

# Tromboembolismo venoso en Pediatría: avances en los últimos años

Venous thromboembolism in pediatrics patients:  
recent advances

Schwalb G

*Medica de Planta. Unidad Hematología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez  
y del Complejo Médico de la PFA Churrucá-Visca. Buenos Aires. Argentina.*

grsgachi@hotmail.com



IV CURSO EDUCACIONAL  
DE LA ISTH - BLOQUE 1  
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 • Número Extraordinario  
XIII Congreso del Grupo CAHT: 225-230  
Septiembre 2018

**Palabras claves:** trombosis venosa,  
pediatría,  
terapia anticoagulante.

**Keywords:** vein thrombosis,  
pediatric patients,  
anticoagulation therapy.

## Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) en Pediatría es un evento raro, comparado con la edad adulta, pero es una causa reconocida de morbi-mortalidad que incluye la progresión a enfermedad embólica, recurrencia y síndrome posttrombótico.

En las últimas décadas, varios factores han dado como resultado un ostensible aumento en el diagnóstico: la prolongación de la supervivencia de niños con enfermedades previamente fatales, la mejora y adecuación a la edad pediátrica de los métodos de imágenes y el uso de diferentes dispositivos intravasculares.

Por otro lado, factores de riesgo reconocidos en la edad adulta: el sedentarismo, el uso de anticonceptivos orales y la hipertensión arterial son observados

en forma creciente en niños y adolescentes.

Pese a los progresos significativos que se han dado en la comprensión de la fisiopatología de los eventos tromboembólicos (ETE) hay una carencia de abordajes terapéuticos de medicina basada en la evidencia, debido a la escasez de estudios clínicos de buena calidad. Si bien hay numerosos ensayos en curso, en especial en el terreno de los anticoagulantes orales directos, aún pasarán algunos años antes de tener recomendaciones adecuadas<sup>(1)</sup>.

Por último, pese a que sólo el 5% de los ETE en Pediatría son idiopáticos, no contamos con un método validado para estratificar grupos de riesgo que permitan establecer guías de prevención adecuadas. En el año 1994 el Registro Canadiense publicó una

incidencia de TVP y TEP de 5,3/10.000 pacientes internados o 0,07/10.000 niños<sup>(2)</sup>.

De acuerdo con la publicación Registro Alemán en el 2001, la incidencia anual de TV fue estimada en 0,14/10.000 niños<sup>(3)</sup>.

En los últimos años, varias publicaciones han llamado la atención acerca del aumento considerable en la incidencia de ETE.

En 2006, Satty y col reportaron utilizando el *Kid's Impatient Database*, que 18,8/10.000 pacientes hospitalizados presentaron un ETE<sup>(4)</sup>. Más tarde, en 2009, Raffini publicó una incidencia de 58/10.000 de acuerdo con los datos del *Pediatric Health Information System*<sup>(5)</sup>.

Tomados en conjunto, estos datos sugieren un aumento en la frecuencia de ETE en niños hospitalizados de 3 a 10 veces en los últimos 15 años.

La baja incidencia de ETE en la infancia, respecto de la edad adulta, está asociada con algunos mecanismos "protectores" que están en relación con la maduración del sistema de la hemostasia desde el periodo fetal<sup>(6-8)</sup>. El retardo y disminución en la generación de trombina y el aumento de  $\alpha 2$  macroglobulina, así como la presencia de un endotelio sano contribuyen a esta diferencia en la incidencia.

Respecto de factores de riesgo (FR), en comparación con la población adulta, es importante resaltar que:

- menos del 10% de los ETE en niños son idiopáticos.
- los niños tienen más de un FR asociado al ET.
- los catéteres venosos centrales (CVCs) son el FR adquirido más importante (90% de las TVP en neonatos y 60% en niños).

En esta presentación se abordarán tres temas que en los últimos años han significado un progreso en el abordaje de los ETE en Pediatría.

### 1- Estudio de trombofilia hereditaria (TH)

Si bien la TH es un FR en pacientes adultos con enfermedad tromboembólica, su contribución en niños con 1 ó más FR adquiridos no es clara.

La prevalencia de TH oscila del 12% en el Registro Canadiense<sup>(2)</sup> al 78% en el Registro Alemán<sup>(9)</sup>. Esta diferencia está dada por la inclusión de pacientes con trombosis arteriales y de SNC y otros criterios de selección de la población estudiada.

De acuerdo con los datos del Registro Canadiense, la incidencia de TH no difirió de la observada en la población general, excepto en los niños mayores,

con ETE espontáneos, en los que la incidencia de TH fue de 60%.

Un meta-análisis publicado por Young y col demostró una asociación estadísticamente significativa entre TVP y deficiencia de PC, PS, AT, FVL y PT-G20210A, si bien >70% de estos pacientes presentó más de un FR adquirido<sup>(10)</sup>.

En contraste, Albisetti y col. en 2013 y los resultados del *KIDCAT Study* en 2014, demostraron que en niños con trombosis asociada a catéter (TAC) ninguno de los marcadores de TH tuvieron una asociación significativa con el evento<sup>(11,12)</sup>.

La TH no predice recurrencia del evento trombótico en pacientes no seleccionados.

Si bien la recomendación del estudio de TH es controvertida, varios autores coinciden en limitarlo de TH a pacientes seleccionados:

- trombosis espontánea
- trombosis extensa
- historia familiar de trombosis
- púrpura fulminans

Por otro lado, el inicio, la intensidad y la duración del tratamiento anticoagulante no deben estar sujetos a la presencia o no de TH.

Una ventaja potencial del estudio podría ser la detección de portadores asintomáticos. En este sentido, las Guías Británicas del 2010 recomiendan<sup>(13)</sup>:

- el estudio no está indicado en familiares asintomáticos de TH de bajo riesgo: FVL y PT-G20210A (recomendación 1B).
- debe considerarse el estudio en pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de TH de alto riesgo: deficiencia de AT, PS y PC (recomendación 1B).

Sin embargo, es aconsejable posponer el estudio hasta que el paciente pueda comprender el significado de los resultados por sí mismo así como evitar la ansiedad que podría generar un resultado positivo en el mismo y su familia<sup>(14)</sup>.

### 2- Tromboembolismo en pacientes hospitalizados (TPH)

El TPH comprende toda TVP o TEP que ocurra durante la internación ó 30 días posteriores al alta<sup>(5)</sup>.

El TPH es un problema creciente. Para comprender la magnitud de esta complicación basta observar el aumento de la incidencia de 5,3/10.000 a 30-

58/10.000 pacientes hospitalizados entre la década del '90 y la actualidad<sup>(15)</sup>.

La etiología es multifactorial, pero la presencia de un CVC es el FR independiente más significativo. Otros FR adquiridos incluyen: cirugía, inmovilización, sepsis, trauma, días de internación y uso de asistencia respiratoria mecánica (ARM). El impacto de la TH en este grupo de pacientes es controvertido, pero podría ser un FR adyuvante.

Pese al impacto en la morbimortalidad y a los costos que implican para el sistema de salud, no contamos con guías basadas en la evidencia derivadas de estudios controlados y randomizados. Más aún, es imperativo contar con modelos de riesgo que, una vez validados prospectivamente, sirvan de base para futuros ensayos clínicos que definan la estrategia respecto de la tromboprofilaxis en pacientes pediátricos hospitalizados.

Para la prevención de la TPH contamos con:

1. Medidas generales: movilización precoz, remoción de CVC en cuanto sea posible, hidratación adecuada, suspensión de anticonceptivos orales.
2. Profilaxis mecánica: medias elásticas o dispositivos de compresión neumática intermitente. No hay estudios respecto de la seguridad ni la eficacia de estas medidas en pacientes pediátricos.
3. Profilaxis farmacológica: las guías de la *American College of Chest Physicians (ACCP) 2012* recomiendan rangos de profilaxis antitrombótica con warfarina RIN 1,3-1,9 ó HBPM 0,1-0,3 U antiXa/ml, sin embargo no dan recomendaciones acerca de la tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados y se manifiestan en contra de su uso como profilaxis primaria (PP) en niños con CVCs, a excepción de aquéllos utilizados para nutrición parenteral<sup>(16)</sup>.

Tres ensayos clínicos randomizados estudiaron la utilidad de la PP en niños con CVCs y no demostraron diferencias entre el tratamiento vs placebo, si bien el número de pacientes fue escaso para proveer significado estadístico<sup>(17-19)</sup>.

En un meta-análisis publicado en 2014<sup>(20)</sup> los autores no pudieron demostrar que la PP fuera efectiva en reducir los ETE asociados a CVCs.

## Modelos de evaluación de riesgo de ETE en niños hospitalizados

Sabiendo que los ETE en niños hospitalizados son multifactoriales, ha surgido en los últimos años la necesidad de crear modelos de evaluación del riesgo (MER), que, como ocurre en pacientes adultos, permitan adecuar las estrategias de PP.

Entre 2012-2015 se han publicado 4 MER. En estos modelos se identificaron de 3 a 6 FR independientes a partir de los cuales se creó un índice. En todos ellos los días de internación, la sepsis y la presencia de CVCs estuvieron presentes.

Si bien estos MER resultan alentadores en términos de futuras recomendaciones de PP, aún no han sido validados<sup>(21-24)</sup>.

Por otro lado, algunos autores han publicado sus políticas institucionales respecto de la PP, aclarando que no deben convertirse en recomendaciones generales<sup>(25,26)</sup>. No obstante, hasta contar con estudios de mejor calidad, cada institución puede decidir o no adoptarlas.

- Conscientes de la ausencia de estrategias de prevención de ETE en niños hospitalizados, la *International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH)* y el *Thrombosis Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee (SSC)* propusieron la formación de un Grupo de Trabajo para definir las prioridades de futuras investigaciones y recomendaciones respecto de los modelos de riesgo de ETE en pacientes pediátricos.

El aporte de este Grupo tiene dos aspectos: por un lado realizó un meta-análisis en el que identificó como FR independiente de TPH: la internación en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), la presencia de CVCs, el uso de ARM y los días de internación, y por otro estableció definiciones de distintos FR: ETE, inmovilización, cáncer, cirugía, obesidad, días de internación, infección, etc., sugiere la realización de estudios colaborativos multi-institucionales que permitan superar el problema del bajo enrolamiento y, por último, recomienda que los futuros ensayos clínicos puedan definir subgrupos de riesgo (neonatos vs niños mayores, pacientes quirúrgicos vs no quirúrgicos, tipos de cirugías, tumores sólidos vs leucemia). Por último, este grupo sugirió que, una vez definidos y validados estos grupos de riesgo, se deberán realizar ensayos clínicos multicéntricos randomizados para evaluar el riesgo/efectividad de la PP mecánica

y/o farmacológica en la prevención de ETE en niños hospitalizados<sup>(27,28)</sup>.

### 3- Anticoagulantes directos(ACDs) en Pediatría

Las opciones más comunes de tratamiento de ETE en niños incluyen: heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular (HBPM) y anticoagulantes orales (ACO): warfarina y acenocumarol.

Si bien el uso de drogas anticoagulantes en pacientes pediátricos aumentó notablemente en los últimos años, los niños tienen particularidades que deben ser atendidas:

- Diferencias en el metabolismo de las drogas implican dosis basadas en el peso distintas de los adultos.
- La dificultad para deglutir comprimidos.
- La carencia de disponibilidad de formulaciones líquidas.
- El fraccionamiento de los comprimidos puede conducir a errores en la dosis.
- La aplicación subcutánea de heparinas dos veces al día.
- Interacciones entre el tratamiento anticoagulante y el tratamiento de la enfermedad de base.
- La frecuencia del monitoreo.

Respecto de los nuevos anticoagulantes que se administran por vía parenteral, la bivalirudina (BV) y el argatrobán, inhibidores directos de trombina y el fondaparinux, inhibidor directo de factor Xa, comenzaron a probarse en la década pasada.

Se han publicado dos estudios prospectivos de bivalirudina para el tratamiento de ETE y uno para profilaxis en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco<sup>(29-31)</sup>.

Tomados en conjunto, estos estudios definieron: la dosis de BV en niños, un excelente perfil de seguridad y eficacia y mostraron un 57% de resolución del coágulo en las primeras 48-72 hs.

Respecto del argatrobán, un estudio prospectivo en pacientes con sospecha o diagnóstico de HIT también estableció la dosis con un buen perfil de seguridad y eficacia. Este estudio llevó a su aprobación por la FDA<sup>(32)</sup>.

Se publicaron dos estudios de fondaparinux en pacientes pediátricos. Ambos demostraron un excelente perfil de seguridad y eficacia. Respecto de la dosis, al igual que en pacientes adultos, puede ser

administrada 1 vez al día. Si bien el dosaje de antiXa estuvo en rango terapéutico en más del 90% de los pacientes luego de la 1ª dosis y fue estable durante el seguimiento, es recomendable su monitoreo<sup>(32,33)</sup>.

Otras ventajas del fondaparinux son que no interfiere con el metabolismo óseo y no produce HIT.

Respecto de los ACDs orales: rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán, se estima que los resultados de los estudios fase III serán publicados entre fines 2018 y marzo 2021.

El PREVAPIX-ALL (*Study of the Safety and Effectiveness of Apixaban in Preventing Blood Clots in Children With Leukemia Who Have a Central Venous Catheter and Are Treated With Pegylated (PEG) L-Asparaginase*, ACCL1333, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). com NCT02369653), que se encuentra en fase 3.

El ENNOBLE (*Edoxaban for Prevention of Blood Vessels Being Blocked by Clots (Thrombolytic Events) in Children at Risk Because of Cardiac Disease*, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). com NCT03395639), estudio randomizado de edoxabán vs anticoagulación estándar en pacientes con enfermedad cardíaca que requieren profilaxis primaria o secundaria. El PREVAPIX-ALL y ENNOBLE finalizarán en 2020 y 2021 respectivamente.

El EINSTEIN Junior: *Oral Rivaroxaban in Children With Venous Thrombosis* (EINSTEIN Jr) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02234843.

El *Open Label Study Comparing Efficacy and Safety of Dabigatran Etxilate to Standard of Care in Paediatric Patients With Venous Thromboembolism* (VTE) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01895777. Los detalles de estos ensayos clínicos pueden consultarse en [ClinicalTrial.gov](http://ClinicalTrial.gov).

Hasta entonces, los ACDs orales no deberían ser prescriptos en niños, fuera del contexto de ensayos clínicos<sup>(35)</sup>.

A modo de resumen:

- El argatrobán es la droga de elección en pacientes con HIT.
- La bivalirudina puede utilizarse para la prevención de ETE en el contexto de cateterismo cardíaco y en pacientes con TVP extensa y contraindicación de trombolisis o como tratamiento de primera línea considerando su alta eficacia terapéutica (recanalización venosa).
- Fondaparinux puede ser considerado en el tratamiento de ETE.

## Declaración de conflictos de interés

La autora declara que no posee conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Young G. How I treat pediatric venous thromboembolism. *Blood*. 2017;130(12):1402-1408.
2. 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(5):1251-1257.
3. Van Ommen C, Heijboer H, Buller H y col. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-years registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001;139(5):676-681.
4. Setty BA, O'Brien S, Kerlin B y col. A tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):258-264.
5. Raffini I, Huang Y, Witmer C y col. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the USA from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124:1001-1008.
6. Andrew M, Paes B, Milner R y col. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. 1988;72:1651-1657.
7. Andrew M, Paes B, Milner R y col. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987;70:165-172.
8. Andrew M, Vegh P, Johnston M y col. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood*. 1992;80:1998-2005.
9. Ehrenforth S, Junker R, Koch H y col. Multicenter evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. *Eur J Pediatr*. 1999;158(Suppl.3):S97-104.
10. Young G, Albisetti M, Bonduel M y col. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2008;118(13):1373-1382.
11. E y col. Port-a cath-related thrombosis and post thrombotic syndrome in pediatric oncology patients. *J Pediatr*. 2013;163(5):1340-1346.
12. Thom K, Male C, Marinhalter C y col. No impact of endogenous prothrombotic conditions on the risk of central venous line-related thrombotic events in children: results of the KIDCAT study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(10):1610-1615.
13. Baglin T, Gray E, Greaves M y col. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209-220.
14. Simioni P, Spiezia L, Suppiej A y col. Thrombosis in children and neonates: data from the RITI registry. *Hematologia*. 2016 Vol 20:83-90.
15. Witmer C and Takemoto D. Pediatric Hospital Acquired venous thromboembolism. *Front Pediatr*. 2017 ;5: 198.
16. Monagle P, Chan A, Goldemberg N y col. 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. Mitchell L, Andrew M, Hanna K et col. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost*. 2003; 90 (2) 235-244.
18. Ruud E, Holmstrøm H, De Lange C y col. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies-a randomized, controlled study. *Acta Paediatr*. 2006; 95 (9) 1053-1059.
19. Schroeder A, Axelrod D, Silverman N y col. A continuous heparin infusion does not prevent catheter-related thrombosis in infants after cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11 (4) 489-495.
20. Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EVS. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014; 12 (7) 1096-1109.
21. Atchison C, Arlikar S, Amankwah E. y col. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. *J Pediatr*. 2014;165:793-798.
22. Arlikar S, Atchison C, Amankwah E y col. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in critically-ill children not undergoing cardiothoracic surgery. *Thromb Res*. 2015;136:717-722.
23. Sharathkumar A, Mahajerin A, Heidt L y col. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *J Thromb Haemost*. 2012 Jul;10(7):1326-34.
24. Branchford B, Mourani P, Bajaj L y col. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica*. 2012 Apr;97(4):509-15
25. Young G. How I treat pediatric venous thromboembolism. *Blood*. 2017;130(12):1402-08.
26. Meier KA, Clark E, Tarango C, Chima RS, Shaughnessy E. Venous thromboembolism in hospitalized adolescents: an approach to risk assessment and prophylaxis. *Hosp Pediatr*. 2015;5(1):44-51
27. Branchford B, Mahajerin A, Raffini L y col. Recommendations for standardized risk factor definitions in pediatric hospital-acquired venous thromboembolism to inform future prevention trials: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15:2274-2278.
28. Branchford B, Betensky M, Goldenberg N. Pediatric issues in thrombosis and hemostasis: The how and why of venous thromboembolism risk stratification in hospitalized children. *Thromb Res*. 2018 Feb 17(in press).
29. O'Brien S, Yee D, Lira J. UNBLOCK: An open-label, dose-finding, pharmacokinetic, and safety study of bivalirudin in children with deep vein thrombosis. *J Thromb Hemost*. 2015;13(9):1615-1622.
30. Forbes T, Hijazi Z, Young G. Bivalirudin as a procedural anticoagulant in the pediatric population undergoing intravascular procedures for congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(5):671-679.

31. Bivalirudin for anticoagulation in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(6):798-801.
32. Madabushi R, Cox D, Hossain M y col. Pharmacokinetic and pharmacodynamic basis for effective argatroban dosing in pediatrics. *J Clin Pharm*. 2011;51(1):19-28.
33. Young G, Yee D, O'Brien S y col . FondaKIDS: a prospective dose-finding, pharmacokinetic, and safety study of fondaparinux in children between 1-18 years of age. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):1049-1054.
34. Ko R, Michieli C, Lira J y col. FondaKIDS II: long-term follow-up data of children receiving fondaparinux for treatment of venous thromboembolic events. *Thromb Res*. 2014;134(3):643-647.
35. Yong, G. Anticoagulation Therapies in children. *Pediatr Clin N Am*. 2017. Dec;64(6):1257-1269.