A. Hostalot Abás, A. Palomeque Rico,
X. Pastor Durán

An Esp pediatr 1997;47:315-318.

Terapia fibrinolítica y anticoagulación. Experiencia en pediatría

Introducción

Con el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, fundamentalmente en cirugía cardiovascular, cada vez van a ser más frecuentes las complicaciones derivadas de la manipulación de vasos, implante de prótesis valvulares, injertos arteriales, cateterismos arteriales en niños cada vez de menor edad, marcapasos endocavitarios, etc., que pueden dar lugar a la formación de un trombo intravascular.

La clínica que deriva de la obstrucción de un vaso es consecuencia de la alteración del órgano o territorio vascular que queda con flujo sanguíneo disminuido o ausente, y aparece cuando el organismo por sus mecanismos propios es incapaz de destruir el trombo o compensar el déficit de irrigación sanguínea.

Los fibrinolíticos y anticoagulantes son fármacos[1-3] poco utilizados en el ámbito pediátrico a excepción de la heparina que sigue siendo el único bien aceptado y conocido por todos en sus indicaciones, manejo y mecanismo de acción. La experiencia de que se dispone en la actualidad en cuanto al uso de fibrinolíticos en pediatría es escasa y deriva en su mayor parte de la extrapolación de la patología vascular del adulto hacia la edad pediátrica, limitada a pocos casos clínicos y sin disponer de ensayos clínicos bien establecidos. Sin embargo, se ha de tener presente que la isquemia de un órgano vital requiere un tratamiento urgente y con el fármaco más eficaz.

De la casuística del Servicio (una prótesis tricuspídea trombosada en varias ocasiones, dos marcapasos bicamerales con TEP, un postoperatorio cardíaco con TEP secundario y dos casos de trombosis arterial secundaria a cateterismo), se recogen 3 casos demostrativos de dicha patología, tratados con las distintas opciones fibrinolíticas, a fin de remarcar su similar eficacia y las características propias de cada terapia.

Observación clínica

Caso clínico 1

Niña de 13 años, intervenida trece meses antes por fibrosis endomiocárdica con insuficiencia tricuspídea masiva con asistolia muy intensa. Se sometió a recambio valvular con prótesis bivalva tipo Carbomedics®, y estuvo asintomática durante un año, tras el cual inició disnea, astenia, y menor percepción del sonido de su prótesis. En la exploración física se apreciaba soplo diastólico 4/6 sin evidencia de click de cierre valvular; el estudio ecocardiográfico confirmó la inmovilidad de ambas valvas protésicas. Se sometió a la paciente a tratamiento fibrinolítico con uroquinasa 4.400 UI /kg en bolus seguido de 4.400 UI/kg/h en perfusión continua durante 24 horas. A las doce horas de iniciar el tratamiento reapareció ruido de cierre valvular y se comprobó por ecografía la recuperación del movimiento de las valvas. La paciente está en tratamiento anticoagulante con acenocumarol manteniendo un INR de 3,5. Dado el bajo gradiente de presiones auriculoventricular, posteriormente ha precisado nuevos ingresos por similar patologia.

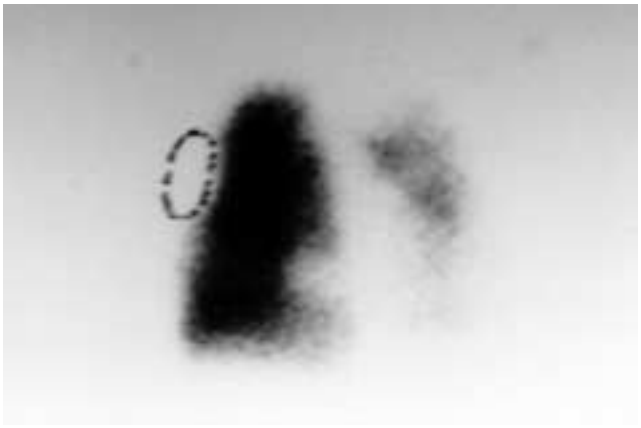

Figura 1. Gammagrafía pulmonar: hipocaptación casi global del pulmón izquierdo. En trazos la sombra del marcapasos.

Caso clínico 2

Lactante mujer de 5 meses afecta de bloqueo cardíaco congénito, hija de madre portadora de anticuerpos anti-Ro. Se le implantó ya en las primeras horas de vida un marcapasos bicameral permanente. Ingresa a los cinco meses con un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda que condiciona severa hipoxemia y distrés respiratorio sin evidencia radiográfica de lesión parenquimatosa. La gammagrafía pulmonar demuestra un grave déficit de perfusión en todo el pulmón izquierdo y lóbulo superior del derecho (Fig. 1). Diagnosticada de tromboembolismo

Unitat Integrada de Pediatria Hospital Clínic- H.Sant Joan de Déu (Prof.R.Jimenez). Universitat de Barcelona.
Correspondencia: Dr. A Palomeque Rico. UCI Pediatría. H.Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues (Barcelona).
Recibido: Mayo 1996
Aceptado: Marzo 1997

Tabla I Pauta de administración de fibrinolíticos

	Estreptoquinas		*Uroquinasa*	*r-tPA*
Bolus inicial	Local	Sistémico	4400 U/kg	_____
(con peso > 25kg)#	No	10.000 U/kg en 1 hora	en 10-15 min (200.000 u)#	(0,1-0,2 mg/kg)
Mantenimiento	50-200 U/kg/hora	1.000-1750 U/kg/hora	4.400-5.000 U/kg/h (100.000 u/h)#	0,1-0,7 mg/kg/hora
Duración*	12-…		12-…	3-12 horas
Control	Pre-trat: TP, TTP, Plaquetas, Fibrinógeno. A las 4 h --> Fibrinógeno > 1,5 … Aumentar dosis. < 1,5… Seguir igual. Nuevo control a las 4 h. Control genral cada 12-24 h.			Menor disminución del fibrinógeno
Heparinización	Al acabar el tratamiento cuando fibrinógeno > 1,5 hasta la estabilización del Sintron® Dosis 1 mg/kg/4 h e.v.			Concomitante
Contraindicaciones	Antiestreptoquinasa > 200 UI/cc Plaquetas < 75.000 Tratamiento 6 meses antes.		Generales	
Antídoto (dosis adultos)	Aprotinina: 500.000 U bolus seguir con 200.000 U/hora e.v. Ac. Aminocaproico: 0,3 g/kg/día cada 4-6 h. e.v. Ac. Tranexámico: 0,5-1 g/2-3 veces día e.v. muy lento.			No se dispone Dar plasma fresco

(*) La duración del tratamiento es variable dependiendo de la evolución clínica y de las exploraciones complementarias que nos puedan aportar datos evolutivos

pulmonar, se confirma por cateterismo, y se inicia tratamiento con r-tPA a dosis de 0,3 mg/kg durante cuatro horas asistiendo a una mejoría importante de la oxigenación. Persistiendo un cuadro de espasticidad bronquial, a los 15 días repite el episodio de insuficiencia respiratoria de similares caracteristicas por lo que se somete de nuevo a tratamiento fibrinolítico esta vez con uroquinasa a 4.400 UI en bolus, seguido de 4.400 UI/kg/hora durante 48 horas, mejorando rápidamente. La paciente está actualmente asintomática y sigue tratamiento anticoagulante con acenocumarol manteniendo un INR de 3.

Caso clínico 3

Niño de 15 meses con coartación aórtica, en el que se practica cateterismo terapéutico (angioplastia transluminal), vía de acceso arteria femoral derecha, con buena reducción del gradiente de presión (pre 40-42 mmHg, post 0-2 mmHg). A las 24 horas llama la atención una extremidad inferior derecha mal perfundida y fría, con pulso femoral y tibial. A las 48 horas se inicia tratamiento con heparina a 100 u/kg/4 h., sin mejoría. El doppler periférico recoge pulso por encima de la zona de punción, no inferiormente; a las 48 horas se inicia tratamiento con estreptoquinasa (50.000 UI en bolus y 120.000 UI/kg/h durante 24 horas), con evidente mejoría, extremidad caliente y reaparece-

ción de los pulsos, se continúa con heparina durante 48 horas, confirmando el doppler la mejoría. Es dado de alta asintomático, el seguimiento ha sido correcto.

Discusión

La reversibilidad del cuadro va a depender de la precocidad de instauración de la terapia fibrinolítica y de su correcto manejo; los tres fármacos básicos: estreptoquinasa[4-6], uroquinasa[4-7] y el activador recombinante del plasminógeno (r-tPA)[8-11] son igualmente eficaces, aunque cada uno de ellos tiene sus matices (Tabla I).

A las cuatro horas de iniciado el tratamiento se debe controlar el fibrinógeno que tiene que ser inferior a 1,5 mg/dL, y luego hacer controles cada doce horas hasta finalizar el tratamiento. De no ser así, es preciso aumentar la dosis de fibrinolítico en un 20% y hacer un control posterior a las cuatro horas hasta que los niveles de fibrinógeno sean inferiores a 1,5. Esta pauta es válida para la uroquinasa y la estreptoquinasa pero no tanto en el caso del r-tPA en el que los valores de fibrinógeno suelen mantenerse más elevados.

Al acabar el tratamiento fibrinolítico y previo al inicio del tratamiento anticoagulante oral, el paciente debe seguir en anticoagulación, por lo que una vez el fibrinógeno llegue a niveles

≥ 1,5 mg/dL y hasta que se estabilice el INR (International Normalised Ratio), debe someterse a heparinización a dosis de 1 mg/kg/cada 4h vía endovenosa. Al día siguiente administrar la primera dosis de acenocumarol (2-4 mg), parar la heparinización por la noche, y hacer el primer control de INR a las 6-12 horas de la última dosis de heparina. Este tratamiento posterior es básico para evitar recidivas, aunque éstas estaran en función tanto de la patologia basal como de lo rigurosa que sea la anticoagulación.

La utilización de fibrinolíticos y anticoagulantes orales en la época pediátrica es baja como revela el escaso número de publicaciones que hacen referencia a estos tratamientos, y sigue siendo la heparina el anticoagulante más utilizado y aceptado en su uso. Por las razones anteriormente expuestas, los fibrinolíticos van a tener un importante papel en la farmacopea de las UCIS[12-14], por lo que los pediatras que atienden pacientes en estas unidades deberían familiarizarse con su uso, a pesar de no disponer de ensayos clínicos que faciliten el protocolo terapéutico. La relación riesgo-beneficio se muestra de momento muy favorable por los siguientes aspectos: rapidez en la reversión de la patología con la recanalización del vaso y disminución de la isquemia del órgano afecto, mayor efectividad con menor tiempo de tratamiento, y muy bajo porcentaje de complicaciones hemorrágicas con rápida reversión del efecto fibrinolítico. Los antídotos de la uroquinasa y de la estreptoquinasa son la aprotinina, el ácido aminocaproico, y el ácido tranexámico, sin embargo dado que son fármacos de vida media muy corta, ante la presencia de hemorragia sólo con detener la perfusión del fármaco obtendremos un efecto reversible al que podemos añadir la administración de plasma[1,2,5,6,15-17].

Por otro lado, una vez provocado la lisis de un trombo se debe tener en cuenta que este paciente ,dependiendo de cual haya sido el factor condicionante, habrá de someterse a una terapia de anticoagulación oral, o parenteral (heparinas de alto y bajo peso molecular)[18-20] con una serie de controles periódicos que informen del estado de anticoagulación, medido por el test del INR[10,15-17,21].

La fase de control posterior de los anticoagulantes orales (acenocumarol) [21-24], debe ser guiada por los Servicios de Hemostasia, altamente especializados en estos problemas, aunque existen pocos estudios en la actualidad respecto al control de pacientes en edad infantil, los pacientes están bien controlados, asintomáticos en su mayor parte, y se aceptan como normales los mismos valores de referencia que los adultos, así como el tiempo de duración del tratamiento[20,22,25-27]. En nuestro grupo fué así y el control ha sido sartisfactorio, excepto en las recidivas del primer caso ,motivadas por la falta de un gradiente eficaz aurículo-ventricular. Aunque la mayor parte de información disponible de otros Centros está orientada al tratamiento de mantenimiento con heparina, lo cual tiene menor efectividad y las consiguientes molestias que ello supone (administración vía parenteral, transtorno de mineralización ósea, plaquetopenia)[18-20,28].

De momento no se dispone de demasiada experiencia sobre los efectos que pueda conllevar el tratamiento con acenocumarol, pero dado que se trata de cortos periodos de tiempo, nos permite un control más ajustado de la enfermedad que se está tratando. No debe olvidarse la problemática del paciente sometido a tratamiento continuado durante su vida, sobre todo cuando coincide con periodos de irresponsabilidad (adolescencia) o bien con mayor riesgo de traumatismos (párvulo, niño escolar) en los que la hemorragia podría ser una complicación mas frecuente y peligrosa. Estas son situaciones de momento desconocidas, y que sólo la experiencia en su utilización podrá facilitar su conocimiento.

Bibliografía

1 Bell W. Fibrinolytic therapy: Indications and management. In: Hoffman. Hematology 1991. pp 1450-1461.

2 Chesterman CN. Thrombolytic therapy. In: Bloom A, Thomas D. Haemostasis and thrombosis 1987. pp 829-844.

3 Haire W D. Pharmacology of fibrinolysis. *Chest.* 1992; **101** suplement: 91S-97S.

4 Paques EP. Streptokinase or urokinase: the choice between them. *Haemostasis* 1986; **16**(Supl 3):21-24.

5 Verstraete M. Advances in thrombolitic therapy. *Cardiovascular Drugs Ther.* 1992; **6**(2):111-24.

6 Alpert J. Importance of the pharmacological profile of thrombolytic agents in clinical practice. *American Journal of Cardiology.* 1991; **67**:3E-7E.

7 Joyce L, Boucek M, McGough E. Urokinase therapy for thrombosis of tricuspid prosthetic valve. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1983; **85**(6):935-937.

8 Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987; **69**:381-87.

9 Piles L, Pierpont M, Steiner M, et al. Fibrinolysis by tissue plasminogen activator in a child with pulmonary embolism. *Journal of Pediatrics.* 1990; **116**(5):801-804.

10 Asante-Korang A, Sreeram N, McKay R, Arnold R. Thrombolysis with tissue-tipe plasminogen activator following cardiac surgery in children. *International Journal of Cardiology* (Netherlands). 1992; **35**(3):317-322.

11 Levy M, Benson LN, Burrows PE, Bentur Y, et al. Tissue plasminogen activator for the treatment of thromboembolism in infants and children. *Journal of Pediatrics.* 1991; **118**(3):467-472.

12 Guinde C., Fernandez J., Arnaiz T. et al. Repermeabilización de trombosis de arteria renal mediante fibrinolisis sistémica. *Actas Urol. Esp.* 1993; **17**:680-682.

13 Esquinas A., Castillo F., Canton A. et al. Trombosis de la vena cava inferior en paciente portadora de filtro de Greenfield. Eficacia de la terapeutica trombolítica. *Med. Intensiva* 1994; **18**:173-175.

14 M.Guemes, S.Lubillo, JJ.Manzano et al. Tratamiento trombolítico de las prótesis valvulares mecánicas trombosadas: una arma de doble filo. *Med. Intensiva* 1994; **18**:509-512.

15 Bromberg WD,Firlit CF. Fibrinolitic therapy for renal vein thrombosis in the child. *Journal of urology.* 1990; **143**(1):86-88.

16 Silber H, Khan SS, Matloff JM, et al. Thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *Circulation.* 1993; **87**(1):30-37.

17 Ryan C A, Andrew M. Failure of thrombolytic therapy in four children with extensive thromboses. *AJDC.* 1992; **146**:187-193.

18 Tollefsen D. Heparin: Basic and clinical pharmacology. In: Hoffman. Hematology 1991. pp 1436-1444.

19 Barrowcliffe T, Thomas D. Antitthrombin III and heparin. In: Bloom A, Thomas D. Haemostasis and thrombosis 1987; pp 854-864.

20 Lecompte T, Horellou MH. Anticoagulants (heparin, antivitamins K) principles and rules of use. *Rev Prat* (France) 1992; **42**(10):1280-1288.

21 Evans DI, Rowlands M, Poller L. Survey of oral anticoagulant treatment in children. *J Clin Pathol* 1992; **45**(8):707-708.

22 Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, Nielsen N, Fugleholm A, Ladefoged K. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. *Journal of Internal Medicine* 1991; **229**:351-355.

23 Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 1992; **102**(4 Suppl):312S-326S.

24 Smith AG. Guidelines on oral anticoagulation: second edition. *Journal Clin Pathol.* 1990; **43**(3):177-183.

25 Poller L. Therapeutic ranges for oral anticoagulation in different thromboembolic disorders. *Ann Hematol* (Germany). 1992; **64**(5):52-9.

26 Jalal Najid Saour, Jens Otto Sieck, Layla Abdul Rahim Mamo, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *New England Journal of Medicine* 1990; **322**(7):428-431.

27 McKay Ch. Prosthetic heart valve thrombosis "What can be done with regard treatment?". *Circulation.* 1993; **87**:294-296.

28 Horkay F, Martin M, et al. Response to heparinization in adults and children undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1992; **53**:822-6.