

Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de niños con tromboembolismo venoso: 23 años de un registro prospectivo en un hospital de alta complejidad

Diagnosis, treatment and follow-up of venous thromboembolism (VTE) in children: a prospective 23-year registry from a single tertiary center

Sciuccati G¹; Hepner M¹; Cervio C¹; Sierre S²; Pieroni G¹; Annetta E¹; Díaz L¹; Pepe C¹; Candas A¹; Avalos Gomez J¹; Feliu Torres A¹; Frontroth J¹; Bonduel M¹

¹Servicio de Hematología y Oncología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan"

²Servicio de Radiología Intervencionista del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan"

gsciuccati@garrahan.gov.ar

PREMIO AL MEJOR TRABAJO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN EL MARCO DEL XXII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA.

Fecha de recepción: 15/08/2015

Fecha de aprobación: 15/09/2015



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 19 n° 3: 201-205

Septiembre - Diciembre 2015

Palabras clave: Tromboembolismo venoso, Pediatría, Trombofilia, Tratamiento antitrombótico.

Keywords: Venous Thromboembolism, Pediatric, Thrombophilia, Anticoagulant therapy.

Abstract

Background: There has been a significant increase of venous thromboembolism (VTE) in children related to medical progress in the management of critically and chronically ill patients (pt). Risk factors, imaging studies, thrombophilia (TB), antithrombotic therapy (AtT) and complications have been the subject of research in the last 25 years.

Aims: To describe diagnosis and management of a pediatric prospective cohort with VTE registered during 23 years at a single tertiary center.

Methods: From May 1992 to April 2015, consecutive children <18 years of age with objectively confirmed VTE were prospectively registered. Demographic and clinical data, family history of VTE,

imaging studies, TB, AtT and outcomes were recorded. Neonates and patients with cerebral or organ specific VTE were excluded.

Results: 989 pt were recruited, 569 males (58%), median age (range): 2y (0.1-18).

One or more risk factors were found in 983 pt (99%) and 586 pt (59%) also had catheters. Lower/upper/both venous systems were involved in 642 pt (65%)/300 pt (30%)/47 pt (5%) respectively. Pulmonary embolism was diagnosed in 19 pt (2%). 453 pt (46%) were available for TB. Prothrombotic disorders were found in 141 pt (31%): inherited disorders in 62 pt (14%) (FVL: 24, PT20210A: 19; deficiency of PC: 10, PS: 7 and AT: 2) and acquired

disorders in 79 pt (17%) (AT deficiency:49; persistently positive APA: 30). Seven pt (1.5%) had combined disorders. 24 pt with hereditary PC, PS or AT deficiency or combined disorders were compared with 312 pt with normal TB.

A significant difference between both groups was detected regarding the following variables: VTE extension (92% vs 61%, $p=0.003$), lower venous system localization (96% vs 74%, $p=0.016$), catheters (46% vs 84, $p=0.002$) and family history of VTE (50% vs 5%, $p<0.001$).

The AtT used was: UFH: 97 pt; enoxaparin: 871 pt, VKA: 697 pt, tPA: 29 pt, vena cava filters: 9 pt. Based on the persistence of risk factors and/or thrombophilia 184 pt received AtT during >3 months. Recurrence or death related to VTE occurred in 27 pt (2,7%) and 4 pt (0.4%), respectively. Six pt (0.6%) had major bleeding, all of them while receiving enoxaparin. Post-thrombotic syndrome was

detected in 183/369 pt (50%) and 52 (28%) of them were severe.

Conclusion: This is the largest prospective cohort of pediatric VTE with long-term follow-up reported to date. During the last ten years the incidence of VTE in our centre was 1 case per 300 hospital admissions. Infants younger than 1 year of age constituted the single largest group of patients. Unprovoked VTE was very rare. A low frequency of pulmonary embolism was observed, probably due to a low index of clinical suspicion. Family history of VTE, lower venous system VTE, greater extension of VTE and absence of central venous catheters (CVC) were the variables most frequently associated with high risk thrombophilia. Close management by specialized pediatric hematologists of in-and-out patients has allowed to achieve low rates of recurrence and major bleeding during short- and long-term follow-up in this pediatric cohort.

Introducción

Un incremento significativo de la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) se ha descrito en neonatos y niños hospitalizados en centros de alta complejidad^(1, 2) relacionado a una mayor sospecha clínica y avances en la atención de niños en estado crítico o con enfermedades crónicas. El TEV en pacientes pediátricos ocasiona mortalidad y morbilidad elevadas⁽³⁾. Si bien se han logrado avances importantes en el conocimiento de diferentes aspectos del TEV en pediatría, aún es escasa la evidencia científica.

Objetivos

Describir el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de una cohorte pediátrica prospectiva con un primer episodio de TEV registrada durante 23 años en un centro de alta complejidad.

Material y métodos

De mayo 1992 a abril 2015 se incluyeron pacientes (pac) consecutivos >1 mes y <18 años con diagnóstico de TEV confirmado por métodos de imágenes. Los datos demográficos, clínicos, historia familiar de trombosis (HFT), imágenes, estudio de trombofilia (ET), tratamiento antitrombótico (TAT) y even-

tos de: recurrencia trombótica, sangrado mayor, síndrome posttrombótico (SPT) y muerte durante el seguimiento a corto y largo plazo fueron registrados prospectivamente. Se excluyeron neonatos y niños con trombosis venosa específica de órgano (cerebral, renal, portal, mesentérica). La evaluación de laboratorio de hemostasia incluyó: hemograma, tiempo de protrombina (THROMBOPLASTIN-S, Fisher Diagnostics Middletown, VA, USA), tiempo de tromboplastina parcial activado (STA APTT y PTT-LA Diagnostica Stago), tiempo de trombina (SIEMENS, Healthcare Diagnostics Products, Alemania), fibrinógeno (Diagnostica Stago), y factor V (TriniCLOT, Tcoag, Irlanda) en un coagulómetro modelo STA Compact (Diagnostica Stago). El estudio de trombofilia hereditaria: proteína C (PC), antitrombina (AT) y plasminógeno fueron realizados por métodos amidolíticos (Chromogenix AB, Mölndal, Sweden), técnicas coagulométricas para medir los niveles de la PC y PS (Diagnostica Stago) en un coagulómetro ST4 (Diagnostica Stago). La PS total y libre y la PC antigénica se midieron por método de ELISA (Asserachrom Total Protein S, Asserachrom Free Protein S, Asserachrom Protein C, Diagnostica Stago). Las calibraciones fueron realizadas uti-

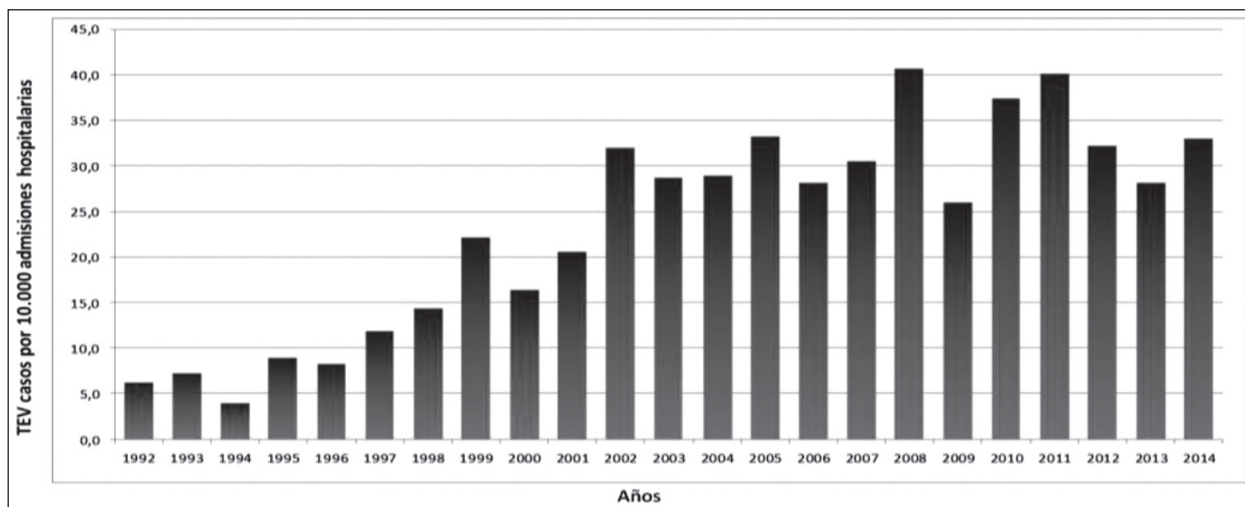
lizando un pool de plasmas normales (200 individuos sanos) el cual se calibró contra estándares de referencia internacionales (WHO Laboratory for Biological Standards). Las mutaciones Factor V Leiden (FVL) y PT20210A se estudiaron utilizando la técnica de PCR-RFLP, sometiendo los productos de PCR a una digestión enzimática con enzimas de restricción MnlI y HindIII respectivamente. Los valores locales de referencia fueron confirmados acorde a la edad. Para confirmar el carácter hereditario de la deficiencia se evaluó la presencia del defecto hemostático en los progenitores si estuvieran disponibles. Los niveles anormales de PC, PS y AT fueron determinados en más de una muestra por separado. Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) fueron evaluados según las guías de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH/SSC on LAs/phospholipid-dependent antibodies, 1995 and 2009). Los valores locales de corte del anticoagulante lúpico fueron determinados para cada paso de la evaluación. Se establecieron los valores de corte para cada aPL en fase sólida de acuerdo a la edad. Análisis estadístico: se utilizó el programa Stata, versión 9. Los valores de las variables continuas fueron expresados en mediana (rango). Se utilizó

la prueba de chi cuadrado (χ^2) para analizar las diferencias entre las proporciones. Los valores con $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. La terapia antitrombótica se indicó de acuerdo a las recomendaciones de American College of Chest Physicians⁽⁴⁾ vigentes a lo largo del estudio. En aquellos pacientes con TEV espontáneo, TEV recurrente o con factores clínicos de riesgo persistentes y/o trombofilia de alto riesgo (definida como: deficiencia hereditaria de AT, de PC, de PS o desórdenes protrombóticos combinados y/o APA persistente) se indicó tratamiento anticoagulante prolongado. Una vez finalizada la terapia antitrombótica, los pacientes fueron citados anualmente para la evaluación del SPT utilizando la Escala de Villalta Modificada y el Instrumento de Manco-Johnson⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Resultados

Durante un período de 23 años se registraron 989 pac. En la primera década la incidencia de TEV aumentó de 5 a 33 casos cada 10.000 admisiones hospitalarias, mientras que durante la segunda década de estudio la incidencia se mantuvo estable con una mediana de 33 casos cada 10.000 admisiones hospitalarias (rango 27 a 41 casos). (Figura 1).

Figura 1. Tasa anual de TEV



569 (58%) pac fueron varones. La edad mediana fue de 2 años, con un rango de 0.1-18 años. 983 pacientes (99%) tuvieron uno o más factores de riesgo clínicos y 586 (59%) fueron TEV asociados a catéter venoso central. Los estudios de imágenes demostraron trombosis del sistema venoso inferior (SVI) en

642 pacientes (65%), del sistema venoso superior (SVS) en 300 pacientes (30%), de ambos sistemas en 47 pacientes (5%) y tromboembolismo pulmonar (TEP) en 19 pac (2%). Se realizó estudio de trombofilia a 453 pac (46%). Se detectaron desórdenes protrombóticos en 141 pac (31%). 62 pac (14%) tu-

vieron diagnóstico de trombofilia hereditaria: FVL: 24 pac, PT20210A: 19 pac; deficiencias de PC: 10 pac, PS: 7 pac y AT: 2 pac. Setenta y nueve pac (17%) tuvieron trombofilia adquirida: deficiencia de AT 49 pac; aPL persistentes positivos 30 pac. Siete pac (1.5%) presentaron desórdenes protrombóticos combinados. Se realizó un análisis comparativo entre los 24 pacientes con deficiencias hereditarias de PC, PS y AT, aisladas y combinadas, con los 312 pac sin desórdenes protrombóticos. En el análisis univariado, se observaron diferencias significativas en las siguientes variables: mayor extensión de TEV (92% vs 61%, $p=0.003$), localización SVI (96% vs 74%, $p=0.016$), presencia de CVC (46% vs 84%, $p=0.002$) e HFT (50% vs 5%, $p<0.001$). En cuanto al TAT, recibieron HNF 97pac, enoxaparina 871 pac, antagonistas de la vitamina K 697 pac, activador tisular del plasminógeno recombinante 29 pac, filtro de vena cava inferior 9 pac. De acuerdo a la persistencia de factores de riesgo y/o trombofilia, 184 pac recibieron más de 3 meses de tratamiento anticoagulante. Respecto de las complicaciones asociadas a TEV, se observó recurrencia trombótica en 27 pac (2.7%), sangrado mayor en 6 pac (0.6%) todos ellos bajo tratamiento con enoxaparina y muerte atribuible a TEV en 4 pac (0.4%). Fallecieron de causas no relacionadas a trombosis 168 pac (17%). El SPT se detectó en 183 (50%) de 369 pac evaluados, con compromiso del SVS en 56/183 (31%) pac (ninguna forma severa) y del SVI en 125 (69%) pac, 52 de ellos (42%) presentaron formas moderadas/severas. La mediana de seguimiento de estos pac fue de 3 años, con un rango de 0.6 a 23 años.

Conclusión

Desde la publicación del registro prospectivo canadiense en 1994 se ha observado un incremento significativo de la incidencia de TEV en pediatría con un aumento de 5.3 a 58 casos por 10.000 admisiones hospitalarias^(1, 5). La incidencia de TEV en nuestro centro fue de 1 caso cada 300 admisiones hospitalarias en la última década, lo que implica un aumento de 5 veces la incidencia inicial.

Los neonatos, niños menores de 1 año y adolescentes son los grupos etarios con mayor incidencia de TEV. Uno o más factores de riesgo clínico se han identificado en la mayoría (65-97%) de los pacientes pediátricos, siendo los catéteres venosos centrales el factor de riesgo más frecuente (30-50%)⁽⁶⁾.

En coincidencia con otros estudios pediátricos, los niños menores de un año constituyeron el grupo de pacientes con mayor incidencia de TEV y la mayoría de los pacientes de este estudio tuvo uno o más factores de riesgo clínicos asociados, siendo el TEV espontáneo muy infrecuente.^(2, 6)

La indicación del estudio de trombofilia en pediatría es aún controvertida⁽⁷⁾. La identificación de los grupos de riesgo de recurrencia trombótica permitirá seleccionar aquellos pacientes a evaluar para establecer la conducta terapéutica más adecuada. En esta cohorte, la historia familiar de trombosis, la localización de TEV en el sistema venoso inferior, el TEV extenso y el TEV no relacionado a catéter venoso central fueron las variables clínicas que se asociaron a la presencia de trombofilia hereditaria de alto riesgo. Este grupo de pacientes recibió terapia anticoagulante por tiempo prolongado.

La mortalidad atribuible a trombosis y la recurrencia trombótica han sido descritas en el 2.2% y el 8.1% de los niños con TEV, respectivamente⁽³⁾. Sin embargo, en nuestro trabajo estas cifras fueron inferiores (muerte atribuible a trombosis 0.4% y recurrencia 2.7%) aún considerándose una población de pacientes críticos (mortalidad no atribuible a la trombosis de 17%). La evaluación clínica y por imágenes cada 3 meses para decidir la duración de la terapia anticoagulante, en particular en aquellos pacientes con riesgo de recurrencia, pudo haber contribuido a alcanzar estos resultados.

El tromboembolismo pulmonar es un evento poco reconocido y subdiagnosticado en pediatría⁽⁸⁾. La baja frecuencia de TEP observada en nuestro estudio pudo deberse a la escasa sospecha clínica. La estandarización del diagnóstico por imágenes y del manejo de esta complicación trombótica contribuirá a reducir la morbimortalidad asociada a TEP en niños.

El Subcomité de Hemostasia Perinatal y Pediátrica (Perinatal and Paediatric Haemostasis SSC) del ISTH ha establecido recomendaciones para estandarizar la evaluación y seguimiento del SPT en neonatos y niños con TEV^(9, 10). En estudios recientes se han descrito frecuencias de SPT en el SVS entre 16-87% y en el SVI entre 33-75%⁽¹¹⁻¹²⁾. En nuestra cohorte se observó SPT en el 50% de los pacientes evaluados con una frecuencia mayor de formas severas que alteran de manera significativa la calidad de vida de los pacientes.

Ésta es la cohorte pediátrica prospectiva más extensa con TEV y seguimiento a largo plazo reportada hasta la actualidad. El manejo de estos pacientes por hematólogos pediatras permitió alcanzar tasas inferiores de recurrencia trombótica y sangrado mayor a las publicadas por otros centros pediátricos. Ensayos clínicos controlados multicéntricos son necesarios para establecer recomendaciones en TEV en pediatría basadas en mayor nivel de evidencia científica.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- 1- Raffini L, Huang YS, Witmer C y col. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009; 124:1001-8.
- 2- Boulet SL, Grosse SD, Thornburg CD y col. Trends in venous thromboembolism-related hospitalizations, 1994-2009. *Pediatrics* 2012;130:e812-20.
- 3- Monagle P, Adams M, Mahoney M y col. Outcome of pediatric thrombophilic disease: a report from the Canadian Thrombophilia Registry. *Pediatric Research* 2000; 47: 763-766.
- 4- Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA y col. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e737S-e801S.
- 5- Andrew M, David M, Adams M y col. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83:1251-7
- 6- Chalmers E, Ganesen V, Liesner R y col. Guidelines on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011; 154: 196-2076
- 7- Klaassen IL, van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood* 2015;125:1073-7.
- 8- Agha B, Sturm J, Simon H y col. Pulmonary embolism in the pediatric emergency department. *Pediatrics* 2013;132:663-7
- 9- Goldenberg NA, Brandão L, Journeycake J y col. Perinatal And Paediatric Haemostasis Subcommittee Of The Scientific And Standardization Committee Of The International Society On Thrombosis And Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome following lower extremity deep venous thrombosis and standardization of outcome measurement in pediatric clinical investigations. *J Thromb Haemost* 2012; 10:477-80.
- 10- Revel-Vilk S, Brandão LR, Journeycake J y col. Perinatal And Paediatric Haemostasis Subcommittee Of The Scientific And Standardization Committee Of The International Society On Thrombosis And Haemostasis. Standardization of post-thrombotic syndrome definition and outcome assessment following upper venous system thrombosis in pediatric practice. *J Thromb Haemost* 2012;10:2182-5
- 11- Avila ML, Duan L, Cipolla A y col. Post-thrombotic syndrome following upper extremity deep vein thrombosis in children. *Blood* 2014;124:1166-73.
- 12- Avila L, Gordanpour A, Said H y col. Outcomes of lower limb deep vein thrombosis and predictors of lower limb postthrombotic syndrome in pediatric patients. XXV ISTH Congress and 61st Annual SSC Meeting, Toronto, Canada. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (Suppl 2): (OR159)