
TEMAS TRATADOS

✓ Hemostasia del desarrollo

✓ Parámetros de coagulación en neonatos y niños versus adultos

El equilibrio hemostático pediátrico, que es diferente al de los adultos, es un proceso evolutivo a medida que el sistema hemostático cambia y madura de la vida fetal a la adulta, particularmente durante los primeros meses de vida. Comprender el concepto de hemostasia del desarrollo, que ahora es universalmente aceptado, es fundamental para garantizar un diagnóstico y tratamiento óptimos de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas en los niños.

Hemostasia del desarrollo: La hemostasia es un mecanismo complejo que involucra factores procoagulantes y anticoagulantes. En última instancia, permite que la sangre permanezca líquida cuando circula en vasos intactos. También evita tanto el sangrado excesivo al promover la formación de coágulos después de una lesión endotelial como la coagulación excesiva al limitar la formación de coágulos al sitio de la lesión. El equilibrio hemostático depende principalmente de muchos parámetros, incluidas las plaquetas, así como los factores de coagulación y los inhibidores, aunque las células endoteliales y sanguíneas juegan un papel importante. Los niños no son solo adultos en miniatura, al menos para la hemostasia, ya que el equilibrio hemostático pediátrico es diferente al de los adultos. Además, se trata de un proceso evolutivo, como muestran Andrew M. et al (1987), hace más de 30 años, tanto en prematuros como en recién nacidos a término. Estos autores demostraron que el sistema hemostático cambia y madura a lo largo del tiempo desde la vida fetal hasta la edad adulta, principalmente durante los primeros meses de vida, y promovieron el concepto de hemostasia del desarrollo. Los factores de coagulación de origen materno son incapaces de atravesar la barrera placentaria debido a su tamaño. La síntesis de factores de coagulación por parte del feto comienza temprano (por ejemplo, durante la quinta semana de gestación para el fibrinógeno), y la sangre se vuelve coagulable después de once semanas de gestación. Se estudiaron los rangos de referencia fetal para los parámetros de coagulación en diferentes grupos de edad gestacional y la mediana de los niveles plasmáticos se situó entre el 10% y el 30% de los valores adultos, dependiendo del parámetro evaluado, en fetos de 19 a 23 semanas de edad, aumentando progresivamente a niveles entre el 10% y el 50% entre las 30 y 38 semanas de gestación. Los hallazgos iniciales de Andrew M, et al (1987) fueron confirmados por varios estudios que evaluaron diferentes poblaciones pediátricas en diversas condiciones técnicas (es decir, combinaciones de reactivos/analizadores). Los criterios de selección de los sujetos fueron relativamente homogéneos entre los estudios, sin embargo, algunos tenían criterios de inclusión/exclusión y grupos de edad ligeramente diferentes. La principal diferencia entre los estudios fue el número de sujetos evaluados en cada grupo de edad, que osciló entre 10 y más de 500 individuos. El proceso de muestreo, que es un punto clave a tener en cuenta, ya que la extracción de sangre de lactantes pequeños o neonatos puede ser más problemática que en los adultos, fue comparable en los diferentes estudios, con sangre recogida por venopunción en tubos que contenían citrato al 3,2% (1 vol./9 vol.) a través de agujas de calibre 18 a 24, dependiendo de la edad de los pacientes. La mayoría de estos estudios se centraron principalmente en ensayos de actividad para la mayoría de los parámetros implicados en el sistema de coagulación, mientras que un estudio evaluó las concentraciones de antígenos de varios analitos. Todos estos estudios mostraron que, al nacer, los niveles plasmáticos de la mayoría de las proteínas de la coagulación eran aproximadamente la mitad de los

medidos en los adultos, a excepción de FVI11:C y FVW, que son elevados, los prematuros tienen niveles más bajos que los nacidos a término. Los valores adultos se alcanzaron entre los pocos meses de edad y hasta más de 16 años para parámetros específicos como la coagulación, el FVII o la proteína C, como se muestra en la Tabla 39. Si bien la tendencia global es consistente en todos los estudios, es probable que las diferencias en los valores absolutos se deban a diferencias en los reactivos y/o los instrumentos utilizados para medir estos parámetros, en particular las pruebas de coagulación globales como el TP o el TTPA. En consecuencia, el Subcomité del Comité Científico y de Normalización del ISTH recomienda que cada laboratorio defina sus rangos de referencia dependientes de la edad utilizando su propia condición técnica. Para cumplir con la directriz C28A3 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), los rangos de referencia deben establecerse mediante la prueba de al menos 30 individuos diferentes, en cada grupo de edad. Obtener suficiente plasma para realizar numerosas pruebas de un gran número de niños "aparentemente" sanos, plantea problemas logísticos que estarían mucho más allá de las capacidades de muchos laboratorios. Para sortear esta dificultad, es una práctica común remitirse a los datos de la literatura, teniendo en cuenta condiciones técnicas idénticas, aunque el proceso preanalítico, y en particular la extracción de sangre, pueda ser diferente del utilizado en una institución determinada. Las condiciones técnicas (es decir, la combinación de reactivos e instrumentos) utilizadas en las principales publicaciones se presentan en la Tabla 40. La hemostasia primaria fue menos estudiada. Sin embargo, el recuento de plaquetas suele ser normal o elevado al nacer, alcanzando los valores adultos dentro de 1 año después de los aumentos transitorios. A pesar de las plaquetas hiporreactivas, particularmente en el período neonatal, se encontró que el tiempo de sangrado y el tiempo de cierre de las plaquetas (PFA-100®) se acortaron en los recién nacidos, lo que sugiere un mayor potencial hemostático. La normalización se produjo antes del final del primer mes de vida. Se reportaron niveles significativamente más altos de FVW en los recién nacidos, que luego disminuyeron alcanzando valores adultos después de 1 año de vida, en un momento en que aparece el aumento significativo de los niveles plasmáticos en los grupos sanguíneos no O frente a los grupos sanguíneos O.

Conclusiones

La comprensión del concepto de hemostasia del desarrollo, que ahora es universalmente aceptado, es fundamental para garantizar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento óptimos de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas en los niños. Por lo tanto, es obligatorio que el laboratorio utilice rangos de referencia específicos por edad para los parámetros de coagulación. Parece imposible pedir a cada laboratorio que establezca sus propios intervalos de referencia para cada parámetro de coagulación en sus propias condiciones técnicas, analizando al menos a 120 individuos sanos en cada grupo de edad, como recomienda la Guía CLSI EP 28-A3C. Por lo tanto, la mejor opción para un laboratorio sería trasladar los hallazgos de la literatura a rangos de referencia locales para neonatos y niños, teniendo en cuenta su entorno técnico específico. En ese sentido, ya se dispone de datos para combinaciones de reactivos y analizadores de los fabricantes actuales. En el caso de los novatos, habría que realizar estudios específicos, y preferiblemente multicéntricos, para establecer los rangos de referencia pediátricos específicos utilizando estas nuevas combinaciones de reactivos/analizadores.

Tabla 39. Parámetros de coagulación en neonatos y niños frente a adultos: resumen de los resultados de las pruebas y posible efecto sobre la hemostasia (adaptado de Toulon et al, 2016)

| Componente | Parámetro | Período neonatal (valor medio)* | Normalización | Impacto en la hemostasia |
|---|---|---|---|---|
| Hemostasia primaria | Plaquetas FVW Tiempo de cierre plaquetario (PFA-100®) | Normal o aumentado Aumentado (153%)* Acortado | 1 año (después de aumentos transitorios) 3 meses 2-4 semanas | Hemostasia primaria mejorada |
| Coagulación | FI I, FVII, FIJO, FX, FXI, FXII, PK, HMWK FV FVII I Fibrinógeno TP aTPT | Disminuido (40-66%)* Disminuido (37-54%)* Normal o disminuido (70%)* Normal o aumentado (100%)* Normal** Prolongado o normal Prolongado | 1 año (hasta 16 años para FVII) 1 año 1 año (hasta 16 años) 1 mes 1 año 1 año 1 año (hasta 16 años) | Disminución del potencial de coagulación |
| Inhibidores naturales de la coagulación | Antitrombina Proteína C Proteína S | Disminución (63%) Disminuido (35%) Disminución (36%)* | 3 meses 16 años 3 meses | Disminución del potencial regulatorio/inhibitorio |
| Fibrinólisis | Plasminógeno alfa 2 antiplasmina tPA Dímero D | Disminución (36%)* Normal o disminuido (85%)* Aumentado Aumentado | 6 meses 6 meses 1 W 16 años | Aumento de la actividad fibrinolítica |

*En porcentaje (%) de los valores adultos, de Andrew M, et al. (1987); **Puede haber fibrinógeno fetal

Tabla 40. Condiciones técnicas (marcas de instrumentos y reactivos) utilizadas en los principales estudios que informan valores habituales de los parámetros de coagulación en poblaciones pediátricas ("indica que el instrumento y/o los reactivos ya no están disponibles comercialmente")

| Autores | Instrumentos | Reactivos |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Andrew et al (1987,1988) | LCA (Werfen)* | Varios* |
| Flanders et al (2005, 2006) | STA-R (Stago) BCS (Siemens) | Principalmente Stago |
| mesnagle et al (2006, 2011) | STA Compact (Stago) | Stago |
| Apple et al (2012) | BCS (Siemens) | Siemens |
| CA-1500 (Sysmex) | Siemens | Stago |
| Atta rd et al (2013) | Lector de microplacas | Stago |
| Toulon et al (2016) | ACL TOP 500/700 (Werfen) | Siemens |

Referencias

- Andrew M. Hemostasia del desarrollo: relevancia para los problemas hemostáticos durante la infancia. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(4): 341-356.
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P. Desarrollo del sistema de coagulación humano en el lactante a término. *Sangre* 1987; 70(1): 165-172.
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P. Desarrollo del sistema de coagulación humano en el recién nacido prematuro sano. *Sangre* 1988; 72(5): 1651-1657.
- Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maduración del sistema hemostático durante la infancia. *Sangre* 1992; 80(8): 1998-2005.
- Appel IM, Grimminck B, Geerts J, Stigter R, Cnossen MH, Beishuizen A. Dependencia de la edad de los parámetros de coagulación durante la infancia y la pubertad. *J Thromb Haemost* 2012; 10(11): 2254-2263.
- Atta rd C, van derStraaten T, Karlaftis V, monagle P, Ignjatovic V. Hemostasia del desarrollo: diferencias específicas de la edad en los niveles de proteínas hemostáticas. *J Thromb Haemost* 2013; 11(10): 1850-1854.
- Flanders MM, Crist RA, Roberts WL, Rodgers GM. Intervalos de referencia pediátricos para siete ensayos de coagulación comunes. *Clin Chem* 2005; 51(9): 1738-1742.
- Flanders MM, Phansalkar AR, Crist RA, Roberts WL, Rodgers GM. Intervalos de referencia pediátricos para trastornos hemorrágicos y trombóticos poco frecuentes. *J Pediatr* 2006; 149(2): 275-277.
- Horowitz GL, Altaie S, Boyd JC, Ceriotti F, Garg U, Horn P, Pasce A, Sine HE, Zakowski J. CLSI Documento EP28-A3C. definir, establecer y verificar los intervalos de referencia en el laboratorio clínico; Directriz Aprobada—Tercera Edición. Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio, Wayne, PA, EE. UU. 2010; Vol.28, n°30.
- Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P; Subcomité de Hemostasia Perinatal y Pediátrica del Comité Científico y de Normalización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Hemostasia del desarrollo: recomendaciones para los laboratorios que informan muestras pediátricas. *J Thromb Haemost* 2012; 10(2): 298-300.
- Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Pruebas de coagulación en pacientes pediátricos: Los jóvenes no son solo adultos en miniatura. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33(8): 816-820.
- mesnagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A et al. Hemostasia del desarrollo. Impacto para los laboratorios clínicos de hemostasia. *Thromb Haemost* 2006; 95(2): 362-372.
- mesnagle P, Massicotte P. Hemostasia del desarrollo: hemostasia secundaria. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16(6): 294-300.
- Roschitz BI, Sudi K, Kostenberger M, Muntean W. Tiempos de cierre de PFA-100 más cortos en neonatos que en adultos: papel de los glóbulos rojos, los glóbulos blancos, las plaquetas y el factor de von Willebrand. *Acta Paediatr* 2001; 90(6): 664-670.
- Toulon P. Hemostasia del desarrollo: implicaciones clínicas y de laboratorio. *IntJ Lab Hematol* 2016; 38 Suppl 1: 66-77. Toulon P, Berruyer M, Brionne-Fran[^]ois M, Grand F, Lasne D, Telion C, Arcizet J, Giacomello R, De Pooter N. Dependencia de la edad para los parámetros de coagulación en poblaciones pediátricas. Resultados de un estudio multicéntrico destinado a definir los rangos de referencia específicos por edad. *Thromb Haemost* 2016(1); 116: 9-16.
- Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE; Grupo de Trabajo sobre Hemostasia y Trombosis, Comité Británico de Normas en Hematología. La investigación y el tratamiento de la hemostasia y la trombosis neonatal. *Br J Haematol* 2002; 119(2): 295-309.