

Trombosis en Pediatría

Caso clínico

Paciente de 7 años

- Sin antecedentes personales de interés
- Beta talasemia menor

Javier Lucas Boronat

Servicio de Hematología

Hospital General Universitario de Alicante

- ✧ **Acude por cefalea de 1 semana de evolución y dudosa parestesia y perdida de fuerza en miembro superior derecho**
 - **Antecedentes familiares de migrañas en madre, tía y abuela maternas.**
 - **Tras la exploración no se objetiva focalidad sensitivo/motora, no diplopia ni afectación de pares craneales**
 - **ROTS presentes y normales.**

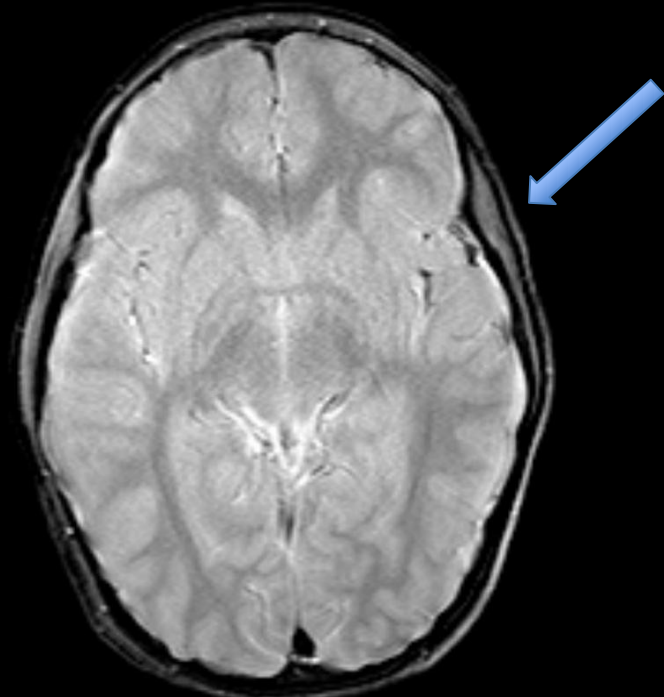
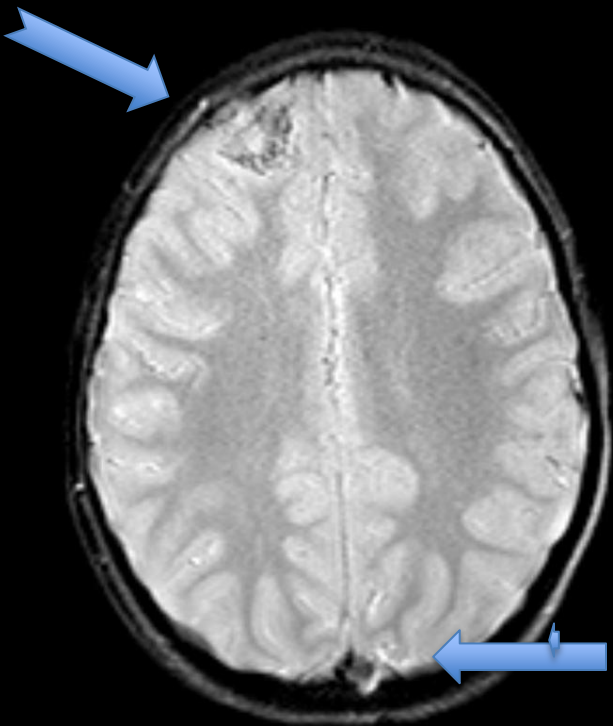
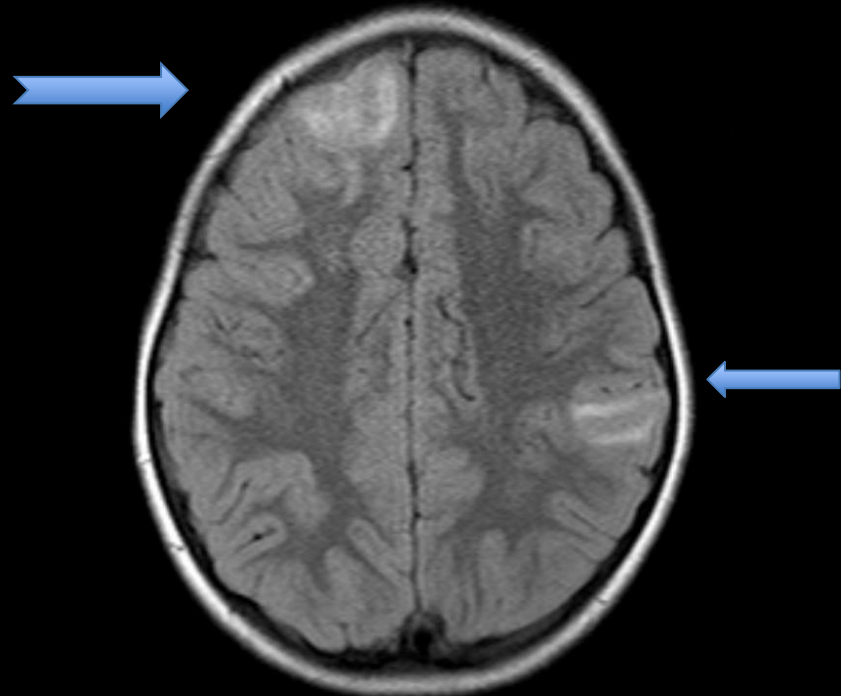
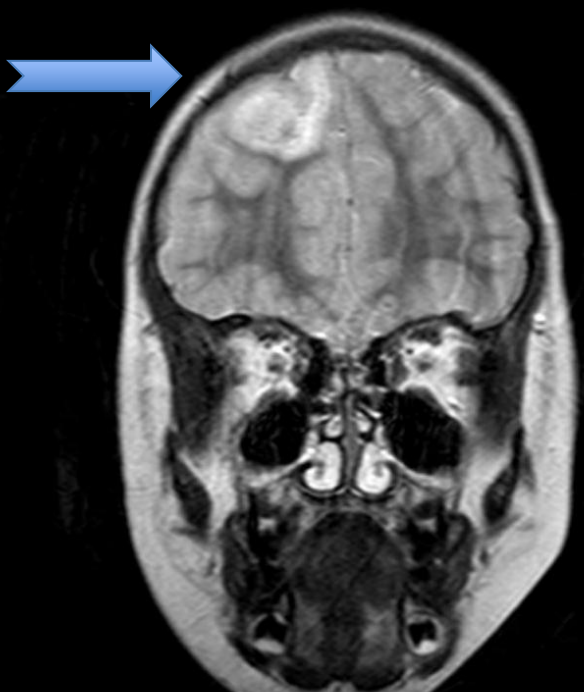
- ✧ **2 semanas después persiste cuadro de cefalea y se evidencia la perdida de fuerza en miembro superior derecho**
 - **se realizan pruebas de imagen:**
 - **Resonancia magnética de cráneo y**
 - **Ecografía abdominal**

Resonancia Magnetica Craneal:

- **Trombosis venosa extensa que afecta al**
 - seno sagital superior,
 - seno transverso y sigmoideo izquierdo
 - y con extensión a yugular izquierda
- **Lesiones en sustancia blanca subcortical y yuxtacortical**
 - en frontal derecho (26mm)
 - y en parietal izquierdo (33mm)
- **La lesión frontal muestra signos de sangrado interno**

Ecografía abdominal:

- **Leve esplenomegalia (11,8 cm) con hilio vascular permeable**
- **Resto de la exploración sin hallazgos patológicos**



Localizaciones atípicas

Trombosis de senos venosos cerebrales: TSVC

- Mayor incidencia respecto al adulto y menor prevalencia
- Están aumentando los casos en parte por las mejoras radiodiagnósticas

Registro	Canadiense	C.Heller. Circulation 2003
incidencia	0.67 /100.000 niños	2.6/100.000 RN
	siendo el 43 % neonatos	
Cursa con alta mortalidad del 19 %		

- En neonatos estará en relación a:
 - catéteres en vena yugular
 - compresiones durante el parto que afecten a senos sagital y lateral
 - lesiones placentarias que generen estados protromboticos e inflamatorios
- En mayores de un mes suele encontrarse :
 - factores de riesgo adquiridos: infecciones, enfermedades sistémicas y neoplásicas, niveles elevados de cardioplipinas....
 - factores de riesgo congénitos.

Diagnostico

- Fundamental síntomas y signos clínicos
- Pruebas de imagen
- Identificación de factores de riesgo
 - Adquiridos
 - Congénitos
 - Antecedentes familiares
- Mencionar el Dímero D :
 - alta sensibilidad
 - baja especificidad
 - ◆ **valor predictivo negativo**

¿Cuándo realizar el estudio de trombofilia?

Preferible hacer estudio:

- Mayores de 6 meses
- **No en el episodio agudo** (pasados los 3 meses)
- Mínimo 3 semanas sin anticoagulante oral y con heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Estudio de trombofilia

INDICACIONES:

- Adolescentes con ETV espontáneo
- En neonatos con lesiones isquémicas en piel y/o trombosis extensa (púrpura fulminans)
- En neonatos y niños con:
 - ETV no relacionada a CVC
 - ETV recurrente asociado a CVC
- Factor familiar predisponente
- Historia de TE familiar
 - De localización inusual (por ej.: senos venosos cerebrales, venas subclavia, axilar, cava, mesentéricas, renales,)
 - Trombosis idiopáticas, de repetición

Factor V de leyden



Mutación del gen de protrombina 20210



Deficiencia de antitrombina



Deficiencia de proteína C



Deficiencia de proteína S

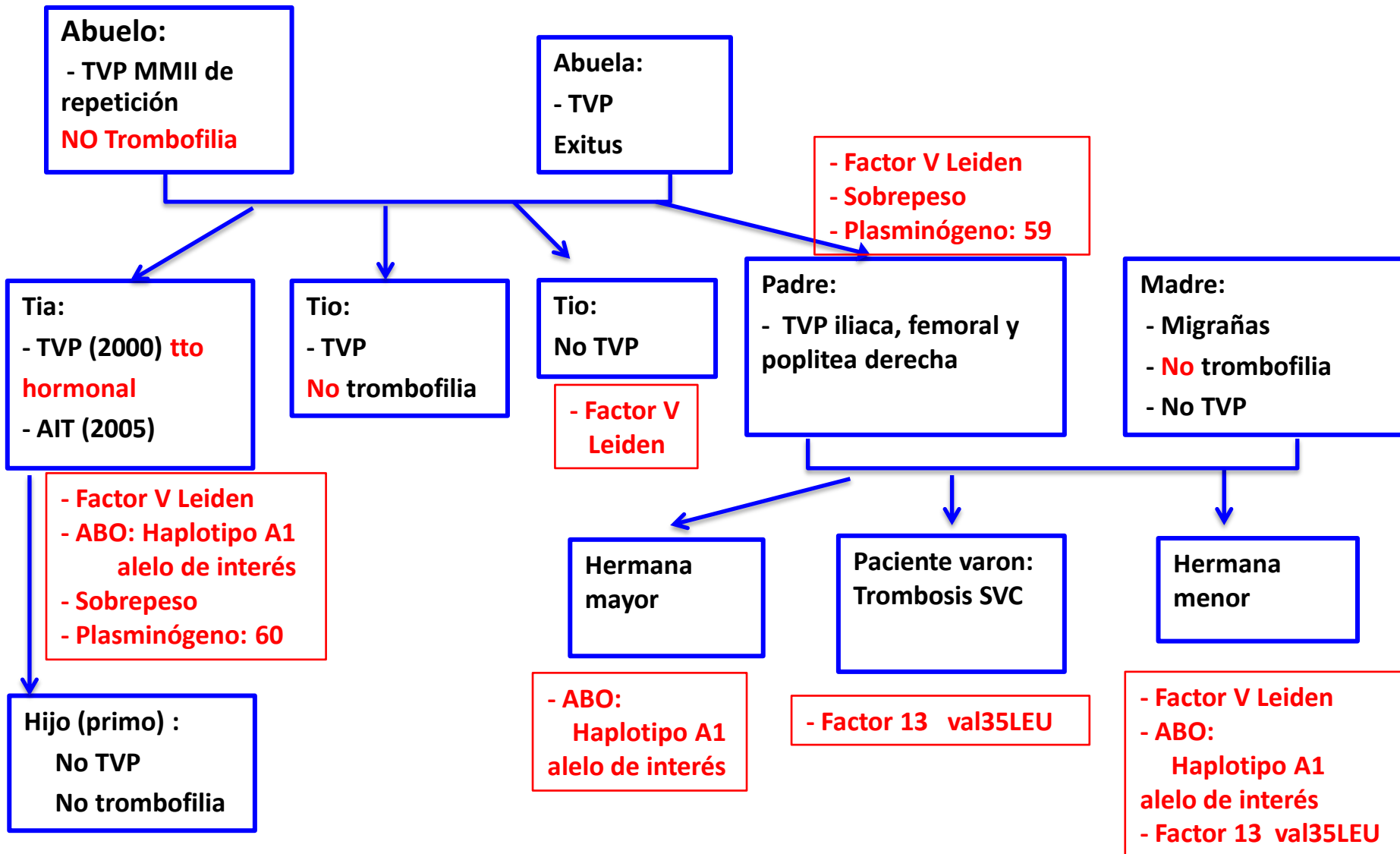


Anticoagulante lúpico

- En casos seleccionados se les realizara estudio extendido de trombofilia genética de 12 genes

GEN	VARIANTE
ABO	rs8176719
	rs7853989
	rs8176743
	rs8176750
F-2 (Protrombina)	Rs1799963 (G202010A)
F-V	F 5 Leiden
	F 5 Cambridge
	F 5 Hong Kong
F-12	rs1801020, 46C>T
F-13	rs5985, Val34Leu
Serpina A10	rs2232698, Arg67Stop
Serpina C1	rs121909548Ala384Ser cambridge II

Antecedentes familiares



Trombosis y Pediatría

- Los factores mas significativos relacionados con la coagulación son las deficiencias de **AT, PC y PS**
- Son menos relevantes
 - la resistencia a la proteina C activada/Factor V Leiden
 - mutación al gen de la protrombina G20210A,
Adquieren mayor protagonismo si se asocian a factores adquiridos
- Entre los factores adquiridos, son los **catéteres** (90% de los TEV neonatales), la **hipoxia, septicemia, prematuridad, cáncer y trauma** los mas relevantes.
- En la **trombosis arterial** la principal causa va a ser la **iatrogenia** inducida por
 - cateterismos y
 - cirugías cardiacas y vasculares.

- Significación del :

- **Haplotipo ABO A1**: se asocia a riesgo trombóticos en pacientes con grupo sanguíneo no O, probablemente a través de niveles de factor VIII y FVW elevados
- **Factor V Leiden** : la heterocigosis supone un aumento del riesgo de trombosis venosa de 4-5 veces mayor frente a los no portadores.
- **Factor XIII variante Leu35** se relaciona con la formación de una malla de fibrina delgada y por ello débil.
 - En la mujer se ha relacionado con abortos y fallo de implantación
 - En la trombosis se considera como un factor protector (menor susceptibilidad a padecer eventos tromboembólicos)

TOMA DE DECISIONES

- Se inicia terapia en nuestro paciente:
 - Kepra
 - HBPM
 - a dosis terapéuticas cada 12 horas
 - y posteriormente con sintrom

¿Con qué anticoagulante?



¿Cuándo inicio?

¿Con qué lo monitorizo?

¿Hasta cuándo lo trato?

Arsenal terapéutico

- HNF
- HBPM
- ANTICOAGULANTES ORALES
 - DICUMARINICOS : Warfarina, Acenocumarol
 - ANTICOAGULANTES DIRECTOS: Rivaroxaban, Estudios iniciales.
- ANTIAGREGANTES :
 - Acido Acetil Salicilico,
 - Dipyridamol
- TROMBOLITICOS :
 - rT-PA,
 - Urocinasa

Heparina sódica

Dosis inicial: 75 units/kg IV a pasar en 10 minutos

Dosis de mantenimiento: 20 units/kg/hora

APTT	Ratio	Repetir bolo o parar	Modificación de dosis	Nuevo control
<35	<1	80u/kg	4u/kg/h; 1mg/kg/día	4 horas
3-45	1-1.5	40u/kg	2u/kg/h; 0.5mg/kg/día	4 horas
46-70	1.5-2.5	No	No	24 horas
71-90	2,6-3.0	No	2u/kg/h; 0.5mg/kg/día	24 horas
90-120	3.1-4.0	30-60min	3u/kg/h; 0.7mg/kg/día	4 horas
>120	>4.0	60-120min	4u/kg/h; 1mg/kg/día	4 horas

- **Objetivo :Aptt ratio: 1.5-2.5 ó actividad anti xa: 0.3-0.7**
- Se vigilara el hemograma y especialmente el recuento plaquetario
- Duración entre 5-14 días, iniciando anticoagulación oral cuando la situación del paciente lo permita simultaneando el tratamiento hasta estabilidad de la ACO
- **En neonatos se recomienda mantener la heparina hasta la resolución del cuadro (no ACO)**
- Si hemorragia, se suspenderá heparina (vida media de 1-2.5 horas, menor en neonatos)
- Posibilidad de reversión con protamina a dosis de 1 mg por cada 100 u de heparina administradas en las 2 ultimas horas. Se administra en 10 min. y tarda 5 min. en su efecto.

HBPM y dosis ajustada en pacientes pediátricos

	EDAD	Dosis terapéutica	Dosis profiláctica	<p>Controles anti-Xa:</p> <p>Tratamiento: 0.5-1.0 U/ml</p> <p>Profilaxis : ≤ 0.4U/ml</p>
ENOXAPARINA mg/kg/12h	<2 meses	1,5	0,75	
	>2 meses	1	0,5	
Tinzaparina UI/kg/24h	0-2 meses	275	50 % dosis terapéutica	
	2-12 meses	250		
	1-5 años	240		
	5-10 años	200		
	>10 años	175		
Bemiparina UI/kg/24h	<2 meses	200	50 % dosis terapéutica	
	2-24 meses	175		
	>2 años	150		

- Kuhle S, Massicotte P, Dinyari M, Vegh P, Mitchell D, Mazzinotto V, et al. Dose-finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thrombo-embolic events. Thromb Haemost. 2005;94:1164-71.

- Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. Hematology. 2006;1:86-96.

- Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. Blood. 2006;107:21-9.

- Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michel-son A. Antithrombotic therapy in children. The seven ACCP conference on antithrombotic therapy. Chest. 2004;126 (Suppl 3):S645-87.

- Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. J Pediatr. 1996;128:313-8.

- Young G. How to treat pediatric thrombosis. Blood. 2017 130: 1402-8; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-742320>

- Monagle P, Newall F. Anticoagulation in children. Thrombosis Research. 2012; 130: 142-6.

Anticoagulantes

Fármaco	Monitorización	Vía de adminis.	Ventajas	Desventajas Complicaciones
HNF*	APTT Anti-Xa	IV o Sc	Fácil reversión (sulfato de protamina) Uso en insuficiencia renal	Sangrado Efecto no predecible Osteoporosis TIH****
HBPM**	Anti- Xa	Sc	Fácil monitorización Efecto predecible Menor TIH**** Menor osteoporosis	Administración Sc Dificultad para revertir efecto anticoagulante Ajuste según filtrado glomerular
ACO***	INR	VO	Administración oral	Dificultad para ajustar dosis Interacciones con la dieta, medicación...

*Heparina no fraccionada

** Heparina de bajo peso molecular

*** Anticoagulantes orales

****Trombocitopena inducida por la heparina

TABLA 8. Dosis y monitorización de los principales anticoagulantes según el rango de edad y su indicación.

Fármaco	Edad	Dosis tratamiento	Dosis de mantenimiento	Dosis de profilaxis	Monitorización
HNF	Dosis inicial de 75 mg/kg i.v. en 10 min (50-75 mg/kg). No administrar o reducir dosis si riesgo de sangrado				
	< 1 año* > 1 año 1-17 años	28 UI/kg/h 20 UI/kg/h 18 UI/kg/h	–	10 UI/kg/h	TTPa 60-85 seg Anti Xa 0,35-0,7
Enoxaparina	≤ 2 meses > 2 meses	1,5 mg/kg/c 12 h 1 mg/kg/c 12 h	–	1,5 mg/kg/c 24 h 1 mg/kg/c 24 h	Anti Xa 0,5-1**
	≤ 2 meses 2-12 meses 1-5 años 5-10 años 10-16 años	275 U/kg/c 24 h 250 U/kg/c 24 h 240 U/kg/c 24 h 200 U/kg/c 24 h 175 U/kg/c 24 h	–	75 U/kg/c 24 h 75 U/kg/c 24 h 75 U/kg/c 24 h 75 U/kg/c 24 h 50 U/kg/c 24 h	Anti Xa 0,5-1**
Acenocumarol	Neonatos < 1 año 1-5 años 6-10 años 11-18 años	0,2 mg/kg/día 0,1 mg/kg/día 0,06 mg/kg/día 0,05 mg/kg/día 0,04 mg/kg/día	Según INR	–	INR
Warfarina	< 1 año 1-5 años 6-10 años 11-18 años	0,34 mg/kg/día 0,19 mg/kg/día 0,15 mg/kg/día 0,14 mg/kg/día	Según INR	–	INR
r-TPA		0,1-0,5 mg/kg/h durante 6 horas (dosis máxima, 100 mg/día) 0,01-0,05 mg/kg/h durante 24 horas		Administrar HNF a dosis profilaxis durante 48 horas	D-dímero

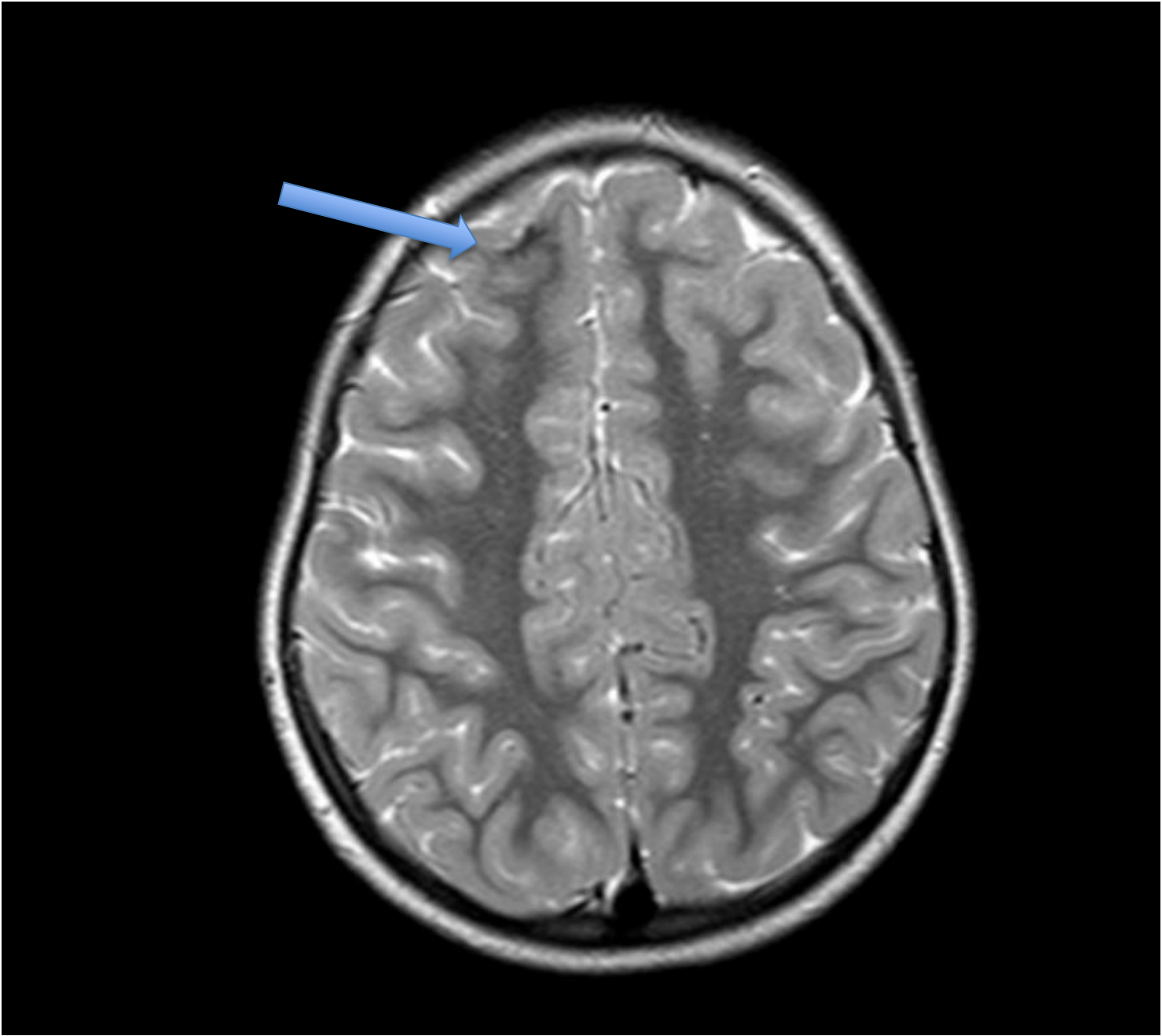
*HNF: heparina no fraccionada. *Mayor resistencia al tratamiento por déficit fisiológico de AT, especialmente en los menores de 1 mes. **Recomendado hasta alcanzar el rango terapéutico. Repetir semanalmente en pacientes ingresados y mensual en pacientes enviados a domicilio.*

EVOLUCIÓN DE NUESTRO PACIENTE

- Evolución rápidamente favorable
- Se realizan técnicas de imagen a los 3 meses y a los 21 meses del diagnóstico

Resonancia Magnética de cráneo:

- junio del 2017
 - Resolución de lesiones frontal y parietal, con residuo de hemosiderina y sin áreas actuales de resangrado ni de isquemia.
 - Signos de repermeabilización de los senos sagital superior, transverso, sigmoide y yugular interna izquierdos y de pequeña vena fronto-parietal izquierda.
- Diciembre del 2018:
 - Solo se evidencian cambios residuales en frontal derecho y parietal izquierdo como focos de hemosiderina



- La mayoría relacionados con el catéter venoso central
 - HBPM o HNF
 - Fibrinólisis no recomendado salvo compromiso de las extremidades u órganos

CVC

- Iniciar con HBPM o HNF durante 5-10 días.
- Continuar con AVK o HBPM 6 semanas (neonatos) a 3 meses
- Monitorización radiológica a los 3 meses:
 - Si recanalización suspender anticoagulación,
 - sino prolongar hasta 6 meses
- Intentar “salvar” el catéter
- Si es posible se retira el catéter tras 3 – 5 días de ACO
- Si se precisa mantener el catéter tras finalizar ACO se puede mantener una profilaxis para evitar la recurrencia

Secundaria

- Si tiene factores de riesgo transitorios: Sd. Nefrótico, L-ASA, Kawasaki se mantendrá el tratamiento mientras estos persistan
- Si antifosfolípidos terapia indefinida mientras persistan o indefinida si recurrencia
- Anticoagulación mínimo durante 3 meses

Idiopática

- Anticoagulación mínimo durante 6 meses

Recurrente

- Anticoagulación indefinida (1A)

TSVC

trombosis de senos venosos cerebrales

- Neonato :

- sin tratamiento : progresión del trombo en el 28 % de casos
- Con terapia: 5% de progresión y sin hemorragias relevantes 2ª
- ❖ Si **TVSC sin HIC**: HBPM o HNF de 6 sem a 3 meses dependiendo su duración de su recanalización
- ❖ Si **TVSC con HIC**: se valorara a los 5-7 días y si hay progresión se AC

- En el resto de casos :

- AC durante 6 semanas con HBPM y luego con AVK 3 meses (1B).
 - Si no mejoría mantener hasta 6 meses
- Si HIC reevaluar en 5-7 días el inicio de anticoagular

* Si persistencia de factores de riesgo se mantendrá la AC hasta que desaparezcan

Consecuencias a largo plazo

- Dependerá de si es arterial o venosa , de su localización y de los órganos afectados
- Morbimortalidad de la TVP (6-8 %):
 - Riesgo de EP
 - Riesgo de hipertensión pulmonar
 - Riesgo de síndrome postflebítico
- Riesgo de recurrencia (6-21%)
 - Especialmente si A. Lúpico +, combinación de déficit congénito con factor adquirido, elevación persistente del factor VIII, dímero D elevado y que persiste tras 3 - 6 meses de anticoagulación correcta
- Mortalidad de la TVP exclusiva se estima del 1.5 - 2.2 %

¿HASTA CUÁNDO???

Dímero D
> 0.5 mg/l



Factores de
riesgo de
recurrencia

Persistencia de
trombo residual
después de 3-6
meses de Tto

Factor
VIII
elevado

GRACIAS

