

Trombosis en Pediatría

Diana Altuna

*Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica.
Trasplante de Medula Ósea. Departamento de Pediatría
Hospital Italiano de Buenos Aires*

E-mail: diana.altuna@hospitalitaliano.org.ar



I Simposio Conjunto
EHA - SAH

HEMATOLOGÍA, Vol.17
Número Extraordinario
XXI CONGRESO
Octubre 2013

Introducción

La Trombosis en niños es una enfermedad rara, si se la compara con su prevalencia en adultos, pero de creciente reconocimiento y asociada a graves consecuencias. Su incidencia ha aumentado en los últimos años debido a la mejoría de los cuidados médicos, que permiten la supervivencia de niños con enfermedades como cáncer y cardiopatías congénitas, así como por su sospecha y detección.

Si bien ha habido numerosos avances sobre esta patología en la edad pediátrica en las últimas dos décadas, aun quedan aspectos por dilucidar.

En general las recomendaciones sobre tratamiento son extrapoladas de datos en adultos. Sin embargo hay un aumento en la información en este aspecto de la enfermedad en niños y un reconocimiento de la necesidad de guías específicas para este grupo, teniendo en cuenta sus características particulares.

Incidencia

La incidencia anual de Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Tromboembolismo pulmonar (TEP) en los Registro Canadiense y Alemán fue de 0.07 a 0.14/10.000 niños, con una incidencia en niños hospitalizados de 5.3/10.000^{1,2}. La incidencia de TVP y trombosis arterial en neonatos fue reportada en 24/10.000 ingresos a la UCIN y en 0,51/10.000 nacidos vivos.

Varias publicaciones han llamado la atención sobre el dramático aumento de la incidencia del Tromboembolismo en pediatría reportándose incidencias de 21,9/10.000 admisiones y de 18.8 a 58/10.000 altas pediátricas^{3,4,5}. Estos datos sugieren un aumento de 3 a 10 veces en la frecuencia de TVP diagnosticada en niños en los últimos 15 años.

De igual manera continua siendo una enfermedad poco frecuente si se la compara con su incidencia en la población adulta (2,5 a 5 %). Las razones para esta baja incidencia pueden ser atribuidas a un endotelio

intacto y a las diferencias fisiológicas en los factores de coagulación con baja capacidad de generar trombina y elevados niveles de $\alpha 2$ macroglobulina.

Se describe una distribución bimodal de la enfermedad en este grupo con la mayor incidencia en el periodo neonatal, el grupo con la más alta incidencia relativa en esta población, y un segundo pico en la adolescencia, siendo el predominio femenino en esta última^{6,7}.

Factores de Riesgo

La enfermedad tromboembólica en la población pediátrica es multifactorial y dos o más factores de riesgos concurren para desencadenar el evento en la gran mayoría de los casos. La mayoría de los registros muestra que múltiples factores de riesgo están presentes en los pacientes con trombosis y se ha reportado la presencia de al menos dos Factores de Riesgo en el 63,5% de los pacientes en el Registro Canadiense y en el 84% en el Registro Británico¹.

La TVP idiopática es rara en niños y aproximadamente el 95% de las TVP en este grupo se asocia con condiciones subyacentes, por lo general enfermedades graves como cáncer, cardiopatías congénitas, síndrome nefrótico, trauma, cirugía, Lupus y enfermedad inflamatoria intestinal (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de Riesgo para TVP en Pediatría

Catéter venoso central
Cáncer/quimioterapia
Enfermedades Cardíacas Congénitas
Trauma/cirugía/inmovilización
Trombofilias Hereditarias
ACO, Cigarrillo, Obesidad
Enfermedades Autoinmunes
Enfermedades Renales (Síndrome Nefrótico)
Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Asfixia Perinatal /DBT Materna
Deshidratación
Sepsis/Varicela
Infusión de concentrados de Factores

Estos Factores de Riesgo poseen diferente relevancia en los diferentes grupos dentro de la población pediátrica (ej; ACO en adolescentes, pero no en neonatos).

El Factor de riesgo aislado de mayor relevancia es la presencia de un Catéter Venoso Central (CVC) y se estima que la trombosis se asocia a la presencia de

CVC en el 90% de los neonatos y en más del 50% de los niños mayores^{8,9}.

Si bien la trombofilia hereditaria ha sido establecida como un factor de riesgo para TVP en adultos, en niños con TVP idiopática y en la población pediátrica con trombosis asociada a enfermedades subyacentes la trombofilia hereditaria ha sido descripta como un factor *de riesgo adicional*. La prevalencia de trombofilia en niños varía ampliamente de 10 a 78%. Un Meta-análisis ha mostrado que en pacientes con TVP más del 70% presenta al menos un factor de riesgo clínico, y que las trombofilias asociadas en forma significativa al diagnóstico de trombosis fueron Factor V G1691A, factor II G20210A, deficiencia de proteína C, proteína S y antitrombina; la presencia de trombofilias hereditarias combinadas y la presencia de anticoagulante lúpico/ anticuerpos antifosfolípidos¹¹. Es tema de debate si los niños con TVP secundaria (ej; CVC y TVP) deben ser estudiados para trombofilia hereditaria ya que estos resultados no modificarían su manejo. En cambio el estudio se considera apropiado para niños con TVP idiopática. Hoy en día no hay evidencia que apoye el estudio rutinario de niños asintomáticos con historia familiar de trombofilia¹⁰.

Localización.

Los síntomas dependerán de los vasos comprometidos. En niños existe una alta incidencia de trombosis en el tren superior asociada a la colocación de CVC. Se ha descripto alta prevalencia de trombosis asintomáticas asociada a CVC, siendo una fuente importante de TEP. Las trombosis asintomáticas se detectan solo por imágenes y muchas veces de manera incidental en el contexto de la evaluación de otra patología. Los síntomas de la trombosis de miembros serán edema, dolor y cianosis. En el caso de compromiso de VCS el edema y cianosis será en cabeza, cuello y parte superior del tórax. El TEP es muchas veces silente en pediatría y se requiere alto índice de sospecha para su diagnóstico. Otras localizaciones menos frecuentes son las trombosis portal y mesentérica.

En neonatos las trombosis más frecuentes no asociadas a CVC son la trombosis renal, la oclusión de Vena Cava y la trombosis de SNC.

Purpura fulminans, un evento que compromete la vida, caracterizada por trombosis microvascular en la dermis seguida de hemorragia perivascular y ne-

crisis de la piel, ha sido reportada en neonatos con déficit congénitos severos de Proteína C y S¹².

Diagnóstico

Los métodos de Diagnóstico disponibles para enfermedad tromboembólica en pediatría son Ecografía Doppler Color (EDC), Venografía, Tomografía Computada (flebo-TAC), Resonancia nuclear magnética (RNM), Centellograma V/Q y Ecocardiograma.

Ecografía Doppler Color (EDC), es el método más utilizado en esta población porque es no invasivo, barato, no requiere sedación. Presenta buena sensibilidad para venas de extremidades inferiores y venas viscerales de abdomen pero pobre sensibilidad para venas de tren superior (13). El estudio PARKKA (Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with LLA treated with Asparaginase) ha recomendado el uso combinado de EDC y venografía en el diagnóstico de trombosis de sistema venoso superior en niños, ya que con venografía sola no se pudieron diagnosticar trombosis de vena yugular y la EDC presenta baja sensibilidad para venas intratorácicas¹⁴.

TAC o RNM pueden ser utilizadas en el diagnóstico de TVP en venas del tórax. Carecemos de datos sobre el uso de RNM en niños. Se sabe que este método diagnóstico presenta alta especificidad y sensibilidad, es no invasivo, y no expone a radiaciones. Sin embargo no es un método ampliamente distribuido, lleva tiempo y puede requerir sedación en pediatría. Para evaluar trombosis en miembros inferiores se recomienda el uso de EDC, siendo de utilidad la RNM para la evaluación de la extensión proximal de esta trombosis.

No hay estudios que evalúen la sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico para TEP en niños. El centellograma V/Q y la angioTAC podrían ser considerados como estudios de primera línea siendo la angiografía pulmonar el "gold standar".

El ecocardiograma puede utilizarse en la detección de trombos intracardíacos¹⁵.

Tratamiento

Carecemos de estudios randomizados y controlados sobre anticoagulación en pediatría, por lo que estos pacientes son tratados de acuerdo a recomendaciones basadas en estudios pequeños y en guías adaptadas de protocolos de adultos, como consensos basados en evidencia (American College of Chest

Physicians, ACCP 2012). Aunque la mayoría de estas recomendaciones tiene un grado de evidencia 2C¹⁶. En la población pediátrica, el desarrollo de la hemostasia resulta en diferentes concentraciones de factores de coagulación de acuerdo a la edad, lo cual puede afectar la respuesta al tratamiento anticoagulante. Obtener accesos venosos para administrar la medicación, así como para obtener muestras de sangre para los controles del tratamiento puede ser difícil en niños pequeños. Deben tenerse en cuenta las diferencias dietarias, ya que las diferentes leches contienen diferentes cantidades de Vitamina K. El cumplimiento del tratamiento puede ser difícil en los adolescentes. La decisión del tiempo de anticoagulación debe considerar la actividad del paciente y en este grupo es muy importante la evaluación del riesgo de sangrado cuando se considera un tratamiento prolongado^{12, 13, 15}. Estas son algunas de las diferencias y dificultades que se presentan al comparar la población pediátrica con la de adultos.

• Modalidades de Tratamiento

La anticoagulación en Pediatría se indica para:

- Tratamiento de trombosis aguda.
- Profilaxis primaria.
- Profilaxis secundaria.

• Drogas Antitrombóticas

Heparina No Fraccionada, Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y Antagonistas de la Vitamina K (AO) son las drogas más usadas. El tratamiento trombolítico es indicado en trombosis que comprometen la vida o el miembro afectado. Las nuevas drogas antitrombóticas se encuentran en discusión y son administradas en forma creciente en pequeños estudios clínicos pediátricos.

Anticoagulantes

HEPARINA NO FRACCIONADA:

Es difícil de utilizar por la necesidad de accesos venosos, frecuente monitoreo y dificultad en correlacionar los resultados del APTT con la anticoagulación en vivo. Se asocia a osteopenia y a HIT, aunque esta última es muy poco frecuente (2,3% en niños en terapia intensiva).

HBPM:

Ha ganado importancia en relación a su uso, comparado con la Heparina no fraccionada y AO, por

su fácil administración y requerimiento menor de monitoreo.

Las más frecuentemente utilizadas (**off-label**) en niños son enoxaparina, dalteparina, nadroparina y tinzaparina¹³.

Las dosis requeridas en neonatos para alcanzar niveles terapéuticos de anti-FXa son mayores que en niños.

ANTICOAGULANTES ORALES:

La falta de preparados pediátricos, la necesidad de controles frecuentes, susceptibilidad al uso de antibióticos y a las variaciones dietarias son sus limitaciones¹². Se prefiere su utilización en niños más grandes, aunque la intensidad del tratamiento aun no ha sido definida. Se recomienda un RIN de 2²⁻³, basado en datos de adultos. El riesgo de sangrado asociado al uso de warfarina en la población pediátrica se estima en 0,5%. El uso prolongado puede asociarse a osteoporosis.

Trombolíticos.

Se ha utilizado t-PA en niños, pero no hay acuerdo en cuanto a la dosis. Su uso se reserva para pacientes con trombosis extensa (TEP masivo), que comprometen la vida o el miembro afectado porque se ha asociado a alto riesgo de sangrado (mayor del 50% de los niños tratados).

Duración del tratamiento

Generalmente, para el tratamiento de TVP, la mayoría de los pacientes recibe 3 a 6 meses de anticoagulación. Actualmente se encuentran publicadas Guías de tratamiento de trombosis pediátrica, de las cuales la más utilizada y reconocida es la ACCP cuya última edición es 2012. Estas Guías contienen más de 100 recomendaciones para el tratamiento de eventos tromboembólicos en pediatría. Otras Guías también reconocidas son las del reino Unido, publicadas en 2011^{16,17}.

Complicaciones

Las complicaciones agudas del tromboembolismo incluyen la progresión del trombo, el TEP y el sangrado asociado al tratamiento anticoagulante.

Dentro de las secuelas a largo plazo se encuentran la recurrencia de la enfermedad, la ausencia de resolución del trombo, que se describe en alrededor del 50% de los casos en la población pediátrica, y el síndrome post-trombótico (SPT), reportado en valores que rondan un tercio de los pacientes.

Mortalidad

El Registro Canadiense reporta 2,2% de mortalidad atribuible a trombosis (18). En un estudio sobre neonatos la mortalidad relacionada a trombosis fue de 4%¹⁹. En niños mayores es de 0 a 2%. La mortalidad global es mayor debido a las graves enfermedades subyacentes de estos pacientes (ej: cáncer).

Recurrencia

Los datos disponibles sobre seguimiento para evaluación de recurrencia son escasos. Dependiendo de la duración del seguimiento, la recurrencia de la enfermedad tromboembólica en la edad pediátrica se estima en 3 a 21%. El valor más alto de recurrencia se ve en niños con trombosis idiopática (21%), siendo en neonatos del 3%(20). Un meta-análisis reporta un 11,4% de riesgo de recurrencia en niños con un episodio de TVP NO idiopática. La recurrencia se relacionó a la adolescencia y al abandono del tratamiento¹¹. El riesgo de recurrencia no disminuye en la población pediátrica aumentando la duración de la anticoagulación²¹. Se han asociado a recurrencia la deficiencia de Proteína C, Proteína S y antitrombina, el Factor V Leiden homocigota, la presencia de anticoagulante lúpico y las trombofilias combinadas^{11,22}. En un estudio la presencia de FVIII y D-D elevados al diagnóstico y luego de finalizada la anticoagulación estándar, sugiere aumento del riesgo de recurrencia²⁴.

SPT

Como se menciono anteriormente, el SPT es una complicación crónica de la trombosis cuya severidad puede variar ampliamente. Es una secuela de gran importancia a esta edad ya que se espera que los pacientes pediátricos sobrevivan décadas luego del evento trombótico.

La incidencia en niños es desconocida. Un meta-análisis reporta una frecuencia global de 26%, con resultados individuales que van de 10 a 70%²³. Un estudio utilizando un score pediátrico muestra que SPT es leve en el 52% y moderado en el 10% de los niños²⁵.

Se requiere la validación de una herramienta para la evaluación de PTS en niños, El score de Villalta modificado y el instrumento de Manco-Johnson se han utilizado con este fin²⁵⁻²⁷.

El tratamiento es de soporte e incluye el uso de medias elásticas, elevación del miembro afectado, evi-

tar la bipedestación prolongada y analgésicos.

Conclusiones

La trombosis en pediatría es una enfermedad rara, de creciente reconocimiento y con secuelas a largo plazo potencialmente graves.

En la actualidad, disponemos de algunas guías para diagnóstico y tratamiento específicas para niños, como las del ACCP, que llevan a un tratamiento más uniforme de los niños con trombosis. A pesar de estos avances se requieren futuros trabajos para estratificar los niños con TVP en cuanto a las modalidades de tratamiento antitrombótico según factores de riesgo e incluyendo los nuevos anticoagulantes.

El objetivo más importante del manejo de los niños con trombosis, los cuales se encuentran en edad de crecimiento, es limitar las complicaciones de la oclusión vascular y el riesgo de sangrado de la anticoagulación. Se desconoce la relevancia del uso de marcadores trombofílicos como predictores de outcome. Por otro lado, la prevención efectiva de las complicaciones de la trombosis disminuirá el costo asociado con esta enfermedad.

Bibliografía

- Andrew M, David M, Adams M et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994;83(5):1251-1257.
- van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001;139(5):676-681.
- Wright JM, Watts RG. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(4):261-264.
- Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: A tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):258-264.
- Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001-1008.
- Kuhle S, Massicotte P, Chan A, et al. Systemic thromboembolism in children: Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost*. 2004;92:722-728.
- Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the national hospital discharge survey. *J Pediatr* 2004;145:563-565.
- Parasuram S, Goldhaber SZ. Venous Thromboembolism in children. *Circulation* 2006; 113: e12-e16.
- Male C, Chait P, Andrew M, Hanna K, Julian J, Mitchell L; PARKAA Investigators. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood*. 2003;101:4273-4278
- Chan A, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology* 2012 : 439-443.
- Young G, Albisetti M, Bonduel M et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2008;118(13):1373-1382
- Kenet G, Nowak-Göttl U. Venous thromboembolism in neonates and children. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2012; 25: 333-344.
- Chan AK, deVeber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1443-1455
- Male C, Chait P, Ginsberg JS et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the

- PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. *Thromb Haemost.* 2002;87(4):593-598.
15. Macartney C, Chan A. Thrombosis in Children. *Seminars in Throm and Haemost* 2011;37:763-771
 16. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA et al. 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(2 Suppl):e737S-e801S.
 17. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08543.x
 18. Monagle P, Adams M, Mahoney M et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res.* 2000;47(6):763-766.
 19. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child* 1997;76:F163-7.
 20. van Ommen CH, Heijboer H, van den Dool EJ, Hutten BA, Peters M. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost.* 2003;1(12):2516-2522.
 21. Estep JH, Smeltzer M, Reiss UM. The impact of quality and duration of enoxaparin therapy on recurrent venous thrombosis in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(1):105-109.
 22. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood.* 2001;97(4):858-862.
 23. Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica.* 2010;95(11):1952-1959
 24. 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(11):1081-1088
 25. Kuhle S, Koloshuk B, Marzinotto V et al. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res.* 2003;111(4-5):227-233.
 26. Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica.* 2010;95(11):1952-1959.
 27. Goldenberg NA, Brandao L, Journeycake J et al. 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(3):477-480.