perfusión periférica, cuando todos los esfuerzos terapéuticos previos habían sido infructuosos<sup>(6)</sup>. En el caso presentado, la respuesta clínica también fue favorable, aunque no hemos podido determinar los niveles de PAI-1 y del activador del plasminógeno, como sería deseable de cara a una monitorización más precisa de la eficacia del fármaco.

La infusión de rt-PA podría representar, en definitiva, una nueva vía de tratamiento de las situaciones de hipoperfusión periférica secundarias a CID en el marco del shock séptico meningocócico, cuando la respuesta a las terapéuticas habituales no sea satisfactoria.

## Bibliografía

- 1 Mok Q, Butt W. The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicaemia. *Intensive Care Med* 1996; **22**:259-63.
- 2 Brandtzaeg P, Joo GB, Brusletto B, Kierulf P. Plasminogen activator inhibitor 1 and 2, alpha-2-antiplasmin, plasminogen, and endotoxin levels in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1990; **57**:271-8.
- 3 Engebretsen LF, Kierulf P, Brandtzaeg P. Extreme plasminogen activator inhibitor and endotoxin values in patients with meningococcal disease. *Thromb Res* 1986; **42**:713-6.
- 4 Gerard P, Moriau M, Bachy A, Malvaux P, De Meyer R. Meningococcal purpura: report of 19 patients treated with heparin. *J Pediatr* 1973; **82**:780-6.
- 5 Forrier F, Lestavel P, chopin C, et al. Meningococemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of protein C and S and earlier treatment with antithrombin III concentrates. *Intensive Care Med* 1990; **16**:121-4.
- 6 Zeng W, Muntean W, Gallistl S, Zobel G, Grubbauer HM. Recombinant tissue plasminogen activator treatment in two infants with fulminant meningococemia. *Pediatrics* 1995; **96**:144-8.
- 7 The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **329**:673-82.
- 8 Thijs LG, Boer JP, deGroot MCM, Hack CE. Coagulation disorders in septic shock. *Intensive Care Med* 1993; **19**:8-15.
- 9 Suffredini AF, Harpel PC, Parillo JE. Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med* 1989; **320**:1165-72.
- 10 Hanss M, Collen D. Secretion of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor by cultured human endothelial cells: modulation by thrombin, endotoxin and histamine. *J Lab Clin Med* 1986; **163**:1260-6.