

Tratamiento del tromboembolismo venoso. Temas especiales
Special issues on VTE treatment

Monitoreo de la terapia antitrombótica en Pediatría

Antithrombotic therapy monitoring in Pediatrics

Pieroni G

Hospital Nacional de Pediatría Dr. "Juan P. Garrahan"

gpieroni@garrahan.gov.ar



III CURSO
EDUCACIONAL
DE LA ISTH.
EDUCACIONAL V

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 289-290
Septiembre 2016

Palabras clave: pediatría,
terapia antitrombótica,
monitoreo de laboratorio.

Keywords: pediatrics,
antithrombotic therapy,
laboratory monitoring.

La terapia antitrombótica en Neonatología y Pediatría difiere de los adultos debido principalmente a la maduración de los componentes del sistema hemostático debido a que es un proceso dinámico que comienza en el útero y evoluciona a través de la infancia y la adolescencia. El laboratorio tiene un rol importante en el monitoreo de las distintas drogas utilizadas, lo cual permitirá la toma de decisiones en relación a los ajustes de dosis de la terapia.

Los agentes antitrombóticos utilizados en pediatría que requieren monitoreo de laboratorio son: heparina no fraccionada (HNF), heparina fraccionada o de bajo peso molecular (HBPM), inhibidores de FX activado (fondaparinux), inhibidores directos de trombina (argatroban y bivalirudina) y antagonistas de la vitamina K (AVK). Los antiagregantes más utilizados son ácido acetil salicílico (aspirina), inhibidores P2Y₁₂ (clopidogrel) y dipiridamol. El trombolítico más utilizado en pediatría es el activador tisular del

plasminógeno recombinante (rtPA).

Previo al inicio del tratamiento anticoagulante se requiere un estudio de laboratorio del paciente que incluya tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y hemograma con recuento de plaquetas.

Drogas anticoagulantes

HNF. El TTPA es la prueba más utilizada para el monitoreo de dosis terapéuticas de HNF y una de las más afectadas por variables biológicas. Con el advenimiento de los métodos automatizados y diversidad de reactivos se recomendó la calibración del TTPA frente a la prueba de actividad anti factor X activado (anti-Xa). Sin embargo, no se ha podido demostrar una correlación entre TTPA y el ensayo de actividad anti-Xa en las muestras de pacientes heparinizados. Por lo tanto la combinación de TTPA y anti-Xa per-

mite una mejor interpretación de los resultados en el contexto clínico del paciente. La frecuencia de monitoreo es extrapolada de la práctica en adultos. Para realizar la curva de calibración de actividad anti-Xa se recomienda utilizar la HNF que recibe el paciente.

HBPM. El monitoreo se realiza a través de la actividad anti-Xa y está indicado en adultos mayores, embarazo, pacientes obesos, pacientes con falla renal o hepática y en pediatría. La frecuencia dependerá de las condiciones clínicas del paciente. Para realizar la curva de calibración de actividad anti-Xa se recomienda utilizar la HBPM que recibe el paciente. El control se realiza sobre una muestra obtenida 4 a 6 hs luego de la inyección subcutánea para alcanzar y mantener una actividad anti-Xa de 0.5 a 1.0 U/ml, o en una muestra obtenida después de 2 a 6 hs para alcanzar un anti-Xa 0.5 a 0.8 U/mL (Grado 2C).

Fondaparinux. El monitoreo se realiza con la actividad anti-Xa sobre una muestra de sangre obtenida 3 horas después de administrada la dosis y medida sobre una curva de calibración realizada con fondaparinux que recibe el paciente.

AVK. La terapia con antagonistas de la vitamina K se monitorea a través del TP expresado como RIN. El más utilizado en el mundo es la warfarina y en algunos países de Europa y Sudamérica se utiliza el acenocumarol. El uso de AVK en neonatos no está recomendado por varias razones: niveles de los factores de coagulación dependientes de vitamina K disminuidos, las leches maternizadas (fórmulas) están suplementadas con vitamina K a diferencia de la leche materna que tiene bajas concentraciones, requiere monitoreo frecuente por los cambios fisiológicos y de medicación. El monitoreo requiere una supervisión cuidadosa con ajustes de dosis frecuentes que, en forma convencional, se realiza en el laboratorio con muestras obtenidas por punción venosa. En pediatría, el uso de los dispositivos portátiles (point of care, POC) para informar el RIN está restringido a un grupo de pacientes con acceso a un programa educacional que incluye entrenamiento y supervisión médica permanente. No se ha demostrado que los datos de RIN obtenidos en el laboratorio y los de POC sean intercambiables entre sí.

Argatroban y bivalirudina

El efecto anticoagulante es medido a través del TTPA y el rango terapéutico es extrapolado de HNF.

Drogas antiagregantes

Aspirina, inhibidores P2Y₁₂ y dipiridamol

El ácido acetil salicílico (aspirina) es el agente antiplaquetario más utilizado en pediatría. Su efecto inhibitorio es medido a través de la agregación plaquetaria con ácido araquidónico en un agregómetro. No está recomendado en pediatría el uso de PFA-100 o Verify Now para monitoreo de la terapia. No hay evidencia en adultos de la capacidad que tienen las pruebas de función plaquetaria para predecir complicaciones de sangrado en pacientes con aspirina. El efecto inhibitorio de los inhibidores P2Y₁₂ (clopidogrel) se evidencia a través del porcentaje de inhibición de la agregación plaquetaria con adenosina difosfato (ADP).

El dipiridamol se utiliza como antiplaquetario de segunda línea o en combinación con aspirina. Debido a la variedad de mecanismos involucrados, no hay recomendaciones sobre las pruebas de función plaquetaria para el monitoreo de su efecto.

Drogas trombolíticas

El monitoreo de laboratorio es de utilidad en la elección de los derivados sanguíneos en pacientes con sangrado, ya que no se dispone de rango terapéutico para los agentes trombolíticos y hay una débil correlación entre variables hemostáticas y eficacia y seguridad. Los niveles plasmáticos de fibrinógeno inferiores a 1.0 g/L determinarán la terapia de reemplazo con componentes sanguíneos y hemoderivados. La medida de los productos de degradación de fibrina (dímero D) indicará la presencia de efecto fibrinolítico y el recuento de plaquetas será importante para mantener valores no inferiores a $100 \times 10^9/L^{-1}$ durante la trombolisis.