

Tratamiento sustitutivo con proteína C en sepsis meningocócica y púrpura fulminante en pacientes pediátricos

F. LLINARES TELLO, C. HERNÁNDEZ PRATS, A. BURGOS SAN JOSÉ, N. BOSACOMA ROS,
P. ALCALÁ MINAGORRE¹, F. LÓPEZ RODRÍGUEZ², R. REIG SÁENZ², P. MARCO VERA³,
J. P. ORDOVÁS BAINES

*Servicio de Farmacia. ¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Medicina Intensiva. ³Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital General Universitario de Alicante*

Resumen

La coagulación intravascular diseminada asociada a sepsis contribuye a la aparición de un síndrome clínico de fracaso multiorgánico causado por una extensa trombosis a nivel de los vasos de la microcirculación. Esta situación se manifiesta con frecuencia en la sepsis meningocócica severa. A nivel cutáneo, la manifestación clínica es la púrpura extensa con lesiones necróticas, que suelen evolucionar dando lugar a isquemia grave de territorios distales que requieren amputaciones. Un denominador común en estos cuadros a nivel de la hemostasia es la depleción de las proteínas conocidas como anticoagulantes naturales, especialmente la proteína C. En observaciones clínicas, la terapia de reposición con concentrado de proteína C humana derivada de plasma se ha asociado con una mejoría significativa en la evolución clínica de pacientes con sepsis meningocócica y púrpura fulminante.

En el presente artículo se describe un caso de déficit adquirido de proteína C en una niña con sepsis meningocócica, púrpura fulminante, coagulación intravascular diseminada y shock séptico. El tratamiento con plasma fresco se proponía aumentar los niveles de factores de la coagulación, disminuidos por la coagulopatía por consumo y aportar pequeñas cantidades de proteína C. La imposibilidad de recuperar una concentración de proteína C mayor del 30% y la existencia de una trombopenia grave en el contexto de la coagulación intravascular diseminada obligaron a iniciar tratamiento sustitutivo con concentrado de proteína C humana (Ceprotin®), con lo que se consiguió incrementar la concentración plasmática de proteína C y contribuir a revertir el estado de hipercoagulabilidad presente.

Finalmente se analizan las evidencias disponibles en la bibliografía en relación al tratamiento de la sepsis meningocócica fulminante con concentrado de proteína C humana y proteína C activada recombinante.

Palabras clave: Sepsis meningocócica. Púrpura fulminante. Proteína C. Proteína C activada. Pediatría.

Summary

Disseminated intravascular coagulation as associated to sepsis contributes to the development of clinical multiple organ failure by extensive thrombosis in microcirculation vessels. This condition commonly manifests itself in severe meningococcal sepsis. On the skin, its clinical manifestation is extensive purpura with necrotic lesions that usually progress to serious distal ischemia and may call for amputation. A common denominator in these events regarding hemostasis is a depletion of so-called natural anticoagulant proteins, particularly protein C. According to clinical observations replacement therapy with human plasma-derived protein C concentrates has been associated with significantly improved clinical outcome in patients with meningococcal sepsis and fulminant purpura.

This paper reports a case of acquired protein C deficiency in a girl with meningococcal sepsis, fulminant purpura, disseminated intravascular coagulation, and septic shock. Fresh plasma therapy was intended to increase consumption coagulopathy-depleted coagulation factors and to provide small amounts of protein C. The inability to restore protein C concentrations above 30%, and the presence of severe thrombopenia in the setting of disseminated intravascular coagulation led to the onset of replacement therapy using a human protein C concentrate (Ceprotin®), which increased plasma protein C concentrations and contributed to revert the existing hypercoagulability status.

Finally, evidence available in the literature regarding fulminant meningococcal sepsis management using human protein C concentrates and recombinant activated protein C is discussed.

Key words: Meningococcal sepsis. Fulminant purpura. Protein C. Activated protein C. Pediatrics.

Recibido: 04-06-2003
Aceptado: 25-06-2003

Correspondencia: Francisca Llinares Tello. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Alicante. C/ Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante.
e-mail: paquillinares@eresmas.com

INTRODUCCIÓN

Neisseria meningitidis es un microorganismo que forma parte de la flora que coloniza la nasofaringe, y puede causar infecciones tras atravesar la barrera mucosa y

alcanzar el espacio intravascular. El efecto de la invasión de la circulación sanguínea por este microorganismo puede variar desde un proceso febril leve y transitorio, hasta un cuadro agudo fulminante (en aproximadamente un 10% de los casos) que puede resultar fatal en pocas horas. Esta enfermedad meningocócica invasiva supone un problema de salud pública mundial, con una mayor incidencia entre niños y adolescentes; y continúa causando una gran alarma social como resultado de la rápida evolución del cuadro clínico.

Los pacientes con sepsis meningocócica y púrpura fulminante requieren un manejo inmediato e intensivo. En todos los casos el tratamiento incluye la administración de antibióticos efectivos contra el germen, reposición de volumen y oxigenoterapia. En los casos más graves es necesario recurrir a la administración de fármacos inotrópicos y soporte ventilatorio artificial. Sin embargo, a pesar de los avances en terapéutica durante los últimos años, la sepsis meningocócica asociada a púrpura fulminante y deterioro hemodinámico sigue presentando una mortalidad cercana al 50% (1).

Al igual que en otros síndromes inflamatorios, la sepsis meningocócica puede asociarse con evidencias clínicas y de laboratorio de fracaso multiorgánico (2). Una de las manifestaciones de la coagulación intravascular diseminada (CID) es la púrpura fulminante, que se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, petequias y equimosis junto con trombosis diseminada de pequeños vasos, dando como resultado la hipoperfusión del tejido afectado, gangrena periférica inminente y, casi invariablemente, fallo renal agudo. De ahí que la amputación de miembros y el fallo orgánico sean complicaciones frecuentes en aquellos pacientes que sobreviven a la fase aguda del cuadro severo de la enfermedad. Actualmente se cree que en la mayoría de pacientes con este síndrome clínico existen alteraciones en la vía de la proteína C (PC) (3).

La PC es activada *in vivo* en la superficie de las células endoteliales por la trombina y por un receptor de alta afinidad de la trombina denominado trombomodulina. Al unirse a la trombomodulina, la trombina sufre un cambio conformacional que le permite generar proteína C activada (PCA) 20.000 veces más rápidamente. El receptor endotelial de la PC se localiza en el endotelio vascular e incrementa la activación de la PC en el endotelio mediante el acercamiento de la misma a las proximidades del complejo trombina-trombomodulina en respuesta a la liberación de endotoxinas (4). El mecanismo anticoagulante de la PCA, en colaboración con su cofactor, la proteína S, se lleva a cabo por dos vías: la primera consiste en inactivar dos de los factores críticos para la generación de trombina, los factores Va y VIIIa (Fig. 1); y la segunda vía antitrombótica consiste en la estimulación de la fibrinólisis, neutralizando los inhibidores de los activadores del plasminógeno tipos 1 y 3.

Además, la vía de activación de la PC posee un papel importante en el proceso de respuesta inflamatoria. Estu-

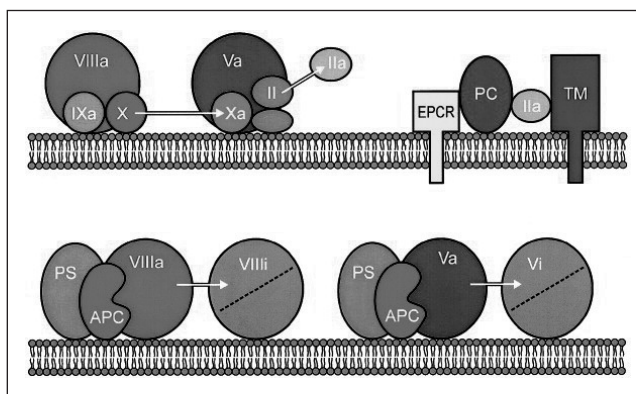


Fig. 1.- Vía de activación de la PC y acción anticoagulante de la PCA (15). Proteína C (PC); proteína C activada (APC), factor IX activado (IXa), factor VIII (VIIIi), factor VIII activado (VIIIa); factor X (X); factor X activado (Xa); factor V (Vi), factor V activado (Va); protrombina (II), trombina (IIa); trombomodulina (TM); receptor endotelial de la proteína C (EPCR); proteína S (PS).

dios *in vivo* han demostrado que la administración de PCA reduce significativamente la liberación de factor de necrosis tumoral (TNF- α), probablemente debido a su capacidad de inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias. Este hallazgo es particularmente relevante en la sepsis meningocócica severa, ya que TNF- α e interleucina-1 β parecen implicados en el desarrollo de fallo multiorgánico (5).

En la respuesta aguda de la sepsis meningocócica se aprecia un déficit adquirido de anticoagulantes naturales como PC, proteína S y antitrombina III. La disminución de la actividad de la PC es mucho más marcada en este síndrome séptico que la observada en otros cuadros relacionados, aproximándose a niveles similares a los registrados en el déficit congénito de PC. Asimismo, en la sepsis meningocócica se ha observado una fuerte correlación entre la gravedad de la deficiencia adquirida de PC, la extensión de las lesiones cutáneas trombóticas y una evolución clínica negativa (6).

El tratamiento hemostático actual de la púrpura fulminante adquirida es empírico e incluye la administración de plasma fresco congelado y concentrado de plaquetas. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad continúan siendo inaceptablemente elevadas (7).

CASO CLÍNICO

La paciente, una niña de 12 años, acudió al Servicio de Urgencias de nuestro hospital remitida por su pediatra. Presentaba fiebre de 40° C de 18 horas de evolución acompañada de un vómito, mialgia generalizada y odinofagia, por lo que había iniciado tratamiento con paracetamol. Además presentaba un exantema purpúrico generalizado incluyendo superficie de la cara y tronco, apreciándose placas de necrosis más relevantes a nivel de extremidades

inferiores y con signos de isquemia grave a nivel de falanges distales y talones de los pies. La paciente fue ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), encontrándose en ese momento ligeramente obnubilada, hipotensa, taquicárdica y taquipneica, con extremidades frías y cianóticas, que evidenciaban mala perfusión periférica y tiempo de recirculación alargado. No presentaba signos meníngeos ni focalidad neurológica. De la evaluación analítica inicial destacaron los parámetros que se recogen en la tabla I.

Tabla I. Resultados analíticos obtenidos en la evaluación inicial

Parámetro	Resultado	Intervalo de normalidad
Hematocrito (%)	36	40-54
Leucocitos ($\times \text{mm}^3$)	5.530	4.300-10.000
Plaquetas ($\times \text{mm}^3$)	115.000	150.000-500.000
APTT (s)	54,3	20-40
APTT ratio	1,6	0,5-1,24
Fibrinógeno (mg/dL)	191	200-450
Dímero D ($\mu\text{g/mL}$)	7,73	0-0,5
Antitrombina III (%)	55	70-100
Creatinina (mg/dL)	3,1	0,5-1,1
Sodio (mEq/L)	129	135-153
Creatín-quinasa (U/L)	294	15-105

Fue diagnosticada de shock séptico con fallo multiorgánico secundario a sepsis primaria de probable origen meningocócico. Precisó reposición de volumen con fluidoterapia en régimen de sobrecarga, así como tratamiento de soporte cardiovascular durante 5 días con noradrenalina $0,3 \mu\text{g/kg/min}$ y dopamina $4 \mu\text{g/kg/min}$, recuperando la tensión arterial y mejorando la perfusión periférica. También se inició tratamiento antibiótico empírico con cefotaxima 2 g/4 h y vancomicina 1 g/12 h , suspendiéndose este último antibiótico a las 48 h por determinarse niveles potencialmente tóxicos ($C_{\text{máx}}$: 51 mg/L , $C_{\text{mín}}$: 25 mg/L).

En las primeras horas de evolución se manifestó una coagulopatía por consumo, alcanzando una tromboopenia máxima de $28.000 \text{ plaquetas/mm}^3$ y dímero D de $8,21 \mu\text{g/mL}$, asociada a una afectación de ambas vías de la coagulación con descenso de factores. Se evidenció un déficit combinado de antitrombina III que precisó la reposición de la misma; y de PC, que no se consiguió remontar con la administración de plasma fresco (actividad del 27%, valores normales: 60-100%). El estudio de antígenos solubles del contenido líquido de una gran flictena evidenció positividad a *Neisseria meningitidis* grupo B, que posteriormente también se aislaría en hemocultivos extraídos al ingreso. Todo ello confirmaba la existencia de púrpura fulminante con déficit adquirido de PC y CID secundaria a sepsis meningocócica.

Por ello, se decidió terapia de sustitución con concentrado de PC humana (cPCh, Ceprotin®), solicitándose y obteniéndose del Ministerio de Sanidad y Consumo auto-

rización como uso compasivo, dado que en la actualidad la única indicación clínica aprobada es la púrpura por déficit congénito de PC. Así pues, a las 72 horas del ingreso se inició la administración de cPCh mediante bolus de 70 UI/kg , seguido de una perfusión intravenosa continua durante 4 días, inicialmente a un ritmo de 6 UI/kg/h que se fue reduciendo en función de la determinación de PC, que se mantuvo en todo momento entre el 95 y 128%. No se apreciaron reacciones adversas atribuibles al tratamiento con cPCh. Los niveles de dímero D fueron descendiendo tras el inicio del tratamiento con cPCh, a la vez que aumentó la concentración plasmática de fibrinógeno y el número de plaquetas, indicando la resolución del proceso de CID (Fig. 2).

La situación de fracaso renal agudo evolucionó hasta alcanzar una creatinina sérica de $3,6 \text{ mg/dL}$ y anasarca, que obligaron a hemofiltración. Además, la paciente presentó un síndrome de rabdomiolisis, alcanzando una concentración máxima de creatín-quinasa de 175.000 UI/L . Las lesiones cutáneas progresaron rápidamente hacia necrosis, y el exantema purpúrico a equimosis generalizadas con zonas de necrosis y presencia de abscesos (Fig. 3). El día 8 de ingreso hospitalario se suspendió la administración de hemoderivados al considerar corregida la coagulopatía por consumo, y se inició tratamiento empírico con teicoplanina ante el riesgo de sobreinfección estafilocócica tras una sesión de escarotomía en quirófano. En esta situación, la paciente permaneció estable hemodinámicamente y consciente, pero ese mismo día, presentó hipertermia sostenida de 42°C y fibrilación ventricular sin respuesta a maniobras de reanimación cardiopulmonar, por lo que falleció.

En nuestra paciente, consideramos que el tratamiento con cPCh tuvo un efecto beneficioso, puesto que se normalizaron los niveles de actividad de PC y mejoraron los signos clínicos y los parámetros de laboratorio que reflejaban la severidad del proceso de CID.

DISCUSIÓN

Concentrado de proteína C humana en sepsis meningocócica

El cPCh purificada es la primera elección de tratamiento en casos de púrpura neonatal por déficit homocigoto de PC (8), y se ha administrado con éxito en pacientes con CID (9). En este sentido, se encuentran publicados diversos artículos que, en conjunto, muestran como la terapia de reposición con cPCh reduce significativamente la mortalidad por sepsis meningocócica fulminante.

Rivard y cols. (10) describen los casos de 4 niños ingresados en UCI con hallazgos clínicos de sepsis meningocócica, púrpura fulminante y CID con niveles disminuidos de PC. Además del tratamiento convencional se les administró cPCh intravenosa a la dosis de 100

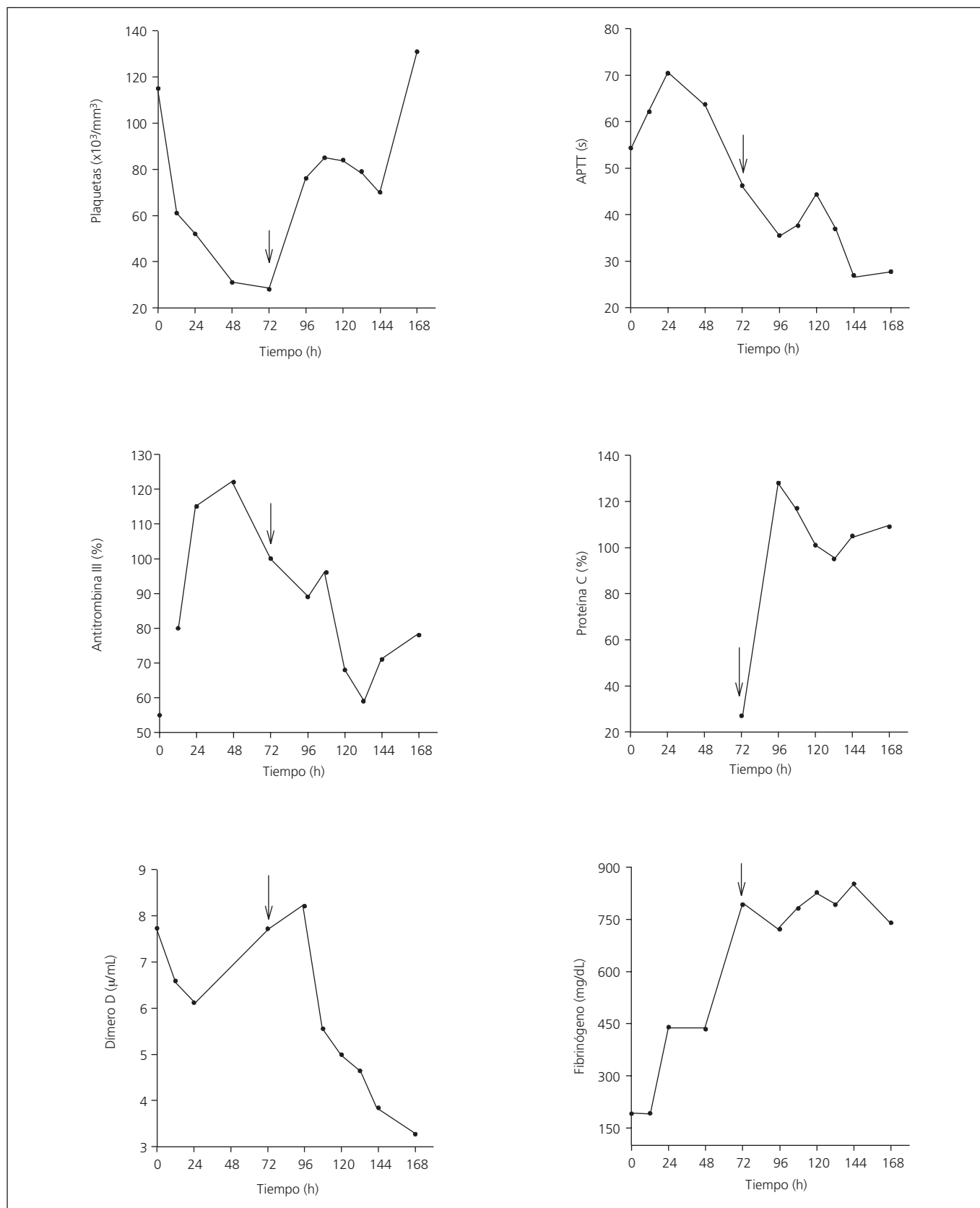


Fig. 2.- Secuencia de cambios en el recuento de plaquetas, APTT, AT III, PC, dímero D y fibrinógeno durante el ingreso. El tratamiento con cPCh se inició a las 72 h (flechas) y continuó durante 96 horas.



Fig. 3.- Detalle de las lesiones cutáneas que presentaba la paciente.

UI/kg durante 15-20 minutos, repitiendo la administración cada 6 horas durante la fase aguda. Los cuatro pacientes sobrevivieron, aunque dos de ellos sufrieron la amputación de algún miembro. Precisamente estos dos pacientes recibieron cPCh en una fase relativamente tardía, 14 y 20 horas tras la aparición de las lesiones cutáneas, frente a 7 y 8 horas en los otros dos pacientes.

En 1997 Smith y cols. (11) publican los resultados de un estudio prospectivo en el que se incluyeron 12 pacientes con edades comprendidas entre 3 meses y 27 años, atendidos en la UCI con sepsis meningocócica severa, shock séptico, púrpura fulminante, CID y niveles de PC por debajo de los valores normales. La administración de cPCh se inició con una dosis de 100 UI/kg y a continuación se administró una perfusión continua de 15 UI/kg/h, ajustando la dosis diariamente. El tratamiento incluyó la administración de heparina en once de los pacientes, hemodiafiltración en nueve y diálisis peritoneal en un paciente. Todos los pacientes sobrevivieron, sin embargo, los dos en los que se inició el tratamiento con cPCh más tarde que el resto (48 y 72 h tras su admisión en el hospital frente a ≤ 18 h) precisaron la amputación de miembros inferiores. Consideran que estos casos de fracaso del tratamiento podrían justificarse por las propiedades biológicas de la PC, que actúa previniendo la formación del coágulo más que lisando el trombo ya establecido. Estos mismos autores publicaron más tarde sus resultados tras ampliar su estudio a un total de 36 pacientes. Documentan la reversión de la coagulopatía alrededor del día 5 de tratamiento con cPCh y registran un 8% de mortalidad frente al 50% estimado en función de la valoración de los pacientes a su ingreso en comparación con controles históricos (12).

Posteriormente, Rintala y cols. (13) describen los beneficios de la administración de cPCh en otros 3 pacientes adultos con sepsis meningocócica, púrpura fulminante y fallo multiorgánico, de los cuales uno murió como consecuencia de un edema cerebral. La duración media de tratamiento con cPCh fue de 5,7 días.

Clarke y cols. (14) tratan en 1999 otro caso de sepsis meningocócica en un paciente de 17 años al que administraron con éxito dos dosis de 100 UI/kg de cPCh cada 8 horas vía intravenosa. Objetivan una recuperación rápida y completa sin secuelas neurológicas ni vasculares.

Finalmente Ettingshausen y cols. (15) evalúan la administración de cPCh en 8 pacientes pediátricos diagnosticados de sepsis meningocócica y púrpura fulminante. Todos ellos presentaban CID asociada con un déficit adquirido severo de PC. Se administró un bolus de 80-120 UI/kg seguido de 50 UI/kg en una hora hasta un máximo de 6 veces al día durante la fase aguda. Tanto la dosis como el intervalo de administración se ajustaron en función de la medición diaria de la actividad de PC plasmática. En los seis pacientes que sobrevivieron, la duración de tratamiento con cPCh osciló de 1 a 16 días. Uno de ellos requirió la amputación de un miembro. Tanto este paciente como los dos que fallecieron presentaron valores de actividad plasmática de PC iniciales prácticamente indetectables.

En resumen, todos estos autores concluyen que la administración de cPCh detiene la progresión de las lesiones cutáneas y la CID, y reduce la mortalidad y la incidencia de amputaciones, a la vez que no observan efectos adversos relacionados con el tratamiento. Por ello recomiendan considerar el beneficio potencial de esta opción de tratamiento en aquellos pacientes con la forma severa de esta enfermedad, puesto que la deficiencia adquirida de PC parece responsable de las extensas trombosis microvasculares y la consiguiente morbilidad y posible mortalidad (16).

Sin embargo, algunas cuestiones continúan sin resolverse: no se ha establecido la duración óptima de tratamiento con cPCh en CID, los parámetros de seguimiento apropiados, o el nivel de actividad plasmática de PC que debería alcanzarse. Además, puesto que el cPCh no tiene como indicación autorizada su administración en el tratamiento del déficit adquirido de PC, debe tramitarse la solicitud de tratamiento compasivo.

Disfunción de la vía de activación de la proteína C

Un punto crítico en la aparición de trombosis en los casos de púrpura fulminante parece ser la disfunción de la vía de activación de la PC. Esto explicaría el hecho de que no todos los pacientes con shock séptico severo desarrollen complicaciones trombóticas.

En concreto en pacientes con sepsis meningocócica se ha publicado, recientemente, la disminución en la expresión de trombomodulina endotelial y del receptor endotelial de la PC (REPC). Puesto que los niveles plasmáticos de trombomodulina en estos pacientes se encuentran marcadamente elevados con respecto a otros procesos sépticos, la disminución de la expresión endotelial de trombomodulina parece debida a su liberación de la superficie endotelial

mediada por el proceso inflamatorio, más que a un fallo en su síntesis (17). Este hecho supone, por tanto, una alteración en la vía de activación de la PC y justificaría la observación de que los dos niños tratados en este estudio con cPCh (50 UI/kg cada 8 h durante 3 días) mostraran niveles de PC normales, pero la concentración plasmática de PCA resultara indetectable (18).

Este hallazgo podría tener importantes implicaciones terapéuticas, puesto que la administración de PCA no requeriría el funcionamiento de la vía trombomodulina-REPC, por lo que ésta se plantearía como más efectiva que el cPCh en aquellos pacientes que tuvieran comprometida esta ruta de activación endógena.

Por otro lado, estudios posteriores indican que a pesar de esta reducción en la capacidad de activación de la PC en sepsis meningocócica, el ritmo de activación sigue siendo suficiente para la conversión de PC en PCA en pacientes tratados con cPCh (19).

Proteína C activada recombinante (PCAr) en sepsis meningocócica

En el año 2001 se publicaron los resultados de un ensayo clínico en fase III en 1.690 pacientes con sepsis severa tratados con una infusión continua de 96 h de drotrecogina alfa (PCAr, XigrisR) 24 µg/kg/h o placebo (20). La mortalidad a los 28 días fue significativamente inferior en el grupo experimental (24,7%) que en el grupo placebo (30,8%). Sin embargo, la presencia de acontecimientos hemorrágicos graves, mayoritariamente localizados a nivel gastrointestinal, intratorácico y retroperitoneal, fue un efecto adverso del tratamiento, más común en el grupo de pacientes tratados con PCAr (24,9 frente a 17,7%). La aparición de hemorragia intracraneal durante el periodo de infusión de PCAr se asoció frecuentemente con la existencia de trombocitopenia severa y/o meningitis (21).

Posteriormente, en el año 2002 aparece publicado el primer caso de púrpura fulminante asociada a sepsis meningocócica tratado con éxito con PCAr (22). Se trataba de una paciente de 19 años con una depleción del nivel de PC por debajo del 5%, lo cual se ha asociado a un porcentaje de mortalidad superior al 90%. La coagulopatía que presentaba respondió parcialmente al tratamiento con plasma fresco, pero los niveles de PC no superaron el 20%. Tras 34 h de la presentación del cuadro se le administró, además del tratamiento habitual, una infusión de PCAr en las condiciones especificadas anteriormente, objetivándose un curso clínico favorable.

Más recientemente Bachli y cols. comunican el excelente resultado alcanzado tras el tratamiento con PCAr de 4 pacientes adultos con púrpura fulminante y shock séptico debido a infección meningocócica (23). Describen una tendencia rápida a la normalización de los parámetros de coagulación y de los marcadores de inflamación, así como una marcada disminución de la extensión de la necrosis cutánea. A pesar de que dos de estos pacientes presentaban un

recuento de plaquetas inferior a 30.000/mm³ antes del tratamiento con PCAr, controlando estrictamente las dosis de heparina y manteniendo el recuento de plaquetas por encima de 30.000/mm³ durante la infusión con PCAr, no registraron casos de sangrado.

Cuidando al máximo los factores implicados en el riesgo de sangrado, la opción de tratamiento con PCAr ha demostrado ser efectiva en los casos descritos de sepsis meningocócica en pacientes adultos. Además de obviar el inconveniente de que la vía de activación endotelial de la PC podría estar alterada en esta entidad clínica, cuenta con la ventaja de poseer una mayor resistencia a la proteólisis por la elastasa de neutrófilos que la PC nativa. A todo ello habría que sumar, además, el menor coste económico asociado y la eliminación del riesgo potencial de transmisión de otras enfermedades que conlleva la administración de derivados de plasma humano, por todo lo cual se plantearía como alternativa de elección en pacientes adultos con sepsis meningocócica. Dada la depleción extrema de PC en los casos de púrpura meningocócica fulminante, la reposición con PCAr podría resultar incluso más eficaz en este cuadro clínico que en otros procesos sépticos.

En cuanto a su aplicación en el ámbito pediátrico, los datos preliminares acerca de la administración de PCAr en esta población sugieren que su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico es similar al estudiado en adultos. De hecho, aunque se trata de un fármaco no aprobado para su uso en niños, algunos pediatras lo han empleado para tratar casos de sepsis en niños con un riesgo de mortalidad elevado (24,25). Sin embargo, de momento existen razones que aconsejan prudencia en la utilización de PCAr en niños: en primer lugar no se ha establecido su perfil de eficacia y seguridad en esta población; y en segundo lugar, existe un incremento en el riesgo de sangrado, incluso de hemorragia intracraneal, por lo que en la población pediátrica la elección inicial, con las evidencias actuales, se limitaría al cPCh (26,27).

La ventaja teórica del tratamiento con cPCh sería su activación endotelial *in vivo* en respuesta a la generación de trombina, y que la activación de esta vía anticoagulante sería proporcional a la concentración de trombina, y cesaría cuando la generación de trombina fuera controlada por los sistemas anticoagulantes normales. Sin embargo, esta aproximación requeriría que el complejo vascular que participa en la activación de la PC se mantuviera intacto, por lo que conocer este hecho resultaría de gran utilidad para poder diferenciar de antemano aquellos pacientes potencialmente respondedores al tratamiento con cPCh.

Es de esperar que la evaluación de los ensayos clínicos actualmente en curso acabará por determinar definitivamente la eficacia y seguridad de PCAr en niños con sepsis severa. Entre tanto, aunque la estrategia de tratamiento con PCAr se asocie con un incremento en la aparición de complicaciones hemorrágicas, probablemente debería investigarse esta alternativa especialmente en aquellos casos de púrpura fulminante que no remiten a pesar de la terapia de reposición con cPCh.

Bibliografía

1. Havens PL, Garland JS, Brook MM, Dewitz BA, Stenski ES, Troshynski TJ. Trends in mortality in children hospitalised with meningococcal infections, 1957 to 1987. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 8-11.
2. Sánchez A, Reig R, Marco P, Muñoz F, Álvarez B, Sebastián I. Abnormalities in coagulation and fibrinolysis in septic shock with purpura. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 99-103.
3. Smith OP, White B. Infectious purpura fulminans: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 1999; 104: 202-7.
4. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; 264: 4743-6.
5. van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Bartelink AK, van Dalen R, Sauerwein RW, van der Meer JW. Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. *J Infect Dis* 1995; 172: 433-9.
6. Fijnvandraat K, Derkx B, Peters M, Bijlmer R, Sturk A, Prins MH, et al. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost* 1995; 73: 15-20.
7. Francis RB. Acquired purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 310-25.
8. Muller FM, Ehrental W, Hafner G, Schranz D. Purpura fulminans in severe congenital protein C deficiency: monitoring of treatment with protein C concentrate. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 20-5.
9. Gerson WT, Dickerman JD, Bovill EG, Golden E. Severe acquired protein C deficiency in purpura fulminans associated with disseminated intravascular coagulation: treatment with protein C concentrate. *Pediatrics* 1993; 91: 418-22.
10. Rivard GE, David M, Farrell C, Schwarz HP. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995; 126: 646-52.
11. Smith OP, White 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.
12. White B, Livingstone W, Murphy C, Hodgson A, Rafferty M, Smith OP. An open label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans associated meningococemia. *Blood* 2000; 96: 3719-24.
13. Rintala E, Seppala O, Kotilainen P, Pettila V, Rasi V. Protein C in the treatment of coagulopathy in meningococcal disease. *Crit Care Med* 1998; 26: 965-8.
14. Clarke RCN, Johnston JR, Mayne EE. Meningococcal septicaemia: treatment with protein C concentrate. *Intensive Care Med* 2000; 26: 471-3.
15. Ettingshausen CE, Veldmann A, Beeg T, Schneider W, Jager G, Kreuz W. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 537-41.
16. Alberio L, Lammle B, Esmon CT. Protein C replacement in severe meningococemia: rationale and clinical experience. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1338-46.
17. Krafte-Jacobs B, Brilli R. Increased circulating thrombomodulin in children with septic shock. *Crit Care Med* 1998; 26: 933-8.
18. 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.
19. Brandtzaeg P, van Deuren M. Current concepts in the role of the host response in *Neisseria meningitidis* septic shock. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 247-52.
20. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-708.
21. Bernard GR, Macias WL, Joyce DE, Williams MD, Bailey J, Vincent JL. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 7: 155-63.
22. Weisel G, Joyce D, Gudmundsdottir A, Shasby M. Human recombinant activated protein C in meningococcal sepsis. *Chest* 2002; 121: 292-5.
23. Bachli E, Vavricka SR, Walter RB, Leschinger MI, Maggiorini M. Drotrecogin alfa (activated) for the treatment of meningococcal purpura fulminans. *Intensive Care Med* 2003; 29: 337.
24. Boyte WR, Christ EA, Walker TA. Successful treatment of purpura fulminans with activated protein C. *J Invest Med* 2002; 50: 112A.
25. Rawicz M, Sitkowska B, Rudzinska I, Kornacka KM, Bochenki P. Recombinant human activated protein C for severe sepsis in a neonate. *Med Sci Monit* 2002; 8: CS90-4.
26. Bearden DT, Garvin CG. Recombinant human activated protein C for use in severe sepsis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1424-9.
27. Giroir BP. Recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis: is there a role in pediatrics? *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 92-6.