

GUÍAS PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. (IV CONSENSO VENEZOLANO SOBRE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA 2008-2009).

Huniades Urbina-Medina(*), María Josefa Castro(**), Darinka De Pascuali(***),
Leopoldo Córdova(****), Iván Machado(*****).

RESUMEN:

La Enfermedad Tromboembólica (ETE) en la edad pediátrica ha adquirido mayor importancia, debido al aumento de su incidencia derivada de la optimización de técnicas diagnósticas y terapéuticas. Los episodios de ETE en los niños aparecen de forma brusca y el diagnóstico se hace con métodos incruentos como ecografía doppler, resonancia magnética y estudios angiográficos.

Hasta hace poco no se disponía de recomendaciones específicas para el tratamiento de la ETE en el niño; en la actualidad se cuenta con esquemas terapéuticos desarrollados con base en la experiencia con adultos, adaptados a la edad pediátrica.

Se revisan las principales patologías y procedimientos susceptibles de producir enfermedad tromboembólica así como las indicaciones de los principales agentes terapéuticos, incluyendo las heparinas, los anticoagulantes orales, antiagregantes y fibrinolíticos y se dan recomendaciones de uso.

Dada la morbimortalidad observada en niños afectados por ETE, hay sobradas justificaciones para tomar una actitud activa que intente controlar el proceso y procurar que el beneficio esperado sea siempre superior al riesgo inherente al tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad Tromboembólica, heparina, fibrinolíticos, niños

SUMMARY:

Thromboembolic disease (TD) in pediatric patients has gained relevance, due to an increase in its incidence, as a result of the optimization of diagnostic and therapeutic techniques. Episodes of TD in children appear abruptly and diagnosis is carried out through non-invasive methods such as doppler ecography, magnetic resonance imaging and angiography.

Until recently, specific recommendations for the treatment of TD in children were unavailable; nowadays, therapeutic schemes developed on the basis of experience with adults adapted to pediatric patients are available.

The main pathologies and procedures capable of causing thromboembolic disease were reviewed, as well as the indications of main therapeutic agents, including heparins, oral anticoagulants, platelet antiagregant and fibrinolytic agents. Use recommendations are given. Considering the morbimortality rate observed in children affected by TD, there are plenty of reasons to take an active role to control the process, and seek that expected benefits outweigh the inherent risks of treatment.

Key words: Thromboembolic Disease, heparin, fibrinolytic agents, children

INTRODUCCIÓN:

La Enfermedad Tromboembólica (ETE) en la edad pediátrica ha adquirido mayor importancia, debido al aumento de su incidencia, derivada de la optimización de técnicas diagnósticas y terapéuticas. Los catéteres centrales, medidas de soporte vital y mejores resultados en cirugías de alto riesgo han permitido la supervivencia en niños quienes tiempo atrás presentaban mayor mortalidad (cardiopatías congénitas, neoplasias, prematuros, entre otros) (1).

No hay estudios formales para soportar una recomendación terapéutica, por lo cual sugerimos que, en lo posible, los pacientes pediátricos sean tratados en conjunto con un hematólogo pediatra que tenga la experiencia necesaria.

Algunas consideraciones importantes a tomar en cuenta

en la ETE del niño son las siguientes (2,3):

- a. La epidemiología es diferente a la del adulto. Hay un riesgo mayor en neonatos y en lactantes.
- b. El sistema hemostático como entidad dinámica, depende del crecimiento y desarrollo. El primer mes de vida es el período de mayor riesgo trombótico, debido a las bajas concentraciones de los inhibidores fisiológicos de la coagulación y a una menor capacidad fibrinolítica. Este riesgo disminuye significativamente tras el primer año de vida.
- c. La decisión terapéutica debe contemplar la actividad física del niño en las diferentes etapas de su crecimiento. Esto es crucial para establecer el riesgo de sangramiento versus el beneficio de la terapia antitrombótica.
- d. La distribución, transporte, almacenamiento y eliminación de las drogas son edad-dependiente.
- e. La frecuencia de algunas enfermedades intercurrentes varía según la edad, al igual que la conducta terapéutica.
- f. Las velocidades de flujo de la sangre, tanto en las cavidades cardíacas como en las grandes arterias, es

(*) Pediatra -Intensivista. Hospital de Niños JM de los Ríos
 (**) Pediatra-Neonatólogo, Hospital Miguel Pérez Carreño
 (***) Pediatra-Cardiólogo. Clínica Santa Sofía
 (****) Pediatra-Infecólogo. Clínica Leopoldo Aguerreverre
 (*****) Cardiólogo. Centro Médico Docente La Trinidad
 Autor corresponsal: Huniades Urbina-Medina, Hospital de Niños JM de los Ríos, Servicio de Urgencias. Av. Vollmer, San Bernardino, Caracas, Venezuela. Celular: (58)0414-2340316.
 Correo electrónico:urbina Medina@yahoo.com

mayor en los niños que en los adultos, lo cual explica la baja pre-valencia de patología trombótica en pacientes pediátricos, y en muchos casos permite mayor flexibilidad para inclinar la balanza a favor de la terapia antiagregante versus la anticoagulante.

- g. El acceso vascular es una de las mayores causas de ETE en los pacientes pediátricos e implica dificultades significativas en el tratamiento de la trombosis y de la enfermedad de base.
- h. No existen presentaciones pediátricas de las drogas antitrombóticas, lo que dificulta el ajuste de dosis por peso. No se dispone de warfarina en suspensión ni líquida y las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) sólo están disponibles en jeringas prellenadas.
- i. Las diferencias dietéticas hacen difícil el uso de Anticoagulantes Orales (AO), especialmente en los neonatos, quienes reciben lactancia materna o fórmulas infantiles, las cuales tienen diferentes niveles de vitamina K. También se debe considerar la variabilidad de la flora bacteriana intestinal que puede estar alterada, entre otras causas, por la alta frecuencia de infecciones gastrointestinales.
- j. Debe garantizarse la adherencia al régimen terapéutico, tomando en cuenta las características propias del entorno socio-familiar del niño. Se debe prestar especial atención a los aspectos sociales, éticos y legales para proveer el tratamiento individualizado. Hay que considerar que los niños pequeños no pueden entender la necesidad del tratamiento y que los adolescentes, intelectualmente pueden comprenderlo, pero a nivel emocional no tienen la capacidad de cooperar. Los niños provenientes de familias disfuncionales también representan un reto para la terapéutica.

Los episodios ETE en los niños aparecen de forma brusca y el diagnóstico se hace con métodos incruentos como ecografía doppler, resonancia magnética y estudios angiográficos. La ETE arterial puede manifestarse como una Enfermedad Cerebro Vascular (ECV) con o sin afectación renal, por ejemplo, la trombosis aórtica del recién nacido. Embolismo Pulmonar (EP) y trombosis de la vena renal (4,5).

El anticoagulante lúpico puede producir ETE por sí solo o asociado con un síndrome antifosfolipídico, lupus eritematoso diseminado, enfermedades autoinmunes, VIH o reacciones farmacológicas.

Dada la morbimortalidad observada en niños afectados por ETE, hay sobradas justificaciones para tomar una actitud activa que intente controlar el proceso y procurar que el beneficio esperado sea siempre superior al riesgo inherente al tratamiento. (6)

Hasta hace poco no se disponía de recomendaciones específicas para el tratamiento de la ETE del niño; en la actual-

idad se cuenta con esquemas terapéuticos desarrollados con base en la experiencia con adultos, adaptados a la edad pediátrica (6,7).

HEPARINAS:

Tanto la Heparina No Fraccionada (HNF) como las HBPM han demostrado su utilidad y constituyen la terapia de elección en la fase aguda de la ETE. Su dosificación varía según la edad y peso corporal. (6,8)

La actividad anticoagulante de las heparinas es mediada por su afinidad a la antitrombina III (ATIII), debido a que potencian su acción inhibitoria sobre varios factores de la coagulación, en particular la trombina y el factor Xa.

Al nacer, la concentración plasmática de ATIII es fisiológicamente baja (aproximadamente 0,50 U/mL) y alcanza los valores del adulto a los 3 meses de edad. Es frecuente que un neonato prematuro enfermo tenga niveles plasmáticos de ATIII < 0,30 U/mL (8,9).

En neonatos, la capacidad plasmática de generar trombina es más lenta y disminuida que en los adultos. En niños mayores se incrementa la capacidad de generar trombina, y durante la infancia es aproximadamente 25% menor que en los adultos (5,7).

Es conveniente disponer de la determinación de PT, aPTT (Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada), TT, fibrinógeno, conteo plaquetario, y es recomendable comprobar los niveles de ATIII, antes de la administración de heparina.

La farmacodinamia de las HBPMs en contraste con la HNF favorece el uso de las primeras (16). Entre las ventajas de las HBPMs están (10,11):

- a. Necesidad de un monitoreo mínimo de los tiempos de coagulación. Esto es importante por los difíciles o inexistentes accesos venosos.
- b. No interfieren con otras drogas ni con la dieta.
- c. Menor riesgo de osteoporosis, en casos de uso prolongado al comparar con la HNF.
- d. Administración subcutánea.
- e. Menor prevalencia de trombocitopenias y menor riesgo de sangrado.

Una limitación en el uso de las HBPMs, en comparación con su administración en los adultos, es que el efecto anticoagulante está disminuido, debido a las diferencias del transporte plasmático propias de la edad.

Los valores normales establecidos para los niveles de anticoagulación se fundamentan en la extrapolación de las dosis recomendadas para los adultos y están basadas en los niveles de anti Xa. La pauta terapéutica establecida es mantener un nivel de anti Xa de 0,50 a 1,0 U/mL en una muestra tomada 4 a 6 horas posterior a la inyección subcutánea.

En algunas ocasiones los requerimientos de heparina son muy altos: déficit de ATIII (fisiológica del neonato, secundaria a tratamientos con asparaginasa y síndrome nefrótico) aclaramiento de heparina elevado y concentración elevada

de reactantes de fase aguda. En estos casos se debe determinar la concentración de ATIII y monitorizar la actividad anti Xa. (10-12)

La HNF y HBPM se administran en bolo inicial y dosis de mantenimiento en bomba de infusión, ajustadas según el nomograma (Cuadros 1 a 4).

Cuadro 1. Dosificación de Heparina No Fraccionada en pediatría

Dosis Inicial	Edad
28 UI/kg	< un año
20 UI/kg	> un año
18 UI/kg	Adolescentes

Cuadro 2. Protocolo de administración sistémica de heparina y su ajuste en la edad pediátrica.

aPTT %	Bolus UI/Kg	Min. Post administración	Tasa de Recambio %	aPTT, h
<50	50	0	+10	4
50 - 59	0	0	+10	4
60 - 85	0	0	0	24
86 - 95	0	0	-10	4
96 - 120	0	30	-10	4
>120	0	60	-15	4

Cuadro 3. Dosis de Heparina de Bajo peso molecular en la edad pediátrica

	Variable determinante	Dosis	
		Tratamiento	Profilaxis
Reviparina UI/kg/c/12h	Peso		
	<5 kg	150	50
	>5 kg	100	30
Enoxaparina mg/kg/12h	Edad		
	<2 meses	1,5	0,75
	>2 meses	1	0,5
Dalteparina UI/kg/24h	Ninguna	129 +/- 43	92+/-52
Tinzaparina UI/kg/24h	Edad		
	0 – 2 meses	275	
	2 – 12	250	
	1 – 5 años	240	
	5 – 10	200	
	10 - 16	275	

Cuadro 4. Dosificación de Heparina de Bajo peso Molecular

HBPM	Dosis Terapéutica	Dosis Profiláctica
Enoxaparina Dosis Dependiente mg/Kg/12h		
< 2 meses	1,5	0,75
> 2 meses	1,0	0,5
Dalteparina		
Para todas las edades U/Kg/24h	129 ± 43	92 ± 52

Dosis de inicio: 75 UI/Kg de HNF IV en 10 minutos, 2) Dosis de mantenimiento inicial: 28 UI/kg/h para niños menores de un año, y 20 UI/kg/h para mayores de un año, 3) Ajuste de heparina para mantener el aPTT 60 – 85 seg (asumiendo que refleja un nivel de anti Xa de 0,35 a 0,70 U/ml, 4) medir aPTT 4 horas post-dosis inicial y cada 4 horas luego de cualquier cambio de dosis, 5) si el aPTT posee nivel terapéutico, debe realizarse un conteo leucocitario y aPTT (13).

En caso de hemorragia, se debe suspender la droga y ajustar la dosis según el aPTT y niveles de ATIII.

Si los valores de ATIII son inferiores a lo normal y se elevan durante el tratamiento con heparina, se debe suspender la terapia transitoriamente y hacer el ajuste de las siguientes dosis para evitar hemorragias.

Previo a la administración de las heparinas, se debe realizar un conteo plaquetario con controles cada 48 horas. En caso de que el paciente haya sido expuesto a la droga previamente, el control debe ser diario. Si las plaquetas están por debajo de 150.000 / mm³ o existe una disminución del 50 % del valor basal, debe suspenderse la droga (cuadros 5 y 6).

Cuadro 5. Ajuste de Heparina de Bajo Peso Molecular en Pediatría

Nivel Anti Xa (U/mL)	¿Suspensión de la próxima dosis?	¿Cambio de Dosis?	Repetir medición de Anti Xa
< 0,35	No	Aumentar 25%	4 h luego del cambio de dosis
0,35- 0,49	No	Aumentar 10%	4 h luego del cambio de dosis
0,5-1,0	No	No	24 h 1 semana 1 mes mientras reciba reviparina (4 h post administración)
1,1-1,5	No	Disminuir 20%	Previo a la próxima dosis
1,6-2,0	3 h	Disminuir 30%	Previo próxima dosis 4 h después
>2,0	Hasta niveles 0,5U7mL	Disminuir 40%	Previo próxima dosis luego c/12 h hasta que anti Xa < 0,5

Cuadro 6. Reversión del efecto de la heparina

Tiempo desde la última dosis de heparina (min.)	Dosis de protamina: mg/100 u Heparina
<30	1
30 – 60	0,5 – 0,75
60 – 120	0,375 – 0,5
>120	0,25 – 0,375

Debe considerarse realizar una densitometría ósea en aquellos pacientes cuyo esquema terapéutico se extienda por lo menos tres meses y/o reciban dosis mayores a 20.000 UI/24h, ya que la osteoporosis es una de las complicaciones del uso prolongado de las heparinas (9,12,14).

ANTICOAGULANTES ORALES (WARFARINA):

Todo paciente debe ser evaluado entre los 5 y 8 días luego del inicio del tratamiento con anticoagulantes orales (AO). Los valores de INR permitirán decidir los controles y dosificación sucesivos. Se ha observado que los requerimientos de AO por kilo de peso varían en proporción inversa con la edad.

Las dosis inicial recomendada es de 0,1 – 0,2 mg/kg/24 h. En un evento agudo que requiera anticoagulación por tiempo prolongado, la heparina debe indicarse antes que la AO y suspenderse al obtener un INR INR (International Normalized Ratio: relación entre el tiempo de protrombina del paciente y un control normal en rango terapéutico) (Cuadro 7) (15,16).

ANTIAGREGANTES:

A diferencia que en la edad adulta, estos fármacos son útiles tanto en patología arterial como venosa. Los más frecuentemente indicados son aspirina y dipiridamol en las siguientes dosis (17-19):

- Aspirina 5-10 mg/kg/24 h V.O.
- Dipiridamol 3-5 mg/kg/24 h V.O.
- Clopidogrel en niños, 1mg/Kg/día (20).

FIBRINOLÍTICOS:

Estos fármacos no son de uso rutinario en pediatría y sus indicaciones se limitan a casos de ETE aguda que comprometa la función de un órgano o la viabilidad de una extremidad, así como para restaurar la permeabilidad de un catéter. No está indicado el uso de fibrinolíticos cuando el trombo tiene más de 7 días de formado.

Durante la utilización de fibrinolíticos, se debe administrar HBPM o HNF, a fin de evitar la extensión del trombo.

La frecuencia de hemorragia intracraneal con fibrinolíticos es de 1,5% y es mayor en el post-operatorio cardiovascular, por lo cual debe realizarse una vigilancia clí-

Cuadro 7. Esquema de AO para mantener un INR en rango terapéutico (2,0 a 3,0).

Protocolo	Acción
Día 1: si INR basal es 1,0 a 1,3	Dosis 0,2 mg/kg/24 h V.O.
Días 2 a 4: Dosis de carga	Repetir dosis inicial
INR 1.1-1.3	Disminuir 50% de dosis inicial
INR 1.4-1.9	Disminuir 50% de dosis inicial
INR 2.0-3.0	Disminuir 75% de dosis inicial
INR 3.1-3.5	Suspender hasta INR <3,5
INR>3.5	Reiniciar con 50% de la dosis previo
	Dosis de mantenimiento
INR 1.1-1.4	Aumentar 20% de la dosis
INR 1.15-1.9 10%	Aumentar 10% de la dosis
INR 2.0-3.0	Sin cambios
INR 3.1-3.5	Disminuir 10% de la dosis
INR>3.5	Suspender hasta INR < 3.5
	Reiniciar con 20% de la dosis previa

nica estricta. La posibilidad de reacciones alérgicas es muy poco frecuente con rt-PA (Recombinant Tissue Plasminogen Activator) (Cuadro 8) (21).

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP):

En niños con diagnóstico de TVP están indicadas las HBPM y AO en forma simultánea hasta lograr un INR entre 2 y 3, momento en el cual se debe suspender la heparina y mantener la warfarina por al menos 3 meses. Algunos autores plantean que puede ser útil la administración de AO entre 3 y 6 meses post diagnóstico (22).

Estas medidas terapéuticas deben acompañarse de un estricto monitoreo clínico y paraclínico, en vista del alto riesgo de sangramiento.

TROMBOSIS VENOSA RENAL:

La trombosis venosa renal es una patología propia del recién nacido. En los servicios de neonatología su incidencia varía entre 20% y 50%. Los factores de riesgo asociados son: asfixia, policitemia, shock, deshidratación, sepsis, dificultad respiratoria, colocación de catéteres centrales, uso de esteroides, cirugía y diabetes materna con macrosomía fetal (22-24). Es muy poco frecuente en la vida fetal y suele presentarse en los primeros días de vida (25,26). En el 25 % de los casos es bilateral y entre el 50% y 65% se extiende a la vena cava inferior. La supervivencia es mayor del 80% (23,25).

Las manifestaciones clínicas características son hematuria, disfunción renal (anuria u oliguria), presencia de una

Cuadro 8. Trombolíticos en la Edad Pediátrica

Tratamiento	Modalidad	Conducta
	Peso TPA < 10 Kg	Vía venosa central de un lumen 0,5mg diluidos en sol. 0,9, suficiente que llene la línea
		Vía venosa central doble lumen 0,5mg diluidos en sol. 0,9, suficiente que llene la línea, llenar una línea a la vez
		Puerto subcutáneo 0,5 mg. diluidos en sol. 0,9 en 3 ml.
		Vía venosa central de un lumen 1mg diluido en 1 ml. de sol. 0,9, máximo 2 ml.
	Peso > 10 Kg	Vía venosa central de un lumen 1mg diluido en 1 ml de sol. 0,9, máximo 2 ml por lumen, tratar un lumen a la vez
		Puerto subcutáneo 2 mg. diluidos en sol. 0,9 en 3 ml.
		Impregnación 2000,00 UI/Kg 2000,00 UI/Kg/hora por 6 a 12 h. ninguna. Monitoreo: Fibrinógeno, PT, APTT, Tiempo de trombina
		rt-PA
Sistémico	Estreptokinasa	Mantenimiento
		Impregnación y mantenimiento: 0,1-0,6 mg/Kg/hora por 6 horas Monitoreo: Fibrinógeno, PT, APTT, Tiempo de trombina

masa abdominal e hipertensión arterial sistémica. A pesar de la resolución de la trombosis venosa renal, el niño puede mantenerse con hipertensión arterial sistémica crónica.

En la trombosis venosa renal unilateral sin insuficiencia renal ni compromiso de la vena cava inferior existen dos opciones terapéuticas:

- Están indicados los cuidados de soporte básico para mantener un adecuado equilibrio hemodinámico y de fluidos corporales, al igual que una osmolaridad sérica adecuada (16,26).
- Se puede anticoagular con HNF y pasar a HBPM en dosis terapéuticas por 3 meses (27).

Se debe monitorear la extensión de la trombosis mediante ecografía doppler.

En la trombosis venosa renal unilateral con compromiso de la vena cava inferior está indicada la anticoagulación. Es efectivo anticoagular con HNF y pasar a HBPM en dosis terapéuticas por 3 meses, así como iniciar con HBPM (28).

En la trombosis venosa renal bilateral con insuficiencia renal se recomienda administrar HNF junto a trombolisis con rt-PA y continuar con HBPM por 3 meses (IC) (29).

El uso de HBPM impone un estricto seguimiento de la función renal.

- Hemodiálisis:

En el paciente pediátrico está indicada HNF en dosis de 80 UI/Kg ó HBPM durante la hemodiálisis (IC).

No se indica anticoagulación como profilaxis de trombo-sis relacionada a la vía central o a la fistula.

TROMBOSIS DE LOS SENOS VENOSOS CEREBRALES (TSVC):

En neonatos con TSVC sin hemorragia intracraneal, puede sugerirse HNF, HBPM o AO por un período de 6 semanas a 3 meses.

En caso de hemorragia intracraneal asociada a TSVC, se mantiene al paciente en observación por 5 a 7 días. Sólo se considera la anticoagulación si hay evidencia de propagación del trombo (30).

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA (ECVI):

En neonatos con un primer episodio de ECV isquémica, en ausencia de una fuente cardioembólica documentada, está contraindicada la terapia anticoagulante y la aspirina. Si la ECV es recurrente, puede ser útil administrar anticoagulación o aspirina (31).

CATETERISMO CARDÍACO ARTERIAL:

Los neonatos y niños que requieren cateterismo cardíaco arterial deben recibir profilaxis con HNF.

El uso profiláctico de aspirina no está indicado (29).

TROMBOSIS AÓRTICA:

La incidencia de trombosis aórtica es directamente proporcional al tiempo de permanencia del catéter. Las consecuencias de la trombosis aórtica son: isquemia de las extremidades inferiores, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enterocolitis necrotizante, hipertensión arterial y tromboembolismo sistémico (47,48). La mortalidad está alrededor de 25% si la trombosis es severa (28,32).

Para mantener la permeabilidad del catéter umbilical es posible realizar profilaxis con una infusión de HNF a baja dosis (0,25-1 U/mL) a través del catéter umbilical. Se ha demostrado que la localización del catéter entre la 6ª y 9ª vértebra dorsal es más segura que ubicaciones inferiores. (33,34).

En la trombosis aórtica asociada al catéter umbilical puede ser razonable administrar HNF o HBPM durante al menos 10 días. Si hay compromiso severo de órganos o extremidades, puede considerarse la trombolisis con rt-PA o trombectomía quirúrgica. El catéter umbilical debe ser removido.

TROMBOSIS ARTERIAL PERIFÉRICA:

- En la colocación de catéteres arteriales periféricos está indicada la profilaxis con HNF, en infusión continua a través de estos.
- Se debe retirar el catéter en caso de que ocurra un

evento trombótico de éste.

- c. En caso de tromboembolismo se puede administrar anticoagulación con HNF y trombolisis; puede ser razonable la trombectomía (34,35).

TROMBOSIS ARTERIAL FEMORAL ASOCIADA A CATETERISMO CARDIACO:

Pacientes con trombosis arterial aguda deben recibir HNF por 48 a 72 horas (IC) (34,36).

Luego de evaluar la respuesta terapéutica, se debe decidir la conducta a seguir:

- Evolución favorable: puede mantenerse HNF o pasar a HBPM durante 5 a 7 días.
- Si hay compromiso de un miembro u órgano debe indicarse rt-PA, en ausencia de contraindicaciones.
- Si hay falla o contraindicación de la tPA, debe considerarse la trombectomía.
- En pacientes sin resolución a las 72 horas y/o evolución tórpida, podría ser razonable el uso de AO por 3 meses. Puede considerarse la remoción de catéter. (36).

VÁLVULAS PROTÉSICAS CARDÍACAS BIOLÓGICAS Y MECÁNICAS:

Las válvulas biológicas se colocan en niños con cardiopatías valvulares (tricúspide o pulmonar), congénitas o adquiridas, que no son reparables por cirugía y su incidencia de tromboembolismo es bajo. En estos casos se deben seguir las recomendaciones para la población adulta (37-39).

Las válvulas mecánicas son implantadas en cardiopatías valvulares (mitrales o aórticas), congénitas o adquiridas, no reparables por cirugía. Al administrar AO se reduce la incidencia de tromboembolismo, pero aumenta el sangramiento. Se deben seguir las recomendaciones realizadas para la población adulta respecto a la dosis de la terapia anticoagulante. En pacientes con eventos trombóticos mientras reciben terapia antitrombótica o en aquellos con contraindicación para recibir dosis completas de AO, puede ser útil la adición de aspirina(17).

PROFILAXIS PRIMARIA PARA ANASTOMOSIS SISTÉMICO PULMONARES (ANASTOMOSIS DE BLALOCK-TAUSSIG MODIFICADA Y SIMILARES):

Las anastomosis sistémico-pulmonares son procedimientos quirúrgicos, en los cuales se puede o no utilizar material protésico para aumentar la circulación arterial pulmonar en presencia de estenosis o atresia pulmonar, así como mejorar la hipoxemia y cianosis profunda que acompañan a las cardiopatías congénitas cianógenas (tetralogía de Fallot, atresia pulmonar, corazón univentricular con estenosis pulmonar severa, entre otras) (40).

La incidencia de trombosis en estos dispositivos es variable (1-20%). Los cortocircuitos menores de 4 mm. presentan mayor incidencia de trombosis. Es necesario destacar el caso del corazón izquierdo hipoplásico y sus variantes, que

implica un enfoque complejo, cuyo tratamiento quirúrgico se inicia en la edad neonatal, planificado en varias etapas.

Su aproximación inicial puede ser la fase I del procedimiento de Norwood, que consiste en establecer continuidad entre el tronco de la arteria pulmonar y el cayado aórtico, con la separación de las ramas pulmonares de su tronco y la colocación de una anastomosis sistémico pulmonar (41-43).

En todos estos casos puede ser efectivo el uso intraoperatorio de HNF. En el seguimiento puede ser beneficioso el uso de aspirina (1-5mg/Kg/24h). También podría indicarse clopidogrel o no administrar terapia subsiguiente (44-47).

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF):

En niños con diagnóstico de SAF está indicado el uso de aspirina a dosis de 100 mg/24h. Si existe historia de un episodio de trombosis arterial o venosa de menos de un año, está indicado el uso de AO manteniendo el INR en rango terapéutico. Si el episodio de trombosis data de más de un año está indicado el uso de aspirina 100 mg/24h. En caso de más de un episodio, se debe mantener el tratamiento con AO por tiempo indefinido (48-50).

PÚRPURA FULMINANTE (PURPURA FULMINANS):

La púrpura fulminante es una entidad muy severa asociada a coagulación intravascular diseminada, que lleva a trombosis vascular en la piel, traduciéndose en necrosis hemorrágica progresiva, con niveles indetectables de proteína C o proteína S (51,52).

Se recomienda administrar Plasma Fresco Congelado (10-20 mL/kg) cada 6 horas. En el déficit de Proteína C, se debe indicar Proteína C activada exógena (20-60 U/kg) y mantenerla hasta la resolución de los síntomas y la obtención de valores normales de dímero D en plasma, lo cual puede tomar entre 5 y 8 semanas (53-56).

Para el tratamiento a largo plazo se recomienda el uso de Proteína C activada. Pueden ser útiles los AO, HBPM o el trasplante hepático (57,58).

ENFERMEDAD DE KAWASAKI:

La Enfermedad de Kawasaki es una arteritis en vasos de mediano calibre, idiopática, que afecta predominantemente las coronarias. Su diagnóstico es clínico, basado en una serie de criterios muy bien definidos (59-62).

En un 15-25% de los niños no tratados se desarrolla un aneurisma coronario que puede causar insuficiencia coronaria crónica, infarto del miocardio o muerte súbita.

En la fase aguda, el objetivo del tratamiento es reducir la inflamación en las paredes de las arterias coronarias y prevenir trombosis. Se recomienda terapia antiagregante con aspirina en dosis 80 a 100 mg/kg/24h por 14 días. En los primeros 10 días de inicio de los síntomas, se puede utilizar una dosis única de gammaglobulina intravenosa (2 mg/kg) (63-65).

La terapia a largo plazo en los pacientes con aneurismas coronarios busca prevenir la isquemia miocárdica y el infarto y se indica aspirina a dosis de 1 a 5 mg/kg/24h por 6 a 8 semanas.

En los niños con enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios gigantes, se sugiere tromboprolifaxis primaria con AO y dosis bajas de aspirina. (64,65).

REFERENCIAS:

- de Veber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2003;345(6):417-423
- Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2004;126:645-687
- Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002;119(2):295-309.
- Rick M, Walsh C, Key N. Congenital Bleeding Disorders. *Hematol* 2003;559-574.
- Sutor AH, Severing T. Heparin induced thrombocytopenia in pediatrics. *Semin Tromb Hemost* 2001; 27: 293-299.
- Andrew M, Michelson AD, Bovill T, Leaker M, Massicotte P, Marzinotto V, et al. The prevention and treatment of thromboembolic disease in children: a need for Thrombophilia Programs. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997; 19(1):7-22.
- Hirsh J, Dalen J, Anderson D, Poller D, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119 (Suppl): 8S-21S.
- Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker L. Low Molecular weight heparin in pediatric patient's with thrombotic disease: a dose finding study. *J Paediatr* 1996;128:313-318.
- Sutor AH, Massicotte P, Leaker M, Andrew M. Heparin Therapy in Pediatric Patients. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 1997; 23:303-319.
- Ginsberg J, Crowther M, White R. Anticoagulation Therapy. *Hematology* 2001:339-354.
- Severing T, Sutor AH. Heparin-induced thrombocytopenia in pediatrics. *Semin Tromb Hemost* 2001; 27:293-299.
- Sackler JP, Liu L. Heparin-induced osteoporosis. *Br J Radiol* 1973; 46:548-550.
- Schugge M., Risch L., Huber AR., Benn A., Fischer JE. Heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis in pediatric intensive care patients *Pediatrics* 2002;109(1):E10.
- 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(6):1164-1171
- Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, Cheang MJ. Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *Pediatrics* 2001;138(1):116-119.
- Monagle P, Chalmers E, Chan A, de Veber, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in Neonates and Children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:887-968.
- Ansell JE, Weitz JI, Comerota AJ. Advances in Therapy and the Management of Antithrombotic Drugs for Venous Thromboembolism. *Am Soc Hematol Educ Program. Hematology* 2000:266-284.
- Karthikeyan G, Eikelboom J, Turpie A, Hirsh J. Does acetyl salicylic acid (asa) have a role in the prevention of venous thromboembolism? *Br J Haematol* 2009; 146(2):142-149.
- Finkelstein Y, Nurmohamed L, Avner M, Benson LN, Koren G. Clopidogrel in Children. *J Pediatric* 2005;147(5):657-661.
- Pereira J. Trombofilia y Trombosis Arterial. *Rev Chil Cardiol* 2007;26: 97-103.
- Pardo P, Lozier H, Martin J, Fernandez M. Complicaciones de accesos venosos periféricos. *Revista de la Cátedra de Medicina* 2006; 163:4-6.
- Benítez Collante CI, Benitez Collante LM, Arogossi CR, Benitez Collante AE. Trombosis Venosa Profunda: Etiopatogenia, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. *Rev Posgrado la Catedra Medic* 2004;140:6-9
- Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96:939-943
- Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 199; 76:F163-F167
- Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2004; 92(4):729-733.
- Duncan BW, Adzick NS, Longaker MT, et al. In utero arterial embolism from renal vein thrombosis with successful postnatal thrombolytic therapy. *J Pediatr Surg* 1991; 26:741-743
- Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. *J Pediatr Surg* 2000;35(11):1540-1542
- Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Efficacy and safety of heparin anticoagulation for neonatal renal vein thrombosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16:127-131
- Saval N, Pou M, López J, Burrel M, Cases A. Trombosis de la vena cava superior en un paciente en hemodiálisis. *Nefrología* 2004; 24:35-38
- Placio J, Rosati P, Lagos E, Hevia P, Rodriguez S, Jiménez O, et al. Transplante renal pediátrico. La experiencia de un centro. *Rev Chil Cirug* 2005; 57:483-488
- Massicotte P, Julia JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtman B, et al. The PROTEKT Study Group. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial *Thrombosis Research* 2003;109:101-108.
- Carlson K, Rutledge J, Parker B, Grifka R. Use of Tissue Plasminogen Activator for Femoral Artery Thrombosis Following Transcatheter Coil Occlusion of Patent Ductus Arteriosus. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 83-86
- Heller C, Heinecke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, et al. Cerebral venous thrombosis in children: A multifactorial origin. *Circulation* 2003;108:1362-1367.
- Fitzgerald K, Williams L, Gard B, Carvalho K, Golomb M.

- Cerebral Sinovenous Thrombosis in the Neonates. *Arch Neurol* 2006;63:405-409.
35. Saxena A, Gupta R, Kumar RK, Kothar SS, Wasir HS. Predictors of arterial thrombosis after diagnostic cardiac catheterization in infants and children. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1997; 41:400-403.
 36. Vargas J, Garófalo N, Barroso E, Rojas E, Novoa L. La trombosis senovenosa en la infancia: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Rev CubPediatr* 2008; 80:1.
 37. García A, Santana P, Vera A. Trombosis de los senos venosos, complicación tardía post mastoiditis en una preescolar. *Rev Chil Pediatr* 2005;76(4):384-388.
 38. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, et al. European Stroke Initiative Recommendations 2003. Ictus isquémico. Profilaxis y Tratamiento 2003:15-16.
 39. Freed M, Keane JF, Rosenthal A. The use of heparinization to prevent arterial thrombosis after percutaneous cardiac catheterization in children. *Circulation* 1974;50(3):565-569.
 40. Girod D, Hurwitz R, Caldwell R. Heparinization for Prevention of Thrombosis Following Pediatric Percutaneous Arterial Catheterization. *Pediatr Cardiol* 1982; 3:175-180
 41. Boo NY, Wong NC, Zulkifli SS, Lye MS. Risk factors associated with umbilical vascular catheter-associated thrombosis in newborn infants. *J Paediatr Child Health* 1999;35(5):460-465.
 42. Alpert J, O'Donnell JA, Parsonnet V, Brief DK, Brener BJ, Goldenkranz RJ. Clinically recognized limb ischemia in the neonate after umbilical artery catheterization. *Am J Surg* 1980; 140(3):413-418.
 43. Stringel G, Mercer S, Richler M, McMurray B. Catheterization of the umbilical artery in neonates: surgical implications. *Can J Surg* 1985; 28(2):143-146.
 44. Klinger G, Hellmann J, Daneman A. Severe aortic thrombosis in the neonate: successful treatment with low-molecular-weight heparin; two case reports and review of the literature. *Am J Perinatol* 2000; 17:151-158
 45. Joshi VV, Draper DA, Bates RD, III. Neonatal necrotizing enterocolitis: occurrence secondary to thrombosis of abdominal aorta following umbilical arterial catheterization. *Arch Pathol* 1975; 99:540-543
 46. Rand T, Weninger M, Kohlhauser C, Bischof S, Heinz-Peer G, Trattig S, et al. Effects of umbilical arterial catheterization on mesenteric hemodynamics. *Pediatr Radiol* 1996; 26(7):435-438
 47. Vailas GN, Brouillette RT, Scott JP, Shkolnik A, Conway J, Wiringa K. Neonatal aortic thrombosis: recent experience. *J Pediatr* 1986;109(1):101-108.
 48. Mokrohisky ST, Levine RL, Blumhagen JD, Wesenberg RL, Simmons MA. Low positioning of umbilical-artery catheters increases associated complications in newborn infants. *N Engl J Med* 1978; 299(11):561-564
 49. Estellés A, Garcia-Plaza I, Dasí A, Aznar J, Duarte M, Sanz G, et al. Severe inherited "homozygous" protein C deficiency in a newborn infant. *Thromb Haemost* 1984; 52(1):53-56.
 50. Rehfeldt K, Sanders M. Digital gangrene after radial artery catheterization in patients with thrombocytosis. *Anesth* 2000; 90:45.
 51. Kobayashi T, Kobayashi T, Shinohara M, Tomomasa T, Morikawa A. Percutaneous hydrodynamic thrombectomy for femoral arterial thrombosis after arterial catheterization. *Pediatr Cardiol* 2003; 24(4):409-11.
 52. Görlich J, Rilinger N, Sokiranski R, Krämer S, Mickley V, Schütz A, et al. Mechanical thrombolysis of acute occlusion of both the superficial and the deep femoral arteries using a thrombectomy device. *Am J Roentgenol* 1998;170(5):1177-1180.
 53. Mack RM, Hartmann JR, Sauvage LR. Iliofemoral venous thrombectomy in a child with a coagulation abnormality. *J Pediatr* 1966; 68:374-380.
 54. Yankah AC, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Berger F, Lange P, Hetzer R. Performance of aortic and pulmonary homografts in the right ventricular outflow tract in children. *J Heart Valve Dis* 1995; 4(4):392-395
 55. Caldarone CA, Raghuvver G, Hills CB, Atkins DL, Burns TL, Behrendt DM, et al. Long-term survival after mitral valve replacement in children aged <5 years: a multi-institutional study. *Circulation* 2001; 104(1): 143-147.
 56. Weinstein G, Mavroudis C, Ebert P. Preliminary experience with aspirin for anticoagulation in children with prosthetic cardiac valves. *Ann Thorac Surg* 1982; 33: 549-553
 57. el-Makhlouf A, Friedli B, Oberhänsli I, Rouge JC, Faidutti B. Prosthetic heart valve replacement in children. Results and follow-up of 273 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93(1):80-85.
 58. Khitin LM, Sade RM, Bradley SM, Crawford FA, Widener CE, Stroud MR. Prevention of thrombosis and embolism in children and adolescents with mechanical valve prostheses: warfarin versus antiplatelet agents. *J Heart Valve Dis* 2006; 15(3):394-399.
 59. Schaffer MS, Clarke DR, Campbell DN, Madigan CK, Wiggins JW, Wolfe RR. The St. Jude Medical cardiac valve in infants and children: role of anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9(1):235-239.
 60. Borkon AM, Soule L, Reitz BA, Gott VL, Gardner TJ. Five year follow-up after valve replacement with the St. Jude Medical valve in infants and children. *Circulation* 1986; 74(2):110-115.
 61. Williams JB, Karp RB, Kirklin JW, Kouchoukos NT, Pacifico AD, Zorn GL, et al. Considerations in selection and management of patients undergoing valve replacement with glutaraldehyde-fixed porcine bioprotheses. *Ann Thorac Surg* 1980;30(3):247-258.
 62. Tamás C, Andrea P, Gyorgy F. Clinical Relevance of anti-phospholipid antibody test in childhood. *Eur J Pediatr* 2004; 163:307.
 63. Saval N, Pou M, López Pedret J, Burrell M, Cases A. Spanish. Superior vena cava thrombosis in a patient on hemodialysis. *Nefrologia* 2004;24 (Suppl 3):35-38.
 64. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Report on the diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency: report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the ICTH-Subcommittee on Protein C and Protein S. *Thromb Haemost* 1989; 61:529-531.
 65. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed MD, Ferrieri P, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89(2):916-922.