



Hematología

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS pág. 181

Puntos clave

La tromboembolia es una enfermedad emergente y multifactorial, que rara vez se presenta de forma espontánea, y en muchas ocasiones acompaña a enfermedades complejas o que precisan de catéter intravascular.

Aunque los D-dímeros tienen un valor predictivo negativo evidente, se requiere un test de imagen para excluir el trombo.

El estudio de trombofilia debe realizarse cuando la trombosis es espontánea, de gravedad desproporcionada al factor desencadenante, recurrente, de localización inusual o si hay historia familiar de tromboembolia.

El tratamiento debe ser siempre individualizado y, en general, se requiere mayor dosificación en relación con el peso, y un control más frecuente cuanto menor sea la edad del paciente.

Sólo recientemente se han comenzado a establecer recomendaciones terapéuticas consensuadas, aunque la mayoría son de grado 2, es decir, en las que la relación entre el riesgo y el beneficio no es evidente.

Trastornos trombóticos de la coagulación: trombosis y tratamiento antitrombótico en niños

M. ÁNGELES DASI-CARPIO

Unidad de Hematología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.
dasi_ang@gva.es

Hasta hace poco tiempo la tromboembolia (TE) era considerada una rareza en pediatría. Actualmente, es una realidad cotidiana en los hospitales donde se tratan niños críticamente enfermos, que precisan en muchos casos catéteres centrales, y causa una morbilidad importante. Su manejo se complica en ocasiones debido a la escasez de pautas de actuación específicas, extrapoladas de las del adulto en gran medida. Sin embargo, estudios realizados en la última década han puesto de manifiesto la existencia de importantes diferencias relacionadas con la edad (neonato, niño, adulto), la etiopatogenia, epidemiología, condiciones asociadas, pruebas diagnósticas, farmacocinética de los antitrombóticos, etc., lo que ha permitido ir adecuando paulatinamente los procedimientos diagnóstico-terapéuticos a la edad pediátrica.

Epidemiología

La incidencia anual de TE en los diferentes trabajos publicados oscila entre el 0,07 y el 0,5/10.000 niños de la población general, y 5,3 casos/10.000 ingresos hospitalarios infantiles (excluidos neonatos y los accidentes cerebro-vasculares [ACV])¹⁻⁴, pero en general se subestima, ya que muchos casos no llegan a diagnosticarse. La mayor tendencia a la trombosis se manifiesta en la primera infancia (neonato-lactante) y en la pubertad, y en estas edades se registra hasta el 70% de todos los procesos publicados^{1,5}. Durante el primer mes de vida el riesgo de presentar complicaciones trombóticas es 40 veces superior a la de cualquier otra edad durante la infancia, especialmente en neonatos

enfermos, con catéteres, infección o hipoxia, y suponen 24 casos/10.000 ingresos en las unidades de cuidados intensivos neonatales⁶. La trombosis venosa es más frecuente que la arterial, con excepción de los ACV. Se estima que la incidencia anual de ACV en el niño es de 3-8/100.000 ingresos⁷.

Etiopatogenia

Esta especie de "protección" frente a la TE, comparada con el adulto, se explicaría por las peculiaridades del sistema de la coagulación en la infancia. En el niño hay una disminución fisiológica de los factores de vitamina K dependientes (II, VII, IX, X) y de contacto (XI y XII) que no alcanzan los valores del adulto hasta pasados los 6 meses de edad. También la antitrombina (AT), la proteína C (PC), la proteína S (PS) y el plasminógeno están disminuidos, mientras que el factor von Willebrand (FvW) y la α_2 -macroglobulina están aumentados. El efecto neto de todas estas variables es una disminución de la generación de la trombina, lo que unido al aumento del efecto AT de la α_2 -macroglobulina y la integridad del endotelio vascular contribuirían a explicar la baja incidencia de la TE en la infancia⁸⁻¹⁰.

La TE es una enfermedad multifactorial. Se acepta que un individuo presenta una trombosis cuando se le acumulan suficientes factores de riesgo. A diferencia del adulto, la trombosis espontánea es rara en el niño, y en la mayor parte de los casos se observan uno o más factores protrombóticos. En el registro canadiense³ sólo el 3% de los casos presentaron trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar

Lectura rápida



En los últimos años la enfermedad tromboembólica en la edad pediátrica se ha reconocido como una entidad clínica importante cada vez más frecuente.

Epidemiología

La incidencia anual se estima en el 0,07 y 0,14/10.000 niños y 5,3 casos/10.000 ingresos hospitalarios infantiles, y sigue una distribución bimodal, con picos durante el primer año de vida y la adolescencia.



(EP) espontáneas y más del 75% tenían 2 o más factores de riesgo trombótico. En la tabla 1 se muestran los factores de riesgo protrombótico, que pueden ser congénitos o adquiridos. Varios defectos genéticos en los factores que regulan la coagulación predisponen a la trombosis, y los más significativos son las deficiencias de PC, PS y AT^{2,11-17}. La resistencia a la PC activada/factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina G2021A tienen me-

nos importancia en cuanto riesgo trombogénico individual, pero son más frecuentes en la población general (especialmente en pacientes de raza caucásica) y adquieren importancia cuando se asocian a un segundo defecto genético o a un factor de riesgo adquirido. El papel de otros factores potenciales de condición trombofílica, como la hiperhomocistinemia, valores altos de factores VIII, FvW y lipoproteína, aún no se han establecido bien en la población pediátrica.

En muchas ocasiones, la TE es secundaria a enfermedades de base importantes (septicemia, hipoxia neonatal, prematuridad, cáncer, trauma, cirugía, cardiopatía congénita, lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal)^{3,17-20}. Entre los factores de riesgo adquiridos, el catéter endovascular es el factor más importante (presente en el 90% de los procesos tromboembólicos neonatales y 50% de otras edades). La trombosis arterial, excepto en contadas ocasiones, suele ser una complicación iatrogénica (cateterismo cardíaco)²¹. La trombosis aórtica por cateterización umbilical es muy frecuente y la incidencia puede llegar al 90% basada en el diagnóstico radiográfico.

En los niños, la presencia de factores de riesgo adquiridos, que justifican por sí solos la presencia de la trombosis, hace que en muchos casos no se investigue la coexistencia de factores genéticos protrombóticos, por lo que el impacto de la trombofilia primaria aún no se ha evaluado correctamente.

Clínica

Las manifestaciones clínicas dependen de 3 factores: *a)* tipo (arteria, vena) y localización del vaso afectado; *b)* rapidez en la instauración del trombo, y *c)* edad del niño.

La TVP en las extremidades suele presentar dolor, calor, tumefacción, cambio de coloración, ingurgitación venosa. Cuando la trombosis afecta las extremidades inferiores puede haber dolor inguinal o abdominal. La trombosis en la vena cava inferior puede manifestarse por la presencia de venas cutáneas prominentes y disfunción hepática o renal, dependiendo de la localización y extensión del trombo. La trombosis en la vena cava superior puede ser asintomática o puede observarse cianosis e hinchazón del cuello y zona superior del tórax, circulación colateral y, finalmente, conducir a una insuficiencia cardíaca aguda. La trombosis de la vena renal (la más frecuente en el neonato no relacionada con catéteres) se caracteriza por la hematuria, trombocitopenia, nefromegalía y oliguria. La trombosis de la vena porta relacionada con la cateterización umbilical suele pasar desa-

Tabla 1. Factores de riesgo trombogénico

Hereditarios

- Deficiencia de proteína C
- Deficiencia de proteína S
- Deficiencia de antitrombina
- Resistencia a la proteína C activada/factor V Leiden
- Mutación de la protrombina 20210A
- Otros
 - Hiperhomocistinemia: polimorfismo MTHFR
 - Elevación de lipoproteína a Disfrinogenemia
 - Hipoplasminogenemia
 - Elevación de FVIIIIC (adquirido con contribución genética variable)
 - Deficiencia de ADAMTS 13
- Drepanocitosis

Adquiridos

- Catéter intravascular
- Infección/sepsis
- Inmovilización
- Cáncer (leucemia, tratamiento con L-asparaginasa)
- Cirugía: ortopédica, cardiovascular (Fontan, fistulas, prótesis valvulares)
- Cardiopatías congénitas
- Síndrome antifosfolipídico. Anticoagulante lúpico
- Traumatismo
- Enfermedad renal. Síndrome nefrótico
- Tratamiento hormonal (corticoides, estrógenos)
- Asfixia perinatal
- Enfermedad vascular: vasculitis, displasias
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
- Enfermedad reumática. Lupus eritematoso sistémico
- Diabetes mellitus
- Trombocitopenia inducida por heparina tipo 2
- Transplante de médula ósea, hepático, renal, cardíaco

FVIIIIC: factor VIII coagulante; MTHFR: metilenetetrahidrofolato reductasa.

percibida, teniendo una resolución espontánea en muchos casos, pero en otros como consecuencia puede quedar una hipertensión portal. La EP es de difícil diagnóstico en los niños, en muchos casos porque no se sospecha y, en otros, por la dificultad de observarla. Se ha llegado a encontrar hasta en un 20% de niños con trombosis²² y en el 24% de las autopsias de pacientes de la unidad de cuidados intensivos. La clínica puede consistir en taquipnea y disnea transitoria sin más; o bien presentar tos, febrícula, dolor torácico, sibilancias, arritmia, hemoptisis, derrame pleural e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, e incluso colapso cardiovascular con hipotensión y coma en el caso de EP masiva. La EP recurrente puede pasar desapercibida hasta que se presenta hipertensión pulmonar o fallo cardíaco. Debería considerarse en el diagnóstico diferencial del deterioro cardiopulmonar de todo niño clínicamente enfermo.

En el caso de la trombosis arterial, las extremidades afectadas se encuentran pálidas, frías con disminución de los pulsos y mala perfusión periférica. Dependiendo de su extensión y del grado de obstrucción al flujo sanguíneo, puede dar manifestaciones tan dispares como isquemia de extremidades, hipertensión arterial con o sin insuficiencia renal (arteria renal), enterocolitis necrotizante (arteria mesentérica), incluso embolia cerebral (por la persistencia de foramen ovale). La trombosis/infarto en el sistema nervioso central puede manifestarse como una deficiencia focal con o sin convulsiones, letargo o coma.

Purpura fulminans neonatal es la manifestación clínica característica de las deficiencias graves de PC (tasas muy bajas de PC < 1%), así como de PS. Se caracteriza por la aparición, a las pocas horas de vida, de lesiones equimótico-púrpuras que van extendiéndose por todo el cuerpo y progresan hasta llegar a la necrosis cutánea. El cuadro clínico se acompaña de anemia microangiopática y coagulación intravascular intensa. Tanto el cuadro clínico como analítico cede con la administración de plasma fresco (PFC), y reaparece a las 24-36 h. Deja importantes secuelas (neurológicas, renales), como la ceguera, si no se trata con prontitud²³. La púrpura trombocitopénica trombótica es una microangiopatía grave que se caracteriza por anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia acompañada de sintomatología neurológica, renal, pulmonar y cardíaca.

Diagnóstico

Para llegar al diagnóstico es fundamental la sospecha fundada en la presencia de sintomatología clínica, identificación de factores de

riesgo, existencia de antecedentes familiares, exploración clínica a la busca de los signos comentados en el párrafo anterior, y la aplicación e interpretación correcta de las pruebas complementarias. En algunos casos, como la deficiencia grave de PC que se manifiesta como *Purpura fulminans*, tiene un cuadro clínico tan característico que es diagnóstico por sí sólo. Desafortunadamente, no hay una prueba de laboratorio con la especificidad y sensibilidad suficientes para confirmar o excluir el diagnóstico de proceso tromboembólico. La presencia de los D-dímeros plasmáticos (> 500 mg/l) tiene una sensibilidad elevada, aunque una especificidad menor, ya que puede haber falsas elevaciones²⁴. Aunque los D-dímeros tienen un valor predictivo negativo evidente (superior al 95%), se requiere un test de imagen para excluir el trombo^{25,26}.

La ecografía (ecografía Doppler color) es el procedimiento más utilizado, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del proceso TE; especialmente útil en extremidades inferiores y en zonas proximales de las extremidades superiores. La incapacidad para comprender completamente la luz venosa es diagnóstica de TVP. Con la ecocardiografía podemos valorar la presencia de trombos intracardíacos y de grandes vasos. En los casos de trombosis relacionadas con la presencia de un catéter, puede ser útil la administración de contraste a través de éste. La angiografía es la exploración más específica y sensible, pero no siempre se puede practicar en niños pequeños o clínicamente enfermos. Se debe valorar su realización si las exploraciones anteriores son negativas y si se mantiene la sospecha clínica. La tomografía computarizada con contraste y la angiorresonancia magnética son de utilidad para el estudio de la trombosis de localización distinta a las extremidades (vena cava superior, subclavia proximal y los vasos pélvicos), así como en la trombosis del sistema nervioso central. El escáner de ventilación-perfusión sigue siendo una prueba recomendada para el diagnóstico de la EP, aunque no suele ser practicable en niños pequeños, por lo que una alternativa es el escáner helicoidal, que ofrece una especificidad elevada (95%) y una sensibilidad aceptable (72%). La ecografía Doppler transcraneal se utiliza para valorar el riesgo de ACV en niños afectados de drepanocitosis.

Como la trombosis es un proceso relativamente raro en niños, siempre debe considerarse la presencia de un factor familiar predisponente. El estudio de trombofilia se impone cuando la trombosis es espontánea o de gravedad desproporcionada al factor presuntamente desencadenante, recurrente, con historia de TE familiar o de localización inusual (senos venosos cerebra-

Lectura rápida



Etiopatogenia

La baja incidencia en comparación con la del adulto se explicaría por las peculiaridades del sistema hemostásico de la infancia (integridad del endotelio vascular, la baja capacidad de generación de la trombina y los valores elevados de α_2 -macroglobulina).

La gran mayoría de los casos de tromboembolia se asocian a uno o varios factores de riesgo protrombótico adquiridos (septicemia, hipoxia neonatal, cáncer, trauma, cirugía, cardiopatía congénita, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico), catéter endovascular y/o estados de hipercoagulabilidad congénitos, como las deficiencias de los inhibidores de la coagulación (proteína C [PC], proteína S [PS] y antitrombina [AT]), el factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina G2021A, siendo los casos idiopáticos o espontáneos < 4%.



Lectura rápida**Clínica**

Las manifestaciones clínicas dependen de 3 factores: *a)* tipo y localización del vaso afectado (arteria, vena); *b)* rapidez en la instauración del trombo, y *c)* edad del niño. La tromboembolia pulmonar en los niños es de difícil diagnóstico, aunque se ha llegado a encontrar hasta en el 20% de los niños con trombosis venosa profunda (TVP). Es fundamental sospechar su existencia y debería considerarse en el diagnóstico diferencial de todo niño con hipertensión pulmonar idiopática.

les, mesentérica, renal, subclavia, cava, axilar, etc.).

Tratamiento

El tratamiento de un niño con trombosis debe ser siempre individualizado, adaptado a sus circunstancias fisiopatológicas, e intentar que el beneficio esperado sea superior al riesgo inherente a él. Los objetivos a conseguir son: mejorar la sintomatología, evitar la progresión del trombo, prevenir la EP, conseguir la completa recanalización del vaso ocluido y a largo plazo, prevenir la recurrencia y disminuir las secuelas posttrombóticas. Recientemente se ha comenzado a establecer indicaciones para los fármacos antitrombóticos en los niños. La falta de estudios aleatorizados en la edad pediátrica hace que la mayoría sean "recomendaciones o sugerencias", más que indicaciones formales²⁶⁻²⁸. Las modalidades terapéuticas de la TE incluyen la administración de anticoagulantes, trombolíticos, antiagregantes y tratamiento sustitutivo.

Heparina

La heparina es el fármaco de elección para el tratamiento de la TVP y la EP. Requiere de una tasa adecuada de AT para ejercer su acción anticoagulante y, como hemos comentado anteriormente, ésta está disminuida de forma fisiológica en el neonato y severamente disminuida en el prematuro enfermo. Su farmacocinética varía en función de la edad, lo que se tendrá en cuenta a la hora de dosificarla. La heparina no fraccionada la utilizamos en perfusión continua a dosis adecuada a la edad y peso corporal (20-30 U/kg) tras un bolo de 75 U/kg a pasar en 10 min²⁹⁻³⁰. El objetivo es conseguir un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) entre 1,5-2 veces su valor basal (60-85 s) o una actividad frente al factor X activado (anti-Xa) entre 0,3-0,7 U/m (tabla 2). El seguimiento se efectuará a las 4 h de iniciado el tratamiento y cada vez que se modifique la dosis administrada²⁷ (tabla 3). Cuando se alcanza el grado terapéutico, diariamente se controlan el TTPA y el hemograma. La duración del tratamiento es de 5-10 días, generalmente (7-14 días en caso de TVP extensa o EP), y se continúa la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK). En neonatos la duración aconsejada es hasta la resolución del problema (10-14 días) y no se administra AVK. Los efectos adversos son la hemorragia y otros más raros, como la trombocitopenia inducida por la heparina³¹. En caso de hemorragia, en

muchas ocasiones es suficiente con suspender la infusión, dada la corta vida media del fármaco (1-2,5 h; menor en neonatos). Si se requiere un efecto inmediato podemos administrar sulfato de protamina, por vía intravenosa, 1 mg/100 mg heparina recibida en las últimas 2 h (máximo 50 mg). Se administra en 10 min y actúa a los 5 min.

Desde hace unos años en niños utilizamos heparinas de bajo peso molecular (HBPM)^{17,26,28,32-34} porque tienen una serie de ventajas, como la administración subcutánea, cada 12 o 24 h, farmacocinética predecible, seguimiento menor, interferencia menor con otros fármacos y riesgo hemorrágico menor. Se emplean cuando hay riesgo de hemorragia (neonato, cirugía) o dificultad de vías para la administración y el seguimiento de la heparina convencional, así como para la profilaxis primaria y secundaria de corta duración y en neonatos en sustitución de AVK. La dosis varía en función de la edad, el peso corporal y el tipo de HBPM (tabla 2). El objetivo terapéutico es conseguir un nivel de anti-Xa entre 0,5-1 U/ml a las 4 h de la administración. Es conveniente el seguimiento para garantizar que se está en rango terapéutico, ya que en muchas ocasiones se administra en niños con enfermedades de base importantes con riesgo de hemorragia aumentado o con mala perfusión, con lo que la reabsorción subcutánea puede ser irregular.

Antagonistas de la vitamina K

Los derivados cumarínicos (acenocumarol, warfarina) inhiben la γ-carboxilación de las proteínas dependientes de la vitamina K, por lo que resulta una disminución plasmática de los factores II, VII, IX, X, PC y PS. Se emplean en el tratamiento de la TVP/EP, tras la heparina, durante 3-6 meses para evitar recurrencias. A largo plazo se administran en las deficiencias graves protrombóticas sintomáticas, en la profilaxis de determinadas cardiopatías y en portadores de prótesis valvulares. Su uso en pediatría es problemático. La deficiencia fisiológica de los factores citados (en recién nacidos llega a ser del 50%), menor capacidad fisiológica para la generación de trombina durante la infancia (lo que aumenta el riesgo hemorrágico), escaso contenido de vitamina K en la leche materna, así como los cambios dietéticos necesarios y la frecuencia de procesos intercurrentes (gastroenterocolitis) hacen desaconsejable su uso en neonatos y lactantes. Se ha observado que los requerimientos de AVK varían con la edad, y necesitan más dosis cuanto más joven es el paciente^{35,36}. La dosis inicial de warfarina recomendada es de 0,2 mg/kg/día (máximo 10-15 mg). No hay recomendaciones consensuadas con respecto al acenocumarol (Sintrom®) y se

utiliza a dosis de 0,1 mg/kg/día entre 1 y 5 años, 0,07 mg/kg/día entre 6 y 10 años, y 0,06 mg/kg/día entre 11 y 18 años³⁷. Cuando se consigue un cociente internacional normalizado (INR) ≥ 2, durante 2 días consecutivos, se

retira la heparina. El solapamiento heparina/AVK suele durar 4-6 días, así que iniciaremos su administración a partir de la duración prevista de la heparinoterapia^{33,34}. Posteriormente, la dosis se va ajustando para

Tabla 2. Dosis de heparina recomendada en niños

Heparina no fraccionada	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Objetivo a las 4 h
	Bolo 75 U/kg en 10 min	Perfusión continua	TTPA 60-85 anti-Xa 0,3-0,7 U/ml
< 1 año		28 U/kg	
> 1 año		20 U/kg	
HBPM	Dosis terapéutica	Dosis profiláctica	Anti-Xa Tratamiento 0,5-1,0 U/ml Profilaxis < 0,4 U/ml
Enoxaparina (mg/kg/12 h)			
< 2 meses	1,5	0,75	
> 2 meses	1	0,5	
Reviparina (U/kg/12 h)			
< 5 kg	150	50	
> 5 kg	100	30	
Dalteparina (U/kg/24 h)			
< 5 kg	200	100	
> 5 kg	150	50	
Tinzaparina (U/kg/24 h)			
0-2 meses	275		
2-12 meses	250		
1-4 años	240		
5-10 años	200		
11-16 años	175		

anti-Xa: actividad frente al factor X activado; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Tabla 3. Ajuste dosis de heparina no fraccionada en niños

TTPA (s) a las 4 h	Bolo	Detener la infusión	Modificar dosis U/kg/h (%)
< 50	50 U/kg	No	> 20
50-59		No	> 10
60-85 anti-Xa: 0,35-0,7		No	No
86-95		No	< 10
96-120		30 min	< 10
> 120		60 min	< 15

Repetir el TTPA a las 4 h de modificar la dosis.

Modificada de Michelson et al²⁷.

Anti-Xa: actividad frente al factor X activado; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Lectura rápida



Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la determinación de los D-dímeros y la prueba de imagen. La presencia de los D-dímeros plasmáticos (> 500 mg/l) es de alta sensibilidad, aunque menor especificidad, para el diagnóstico de la trombosis y tiene un valor predictivo negativo evidente (superior al 95%).

La ecografía Doppler color, la tomografía computarizada (TC), TC helicoidal y la resonancia magnética son los métodos de elección para el diagnóstico no invasivo de la enfermedad tromboembólica en la infancia, aunque en determinadas ocasiones se requiere la angiografía para la confirmación diagnóstica.

En los niños, la presencia de factores de riesgo adquiridos que justifican la trombosis hace que no se investigue, en muchos casos, la coexistencia de los factores genéticos de riesgo, de lo que derivan consecuencias prácticas relacionadas con la adecuada profilaxis (intensidad y duración de ésta).



Lectura rápida



Tratamiento

El tratamiento se basa en la administración de anticoagulantes (heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, antivitamina K [AVK], trombolíticos (urocinasa, activador tisular del plasminógeno recombinante), antiagregantes plaquetares (ácido acetilsalicílico, dipiridamol) y sustitutivo (plasma fresco congelado, concentrados de PC y AT). En el tratamiento del primer episodio de TVP y embolia pulmonar (EP) se administra heparina durante 7-10 días, y se inicia la AVK al 3.^{er} o 4.^º día, la cual se recomienda mantener durante 3-6 meses tras el episodio agudo.

En los últimos años las heparinas de bajo peso molecular han demostrado ser eficaces y seguras en el tratamiento de la tromboembolia del niño, tanto en el episodio agudo como en sustitución de la anticoagulación oral, (cuya administración puede ser extremadamente difícil en la edad pediátrica).

mantener el INR en el rango deseado. No hay estudios clínicos que definan cual es el rango de INR óptimo en niños, no obstante se acepta el de 2,5 (2-3) para TVP, que se ha extrapolado de las recomendaciones para adultos. En las deficiencias congénitas graves de PC o PS, se requiere INR entre 3,5 y 4,5 y de 2,5-3,5 para pacientes con prótesis valvulares cardíacas. La duración del tratamiento estará relacionada con la enfermedad asociada o la coexistencia de un defecto trombofílico congénito. En pacientes con un primer episodio de trombosis sin defecto protrombótico adicional, es recomendable mantener la anticoagulación durante 3-6 meses tras el episodio agudo, mientras que en niños con deficiencias homocigotas trombofílicas o con historia abigarrada de trombosis familiar, se deberá considerar la anticoagulación indefinida. La principal complicación es la hemorragia, siendo infrecuente la calcificación traqueal, alopecia y desmineralización ósea. En caso de hemorragia significativa, se procederá a su suspensión y a administrar vitamina K intravenosa a dosis de 30 µg/kg, y si es impor-

tante PFC, concentrado de complejos protrombínicos o FVIIa recombinante²⁵⁻²⁸

Trombólisis

La actividad de los agentes trombolíticos depende de la conversión farmacológica del plasminógeno endógeno en plasmina. La capacidad total del sistema fibrinolítico se encuentra globalmente disminuida en la infancia, sobre todo el neonato que tiene una concentración de plasminógeno del 50% con relación al adulto, lo que da lugar a una lenta generación de plasmina. La decisión para la utilización de los trombolíticos requiere una evaluación cuidadosa dado los riesgos potenciales del tratamiento. La trombólisis sistémica está indicada en casos de oclusión arterial con afectación de órgano o extremidad, en la EP masiva o que no responde al tratamiento con heparina, y se discute su utilización en la TVP aguda y extensa. Esta modalidad terapéutica tiene un riesgo hemorrágico más elevado, por lo que puede no estar indicada en pacientes que hayan presentado procesos como los indicados

Tabla 4. Trombólisis sistémica en niños

Indicaciones

- TA obstructiva
- Peligro órgano o miembro
- TVR bilateral
- EP masivo o resistente a heparina

Contraindicaciones^a

- Sangrado activo
- Cirugía general 10 días previos
- Procedimientos invasivos 3 días antes
- Convulsiones 48 h antes
- Hipertensión
- Riesgo de sangrado en zonas críticas
- Neurocirugía < 3 semanas antes

Fármaco	Dosis inicial	Mantenimiento	Duración ^b
rt-PA ^c		0,1-0,5 mg/kg/h	6-48 h
		0,03-0,06 mg/kg/h	12-96 h
Urocinasa	4.400 U/kg en 10'	4.400 U/kg/h	12-24 h

Asociar

- Heparina 10 U/kg/h
- Plasma fresco congelado 10 ml/kg en neonatos

Vigilar y mantener: fibrinógeno ≥ 100 mg/dl
plaquetas ≥ 50.000/µl

Control ecográfico

^aLas contraindicaciones formales en pediatría están por definir.

^bEl riesgo de sangrado aumenta con la duración del tratamiento.

^cDiversas pautas con dosis inicial opcional y de mantenimiento a dosis inversamente proporcional a la duración del tratamiento.

EP: embolia pulmonar; rt-PA: activador tisular del plasminógeno activado; TA: trombosis arterial; TVR: trombosis venosa renal.

en la tabla 4 y, en general, que presenten riesgo de sangrado en zonas críticas^{25-28,38,39}. Las contraindicaciones formales en pediatría están por definir. Antes de iniciar su administración se debe excluir la existencia de otras deficiencias asociadas, como trombopenia o hipofibrinogenemia, así como es conveniente la realización de ecografía para descartar hipertensión intracranial previa en los prematuros. Su eficacia se reduce con el tiempo transcurrido entre la presentación del proceso trombótico y el inicio de la trombólisis, por lo que se desaconseja en trombosis de más de 10 días de evolución. Es conveniente administrarlo conjuntamente con heparina convencional a bajas dosis o HBPM para evitar la progresión del trombo e iniciar la heparinización durante o inmediatamente después del tratamiento trombolítico⁴⁰. Los 2 fármacos más empleados en nuestro medio son la urocinasa (UK) y activador tisular del plasminógeno (rt-PA). Se emplean en perfusión continua intravenosa como se indica en la tabla 4. La duración se estima entre 6 y 12 h, pero en ocasiones requiere más tiempo. El control clínico y de laboratorio debe ser estricto por el riesgo de sangrado. Valoraremos la fibrinólisis con el incremento de los D-dímeros y vigilaremos la disminución de fibrinógeno consiguiente. Si el citado incremento no se produce adecuadamente, hay que pensar en la posibilidad de un déficit de plaminógeno fisiológico (neonatos) o adquirido y reponerlo con PFC (10 ml/kg). Las medidas de compresión local y tratamiento de soporte suelen ser suficientes para controlar la hemorragia leve. En caso de hemorragia importante, se debe suspender la infusión y administrar crioprecipitado (1 U/5 kg). Si hay riesgo vital, añadir antifibrinolíticos por vía intravenosa. Con este tratamiento se consigue una lisis parcial o total del trombo en el 70% de los casos. El riesgo de hemorragia mayor se estima en un 11% de los niños tratados, y se observan sangrados menores en el 50% de los casos.

Antiagregantes plaquetarios

Generalmente se utilizan en los procesos tromboembólicos arteriales. El fármaco más utilizado es el ácido acetilsalicílico a dosis empíricas variables que oscila entre 1 y 5 mg/kg/día en la prevención de la trombosis del shunt de Blalock-Taussig, stents endovasculares, prevención de oclusión arterial de órganos transplantados, arteritis de Takayasu, así como para la profilaxis secundaria de algunos ACV^{27,28}. No hay estudios que comparen la efectividad de distintas dosis y suele decirse que no se precisa seguimiento. Se utiliza a dosis de 6-20 mg/kg/día conjuntamente con dicumarínicos en portadores de válvulas mecánicas

que, a pesar de un INR en rango adecuado, presentan embolia⁴¹. En la enfermedad de Kawasaki, durante la fase aguda (2 semanas), se administran 80-100 mg/kg/día; posteriormente, si hay evidencia de afectación de las coronarias, se administrará a dosis profilácticas durante al menos 7 semanas. Hay que vigilar la hemorragia y la posibilidad de síndrome de Reye. El dipyridamol se emplea a dosis de 2-5 mg/kg/día como sustitutivo del ácido acetilsalicílico o asociado a él en las situaciones expuestas anteriormente. En caso de hemorragia es conveniente suspender la administración y, dependiendo de su intensidad, se ha utilizado concentrado de plaquetas, DDVP o derivados plasmáticos ricos en FvW²⁸.

Tratamiento sustitutivo

Además del PFC, desde hace unos años se dispone de concentrados de PC y AT para el tratamiento sustitutivo de las deficiencias tanto congénitas como adquiridas de estos anticoagulantes naturales. En la deficiencia grave homocigota o doble heterocigota de PC (*Purpura fulminans*), se administra PFC 10 ml/kg o bien 20-60 U/kg cada 6-8 h de concentrado de PC (se ajustan las dosis posteriores según el rendimiento obtenido), hasta que las lesiones trombóticas se resuelvan (6-8 semanas aproximadamente)^{42,43}. La deficiencia homocigota de PS también se presenta al nacimiento como una *Purpura fulminans*. No se dispone de concentrado de PS, por lo que el tratamiento sustitutivo será PFC, como en la deficiencia de PC. Las deficiencias de AT entorno al 10% provocan TE venosa o arterial que se manifiesta en la primera década de la vida. El concentrado de AT se administra inicialmente a dosis de 50 U/kg, siguiendo con una dosis diaria del 20% de la cantidad inicial, dada su elevada vida media⁴⁴.

Consecuencias a largo plazo

Dependen del tipo (arteria-vena) y la localización del vaso afectado. La TVP produce una morbilidad significativa, y acarrea serias consecuencias a los niños que las presentan, como EP (6-8%) síndrome posflebito y tendencia a la recurrencia. El riesgo de recurrencia después de una TVP espontánea se ha cifrado en 6-21%^{1,5,45}, y puede ser significativamente mayor asociado a un anticoagulante lúpico o en aquellos pacientes que se combina un factor congénito con otro adquirido⁴⁵. Valores elevados de factor VIII, D-dímeros o ambos al diagnóstico, y la persistencia de al menos 1 de ellos

Lectura rápida



La trombólisis sistémica está indicada en casos de oclusión arterial con afectación de órgano o miembro y en la EP masiva que no responde a la heparinoterapia.

Tiene un riesgo hemorrágico elevado, por lo que hay que extremar la vigilancia clínica, analítica y de imagen. Hay que señalar que, por peculiaridades del sistema fibrinolítico de neonato, se recomienda la administración conjunta de PFC como suplemento de plasminógeno.

La *Purpura fulminans* neonatal es la manifestación clínica de las deficiencias graves de PC o PS. Deja importantes secuelas si no se diagnostica y trata con prontitud con la administración de PFC o concentrados de PC, en el caso del déficit de ésta.

Consecuencias a largo plazo

La TVP produce una morbilidad significativa y puede dar lugar a EP sintomática (> 6-8%), síndrome posttrombótico (> 30%), recurrencia (6-21%) y una mortalidad directa estimada del 2%.



Bibliografía recomendada

Andrew M, Monagle P, Brooker L, editors. *Thromboembolic complications during infancy and childhood*. London: BC Decker Inc., Hamilton; 2000.

Libro de texto monográfico de lectura recomendada en todos sus capítulos.

Schneppenheim R, Greiner J. *Thrombosis in infants and children*. Hematology. 2006;1:86-96.

Revisión exhaustiva y actualizada de la tromboembolia en el niño publicada en el libro educacional de la Asociación Americana de Hematología. Acceso libre en www.asheducationbook.org

Revel-Vilk S, Kenet G. *Thrombophilia in children with venous thromboembolic disease*. Thromb Res. 2006;118:59-65.

Revisión de la bibliografía sobre el impacto que la trombofilia tiene en el desarrollo de la tromboembolia en el niño.

Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson A. Antithrombotic therapy in children. The seven ACCP conference on antithrombotic therapy. Chest. 2004;126 Suppl:S645-87.

Guías basadas en la evidencia de tratamiento antitrombótico y trombólítico acordadas por expertos en la VII Conferencia de Consenso del American College of Chest Physician. De lectura obligada.

Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. Blood. 2006;107:21-9.

La autora hace una puesta al día en diagnóstico y tratamiento de la trombosis en el niño desde su experiencia. La Dra. Manco-Johnson, hematólogo-pediatra con más de 25 años de experiencia en el manejo de niños con problemas de coagulación, es un referente para este tipo de enfermedad.

después de los 3-6 meses de anticoagulación, predicen una evolución mala en niños con trombosis¹⁵. El síndrome postrombótico lo desarrollan al menos un tercio de los pacientes con TVP. Usualmente, es moderado y consiste en un aumento de la circunferencia de las extremidades afectadas, edema, venas varicosas, dolor y pigmentación^{9,46}. La mortalidad directamente atribuible a la TVP se estima en 1,5-2,2%³.

18. Manco-Johnson M. Disorders of hemostasis in childhood: risks factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1997;78:710-4.
19. Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost*. 2001;86:464-74.
20. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia, part I: epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res*. 2003;111:125-31.
21. Beck C, Dubois J, Grignon A, Lacroix J, David M. Incidence and risk factors of catheter-related deep vein thrombosis in pediatric intensive care unit: A prospective study. *J Pediatr*. 1998;133:237-41.
22. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics*. 1995;96:291-4.
23. Estelles A, Garcia-Plaza I, Dasi MA, Aznar J, Duart M, Sanz G, et al. Severe inherited "homozygous" protein C deficiency in a newborn infant. *Thromb Haemost*. 1984;52:53-6.
24. Tripodi A, Mannucci PM. Markers of activated coagulation and their usefulness in the clinical laboratory. *Clin Chem*. 1996;42:664-9.
25. Young G. Diagnosis and treatment of thrombosis in children: general principles. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:540-6.
26. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood*. 2006;107:21-9.
27. Michelson A, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children. *Chest*. 1995;108 Suppl:S506-22.
28. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson A. Antithrombotic therapy in children. The seven ACCP conference on antithrombotic therapy. *Chest*. 2004;126 (Suppl 3):S645-87.
29. Andrew M, Marzinotto V, Blanchette V, Ginsberg J, Burrows P, Benson L, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res*. 1994;35:78-83.
30. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte P. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr*. 1998;132:575-88.
31. Murdoch IA, Beattie RM, Silver DM. Heparin-induced thrombocytopenia in children. *Acta Paediatr*. 1993;82:495-7.
32. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr*. 1996;128:313-8.
33. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, Bridge S, Monagle P, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr*. 2000;136:439-45.
34. Kuhle S, Massicotte P, Dinyari M, Vegh P, Mitchell D, Marzinotto V, et al. Dose-finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thromboembolic events. *Thromb Haemost*. 2005;94:1164-71.
35. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AKC, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Blood*. 1999;94:3007-14.
36. Andrew M, Marzinotto V, Brooker L, Adams M, Ginsberg J, Freedon R, et al. Oral anticoagulant therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost*. 1994;71:265-9.
37. Bonduel M, Sciacchitano G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontrrot JP, et al. Acenocumarol therapy in pediatrics patients. *J Thromb Haemost*. 2003;8:1740-3.
38. Chalmers EA, Gibis BES. Thrombolytic therapy in the management of pediatric thromboembolic disease. *Br J Haematol*. 1999;104:14-21.
39. Knofer R, Dinger J, Kabus M, Müller D, Lauterbach I, Rupprecht E, et al. Thrombolytic therapy in children: Clinical experiences with recombinant tissue-plasminogen activator. *Seminars Thromb Hemost*. 2001;27:169-74.
40. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Hays T, Krupski W, Drose J, Manco-Johnson ML. Combined thrombolytic and anticoagulant therapy for venous thrombosis in children. *J Pediatr*. 2000;136:446-53.
41. Le Blanc J, Sett S, Vince D. Antiplatelet therapy in children with left-sided mechanical prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993;(Suppl 1):S110-5.
42. Dreyfus M, Magny JF, Briley F, Schwaerz HP, Planche C, Dehan M, et al. Treatment of homozygous Protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified Protein C concentrate. *N Engl J Med*. 1991;325:1565-8.
43. Baliga V, Thwaites R, Tillyer ML, Minford A, Parapila L, Allgrove J. Homozygous protein C deficiency management with protein C concentrate. *Eur J Pediatr*. 1995;154:534-8.
44. Vinazzer H. Hereditary and acquired antithrombin deficiency. *Seminars Thromb Hemost*. 1999;25:257-66.
45. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, Von Eeckardstein A, Kosch A, None N, et al. Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*. 2001;97:858-62.
46. Kuhle S, Koloshuk B, Marzinotto V, Bauman M, Massicotte P, Andrew M, et al. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res*. 2003;111:227-33.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■■ Metaanálisis

1. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994;83:1251-7.
2. Nowak-Gottl U, Kosch HG, AschkaI, Kohlhase B, Vielhaber H, Kurlemann G, et al. Resistance to activate protein C (APCR) in children with venous or arterial thromboembolism. *Br J Haematol*. 1996;92:992-8.
3. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of Pediatric Thromboembolic Disease: A Report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Research*. 2000;47:763-6.
4. Nowak-Gottl U, Von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child*. 1997;76:163-7.
5. Van Ommen CH, Heijboer H, Butler HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two year in the Netherlands. *J Pediatr*. 2001;139:675-81.
6. Schmidt B. The etiology, diagnosis and treatment of thrombotic disorders in newborn infants: a call for international and multi-institutional studies. *Seminars in Perinatology*. 1997;21:86-9.
7. Linch J, Hirtz D, DeVeber G, Nelson K. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002;109:116-23.
8. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990;158:95-104.
9. Andrew M. Developmental hemostasis: Relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost*. 1995;74:415-25.
10. Ries M, Klinge J, Rauch R. Age-related reference values for activation markers of the coagulation and fibrinolytic systems in children. *Thromb Res*. 1997;85:341-4.
11. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost*. 1999;81:198-202.
12. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, Kreuz W, Munchow N, Scharrer I, et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood; the Childhood Thrombophilia Study Group. *Eur J Pediatr*. 1999;158 Suppl:S97-104.
13. Kosch AK, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Günter G, Koch HG, et al. Prothrombotic risk factors in children with spontaneous venous thrombosis and their asymptomatic parents: a family study. *Thrombosis Research*. 2000;99:531-7.
14. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: Indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002;87:1095-108.
15. Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. Elevated plasma factor VIII and D-Dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2004;351:1081-8.
16. Revel-Vilk S, Kenet G. Thrombophilia in children with venous thromboembolic disease. *Thromb Res*. 2006;118:59-65.
17. Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. *Hematology*. 2006;1:86-96.