

Riesgo trombogénico y prevención de la trombosis vascular en niños hospitalizados.

Francisco José Climent Alcalá y Marta García Fernández de Villalta.

Unidad de Patología Compleja, Servicio de Pediatría Hospitalaria y Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Contenido del tema

1. Introducción
2. Incidencia
3. Factores de riesgo
4. Diagnóstico
 - 1.1. Imagen
 - 1.2. Estudios de laboratorio
 - 1.3. Estudio de trombofilia
5. Tratamiento
 - 1.1. Heparinas
 - 1.2. Anticoagulación oral
 - 1.3. Inhibidores directos de la trombina
 - 1.4. Otros anticoagulantes
 - 1.5. Ácido acetil-salicílico
 - 1.6. Terapia trombolítica
 - 1.7. Cirugía
 - 1.8. Filtros en vena cava inferior
 - 1.9. Casos especiales
6. Profilaxis
7. Complicaciones
8. Bibliografía

1. Introducción

Los casos de tromboembolismo venoso (TEV) en la infancia están aumentando en los últimos años. Este aumento se debe en parte a la mayor supervivencia de enfermedades que antes resultaban fatales, al aumento en la utilización de catéteres en venas centrales (CVC), así como a la mejoría en las técnicas diagnósticas empleadas. La frecuencia real de los TEV, fundamentalmente los causantes de mortalidad, su recurrencia así como el desarrollo de síndrome posttrombótico (SPT), es desconocida. Identificar a los pacientes con mayor riesgo de trombosis es el primer paso para prevenir los TEV.

El uso de heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y anticoagulantes orales (ACO), se ha extendido en la edad pediátrica. Sin embargo gran parte de la práctica diaria en el manejo de la los TEV viene de los datos extrapolados de los adultos, siendo en la infancia aún necesaria más investigación respecto a la dosis óptima, el rango terapéutico, la eficacia y la duración de estos fármacos. Otras terapias anticoagulantes (AC) como inhibidores directos de la trombina (IDT) y el inhibidor del FXa fondaparinux no tienen actualmente eficacia ni seguridad establecida en niños. Dada la falta en muchas ocasiones de recomendaciones basadas en la evidencia el manejo debe ser individualizado, valorando el riesgo-beneficio del tratamiento en cada paciente.

Una de las recomendaciones más importantes realizadas en las guías del American College of Chest Physicians (ACCP) y otros trabajos es la creación en cada hospital de un protocolo para la prevención y tratamiento de los TEV. Este protocolo trata de establecer el manejo adecuado ante la sospecha de un fenómeno tromboembólico, desde su diagnóstico, el tratamiento y posterior seguimiento.

2. Incidencia

La incidencia real de TEV se cree subestimada, los trabajos más recientes indican que es aproximadamente 0,05–14 por 10.000 niños, o 18,8-58,0 eventos de TEV por cada 10.000 ingresos hospitalarios. La mayoría de trabajos sugieren una distribución bimodal con picos en el período neonatal y la adolescencia, en ambos períodos se produce en relación a la disminución del sistema fibrinolítico, el cual es un sistema dinámico y variable en el tiempo. No existen diferencias respecto a género.

En los casos de trombosis venosas cerebrales (TVC) y accidente cerebrovascular agudo (ACVA) de origen arterial en la infancia se calcula una incidencia aproximada de 0,67 y 1,6 por cada 100.000 niños respectivamente. Los ACVA arteriales son más frecuentes en los menores de 1 año (4,14 por 100.000/año), sin diferencias respecto al sexo.

Respecto a las trombosis arteriales no existen registros nacionales comparables. Los datos aportados por algún estudio reciente sugieren una incidencia de 8,5 por cada 10.000 admisiones hospitalarias. La localización más común fue la extremidad inferior (47%), seguido por el sistema nervioso central (34%) y corazón (19%). Casi la mitad de los pacientes eran lactantes (47%), y en casi la mitad de estos casos, la trombosis se asoció con un catéter arterial permanente.

En contraste con los adultos, la mayoría de trombosis en la infancia son secundarias, existiendo en más del 70-90% de los casos algún factor de riesgo. También a diferencia de los adultos, en quienes los TEV ocurren en un 95% de los casos en las EEII, en la infancia la incidencia es la misma que en las superiores (EESS), lo que se relaciona con el aumento del uso de las EESS

para el acceso de catéteres venosos centrales, además de que la trombosis venosa profunda, en general, es mucho menos común en los niños que en adultos.

3. Factores de riesgo

Los TEV idiopáticos en niños son poco frecuente, aproximadamente entre el 70% y el 90% de los niños con TEV tienen al menos un factor de riesgo reconocido para el TEV. Los factores de riesgo (FR) en los niños son, en su mayor parte, los mismos que en adultos. Sin embargo, al contrario que en éstos en los que el embarazo y el uso de anticonceptivos orales son los principales factores, en los niños dichos factores tienen menor importancia. En la tabla 1 se incluye los principales FR trombogénico venoso en niños. Durante la infancia las condiciones más frecuentemente asociadas son: CVC (33-60%), sepsis (7-46%), malignidad (4-25%), y cirugía reciente (5,8-15%). En la tabla 2 se refieren los FR de accidente cerebrovascular agudo (ACVA) de origen arterial en la infancia.

Tabla 1. Factores de riesgo para el tromboembolismo venoso en la infancia.

ADQUIRIDOS	CONGÉNITOS
<p>Infección</p> <ul style="list-style-type: none"> Septicemia Meningitis Otitis / mastoiditis / infección dental <p>Inflamación (no infecciosa)</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Behçet Lupus eritematoso sistémico Malignidad <p>Metabólico</p> <ul style="list-style-type: none"> Deshidratación Diabetes Enfermedad renal / síndrome nefrótico <p>Anatómico / mecánico</p> <ul style="list-style-type: none"> Compresión externa Catéter venoso central Traumatismo <p>Enfermedad hematológica / serológica</p> <ul style="list-style-type: none"> Policitemia / Hiperviscosidad Anticoagulante lúpico Ac. antifosfolípidos/ Ac. anti-β_2 glicoproteína I <p>Fármacos</p> <ul style="list-style-type: none"> L-asparaginasa Anticonceptivos orales Antifibrinolíticos Prednisona Concentrados de factores de coagulación Heparinas 	<p>Deficiencia congénita</p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de proteína C, S o AT-III <p>Las mutaciones genéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Factor V Leiden MTHFR C677T Mutación de la protrombina G20210A <p>Otros trastornos congénitos</p> <ul style="list-style-type: none"> Hiperhomocistinemia Aumento lipoproteínas (a) Cardiopatía congénita Enfermedad de células falciformes

Tabla 2. Factores de riesgo de accidente cerebrovascular agudo (ACVA) arterial en la infancia.

<p>Arteriopatía</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arteriopatía cerebral focal • Enfermedad de Moyamoya • disección arterial • Vasculitis • Arteriopatía de células falciformes • Arteriopatía post- varicela • Otros arteriopatías <p>Trastornos cardíacos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatía congénita • Cardiopatía adquirida • Foramen oval permeable • < 72 h tras cirugía cardíaca • Cirugía cardíaca previa • Cateterismo cardíaco • Oxigenación por membrana extracorpórea • Asistencia ventricular • Arritmia <p>Enfermedades sistémicas crónicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de células falciformes • Trisomía 21 • Otros trastornos genéticos • Ferropenia • Anticonceptivos orales • Conectivopatía • Malignidad hematológica • Tumores extracraneales sólidos • L- asparaginasa 	<p>Estados protrombóticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit metilentetrahidrofolato reductasa • Hiperlipoproteinemia (alfa) • Factor V Leiden Déficit proteína S o proteína C • Mutación de protrombina 20210A • Déficit antitrombina III • Hiperhomocisteinemia <p>Enfermedades sistémicas agudas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre > 48 h • Sepsis • Shock / Deshidratación • Acidosis • Hipoxia • Gastroenteritis viral <p>Trastornos crónicos de cabeza y cuello</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migraña • Tumor cerebral o de cuello • Derivación ventricular • Aneurisma cerebral • Malformación arteriovenosa intracraneal • Síndrome PHACES <p>Trastornos agudos de cabeza y cuello</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traumatismo • Infecciones: Faringitis, meningitis, OMA, sinusitis, mastoiditis. • Cirugía intracraneal reciente <p>Factores de riesgo para la aterosclerosis en adultos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Hiperlipidemia • Diabetes mellitus tipo 1
---	---

3.1. Los CVC representan uno de los FR más importantes para TEV en los niños. Su uso se ha extendido en el manejo de los pacientes críticos, con un notable aumento en los casos de trombosis. Se define trombosis relacionada con CVC como trombo mural que se extiende desde el catéter al lumen de un vaso y que conduce a la oclusión parcial o total del catéter con o sin síntomas clínicos. Se producen por el depósito de fibrina o sangre dentro del CVC lo que altera el flujo sanguíneo y además por la activación de la cascada de la coagulación por el daño mecánico sobre el endotelio vascular. La frecuencia de trombosis relacionadas con CVC es muy variable, en función del método de inserción y localización, edad del paciente, tiempo de permanencia, etc., pero se estima entre el 10% y el 80%. En una revisión de la Cochrane se objetivó que el riesgo de trombosis se incrementa en 11,53 veces (IC 95%, 2,80 - 47,52) cuando se canaliza la vena femoral que cuando es la subclavia, lo que se ha corroborado en otros trabajos, por lo que parece

recomendable elegir la vena subclavia como primera posibilidad. No se han demostrado diferencias entre el acceso por vena subclavia o yugular.

- 3.2. La inflamación (infecciosa o no) y la deshidratación desempeñan un papel importante en el desarrollo de TEV del sistema nervioso central en la infancia, la otitis media aguda es un importante FR para el desarrollo de trombosis de seno venoso central.
- 3.3. Los tumores son otro FR importante en el desarrollo de TEV. El aumento de trombosis se relaciona tanto por los cambios producidos en los factores de la coagulación y el sistema fibrinolítico por la propia enfermedad, como por los factores inflamatorios desencadenados por los tratamientos empleados, fundamentalmente la L-asparaginasa. Hasta el 3% de los pacientes con leucemia aguda o tumores cerebrales y el 16% de sarcomas desarrollan TEV. El 90% de los casos de trombosis ocurridas en niños con leucemia linfoblástica aguda se producen durante la fase de inducción. Al igual que con los adultos, la mayoría de estos pacientes también tienen catéteres venosos centrales, nutrición parenteral... que pueden desencadenar el inicio de la formación de trombos. Otros factores que se han relacionado en adultos con cáncer y desarrollo de TEV son la obesidad, la anemia, la leucocitosis y la trombocitosis.
- 3.4. Las cardiopatías congénitas (CC) representan un FR para el TEV por varias razones, fundamentalmente por las englobadas en la llamada triada de Virchow: alteración en el flujo sanguíneo, alteración en la composición de la sangre y anomalías en la integridad de la pared vascular. Entre las alteraciones del flujo vascular se encuentran las producidas por la disminución del diámetro vascular como estenosis, fístulas, etc. Cuando se trata de una CC cianógena se acompaña habitualmente de policitemia que conduce a un estado de hiperviscosidad. Por otro lado existe un estado de estasis venoso que favorece la formación de trombo. Además en los niños con CC se observa una alteración del sistema de coagulación. También cuando la CC es cianógena se produce la activación de los neutrófilos y daño vascular, con la subsecuente activación de la cascada de la coagulación. Otros factores de riesgo importante son las cirugías y los cateterismos. Las trombosis producidas pueden ser venosas, arteriales, intracardiacas, tromboembolismo pulmonar y en las situaciones en las que exista un shunt de derecha a izquierda existirá el riesgo de tromboembolismo cerebral.
- 3.5. La inmovilización prolongada, superior a 72 horas, es otro de los factores de riesgo asociado a trombosis.
- 3.6. Aunque es raro que la trombosis se encuentre en el cuadro inicial de un síndrome nefrótico, su aparición durante la evolución está descrita hasta en el 4-28% de los casos debido al desequilibrio entre los sistemas pro- y anticoagulante, derivado de la pérdida urinaria de anticoagulantes como la antitrombina III y la proteína S.

- 3.7. Aproximadamente el 11% de los niños con anemia de células falciformes sufrirá un accidente cerebrovascular en los primeros 20 años. Existe un mayor riesgo tanto de trombosis arteriales como venosas. El riesgo de tromboembolismo pulmonar es 4 veces superior que en personas con dicha enfermedad, por lo que es importante descartarlo ante un dolor torácico o hipoxemia en estos pacientes.
- 3.8. El síndrome antifosfolípido (SAF) condiciona un estado de hipercoagulabilidad multisistémico poco frecuente en niños. El SAF secundario es más frecuente que el primario, y se encuentra asociado a enfermedades con el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Behcet y otras patologías. Es un cuadro autoinmune en el que se producen anticuerpos antifosfolípido (aFL) IgG, IgM e IgA contra los fosfolípidos o proteínas unidas a los fosfolípidos del endotelio vascular y/o plaquetas. Los tres principales anticuerpos aFL son el anticoagulante lúpico, el anticardiolipina y el anti- β_2 -glicoproteína-I. En niños sanos se pueden hallar tras vacunaciones, infecciones o determinados tratamientos, sin que su aparición condicione mayor riesgo trombótico.
- 3.9. Las válvulas de derivación ventrículoatrial representan un factor de riesgo independiente para la formación de trombosis. Los pacientes pueden debutar con hipertensión pulmonar, cor pulmonale o trombosis de vena cava superior.
- 3.10. La nutrición parenteral constituyen un riesgo aumentado de TEV, la infusión de soluciones hiperosmolares puede dañar el endotelio vascular y desencadenar la formación del trombo. Además la administración de nutrición parenteral lleva implícita en la mayoría de las ocasiones la presencia de un CVC que multiplica el riesgo protrombótico.
- 3.11. El uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de TEV en la adolescencia hasta 5 veces (OR 5.0 IC 95% 4,2 a 5,8). A pesar de ello no se recomienda hacer ningún estudio antes de iniciar tratamiento.
- 3.12. Los pacientes con 2 o más factores hereditarios de trombofilia tienen mayor riesgo de TEV que el resto de la población. Algunos estudios señalan que la prevalencia de defectos trombofílicos en niños con TEV es muy variable, entre 10-78% variando las cifras según las cohortes seleccionadas, la definición de trombosis, las investigaciones realizadas así como el tamaño muestral de los estudios. Su frecuencia es igual entre las razas estudiadas salvo la mayor prevalencia de mutación de FV Leyden en la raza caucásica, lo que también está descrito en adultos. Por la baja asociación de los defectos trombofílicos en niños con trombosis secundaria a un factor de riesgo demostrado, el estudio universal no se recomienda. Hasta la fecha, no hay evidencia clínica para apoyar la investigación rutinaria de los niños asintomáticos con historia familiar positiva de trombofilia.

- 3.13. Para las trombosis venosas cerebrales se han descrito diferentes factores de riesgo: las infecciones bacterianas o virales, traumatismos craneoencefálicos, inmovilización (reposo en cama > 4 días), obesidad, CVC en venas yugular o subclavia, tumores sólidos, leucemia y linfoma, anemia, enfermedades autoinmunes, enfermedades renales, trastornos metabólicos, asfixia perinatal y malformaciones cardíacas.
- 3.14. Los ACVA arteriales son secundarios en su mayoría, 83%. Son muchos los factores de riesgo relacionados con ACVA arteriales en la infancia, siendo los más importantes: enfermedad sistémica aguda, arteriopatía, enfermedad sistémica crónica, cardiopatía, enfermedad de cabeza y cuello, estado protrombótico, y otros factores de riesgo de aterosclerosis como los del adulto (Tabla 2). En estudio desarrollado en Europa se observó el mayor riesgo de sufrir un ACVA arterial en los menores de 1 año, y en los niños de raza negra y asiática frente a los de raza caucásica. Este aumento del riesgo se explica por la mayor prevalencia de anemia de células falciformes en la raza negra y de ferropenia en los niños asiáticos estudiados.

4. Diagnóstico

4.1. Imagen

Son diversas las técnicas diagnósticas empleadas, su indicación dependerá fundamentalmente de la localización de la sospecha de trombosis (Tabla 3).

Tabla 3. Pruebas de imagen recomendadas según localización

Localización trombosis	Primera elección	Complementarias
Extremidades superiores	Ecografía	Venografía Angio-TAC Angio-RM
Extremidades inferiores	Ecografía	Angio-RM
Venas intraabdominales	Ecografía	Angio-RM
Tromboembolismo pulmonar	Gammagrafía V/P	Angio-TAC Angio-RM Angiografía
Seno venoso cerebral	Angio-RM	TAC Ecografía
ACVA arterial	Angio-RM	Angio-TAC

4.1.1. TEV periféricos. En la infancia existe un aumento progresivo de trombosis en extremidades superiores (EES) en relación al aumento de CVC. Las técnicas diagnósticas empleadas son la ecografía, la venografía, la tomografía axial computerizada (TAC), la TAC-helicoidal, angio-TAC y la resonancia magnética. La ecografía es el método empleado inicialmente dada su disponibilidad, inocuidad y bajo coste. Su sensibilidad es mayor para localizar las trombosis de EEII y abdominales, sin embargo es

inferior en trombosis del territorio venoso superior. Ha demostrado su eficacia en las trombosis de venas superficiales, vena yugular interna y vena axilar, pero tiene una menor sensibilidad para venas intratorácicas. Algunos estudios recomiendan el uso sistemático de venografía y ecografía ante la sospecha de trombosis en EESS, ya que la venografía aislada no detecta trombosis yugular. Para el estudio de trombosis en la vena innominada y vena cava superior y subclavia pueden ser útiles la TAC y la RM. En adultos está más extendido el empleo de angio-RM (dada su mayor sensibilidad y especificidad, así como la ausencia de radiación), parece razonable su utilización en niños, sobre todo cuando el uso del contraste para la venografía esté contraindicado. Para el estudio de EEII la técnica más empleada es la ecografía. La angio-RM ha demostrado su utilidad en las trombosis femorales e iliacas.

- 4.1.2. Tromboembolismo pulmonar (TEP). En adultos las técnicas empleadas de inicio ante la sospecha de TEP son la gammagrafía de ventilación-perfusión y la angio-TAC. En niños no hay estudios para evaluar la sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico por imagen para detectar TEP. Sin embargo parece recomendable iniciar el estudio con la gammagrafía, con lo que se puede observar que no existe otra patología cardiopulmonar subyacente, y completar el estudio con angio-TAC.
- 4.1.3. Trombosis venosa cerebral (TVC). Aunque la prueba diagnóstica tradicional es la realización de una angiografía cerebral en su fase venosa, dado que se trata de un procedimiento invasivo, con riesgos añadidos, no se suele practicar en niños, y está únicamente recomendada ante la sospecha de trombosis cortical no demostrada mediante otras pruebas. Los estudios de neuroimagen recomendados ante la sospecha de trombosis venosa cerebral son la RM y la angio-RM, aunque no esté establecida su sensibilidad y especificidad en la infancia. En el caso de no disponer de RM se recomienda realizar angio-TAC (capaz de detectar infartos hemorrágicos así como trombosis del seno). Es importante tratar de descartar con las imágenes la presencia de sinusitis o mastoiditis como causantes de la TVC.
- 4.1.4. ACVA arterial. Ante la sospecha de un ACVA arterial es fundamental la realización de pruebas de neuroimagen, fundamentalmente la RM y la angio-RM. Ante el origen frecuente de tromboembolismos venosos es importante realizar una adecuada valoración cardiológica con ecocardiografía y si es posible con uso de contraste (burbujas) para estudio de cortocircuitos.
- 4.1.5. Catéter venoso central obstruido. La investigación de un CVC bloqueado es necesaria, sobre todo si no mejora tras la instilación local de un agente trombolítico. Un problema frecuente es la formación de una vaina de fibrina o la trombosis en el CVC o los vasos asociados. Generalmente cuando los problemas aparecen poco después de la colocación,

puede ser secundaria a una movilización del catéter, una punta malposicionada o la constricción por una sutura. Estas causas pueden ser demostradas por una radiografía convencional o con contraste a través de la vía. A menos que el catéter esté completamente ocluido, la presencia de un vaina de fibrina se diagnostica mejor mediante una técnica con contraste.

4.2. Estudios de laboratorio.

4.1.1. La trombosis puede ser una manifestación de una enfermedad sistémica, por lo que se recomiendan los análisis encaminados a descartar patología subyacente. Deben realizarse de manera individualizada según la anamnesis y exploración física de cada paciente. Además las pruebas de laboratorio ayudan a establecer la seguridad del tratamiento AC. Dentro del estudio general se realiza un hemograma, estudio de coagulación y bioquímica con creatinina, urea, proteínas totales, enzimas hepáticas, con idea de descartar anemia, enfermedad metabólica, renal....Algunos trabajos han sugerido la deficiencia de hierro como un factor de riesgo independiente para la trombosis por lo que podría valorarse su estudio.

4.1.2. En los casos de ACVA arterial es recomendable estudiar el ácido láctico y pirúvico (MELAS), hemoglobinopatías, velocidad de sedimentación globular y Ac antinucleares (vasculitis), serologías de VIH y sífilis.

4.1.3. Aunque el dímero-D ha demostrado su utilidad como valor predictivo negativo en los pacientes adultos, su especificidad es baja. Su valor puede aumentar ante infecciones, cirugías, cáncer u otras patologías. El valor de corte habitual es 500 ng/ml, sin embargo hay trabajos que sugieren aumentar el valor hasta 1.000 ng/ml en pacientes con bajo riesgo de trombosis para aumentar la especificidad y evitar la realización de más pruebas innecesarias. La persistencia de un dímero-D elevado tras iniciar tratamiento AC se ha relacionado en niños con un mayor riesgo de recurrencias, al igual que el aumento del factor VIII. En la infancia solo un estudio ha corroborado estos datos por lo que la indicación de mantener anticoagulación en función de estos valores no está clara.

4.3. Estudio de trombofilia

No existe un consenso claro acerca de en que niños debe hacerse el estudio de trombofilia. En los niños con TEV con algún factor de riesgo claro no está indicado realizar el estudio. En general en los niños asintomáticos con antecedentes familiares de trombofilia se recomienda retrasar los estudios hasta la pubertad, período en el que aumenta la incidencia de TEV y se puede plantear el inicio de anticonceptivos orales.

Entre los análisis de laboratorio de factores trombofílicos asociados con riesgo de TV en los niños se recomienda estudiar: la mutación G1691A en el factor V Leiden, la mutación G20210A

en el factor II, factor VIII, antitrombina, proteína C, proteína S, anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico, homocisteína y lipoproteína(a).

5. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento antitrombótico en los niños con TEV son en primer lugar reducir el riesgo de muerte debido a la extensión del trombo o embolización, en segundo lugar reducir la incidencia de recurrencia de trombosis, en tercer lugar reducir la incidencia de SPT limitando el daño vascular, y en cuarto lugar mantener la permeabilidad del vaso cuando es necesario un buen acceso vascular.

Actualmente existen pocos ensayos clínicos con AC en la edad pediátrica, por lo que su empleo se realiza en base generalmente a documentos de consenso. La elección de los AC más apropiados debe basarse en la edad, la comorbilidad y otros factores de cada paciente. Las recomendaciones actuales son mantener la anticoagulación al menos tres meses cuando el TEV es secundario, mientras que cuando es idiopático se recomiendan 6-12 meses de tratamiento. En el caso de trombosis idiopáticas recurrentes o niños con anticuerpos antifosfolípido se recomienda anticoagulación permanente con ACO.

Tanto en el primer episodio de TEV como en las trombosis recurrentes cuando ambos son secundarios a un FR claro como quimioterapia, síndrome nefrótico, CVC, etc., la anticoagulación se mantendrá durante los 3 meses y se prolongará mientras se mantenga el FR.

En la tabla 4 se refieren las dosis, los controles y los modos de preparación de los principales grupos farmacológicos empleados en el tratamiento de las trombosis en niños.

5.1. Heparinas

5.1.1. Heparina No Fraccionada (HNF)

La HNF tiene las ventajas de tener una vida media corta y la capacidad de ser revertido su efecto completamente con protamina si es necesario. Sin embargo, las dificultades de uso de HNF incluyen la necesidad de acceso venoso, la supervisión frecuente y la monitorización del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Su principal indicación es la necesidad de la corrección rápida de la trombosis.

Los lactantes y preescolares manifiestan una relativa “resistencia” a la heparina, atribuible a los inferiores niveles de antitrombina III y su mayor volumen de distribución. Como consecuencia requieren una mayor dosis de carga y de mantenimiento que los niños más mayores. En neonatos se recomienda la monitorización del TTPA y el anti-FXa. Las guías actuales indican unos niveles correctos de anti-Xa entre 0,35 y 0,7 U/ml o un TTPA se correlacione con este rango de anti-FXa o un tiempo de titulación de protamina de 0,2 a 0,4 U/ml.

Los efectos adversos de la HNF incluyen hemorragia, trombopenia y osteopenia. La trombopenia inducida por heparina (TIH) es una complicación grave pero poco frecuente, hasta el 2,3% pacientes tratados con HNF en unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Tabla 4. Anticoagulación y fibrinólisis en la infancia

Fármaco		Dosis	Control	Preparación
HEPARINA NO FRACCIONADA		Bolo carga:	Mantenimiento:	
Perfusión i.v. continua		75-100 U/kg	<1 año: 28 UI/Kg/h >1 año: 18-20 UI/Kg/h	1ml HNF 1% en 9 ml de dextrosa al 5% o CIna 0,9% (1ml=100U HNF). Una vez diluida, la solución es estable 24 horas a temperatura ambiente
HBPM	Enoxaparina (Clexane®)	1 mg/kg/12h o 2 mg/kg/24h < 2meses o 5kg: 1,5mg/kg/12h		Jeringas precargadas para cada HBPM Existen ampollas de enoxaparina y dalteparina equivalencia 0,1ml =1000 U
	Dalteparina (Fragmin®)	100 U/Kg/12h o 200 U/Kg/24h En < 2meses o < 5kg: 150 U/kg/12h		
	Tinzaparina (Innohep®)	175 U/kg/24h		
	Bemiparina (Hibor®)	115 U/kg/24h		
		Profilaxis: mitad de la dosis empleada para el tratamiento		
ANTICOAGULANTES ORALES				
Warfarina (Aldecumar®)		Dosis inicial (2 días) <1 mes :0,3 mg/kg/24h >1 mes: 0,2 mg/kg/24h Mantenimiento 0,1 mg/kg/24h		Aldecumar® comp: 1,3,5 y 10mg Sinrom® comp: 1 y 4 mg
Acenocumarol (Sinrom®)		1mg cada 25 kg peso/24h		
INH. DIRECTOS DE LA TROMBINA				
Argatroban i.v. (perfusión continua)		Iniciar con: 1 mcg/kg/min (0,2 o 0,75 mcg/kg/min en pacientes con disfunción hepática grave o enfermos críticos respectivamente).		TTPA 1,5 - 3 veces el tiempo basal Vial 2,5 ml = 250mg Diluir 2,5 ml en 250 ml dextrosa al 5%, CIna 0,9%, o Ringer Lactato (1ml=1mg). Una vez diluida, la solución es estable 24 horas a temperatura ambiente.
FIBRINOLITICOS				
Uroquinasa		Oclusión catéter 5.000-10.00U/ml Fibrinólisis: Bolo 4.400 UI/Kg. Perfusión 6-12 h 4.400 UI/Kg/h		Reconstitución en agua para inyección. Dilución en CIna 0,9%. Una vez diluida, la solución es estable 24 horas a temperatura ambiente.
rTPA (Alteplase®)		Oclusión catéter: 0,2-2mg/ml. Fibrinólisis: 6h: 0,1-0,6mg/kg/h 12-96h: 0,015-0,06 mg/kg/h		

5.1.2. Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM)

Aunque el tratamiento de inicio ante una trombosis se puede hacer igualmente con HBPM o HNF, ya que se ha demostrado su igual eficacia, se recomienda el empleo de las primeras dado el menor riesgo de hemorragia y menor necesidad de controles . Los registros nacionales de Canadá, Holanda y Reino Unido demuestran el incremento en el uso de HBPM para el manejo de TEV en la infancia en los últimos años. Las HBPM más empleadas son la enoxaparina, bemiparina, dalteparina, nadroparina y tinzaparina.

El uso de HBPM ha demostrado ser tan eficaz como la HNF y los anticoagulantes orales (ACO). En estudios recientes parecen demostrar menor riesgo de hemorragia que la HNF,

menor trombocitopenia y a largo plazo parece producir también menos osteoporosis. El riesgo de hemorragia con HBPM se estima entre 0-10,8%.

La monitorización de la anticoagulación lograda con las HBPM se debe realizar con la actividad anti-FXa con un objetivo de 0,5 a 1,0 unidades / ml en una muestra tomada 4 a 6 h después de la inyección subcutánea o 0,5 a 0,8 unidades / ml en una muestra tomada de 2 a 6 h después de la inyección subcutánea.

Dosis: por lo general a menor edad es necesaria mayor dosis de HBPM. En los neonatos se recomienda iniciar con 1,5 mg/kg/12 horas, aunque estudios más recientes recomiendan 1,7 mg/kg/12 horas en los recién nacidos a término y 2 mg/kg/12 horas en los pretérminos sin factores de riesgo de hemorragia. En los pacientes mayores la dosis recomendada es de 1 mg/kg/12horas o 2 mg/kg/24horas.

5.1.3. Antídoto

El sulfato de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de la heparina con la formación del complejo protamina-heparina. Cuando se administra solo presenta efecto anticoagulante. Eficacia y seguridad no establecida en niños, se usa la misma dosis que en adultos. Inicio acción iv en 1 min, efecto máximo iv en menos de 5 min y duración del efecto iv 2 h. Preparación 1 ampolla (50mg) + 95 ml SSF o SG5% (1 mL = 0,5 mg); 1 mg neutraliza aproximadamente 100 UI (1 mg) de heparina (1mg=2ml=100 UI heparina). Inyección IV lenta o diluida (velocidad 10 mg en 2-3 min, dosis máxima 50 mg en 10 min). La dosis depende de la dosis de heparina y el tiempo transcurrido: tiempo 0 (1-1,5mg/100 UI), 30-60 min (0,5-0,75mg/100 UI) y > 2h (0,25-0,37mg/100 UI). Con las HBPM nunca se neutraliza toda la actividad anti-Xa (60-75%). Si la administración es s.c. dar parte de la protamina i.v. en bolo y parte en perfusión 8-16 horas.

5.2. Anticoagulación oral

Al igual que las heparinas, los antagonistas de la vitamina K han demostrado tener una cierta resistencia en los lactantes y preescolares, por lo que unido a su difícil control en enfermos con múltiples patologías o tratamientos concomitantes, hacen que sean más prácticos para los niños mayores. Su indicación es la terapia de mantenimiento una vez lograda una anticoagulación precoz con las heparinas (generalmente en los niños mayores de 1 año), deben iniciarse precozmente y suspender las heparinas sobre el sexto día o cuando se alcance un INR de 2.

Las recomendaciones de control de los ACO se basan fundamentalmente en los trabajos de adultos. El INR recomendado es de 2,5 (rango, 2-3). La monitorización del INR es más cómoda que la de las HBPM y el anti-FXa, ya que la primera se puede realizar con sistema de monitorización sangre capilar de manera ambulante.

El riesgo de hemorragia en los niños con warfarina es 0,5%. La terapia con warfarina a largo plazo en los niños puede ser asociado con el desarrollo de osteoporosis.

El antídoto empleado en el caso intoxicación por anticoagulantes orales es la vitamina K.

5.3. Inhibidores directos de la trombina (IDT)

Lepirudina, bivalirudina y argatroban son tres IDT que se han empleado en niños. Los IDT presentan como ventajas respecto a las heparinas que se unen directamente a la trombina formando complejos inactivos, por lo que no dependen de los niveles plasmáticos de antitrombina. Además se unen tanto a la trombina circulante como a la adherida, por lo que su farmacocinética es más predecible. Las principales desventajas son que no existe antídoto y que su uso es hospitalario porque debe administrarse en perfusión continua (dabigatran es un IDT oral que se está actualmente investigando en niños). La lepirudina parece tener mayor riesgo de hemorragia que bivalirudina y argatroban.

La indicación principal de los IDT es su uso en pacientes con TIH. En niños sólo existen dosis recomendadas de argatroban, la dosis de inicio recomendada es 1 mcg/kg/min (0,2 o 0,75 mcg/kg/min en pacientes sin disfunción hepática grave o enfermos críticos respectivamente). La monitorización se realiza para mantener un TTPA de 1,5 a 3 veces el tiempo basal. Los incrementos se realizan de 0,1 a 0,25 mcg/kg/min en pacientes con función hepática conservada y 0,05 mcg/kg/min en caso contrario.

5.4. Otros anticoagulantes

Fondaparinux es un inhibidor del FXa dependiente de antitrombina. Sólo existe un estudio prospectivo en niños que muestra una seguridad excelente, con adecuado alcance de niveles terapéuticos con la dosis inicial, pero no indica su eficacia. Es inyectable y requiere una única dosis diaria. La principal desventaja es que su efecto no es reversible con protramina.

Rivaroxaban es un inhibidor directo del FXa de administración oral, aprobado para su uso en adultos y que se está investigando en la actualidad en niños.

Otros fármacos con los que se está investigando en la actualidad son: apixaban, semuloparina sódica, edoxaban y vorapaxar.

5.5. Ácido acetil salicílico (AAS)

Su uso como tratamiento en niños con trombosis es muy limitado, pudiendo tener una indicación en el tratamiento del ACVA arterial. Su dosis más empleada es 5 mg/kg/día.

5.6. Terapia trombolítica

Los agentes trombolíticos resuelven con mayor rapidez la trombosis pero se asocian a mayor riesgo de hemorragia, hasta 50%. El uso del activador de plasminógeno tisular recombinante (rTPA) y de uroquinasa en niños ha demostrado su eficacia, existiendo mayor controversia en la dosis y duración requeridas.

El uso de la terapia trombolítica es generalmente reservado para los niños con trombosis con riesgo vital como TEP masivo, trombosis que comprometa la viabilidad de alguna extremidad (trombosis arterial femoral), trombosis con riesgo de pérdida de un órgano (trombosis renal), trombosis de vena cava superior o inferior, y trombosis intracardiacas. Es importante evaluar el

beneficio de una rápida resolución del trombo frente al riesgo de hemorragia por el tratamiento. Estudios recientes sugieren menor riesgo de STP en pacientes con trombosis de EEII cuando se emplea la trombolisis.

La uroquinasa ha sido uno de los agentes trombolíticos más empleados. Su vida media es de 9 a 16 minutos, y las recomendaciones indican iniciar el tratamiento con un bolo de 4.400 UI/Kg, seguido de una perfusión durante 6-12 horas a 4.400 UI/Kg/h.

Sin embargo, en la actualidad ha sido sustituido por el activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA; Alteplase®). La vida media del rTPA es de 4-5 minutos. La pauta más común es 0,1-0,6 mg/kg/h, con reevaluación a las 6 horas. Existe una pauta alternativa con dosis inferiores 0,015-0,06 mg/kg/h administrada durante 12-96 horas (máxima dosis 2 mg/h), demostrándose menor riesgo de sangrado. El rTPA puede administrarse sistémicamente o localmente a través de un CVC, lo que permitiría disminuir las dosis.

El Reteplase es similar al rt-PA pero con mejor penetración en el trombo. La dosis de inicio es 0,1 UI y se puede aumentar en 0,1 UI hasta un máximo de 0,4 UI. Tiene la misma eficacia que el rTPA pero requiere menos tiempo de permanencia. Se necesitan más ensayos en niños.

Los lactantes tienen menores niveles de plasminógeno, lo cual afecta a la eficacia del rTPA, por lo que ocasionalmente se podrían beneficiar de la administración previa de plasma fresco congelado.

El seguimiento recomendado es incierto aunque algunos estudios sugieren que los niveles de fibrinógeno deben mantenerse >100 mg/dL y los de plaquetas > 100.000/ μ L.

5.7. Cirugía

La trombectomía y reconstrucción vascular no suele estar recomendada en la infancia y se prefieren antes otras medidas terapéuticas. La principal indicación es ante el riesgo vital para el paciente por una trombosis arterial o trombosis venosa masiva.

5.8. Filtros en vena cava inferior

Existen pocos trabajos en niños sobre el uso de filtros en vena cava inferior. Existen complicaciones técnicas en los niños menores de 10 kg; además, si bien disminuyen el número de TEP se ha visto que existe la aparición de trombos en la cara proximal del filtro, por lo que su uso es limitado. La recomendación actual es la implantación de filtros transitorios en niños mayores de 10 kg con trombosis de EEII en los que la anticoagulación esté contraindicada.

5.9. Casos especiales

5.9.1. Trombosis asociadas a CVC.

En el caso de CVC obstruido (por depósito de fibrina o sangre) está indicado el tratamiento con rTPA o uroquinasa para restaurar la permeabilidad. Si después de, al menos, 30 minutos de la instilación local de trombolítico permanece obstruido se sugiere una segunda dosis. Si el CVC

permanece bloqueado después de dos dosis de tratamiento trombolítico local, se debe realizar estudio radiológico para descartar trombosis relacionada CVC.

Los dos fármacos más empleados son la uroquinasa y el rTPA:

- Uroquinasa: dosis única de 5.000 UI/ml en un volumen para llenar el catéter (2 ml/lumen en CVC o 3 ml en Port-A-Cath). Después de 2-4.h se debe intentar refluir de la vía, y si no se consigue se puede realizar un segundo intento con la misma dosis de uroquinasa.
- rTPA: infundir 0,5 mg/ml 1 ml y mantener de 20 a 240 minutos. Si no se logra la repermeabilización del CVC se puede aumentar la concentración a 1 mg/ml e infundir 1 o 2 ml. La pauta con rTPA se ha demostrado más eficaz por lo que es la más recomendada, con ella se logran repermeabilizar el 75-90% de los CVC en el primer intento y más del 95% tras el segundo.

En el caso de TEV asociado a CVC, salvo que éste sea imprescindible se recomienda su retirada tras 2-4 días de tratamiento AC. Se debe iniciar el tratamiento con HNF o HBPM. Se sugiere una duración total de la anticoagulación de entre 6 semanas y 3 meses. Si el CVC permanece al término de la anticoagulación, ésta debe mantenerse a dosis profiláctica.

Para los recién nacidos y los niños con un catéter arterial periférico (CAP) relacionado con trombosis está indicada su retirada inmediata. En caso de ser sintomática se debe iniciar HNF con o sin trombolisis o trombectomía quirúrgica.

5.9.2. Trombosis cerebrales.

En los niños con TVC no asociadas a hemorragia intracraneal deben ser tratados con heparina. Si la hemorragia es pequeña, no produce efecto masa ni es intraventricular, no existe contraindicación para el tratamiento. En los niños que a los 3 meses de terapia todavía presentan datos de trombosis o tienen sintomatología se sugiere anticoagular durante otros 3 meses.

5.9.3. ACVA arterial

Aunque en los adultos existen pautas de tratamiento precoz con agentes fibrinolíticos (fundamentalmente rTPA) ante un ACVA que han demostrado claro beneficio fundamentalmente en las secuelas, con gran mejoría a nivel del autocuidado, realización de las funciones básicas y ausencia de dolor, en los niños su uso no está aprobado para esta indicación. Para los niños con accidente cerebrovascular agudo (ACVA) de origen arterial, con o sin trombofilia, se recomienda la HNF o HBPM o AAS como terapia inicial hasta descartar causas cardioembólicas o disección arterial. Una vez descartadas se debe mantener profilaxis con AAS durante 2 años, si existe recurrencias de ACVA durante este tiempo es necesario cambiar la pauta a HBPM o ACO o clopidogrel. En el caso de ser secundario a causa cardioembólica se sugiere el tratamiento AC con HBPM o ACO durante 3 meses. En caso de derivaciones de

derecha a izquierda demostradas (por ejemplo, foramen oval permeable) se recomienda su cierre.

Para finalizar este epígrafe de tratamiento, en la Tabla 5 se resumen las contraindicaciones del tratamiento anticoagulante y trombolítico en niños.

Tabla 5. Contraindicaciones de la anticoagulación.

- Diátesis hemorrágicas congénitas o adquiridas.
- Lesiones SNC, intracraneal o medular, con sangrado activo o reciente (< 7 días).
- Cirugía intracraneal u ocular reciente.
- Aneurisma disecante de aorta o intracerebral.
- Procesos hemorrágicos (ulcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada, etc.).
- Hepatopatías y nefropatías graves.
- Trombopenia <50.000 plaquetas/ μ l.
- Hipertensión arterial grave no controlable.
- Neoplasias urológicas, pulmonares o digestivas.
- Alergia al fármaco.
- Endocarditis infecciosa.

Nota: Los ACO deben evitarse durante el embarazo, en caso de preeclampsia/eclampsia o aborto.

6. Profilaxis

Las medidas generales de prevención deben incluir el mantenimiento de una hidratación adecuada, especialmente pericirugía, la movilización precoz después de la cirugía y la eliminación de CVC tan pronto como sea posible. En las adolescentes sometidas a cirugía, se debe considerar la interrupción de la píldora anticonceptiva combinada 4 semanas antes de la fecha prevista de intervención, especialmente si hay historia familiar de trombosis o un factor de riesgo de trombofilia conocido.

6.1. Medidas físicas

Las medias de compresión graduada (MCG) y los dispositivos de compresión neumática intermitente aumentan el flujo venoso y reducen el estasis dentro de la venas de las piernas, aunque sólo es aplicable por lo general a los mayores de 40 kg. Su utilización se recomienda en los niños mayores con alto riesgo de TEV, cuando hay un alto riesgo de sangrado o para complementar profilaxis a base de anticoagulantes.

6.2. Medidas Farmacológicas

En los pacientes con múltiples factores de riesgo como infección, malignidad, inmovilización, cirugía, traumatismos o cardiopatías congénitas, se debe considerar de manera individualizada el riesgo de TEV y la necesidad de iniciar anticoagulación. Los tratamientos más empleados como profilaxis son las HBPM y los ACO.

La dosis de enoxaparina para profilaxis es de 0,75mg/kg/12 horas en los menores de 2 meses y 0,5 mg/kg/12 horas en los mayores de dicha edad.

El AAS tiene pocas indicaciones en la infancia, se emplea fundamentalmente como profilaxis antitrombótica en patología cardíaca (Tabla 6) así como en el síndrome de Kawasaki. La dosis antiagregante recomendada es 1-5 mg/kg/día.

6.3. Prevención trombosis relacionada con CVC

La canalización de la vena yugular interna es la que menos complicaciones trombóticas tiene (8%), seguida de la braquial (12%), subclavia (27%) y femoral (32%), por lo que siempre que sea posible se elegirá como primera opción.

Para los recién nacidos con CVC existe recomendación de mantener HNF continua a 0,5 unidades/kg/h como profilaxis o trombolisis local intermitente. Para los recién nacidos y los niños con catéteres arteriales periféricos se recomienda HNF en infusión continua a 0,5 U/ml a 1 ml/h en solución salina fisiológica.

Hay trabajos que sugieren el uso de anticoagulación en los pacientes en unidades de cuidados intensivos con CVC, observándose en los pacientes tratados menor incidencia de trombosis e infecciones que en los no tratados. Actualmente no existe suficiente evidencia para generalizar su uso por lo que no se recomienda en la actualidad. Su uso debe ser valorado en el caso de existir más factores de riesgo como infección, malignidad, inmovilización, cirugía, traumatismos o cardiopatías congénitas.

Los CVC con heparina se han estudiado en la infancia demostrando resultados contradictorios, por lo que su indicación no se puede generalizar.

Aunque son pocos los ensayos clínicos que han estudiado la profilaxis de trombosis relacionada con CVC sin uso continuado en la infancia, mediante su sellado, las recomendaciones actuales indican heparinizar semanalmente. La concentración de solución de heparina no ha sido bien establecida pero literatura muestra una amplia gama de posibles concentraciones (10 U/ml hasta 5.000 U/ml), siendo lo más recomendado el uso de 20 U/ml, con un volumen de 2 ml o 3-5 ml en caso de dispositivos tunelizados o Port-a-cath.

En el caso de antecedentes de trombosis relacionados con el CVC el agente fibrinolítico utilizado como solución de sellado debe ser el mismo que el utilizado para la resolución de la trombosis intraluminal: uroquinasa 5.000 U/mL o rTPA 1 mg/ml. El volumen administrado será el 110% del catéter. Existen controversias respecto a la periodicidad en la renovación de la solución de bloqueo fibrinolítica, existen pautas cada 72 horas y hasta 2 semanas.

Ya sea el sellado con heparina o agentes fibrinolíticos, antes de que el CVC sea utilizado de nuevo la solución de bloqueo tendrá a ser aspirada y desechada.

6.4. Prevención de la trombosis asociada a nutrición parenteral

La incidencia de TEV en pacientes con CVC que reciben nutrición parenteral (NP) varía entre el 1 y el 35%. Son muchos los estudios realizados sobre la necesidad de anticoagular en los pacientes con NP, siendo los resultados contradictorios. En la actualidad las recomendaciones de la ACCP sugieren profilaxis con ACO durante la NP prolongada o la administración de heparina 1 UI/ml.

6.5. Prevención en patología cardiopulmonar.

Los pacientes con cardiopatías tienen un riesgo aumentado de trombosis por los factores descritos previamente. Las enfermedades cardiacas con mayor riesgo de trombosis son aquellas con comportamiento hemodinámico tipo ventrículo único, la técnica de Fontan, las arritmias, la enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios, y la miocardiopatía/miocarditis. Las indicaciones de anticoagulación en niños con patología cardíaca son las resumidas en la Tabla 6.

Tabla 6. Prevención de trombosis en patología cardiopulmonar

Enfermedad / Procedimiento	Profilaxis recomendada
Blalock–Taussig	AAS 1-10mg/kg/día
Doble derivación cavopulmonar	HNF postcirugía
Fontan	AAS o HNF seguida de ACO
Stent endovascular	HNF pericirugía
Cardiomiopatía	ACO hasta inclusión en programa de trasplante
Hipertensión pulmonar primaria	ACO
Prótesis valvulares	ACO según indicaciones en adultos
Dispositivos de asistencia ventricular	HNF
Kawasaki	AAS como antiagregante tras fase inicial y durante 6-8 semanas

Para los recién nacidos y los niños que necesitan cateterismo cardíaco (CC) a través de una arteria, se recomienda la administración de HNF como tromboprofilaxis o aspirina (existe menos evidencia). Se recomienda dosis de HNF de 100 U/kg en bolo. En procedimientos prolongados se sugieren nuevas dosis de HNF más que ninguna otra terapia.

6.6. Hemodiálisis

Las recomendaciones actuales sugieren el uso de HNF o HBPM durante hemodiálisis, así como la profilaxis con ACO o HBPM en caso de CVC o fístula arteriovenosa.

7. Complicaciones

El registro canadiense refiere una mortalidad directamente atribuible a TEV del 2,2%. Kenet G. describe en su trabajo una mortalidad del 3,03% de los pacientes con trombosis venosa cerebral,

sucediendo en estos casos por hemorragia posterior, herniación cerebral por edema y/o infecciones sobreañadidas. En el caso de trombosis arteriales la mortalidad global referida fue del 6,8%, con casi la mitad de los supervivientes con morbilidad significativa a largo plazo.

Además de la importancia sobre la mortalidad, las secuelas a largo plazo de los episodios de TEV en niños son importantes. En el 50% de los casos persiste el trombo a pesar de una correcta anticoagulación (excluyendo los casos relacionados con CVC), del 26-70% de los niños sufrirá el desarrollo del síndrome posttrombótico y del 4% al 21,3% la recurrencia de TEV.

7.1. Recurrencia

La recurrencia de episodios de TEV varía del 4-21,3%, dependiendo del tiempo de seguimiento de los estudios y sin que disminuya el riesgo con la mayor duración del tratamiento AC. El riesgo de recurrencia es mayor en los casos de trombosis idiopática, en los casos de alteraciones en los factores de la coagulación y ante el aumento del dímero-D y Factor-VIII al diagnóstico y tras el tratamiento. Se ha observado un aumento de episodios de recurrencias de TEV en adolescentes, posiblemente por cambios hormonales y disregulación del sistema fibrinolítico.

En un estudio se apreció que en las trombosis cerebrales existía mayor riesgo de recurrencia cuando el primer episodio había sucedido por encima de los dos años de vida, cuando no se había administrado ningún tratamiento AC, cuando persistía la oclusión venosa en los controles de neuroimagen y ante la presencia de la mutación G20210A en el factor II. En el 70% de los casos ocurrieron en los primeros 6 meses tras el primer episodio.

La indicación de profilaxis secundaria debe ser analizada de forma individualizada en función los factores de riesgo de cada paciente. Sin embargo, ante la presencia de trombosis recurrente el tratamiento AC debe mantenerse indefinidamente.

7.2. Síndrome posttrombótico

Es una de las complicaciones crónicas de los TEV, con una incidencia variable entre 26-70%, y una aparición que puede ser tardía tras décadas del primer episodio. Se caracteriza por el dolor crónico, hinchazón y decoloración de las extremidades.

El tratamiento consiste en el uso de medias de compresión, la elevación del miembro, evitar la bipedestación prolongada y la necesidad de analgesia.

8. Bibliografía

1. Anderson DM, Pesaturo KA, Casavant J, Ramsey EZ. Alteplase for the treatment of catheter occlusion in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2013;47(1):405-9.
2. Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012:439-43.
3. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol*. 2011;154(2):196-207.

4. Cortejoso L, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM, Sanjurjo-Sáez M. Treatment and prophylaxis of catheter-related thromboembolic events in children. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(5):632-41.
5. de Lorenzo-Pinto A, Sánchez-Galindo AC, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM, et al. Prevention and treatment of intraluminal catheter thrombosis in children hospitalised in a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(1):40-6.
6. 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):105-9.
7. 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):1081-8.
8. Hursting MJ, Dubb J, Verme-Giboney CN. Argatroban anticoagulation in pediatric patients: a literature analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(1):4-10.
9. IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):768-76.
10. Kenet G, Kirkham F, Niedstadt T, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol.* 2007;6(7):595-603.
11. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):35-43.
12. Monagle P. Diagnosis and management of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neonates and children. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):683-90.
13. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, 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-801S.
14. Monagle P, Newall F, Barnes C, Savoia H, Campbell J, Wallace T, et al. Arterial thromboembolic disease: a single-centre case series study. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(1-2):28-32.
15. Parker RI. Thrombosis in the pediatric population. *Crit Care Med.* 2010;38(2 Suppl):S71-5.
16. 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):1001-8.

17. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, MV G-S, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013;309(23):2480-8.
18. Streiff MB, National Comprehensive Cancer Center Network. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res*. 2010;125(Suppl 2):S128-33.
19. Tolbert J, Carpenter SL. Common acquired causes of thrombosis in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013;43(7):169-77.
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):2516-22.