

Trombosis venosa y arterial extracerebral: diagnóstico, prevención y tratamiento

Paula Madurga Revilla, Ignacio Ruiz del Olmo, Juan Pablo García Íñiguez

UCIP. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Madurga Revilla P, Ruiz del Olmo I, García Íñiguez JP. Trombosis venosa y arterial extracerebral: diagnóstico, prevención y tratamiento. *Protoc diagn ter pediatri*. 2021;1:811-34.



RESUMEN

Pese a ser menos frecuentes que en adultos, la detección de fenómenos tromboembólicos está aumentando en Pediatría, como consecuencia del avance en el manejo de la patología pediátrica grave, que conlleva la frecuente necesidad de catéteres venosos centrales y la presencia de otros factores que pueden alterar la hemostasia. Su incidencia es mayor en niños hospitalizados (20-60/10 000 ingresos). Esta baja incidencia dificulta los estudios aleatorizados, por lo que las guías de tratamiento se extrapolan de la evidencia en adultos. El 95% de las trombosis venosas profundas en niños son secundarias a un factor de riesgo identificable, siendo el más frecuente la presencia de catéter venoso central. La clínica depende del tipo y localización del vaso, la edad, y la rapidez de instauración. Para su diagnóstico es fundamental la sospecha clínica, valorando los factores de riesgo. La ecografía-Doppler es de elección para la confirmación, y la tomografía con contraste en el caso de la embolia pulmonar. No existen pautas establecidas en el niño hospitalizado, de modo que se debe realizar una valoración sistemática y seriada de la necesidad de trombopprofilaxis. Los fármacos empleados para profilaxis y tratamiento son antiagregantes (ácido acetil salicílico), anticoagulantes (heparina sódica o de bajo peso molecular, anticoagulantes orales) y fibrinolíticos (alteplasa). Los objetivos del tratamiento son: ayudar en la resolución del trombo, prevenir su recurrencia y minimizar las complicaciones. Se recomienda tratar los casos sintomáticos, pero en los casos asintomáticos, la indicación de tratamiento no es clara.

Palabras clave: fenómenos tromboembólicos; trombosis venosa profunda; embolia pulmonar; trombopprofilaxis; antiagregante; anticoagulante; fibrinolítico.

Extracerebral venous and arterial thrombosis: diagnosis, prevention and treatment

ABSTRACT

Despite being less frequent than in adults, the detection of thromboembolic events is increasing in children, as a consequence of the advance in the management of severe pediatric pathology, which leads to the frequent need for central venous catheters and the presence of other factors that can alter hemostasis. Its incidence is higher in hospitalized children (20-60 / 10,000 admissions). This low incidence makes randomized studies difficult, so treatment guidelines are extrapolated from the evidence in adults. 95% of deep vein thrombosis in children is secondary to an identifiable risk factor; the presence of a central venous catheter is the most frequent one. The clinic depends on the type and location of the vessel, age, and speed of establishment. For its diagnosis, clinical suspicion is essential, evaluating risk factors. Doppler ultrasound is the confirmation test of choice, and contrast tomography in the case of pulmonary embolism. There are no established guidelines in the hospitalized child, so the need for thromboprophylaxis should be systematically and periodically reviewed. The drugs used for prophylaxis and treatment are antiplatelet agents (acetylsalicylic acid ...), anticoagulants (sodium or low molecular weight heparin, oral anticoagulants) and fibrinolytics (alteplase). The goals of treatment are to help resolve the thrombus, prevent its recurrence, and minimize complications. Treatment of symptomatic cases is recommended, but in asymptomatic cases, the indication for treatment is unclear.

Key words: thromboembolic phenomena; deep vein thrombosis; pulmonary embolism; thromboprophylaxis; antiplatelet; anticoagulant; fibrinolytic.

1. INTRODUCCIÓN

Pese a ser menos frecuentes que en la población adulta, la detección de fenómenos tromboembólicos está aumentando en la población pediátrica, como consecuencia de los avances en el manejo de la patología pediátrica grave, que conlleva la frecuente necesidad de catéteres venosos centrales y la presencia de otros factores que pueden alterar la hemostasia. Es importante, además, la mejoría en las técnicas diagnósticas. Su menor incidencia (0,14-0,21/10 000 niños) respecto al adulto, se debe fundamentalmente a la diferente fisiología del

sistema hemostático. Su incidencia es mayor entre los niños hospitalizados (20-60/10 000 ingresos). La incidencia de tromboembolismo venoso y embolismo pulmonar es mayor en niños con patología de base, como cardiopatías y patología oncológica.

Su baja incidencia dificulta los estudios aleatorizados, por lo que las guías y recomendaciones de tratamiento están ampliamente extrapoladas de la evidencia en adultos. La diferencia en la fisiología hemostática, así como en la farmacocinética y farmacodinámica de los antitrombóticos en niños, y el impacto que tiene en esta

edad la monitorización requerida, suponen una repercusión importante en la eficacia y seguridad de este tratamiento en la infancia.

2. FISIOPATOLOGÍA

El sistema de coagulación en la infancia tiene peculiaridades que lo protegen de los fenómenos tromboembólicos. Hay una disminución fisiológica de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y de contacto (XI y XII) que no alcanzan los valores del adulto hasta los 6 meses de edad. La antitrombina, las proteínas C y S y el plasminógeno están disminuidos, mientras que el factor Von Willebrand y la α 2-macroglobulina están aumentados. El efecto neto es una disminución de la generación de la trombina que, unida al aumento del efecto antitrombina de la α 2-macroglobulina y la integridad del endotelio vascular explican la baja incidencia de trombosis infantil. Además, el bajo nivel de plasminógeno al nacimiento (50% del adulto) supone menor generación de plasmina, y por tanto menor efecto del tratamiento trombolítico.

Factores de riesgo: rara de forma espontánea, el 95% de las trombosis venosas profundas en niños son secundarias a un factor de riesgo identificable (en el 75% de los casos presentan dos o más factores de riesgo), siendo el más frecuente la presencia de catéter venoso central.

Los factores de riesgo se engloban en la tríada de Virchow: estasis, daño endotelial e hipercoagulabilidad.

- **Hereditarios:** su impacto sobre el desarrollo de trombosis venosas sigue siendo controvertido y poco definido. Mutación factor V

Leiden, deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteínas C o S, mutación *G20210* de la protrombina, resistencia a la proteína C, aumento lipoproteína A, disfibrinogenemia, hiperhomocisteinemia, hipoplasminogenemia, drepanocitosis.

- **Adquiridos:**

- Catéter venoso central (CVC): es el factor de riesgo fundamental en niños: en el 90% de los procesos neonatales y en el 35-50% de otras edades. Su efecto trombogénico se debe a la presencia de un cuerpo extraño en contacto con la superficie del vaso, al daño vascular y a la disrupción del flujo sanguíneo. No está clara la relación con la localización, el tipo, el tamaño de catéter y la duración. Los catéteres centrales de acceso periférico pueden estar también asociados.
- Edad de riesgo: existen 2 picos de edad: menores de 1 año y mayores de 12.
- Infección-sepsis: anticuerpos antifosfolípidos transitorios, aumento de factores inflamatorios (factor VIII, PCR, D-dímeros).
- Cirugía (ortopédica, cardiovascular: Fontan, fístulas, prótesis).
- Inmovilización.
- Traumatismo: su riesgo está subestimado. Es mayor entre aquellos niños con daño vascular asociado y aquellos que requieren cirugía ortopédica.
- Cardiopatías congénitas cianógenas.

- Cáncer (mayor riesgo en leucemia linfoblástica aguda, más tratada con asparaginasa).
 - Quimioterapia (asparaginasa).
 - Tratamiento hormonal prolongado: corticoides.
 - Enfermedades inflamatorias reumáticas: lupus eritematoso sistémico (LES), artritis idiopática juvenil (AIJ), síndrome antifosfolípido.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
 - Diabetes *mellitus*.
 - Anemia de células falciformes.
 - Patología renal: síndrome nefrótico (descenso proteínas reguladoras de la coagulación).
 - Enfermedad vascular: vasculitis, displasias, malformaciones.
 - Trasplante (médula ósea, cardíaco, renal, hepático).
- hasta en el 20% de los CVC, pero la trombosis venosa sintomática ocurre solo en el 5%).
- Trombosis venosa profunda (TVP) de extremidades: dolor, calor, tumefacción, cambio de color e ingurgitación venosa (dolor inguinal o abdominal).
 - Trombosis de cava inferior: circulación colateral y disfunción hepática o renal.
 - Trombosis de cava superior: cianosis y edema de cara, cuello y parte superior de tórax, y finalmente insuficiencia cardíaca congestiva.
 - Trombosis de vena renal (generalmente secundario a trasplante renal o síndrome nefrótico): hematuria, proteinuria, trombopenia, nefromegalia y oliguria; su inicio suele ser insidioso. Es la forma de trombosis venosa no relacionada con CVC en el periodo neonatal.
 - Trombosis portal (secundaria a trasplante hepático, infección, esplenectomía, enfermedad de células falciformes, quimioterapia o presencia de anticuerpos antifosfolípidos; en recién nacidos suele ser secundario a cateterización umbilical y sepsis): puede ser asintomática o provocar hipertensión portal.

3. CLÍNICA

Depende del tipo y localización del vaso, de la edad y de la rapidez de instauración:

- Trombosis catéter venoso central-trombosis venosa profunda relacionada: generalmente es asintomática, manifestándose únicamente con disfunción del catéter (incidencia
- Embolia pulmonar: taquipnea, tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis, sibilantes, hipoxia, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca. Lo más frecuente en niños es que la clínica sea inespecífica y relacionada con la patología responsable, por lo que la embolia pulmonar debe considerarse en el diagnóstico diferencial del deterioro cardiovascular del paciente crítico.

- Trombosis arterial en extremidades: mala perfusión, disminución de pulsos; en el caso de la arteria renal, aparece hipertensión arterial con o sin insuficiencia renal; enterocolitis necrotizante en el caso de la arteria mesentérica.

4. DIAGNÓSTICO

- Es fundamental la sospecha clínica, valorando los factores de riesgo.
- La prueba de primera elección es la **ecografía-Doppler** (salvo en la embolia pulmonar): la incapacidad para comprimir completamente la luz venosa es diagnóstica de TVP. Se empleará también para control y seguimiento.
- La **angiografía** es la técnica más sensible y específica; se reserva para persistencia clínica y estudio ecográfico negativo.
- La tomografía con contraste o la angiorrisonancia son útiles para el estudio de trombosis de localización diferente a las extremidades. La **tomografía con contraste** es la técnica de elección para el diagnóstico de la embolia pulmonar.
- Ninguna prueba analítica confirma o descarta un fenómeno tromboembólico (D-dímeros >500 mg/ml: muy sensible pero poco específico).
- El estudio de trombofilia se indica cuando la trombosis es espontánea, de gravedad desproporcionada, recurrente o de localización inusual, o cuando existe historia familiar.

5. PROFILAXIS

La profilaxis primaria no está claramente establecida en Pediatría. Las dosis de los diferentes fármacos pueden consultarse en el apartado 7.

5.1. Profilaxis de trombosis venosa profunda en el niño hospitalizado

No existen pautas establecidas respecto a la indicación de tromboprofilaxis en el niño hospitalizado, de modo que se debe realizar de forma individualizada. El empleo casi sistemático de tromboprofilaxis en el adulto crítico no está justificado en niños, ya que en este caso el índice riesgo/beneficio es menos favorable.

Existen reglas de predicción y algoritmos disponibles para el paciente pediátrico, que, pese a no haber sido prospectivamente validados, pueden ser útiles para la **valoración sistemática y seriada diaria** de la necesidad de tromboprofilaxis en el paciente ingresado en Cuidados Intensivos Pediátricos (ver **Anexo 1**):

- Riesgo leve-moderado: en principio, la **profilaxis mecánica** (calcetines de compresión, dispositivos de compresión neumática) sería suficiente; sin embargo, dichos dispositivos pueden no estar disponibles en tamaños adecuados para niños de menor edad. Será importante insistir en la movilización lo más precoz posible.

La presencia de un único factor de riesgo (CVC, patología oncológica...) **no** es indicación de tromboprofilaxis farmacológica.

- Riesgo alto: profilaxis anticoagulante: **heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profiláctica**. Vigilar riesgo de hemorragia (valorar esperar 12 h tras cirugía, TCE grave).

La movilización precoz puede ser suficiente en aquellos niños con alto riesgo de hemorragia.

5.2. Mantenimiento de CVC

No está clara la indicación de profilaxis de rutina con heparina no fraccionada (HNF) en perfusión continua, a bajas dosis (1 UI/ml), en las soluciones que se infunden por el CVC, para evitar la trombosis e infección relacionada con el catéter. El uso de **catéteres impregnados en heparina** en niños críticamente enfermos se ha asociado con reducción de trombosis, factor que puede asociarse con menor tasa de infección (estudio prospectivo ciego de 50 niños: reducción significativa de complicaciones trombóticas y menor riesgo de infección relacionada en dichos catéteres). Dicha asociación entre trombosis e infección se ha objetivado en otros estudios, que sugieren que la infusión de heparina a bajas dosis a través del CVC puede reducir la infección, fundamentalmente en pacientes con otros factores de riesgo trombótico. Ahora bien, deben valorarse su efecto y el potencial riesgo de efectos secundarios, toxicidad o reacciones alérgicas. De modo que **se podría valorar el empleo de HNF a dosis bajas (1 UI/ml) en perfusión a través del CVC en pacientes con otros factores de riesgo, pero no de forma rutinaria.**

5.3. Pacientes con factores de riesgo prolongados

Se recomienda valorar **anticoagular con anti-coagulantes orales (ACO)** (índice internacional normalizado (INR) 2,5; 2-3) en niños con ciertos factores de riesgo prolongados:

- Nutrición parenteral total prolongada.
- Hemodiálisis con fístula arteriovenosa o catéter venoso central.

- Ciertas cardiopatías (ver secciones 5.4-5.7).
- Pacientes seleccionados con síndrome nefrótico congénito o de inicio precoz.

5.4. Profilaxis antitrombótica tras cirugía cardiaca

5.4.1. Fístula sistémico-pulmonar tipo Blalock-Taussig (o modificada)

Dosis de **HNF intra-perioperatoria** (disminuye el riesgo de trombosis de la fístula) Posteriormente: HNF profiláctica 10 UI/kg/día durante las primeras 12-24 horas; previo a valorar HBPM/ aspirina (AAS) / no más tratamiento.

5.4.2. Cirugía tipo Norwood: HNF inmediatamente después de la cirugía, seguido o no de AAS

En caso de iniciar AAS, tampoco está clara la duración de este tratamiento.

Algunos autores proponen tratamiento con AAS + clopidogrel tras el Norwood y fístula de Blalock-Taussig, y mantenerlo hasta la realización del *shunt* cavo-pulmonar bidireccional (Glenn), con el fin de disminuir el riesgo de trombosis de los vasos pulmonares, y mejorar la evolución del posterior Glenn y Fontan.

5.4.3. Shunt bidireccional cavo-pulmonar o cirugía tipo Glenn

HNF profiláctica 10 UI/kg/día durante las primeras 12-24 horas; previo a valorar HBPM / AAS / no más tratamiento. La actitud posterior no está clara: ningún tratamiento, AAS, o ACO (INR 2,5; 2-3) Las complicaciones trombóticas

tras la técnica de Glenn son infrecuentes, pero se propone mantener tromboprolifaxis hasta la realización del *shunt* cavo-pulmonar completo (Fontan), dado que disminuye el riesgo de trombosis de los vasos pulmonares y aumenta la posibilidad de éxito de esta segunda cirugía.

5.4.4. *Shunt bidireccional completo o cirugía tipo Fontan*

Son pacientes con riesgo de fenómenos embólicos, dado el bajo flujo por el circuito del Fontan y las alteraciones asociadas en los niveles de factores procoagulantes y fibrinolíticos. Su prevalencia varía entre el 2% y el 33% en función del modo de detección. El riesgo de accidente isquémico cerebrovascular es aproximadamente 0,3-0,5%/año. Los fenómenos embólicos pulmonares pueden disminuir el gasto cardíaco dado el aumento de las resistencias vasculares pulmonares y, por tanto, puede suponer un compromiso vital.

Los factores de riesgo específicos en estos pacientes son:

- Presencia de fenestración.
- Conexión Fontan directa entre aurícula derecha y arteria pulmonar, con dilatación secundaria de aurícula derecha.
- Bajo gasto cardíaco (fracción de eyección <40%).
- Obstrucción del Fontan.
- Presencia de material sintético (*stents*...).
- Arritmias.

La prevención de los fenómenos embólicos incluye:

- **Anticoagulación-antiagregación.** Existe controversia en cuanto a usar anticoagulación o antiagregación. Se recomienda **AAS** (3-5 mg/kg/día) para la mayoría de los casos, reservando la **anticoagulación** para aquellos de mayor riesgo (pacientes con los factores de riesgo descritos, o historia de tromboembolismo, trombo en aurícula derecha): ACO (INR 2,5: 2-3), con HNF hasta alcanzar INR adecuado. No existe evidencia suficiente respecto a la eficacia y seguridad (los pacientes tratados con ACO con valor de INR subterapéutico tienen mayor riesgo de trombosis que aquellos con INR adecuado y que aquellos en tratamiento con AAS). La duración óptima del tratamiento es desconocida.

Si aparece un trombo y persiste pese al tratamiento anticoagulante, debe plantearse la retirada quirúrgica e incluso plantear la conversión del Fontan; la evidencia es limitada respecto a la fibrinólisis sistémica en estos pacientes.

- Mantenimiento de ritmo sinusal.
- Tratamiento de la obstrucción del Fontan.

5.4.5. *Prótesis valvulares*

El inicio de la anticoagulación inmediatamente tras la cirugía requiere un control muy estrecho. Tras la cirugía, el paciente tiene riesgo de fenómenos tromboembólicos, pero también de complicaciones hemorrágicas, y puede presentar una especial sensibilidad a los ACO

(debida a diferentes factores, como: reducción de la albúmina plasmática, descenso de la capacidad de unión del ACO, antibioterapia). Las recomendaciones se basan nuevamente en los datos en adultos, dada la falta de evidencia en niños.

- **Mecánicas:** todo paciente con prótesis mecánica debe recibir tratamiento con **ACO durante toda la vida, iniciado en cuanto inicie la tolerancia oral**. Las fluctuaciones en el INR se asocian a complicaciones, por lo que el objetivo será mantener un INR $\pm 0,5$, el valor INR establecido individualmente. Además, se asociará tratamiento con **AAS 3-5 mg/kg**.

Dado el riesgo sustancial de tromboembolismo precoz y el tiempo necesario para conseguir el INR objetivo cuando se inicia tratamiento con ACO, se debe plantear iniciar **HNF** en cuanto el riesgo de hemorragia posquirúrgico se considere aceptable (primeras 12-24 h tras la intervención) y hasta que se alcancen los niveles adecuados de INR durante 2 días consecutivos. Dado que la evidencia es limitada al respecto, se puede recomendar el inicio de HNF en todos los pacientes con prótesis mecánica, o solo en casos de alto riesgo:

- Fibrilación auricular.
- Evidencia de trombos auriculares.
- Historia de enfermedad tromboembólica.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <30%.

– **Válvula aórtica: INR 2,5-3,5** durante los **3 primeros meses** en todos los modelos. Pasados los 3 primeros meses, depende del modelo de prótesis:

- De doble disco “on-X”, sin otros factores de riesgo: **INR 1,5-2** (en base a un estudio prospectivo randomizado [INR estándar 2-3 / INR bajo 1,5-2] que demostró menor tasa de hemorragia en el grupo de INR bajo, sin existir diferencias estadísticamente significativas en los fenómenos embólicos en ambos grupos).
- De doble disco diferente a “on-X” o de disco sencillo sin otros factores de riesgo: **INR 2,5**.
- Los modelos anteriores con factores de riesgo asociados (fibrilación auricular, disfunción de ventrículo izquierdo, tromboembolismo previo o hipercoagulabilidad), o prótesis de jaula-bola (Starr-Edwards) y otras antiguas: **INR 3**.

– **Válvula mitral y tricuspídea: INR 3**.

- **Biológicas:** su ventaja fundamental es la relativamente baja tasa de tromboembolismo, en ausencia de factores de riesgo.

– **válvulas aórtica, mitral o tricúspide:** indicado tratamiento con **AAS (3-5 mg/kg/24 h) durante toda la vida**. Además, las nuevas guías recomiendan también **ACO (INR 2,5; 2,5-3,5)** durante al menos los **3 primeros meses** en todos los pacientes (planteable en el caso de la válvula aórtica: indicación no tan clara: individualizar) y **hasta 6 meses tras**

la **cirugía** en todos aquellos con bajo riesgo de hemorragia (con intención de disminuir el riesgo demostrado de infartos isquémicos precozmente tras la cirugía en estos pacientes, hasta que la prótesis se endoteliza). En aquellos con alto riesgo trombogénico, se mantendrá tratamiento con **ACO indefinidamente**. Valorar la administración de **HNF** hasta conseguir nivel adecuado de INR.

5.5. Miocardiopatía dilatada

La profilaxis óptima es incierta, no existe evidencia al respecto. La recomendación es:

- **Antiagregar con AAS** a aquellos con disfunción miocárdica izquierda moderada, o con miocardiopatía restrictiva con marcada dilatación auricular.
- **Anticoagular con HBPM/ACO (INR 2,5: 2-3)** a aquellos con disfunción izquierda grave, aquellos que desarrollan trombo intracardíaco o aquellos con fenómenos embólicos clínicamente significativos.

5.6. Dispositivos cardíacos percutáneos

Precisan antiagregación (**AAS**), que se iniciará en cuanto inicie tolerancia oral tras la realización del cateterismo.

- Cierre de DAP: no precisa antiagregación.
- Cierre de comunicación interauricular (CIA), colocación de *stent*: AAS 6 meses.
- Cierre de comunicación interventricular (CIV): AAS 3 meses.

5.7. Hipertensión pulmonar primaria

La anticoagulación con **ACO (INR 2,5: 2-3) o HBPM** ha demostrado aumentar la supervivencia en adultos, pero no en niños. Dado que los beneficios de la anticoagulación no están claros en niños, su uso debe plantearse, frente al riesgo hemorrágico, en pacientes con **hipertensión pulmonar progresiva idiopática y en aquellos con estado de hipercoagulabilidad asociado, incluido CVC**.

5.8. Cateterismo cardíaco vía arterial

Bolo de HNF 100-150 U/kg (repetir dosis si se prolonga más de 1,5 h) durante el cateterismo; al terminar, compresión manual para evitar sangrado pero no excesiva (que no altere la perfusión de la pierna). Pierna recta, en decúbito supino. Aflojar vendaje compresivo a las 4-6 h del cateterismo (vigilar sangrado). No usar aspirina profiláctica.

5.9. Catéter en arteria (periférica, central, umbilical)

Profilaxis: HNF en perfusión (1-5 U/ml: 1 ml/h) por el catéter.

La localización del catéter umbilical tiene importancia: la posición alta (T6-T9: encima del tronco celiaco y las arterias mesentérica y renales) implica menor riesgo de episodios isquémicos, respecto a la baja (L3-L4).

5.10. Enfermedad de Kawasaki

Los niños con enfermedad de Kawasaki son pacientes con riesgo de serias secuelas cardiovasculares, fundamentalmente anomalías coronarias, que pueden dar lugar a isquemia

miocárdica, infartos y muerte súbita. El riesgo de desarrollar anomalías coronarias es mayor en aquellos niños no tratados precozmente con altas dosis de inmunoglobulinas. El manejo de los niños con Kawasaki y anomalías coronarias va dirigido a prevenir y tratar la trombosis de arterias coronarias. Ahora bien, no hay evidencia disponible sobre la terapia antitrombótica en estos niños.

La estratificación del riesgo de anomalías coronarias se basa principalmente en la dimensión ecográfica de la luz de las coronarias (**Anexo 2**). Otros hallazgos adicionales que pueden aumentar el riesgo de isquemia miocárdica incluyen:

- Longitud y localización distal del aneurisma.
- Número total de aneurismas.
- Irregularidades luminales.
- Anomalías de la pared vascular.
- Anomalías funcionales (vasodilatación...).
- Ausencia de colaterales o de poca calidad.
- Desarrollo de revascularización previamente.
- Trombosis coronaria previa.
- Infarto miocárdico previo.
- Disfunción ventricular.

Prevención de la trombosis coronaria: en la fase aguda, los niños con enfermedad de Kawasaki se tratan con aspirina a dosis antiinflamatoria (AAS) a dosis antiinflamatoria (4 dosis) (duración no

clara: hasta que esté afebril 48-72 h/ completar 14 días + 48-72 h afebril). Para reducir el riesgo de trombosis, **se mantiene AAS a dosis antiagregante (3-5 mg/kg/día) durante un mínimo de 4-6 semanas** tras la fase aguda, momento en que se puede determinar si se han desarrollado anomalías coronarias:

- No desarrollo de anomalías coronarias: suspender AAS.
- Desarrollo de anomalías coronarias: mantener AAS. En estos pacientes, se debe evitar el uso de ibuprofeno u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), porque antagonizan el efecto del AAS. En función de las anomalías coronarias, se determina la necesidad de añadir otros tratamientos:
 - **Solo dilatación: suspender AAS.** Deben ser controlados por Cardiología Pediátrica hasta que la dilatación desaparezca (en aquellos que persisten, el seguimiento debe realizarse al año y posteriormente cada 5 años).
 - **Aneurisma pequeño** ($Z\text{-score} \geq 2,5$ a < 5): continuar con dosis antiagregante de **AAS**. Otros agentes antiagregantes pueden ser buena alternativa para pacientes con mala tolerancia a la AAS. Algunos expertos recomiendan el uso de estatinas, pero los datos son limitados. Si el aneurisma regresa a la normalidad o pasa a ser solo dilatación, se puede suspender AAS.
 - **Aneurisma mediano** ($Z\text{-score} \geq 5$ a < 10 , con dimensión total < 8 mm): continuar con dosis antiagregante de **AAS**, incluso aunque el aneurisma se remodele hasta la normalidad o solo a dilatación (salvo

que el paciente presente riesgo de efectos adversos por AAS).

Puede considerarse el empleo de **doble antiagregación** (asociación de clopidogrel 0,2-1 mg/kg/24 horas) en **casos seleccionados**:

- *Z-scores* 7,5 a <10.
- Asociación de otros factores de riesgo (ver estratificación del riesgo de anomalías coronarias).

Algunos expertos recomiendan el uso de estatinas, pero los datos son limitados.

- **Aneurisma grande o gigante** (*Z-score* ≥ 10 o dimensión total ≥ 8 mm; en niños pequeños es preferible emplear el criterio de *Z-score*): **AAS** a dosis antiagregante, **asociado a anticoagulación** (**HBPM o ACO** para **INR 2-3**, ya que presenta menor tasa de infarto miocárdico y mortalidad que si solo se emplea antiagregación-metaanálisis que incluye 6 estudios retrospectivos; en niños pequeños es preferible la HBPM por su efecto anticoagulante más predecible)
- Si el **aneurisma regresa** a un tamaño mediano o pequeño, la anticoagulación puede suspenderse; se sustituirá por doble antiagregación en el caso de aneurisma mediano.
- Aquellos pacientes con **aneurisma gigante** que han tenido **una trombosis coronaria reciente** son pacientes de alto riesgo de infarto miocárdico, por lo que requieren valorar la necesidad de **intensificar la**

terapia antitrombótica: “triple terapia” (AAS + otro antiagregante-clopidogrel ± anticoagulación). Dicha valoración debe individualizarse teniendo en cuenta factores como el riesgo de sangrado.

- Las adolescentes deben recibir consejo reproductivo y, en caso de embarazo, se recomienda anticoagulación, siendo el pronóstico del embarazo muy bueno.
- Los pacientes en tratamiento con AAS y ACO requieren monitorización estrecha, dado el riesgo de trombosis y hemorragia.
- Deben ser controlados mediante ecocardiografía y electrocardiograma, de forma estrecha: un descenso en la función ventricular o en el electrocardiograma (ECG) debería hacer sospechar una trombosis coronaria.
- En todos los pacientes, se debe educar respecto al estilo de vida saludable y los factores de riesgo de aterosclerosis.

6. TRATAMIENTO ANTITROMBOSIS

Los objetivos del tratamiento son:

- Prevenir la extensión local y embolización.
- Ayudar en la resolución del trombo existente.
- Prevenir la recurrencia.
- Minimizar las complicaciones.

La Sociedad Americana de Hematología (ASH) recomienda tratar con anticoagulantes ante

TVP o embolia pulmonar (EP) sintomáticos (recomendación fuerte), pero sugieren valorar anticoagular/no anticoagular en pacientes asintomáticos. Los datos en adultos sugieren que no se requiere tratamiento en estos casos, pero la diferente fisiopatología no permite la extrapolación. Los desconocidos beneficios de la anticoagulación, frente a los conocidos potenciales riesgos de este tratamiento, no soportan el control radiológico de TVP asintomáticos; sin embargo, si se detectan, la decisión de iniciar o no tratamiento debe individualizarse.

6.1. Tratamiento de trombosis venosa profunda en neonatos:

- Si el **trombo no es oclusivo** y puede resolverse espontáneamente, sería razonable no iniciar anticoagulación y hacer **seguimiento ecográfico**: si el trombo progresa, se recomienda iniciar anticoagulación con HNF/HBPM.
- Si el **trombo es oclusivo**, se recomienda iniciar tratamiento **anticoagulante: HBPM o HNF durante 5 días seguido de HBPM 6 semanas-3 meses**. Si el factor de riesgo es claramente la causa de la trombosis y se ha eliminado, el tratamiento puede suspenderse antes, una vez comprobada la reperfusión venosa.
- **Retirar el catéter asociado** (si es disfuncionante o ya no se requiere), si es posible, **tras 3-5 días de anticoagulación**.
- Si el catéter se mantiene una vez terminado el tratamiento anticoagulante, emplear **HBPM a dosis profiláctica hasta que se retire**.
- Si el **trombo se sitúa en la aurícula derecha y es de gran tamaño** (difícil determinar el lími-

te de tamaño: podría considerarse de gran tamaño cuando puede ocluir completamente la válvula pulmonar), se recomienda **HNF/HBPM** terapéutica.

- No indicado tratamiento trombolítico, salvo compromiso crítico vital o de un miembro. Si se requiere, emplear activador tisular del plasminógeno recombinante (r-TPA).

6.2. Tratamiento de trombosis venosa profunda en niños

- Tratamiento con **HNF o HBPM durante al menos 5-10 días**, seguido de **ACO** para INR 2,5 (2-3) o **HBPM** durante:
 - Al menos 6 meses (hasta 12 meses), en tromboembolismo idiopático (aquellos en los que no se identifica un factor de riesgo desencadenante); dado el relativo bajo riesgo de recurrencia, no es necesario de por vida.
 - Al menos 3 meses, en trombosis secundaria, si el factor de riesgo se resuelve. Si persiste, mantener el tratamiento hasta que se resuelva.
 - En trombosis recurrente, mantener el tratamiento de por vida. Si la recurrencia es secundaria a un factor de riesgo, mantener el tratamiento hasta que este desaparezca (mínimo 3 meses).

Si se decide emplear ACO para el tratamiento a largo plazo, mantener además la HNF/HBPM de transición hasta conseguir un INR ≥ 2 . Si los niveles terapéuticos son difíciles de mantener con ACO, mantener HBPM.

- Si la **trombosis está relacionada con CVC**, habrá que determinar si este ha de retirarse, y para ello hay que tener en cuenta varios factores:
 - Si el CVC es funcionante.
 - Si la TVP es sintomática (si la TVP es asintomática, en principio, no se planteará su retirada).
 - La importancia y necesidad del CVC para la situación clínica del paciente.
 - La complejidad individual de la canalización de un nuevo CVC.
- Si es **posible su retirada** (no es funcionante y no se requiere durante más tiempo o es posible y adecuada una nueva canalización), se **retirá tras 3-5 días de tratamiento** antitrombótico.
- Si el catéter **se requiere durante más tiempo y es funcionante, mantenerlo e iniciar tratamiento anticoagulante, que se mantendrá hasta la retirada de este** (y un mínimo de 3 meses). Si pese al tratamiento anticoagulante, la clínica no mejora, se puede plantear mantenerlo.
- Si el **catéter se requiere durante más tiempo y no es funcionante**, mantenerlo (ver “obstrucción de CVC” a continuación).
- No se empleará trombólisis de forma rutinaria. Si se precisa (compromiso vital o del miembro), emplear activadores recombinantes del plasminógeno tisular (r-TPA).
- Si existe **riesgo vital por la trombosis venosa**, se indicará **trombectomía; y tratamiento anticoagulante** posteriormente.
- El empleo de **filtro temporal en la vena cava inferior** se reserva únicamente para niños >10 kg con trombosis en extremidad inferior, y contraindicación absoluta para tratamiento anticoagulante, o aquellos en los que ha fracasado el tratamiento anticoagulante, en los que dicho filtro podría reducir el riesgo embólico. Su colocación debe ser temporal, y deber retirarse en cuanto se pueda iniciar el tratamiento anticoagulante (resuelto el factor que lo contraindicaba).
 - *La ASH recomienda el tratamiento con **antitrombina III asociado** a la anticoagulación habitual en pacientes pediátricos con TVP/trombosis de senos venosos cerebrales y EP con fracaso de tratamiento habitual, y en aquellos con déficit objetivado de AT III.
- En niños con patología oncológica, seguir las pautas generales. Considerar el cáncer, la quimioterapia y la posible necesidad de cirugía como factores individuales.
- En niños con **anticuerpos antifosfolípido**, seguir las pautas generales; ahora bien, la duración de la anticoagulación dependerá de la presencia de anticuerpos antifosfolípido:
 - Ante primer episodio: anticoagulación mientras los anticuerpos estén presentes,
 - Ante episodios recurrentes: mantener anticoagulación toda la vida.
 - La presencia de estos anticuerpos puede interferir con los estudios de coagulación, y dificultar la monitorización del tratamiento con heparina y ACO.

6.3.-Tratamiento de obstrucción del CVC

Trombólisis local con activadores recombinantes del plasminógeno tisular: alteplasa recombinante (r-TPA) (si <10 kg: 0,5 mg; si >10 kg: 1 mg) más suero salino fisiológico (SSF) hasta completar el volumen de la luz del catéter, para lisar la parte intraluminal del trombo. Mantener dentro de la luz durante 1-2 horas y, a continuación, aspirar (la luz no debería emplearse hasta que se retire el fibrinolítico). Si no se consigue desobstruir, puede emplearse una **segunda dosis**. Si con ello tampoco es posible la desobstrucción, se completará el estudio para descartar trombosis relacionada con catéter: eco-Doppler ± cateterografía.

Estudios retrospectivos y prospectivos han demostrado que la alteplasa es segura y efectiva para resolver la funcionalidad del CVC en niños. Esta forma de administración presenta ventajas sobre la fibrinólisis sistémica: mayor efectividad y menor riesgo de hemorragia.

6.4. Tratamiento de niños y neonatos con trombosis unilateral de la vena renal

Si no existe riesgo vital (no hay afectación bilateral ni disfunción renal): iniciar tratamiento anticoagulante con **HNF o HBPM durante 3 meses**. Cuando existe riesgo vital (trombosis bilateral con diferente grado de insuficiencia renal), se recomienda **trombólisis seguida de anticoagulación** con **HNF/HBPM**, ya que se considera que los potenciales beneficios de la trombólisis superan a los riesgos.

6.5. Tratamiento de trombosis vena portal

Se recomienda el tratamiento anticoagulante en aquellos niños con trombosis portal con trombo oclusivo, postrasplante hepático

o idiopático. No se recomienda tratamiento anticoagulante en trombos no oclusivos o sin hipertensión portal.

6.6. Tratamiento oclusión arterial aguda poscateterismo cardiaco vía arterial

el riesgo de oclusión es mayor a menor edad y peso del paciente, cuando se usan catéteres de mayor calibre, en procedimientos prolongados, en intervencionismo (valvuloplastia, anuloplastia), en pacientes con cardiopatías congénitas cianógenas (alto hematocrito: hiperviscosidad sanguínea) y con cateterismos previos. Tener en cuenta tras el cateterismo:

- Heparinización profiláctica y, en caso de haberla realizado, el tiempo transcurrido desde la misma.
- Vendajes compresivos (la compresión excesiva favorece la trombosis).
- Color, temperatura y pulsos del miembro. Comparar con miembro contralateral.

Ante **sospecha clínica de oclusión arterial**: iniciar perfusión de **HNF durante 4 h** (el 70% de las trombosis se resuelve con heparina). Si **no recibió HNF durante el cateterismo**, administrar **bolo HNF 100 UI/kg** previo a la perfusión; si han pasado **>2 h** desde la heparinización, administrar **bolo HNF 50 UI/kg** previo a la perfusión.

- Si el **pulso es palpable tras 4 h de perfusión HNF, mantener 24 h**.
- Si la **pérdida de pulso persiste tras 4 h de la HNF** (asumiendo que debería haberse resuelto si era debida a un espasmo y que la trombólisis es más eficaz cuando se instau-

ra precozmente), iniciar **trombólisis** (previo control ecográfico con Doppler): **r-TPA en perfusión durante 2 h** (o urokinasa 6-12 h). Después, **continuar HNF durante 4 h más y valorar**:

- Si pulso pedio palpable → **HNF 6 h más y suspender**.
 - Si no es claramente palpable → **2.º ciclo de trombólisis (sin bolo inicial) y continuar perfusión HNF 6 h más**.
- Tras la **resolución**, mantener tratamiento con **HBPM durante 5-7 días**.
 - Si **no hay respuesta: angioplastia percutánea o trombectomía quirúrgica**.

6.7. Tratamiento de trombosis arteria femoral

HNF/HBPM 5-7 días. Trombólisis cuando el tratamiento con heparina fracasa, y hay riesgo de la extremidad o vital.

6.8. Tratamiento de trombosis en relación con catéter arterial (periférica, central, umbilical)

- **Trombosis relacionada con catéter arterial periférico: retirada** inmediata del catéter, tratamiento con **HNF ± trombólisis/trombectomía**.
- **Trombosis relacionada con catéter arterial umbilical: HNF o HBPM durante al menos 10 días y retirar catéter**. Si riesgo vital o de un miembro, **trombólisis con r-TPA**; si está contraindicado, valorar **trombectomía**.

6.9. Enfermedad de Kawasaki: tratamiento de la trombosis coronaria

El **infarto miocárdico y la trombosis coronaria** son la principal causa de mortalidad en estos pacientes y ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con aneurismas gigantes; por ello es fundamental la monitorización ecográfica y electrocardiográfica, más intensa durante los primeros meses. Pese a ello, el infarto es poco frecuente en estos niños, por lo que los principios de tratamiento se basan fundamentalmente en evidencia en adultos. Debe tenerse en cuenta el riesgo de trombosis coronaria frente al riesgo de sangrado, y se debe reevaluar periódicamente. El tratamiento recomendado sería:

- En pacientes con **infarto miocárdico con elevación de ST** atribuible a oclusión coronaria trombótica, que se encuentran en fase aguda/subaguda, con peso/edad adecuado para emplear el material de hemodinámica disponible en el centro, y que pueden llegar en un plazo de **90 minutos** a un centro de referencia en el que se pueda realizar cateterismo coronario: **angiografía inmediata y cateterismo para permeabilización**.
- En pacientes en fase aguda/subaguda, **no candidatos a permeabilización** mediante cateterismo: **fibrinólisis sistemática con r-TPA 0,5 mg/kg/h iv durante 6 horas, aspirina a dosis antiagregante y HNF** (10 UI/kg/h con ajuste posterior en función de anti-Xa), reevaluando ecocardiográficamente y valorando la posibilidad de continuar la perfusión de r-TPA en caso de que la trombosis no se haya resuelto.
- En pacientes con **trombos particularmente grandes y alto riesgo de oclusión**, se puede

- considerar el **inicio de tratamiento combinado con r-TPA (0,25 mg/kg/h iv) y abciximab** (inhibidor de la glicoproteína plaquetar IIb/IIIa) (bolo inicial 0,25 mg/kg en 30 minutos seguido de perfusión 0,125 µg/kg/min durante 12 horas).
- Cuando el control ecográfico en fase aguda/subaguda muestra un **nuevo trombo** mural no oclusivo, es razonable administrar **abciximab junto con HNF 10 UI/kg/h**, para prevenir la extensión del trombo.
 - **Tras la fase aguda**, en pacientes con signos clínicos de isquemia, incluyendo la evidencia de isquemia reversible en el test de estrés, se sugiere la **revascularización coronaria mediante cateterismo o bypass**. Los objetivos de la revascularización son mejorar los síntomas de angina y disminuir el riesgo de infarto miocárdico y muerte súbita. La decisión de realizar una u otra técnica de revascularización en niños con enfermedad de Kawasaki se basa en consenso de expertos, evidencia de adultos y datos observacionales en niños, ya que no existe evidencia disponible en niños.
 - En todos los pacientes, se debe educar respecto al estilo de vida saludable y los factores de riesgo de aterosclerosis.
 - En contexto de infección aguda grave (meningococemia, pero también en sepsis estafilocócica, estreptocócica, neumocócica, por *haemophilus* o gramnegativos; por déficit de proteína C por consumo). Lesiones predominantemente distales, con progresión proximal.
 - En ausencia de infección aguda, asociada a déficit transitorio autoinmune de proteína S: púrpura fulminante idiopática, generalmente posinfecciosa. Lesiones de distribución similar a la púrpura de Schönlein-Henoch.

Tratamiento:

- En el **momento agudo de la púrpura**:
 - **Déficit proteína C**: reposición con **concentrado de proteína C (60 UI/kg cada 6-8 horas)**.
 - **Déficit de proteína S**: **transfusiones de plasma fresco congelado (PFC) pautadas cada 8-12 horas** (dado que no existe concentrado de proteína S).
 - En ambos casos, asociado a **tratamiento anticoagulante (HNF/ HBPM/ ACO)**. Duración del tratamiento: 6-8 semanas.
 - A **largo plazo**, en pacientes con **déficit secundario** a un desencadenante (infección, proceso autoinmune): mantener **anticoagulación ACO (INR 2,5-4,5) / HBPM** durante 3 meses.
 - **A largo plazo en pacientes con déficit congénito**:
 - **Déficit de proteína C**: se recomienda **reposición con concentrado de proteína**
- 6.10. Déficit de proteína C o S: púrpura fulminante**
- Síndrome agudo que cursa con púrpura y necrosis rápidamente progresiva de áreas extensas de la piel, asociada a coagulación intravascular diseminada. Aparece en tres situaciones clínicas:
- En recién nacidos con déficit congénito de proteína C o S: púrpura fulminante neonatal.

C, mejor que anticoagulación. Cuando la reposición no pueda llevarse a cabo de forma completa (generalmente por razones pragmáticas o económicas), **combinar la reposición de proteína C parcial con anticoagulación: ACO (INR 2,5-4,5) / HBPM** (mejor que solo anticoagulación), para reducir la intensidad de anticoagulación requerida y el riesgo de sangrado.

– **Déficit de proteína S: anticoagulación con ACO (INR 2,5-4,5) / HBPM.**

- La indicación de trasplante hepático no está clara en los pacientes con déficit homocigoto.

6.11. Embolia pulmonar (EP)

Inicialmente **HBPM/HNF durante 7-10 días**, seguido de anticoagulación **a largo plazo con HBPM/ACO**:

- Si se relaciona con un factor de riesgo transitorio: continuar durante ³3 meses.
- Si no se relaciona con factor de riesgo, mantener 6-12 meses.
- El empleo de trombólisis, seguido de anticoagulación, se reserva únicamente para aquellas situaciones de compromiso hemodinámico.

*La ASH recomienda el tratamiento con **antitrombina III asociado a la anticoagulación habitual** en pacientes pediátricos con TVP / trombosis de senos venosos cerebrales y EP con fracaso de tratamiento habitual y en aquellos con déficit objetivado de AT III.

6.12. Obstrucción de vaso de gran calibre

- Si produce **compromiso de órganos o miembros**, puede valorarse **trombólisis (r-TPA) sistémica (dosis 0,1-0,6 mg/kg/h durante 6 horas**, aunque el tiempo puede ajustarse; algunos expertos proponen dosis menores –0,01 a 0,06 mg/kg/h hasta 96 h– porque puede disminuir el riesgo de hemorragia) o dirigida mediante radiología intervencionista. Los datos referentes a seguridad y eficacia son escasos, por lo que la indicación debe ser minuciosamente individualizada. No se recomienda en pacientes con *shunt* derecha-izquierda cardiaco, por el riesgo de provocar embolia en sistema nervioso central.
- **HNF en perfusión.** Si se inicia trombólisis, la HNF se suspenderá o se mantendrá a dosis bajas (10 UI/kg/h).

7. FÁRMACOS ANTIAGREGANTES, ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLÍTICOS

7.1. Anticoagulantes

Generalmente, la heparina es preferible a los anticoagulantes orales en Pediatría, debido a que la respuesta a estos últimos tiende a ser impredecible en niños y requiere monitorización y ajuste de dosis muy frecuente.

7.1.1. Heparina sódica o no fraccionada

Unión a antibrombina III, disminuyendo la formación de trombina. La capacidad del recién nacido para sintetizar trombina está disminuida y retrasada, va aumentando, pero sigue sien-

do menor a la del adulto. Por ello, hay mayor sensibilidad y a la vez resistencia a la actividad de la heparina (**Tabla 1**).

Tabla 1. Dosis de heparina no fraccionada (HNF)

Edad	Profilaxis	Tratamiento (previa carga 75 UI/kg en 10 min)
<1 año	10 UI/kg/h	28 UI/kg/h
>1 año	TTPA objetivo para profilaxis: 50-55 s	20 UI/kg/h
Niño mayor		18 UI/kg/h

- **Ajustes:** control a las 4 h de la dosis de carga, y 4 h tras cualquier modificación. Al conseguir el rango adecuado, control diario. La monitorización con TTPA en niños puede ser insatisfactoria (falsamente alargado), recomendándose monitorizar con antifactor Xa: 0,3-0,7 U/ml (nivel más bajo que en control de HBPM, porque la HNF tiene acción anti-trombina y anti-Xa).

*TTPA puede ser orientativo: mantener TTPA 60-85 segundos:

- <50 s: bolo 50 UI/kg + ↑ 10% infusión.
- 50-59 s: ↑ 10% infusión.
- 60-85 s: seguir igual, control en 24 h.
- 86-95 s: ↓ 10% infusión.
- 96-120 s: suspender la infusión 30 min y ↓ 10% infusión.
- >120 s: suspender la infusión 60 min y ↓ 15% infusión.

Efectos secundarios: hemorragia (1,5%; verdadera incidencia desconocida) y osteoporosis

(dudoso riesgo en niños: solo 3 casos descritos, 2 en tratamiento con corticoides), pero si el tratamiento va a ser prolongado, es preferible emplear otro anticoagulante); trombopenia (mayor riesgo en niños de UCI; probablemente por otros factores implicados en la trombopenia, e independientes de la heparina)

Tratamiento de hemorragia secundaria a HNF: generalmente cede al suspender el tratamiento. Si se requiere efecto inmediato: sulfato de protamina, en función de la cantidad de heparina administrada y el tiempo transcurrido desde la última dosis (**Tabla 2**).

Tabla 2. Reversión de heparinización con sulfato de protamina

Minutos desde la última dosis de heparina	Dosis de protamina (mg) / 100 UI HNF recibida (en las 2 últimas horas)
<30	1
30-60	0,5-0,75
60-120	0,375-0,5
>120	0,25-0,375

7.1.2. Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

De elección por la monitorización mínima, falta de interferencia con otros fármacos, escaso riesgo de trombopenia y osteoporosis. No es preciso control analítico frecuente.

Generalmente se administra vía subcutánea, pero se puede administrar también intravenosa (vía preferible en el niño hospitalizado portador de vía venosa).

Si la última dosis se ha administrado en 3-4 horas, se puede revertir con sulfato de prota-

Tabla 3. Dosis de HBPM: enoxaparina (CLEXANE®)

Edad	Profilaxis	Tratamiento
<2 meses	0,75 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h	1,5 mg/kg/12 h
>2 meses	0,5 mg/kg/12 h, o 1 mg/kg/24 h (Máx. 40 mg/12 h)	1 mg/kg/12 h

Tabla 4. Ajuste de dosis de heparina según antifactor Xa (control 4 h tras la administración de HBPM)

Nivel anti-Xa (UI/ml)	Actitud siguiente dosis	Nuevo control
<0,35	↑ 25%	4 h tras la siguiente dosis
0,35-0,49	↑ 10%	
0,5-1	=	24 h, a la semana y al mes
1,5	↓ 20%	Antes de la siguiente dosis
1,6-2	Retrasar 3 h y ↓ 30%	Antes de siguiente dosis y a las 4 h
>2	Suspender hasta anti-Xa 0,5, y ↓ 40%	Antes de la siguiente dosis, y si >0,5, repetir cada 12 h

* El control de niveles anti-Xa puede realizarse en muestra de sangre capilar: menos invasivo, más rápido, y con resultados no estadísticamente diferentes a los obtenidos por venopunción.

mina: 1 mg de protamina/mg de enoxaparina empleado (Tablas 3 y 4).

7.1.3. Anticoagulantes orales (ACO)

Reducen la concentración plasmática de factores dependientes de vitamina K (I, VII, IX y X). La capacidad de los niños en tratamiento con ACO de generar trombina está disminuida respecto a los adultos con similar INR; está pendiente establecer si el INR terapéutico en niños es menor que en adultos (de momento se emplean los mismos valores) (Tabla 5).

- **Inconvenientes:** frecuentes ajustes de dosis, difícil dosificación. Intentar evitarlo en menores de 2 meses (riesgo de sangrado por déficit relativo de vitamina K) y en menores de 12 meses, excepto en niños con prótesis

Tabla 5. Dosis y ajuste de anticoagulantes orales: acenocumarol (SINTROM®)

Acenocumarol	Dosis
Día 1: INR basal 1,0-1,3	0,04 mg/kg vía oral
Días 2-4:	
INR 1,1-1,3	Repetir dosis inicio
INR 1,4-3,0	50% dosis inicio
INR 3,1-3,5	25% dosis inicio
INR >3,5	Suspender hasta que INR <3,5; después, 50% dosis previa
Mantenimiento	
INR 1,1-1,4	Incrementar 20% dosis previa
INR 1,5-1,9	Incrementar 10% dosis previa
INR 2,0-3,0	No cambios
INR 3,1-3,5	Descender 10% dosis previa
INR >3,5	Suspender hasta que INR <3,5; después, 20% dosis previa

valvulares mecánicas. Mayor sensibilidad en alimentados con leche materna.

- **Efectos secundarios:** hemorragia (12%); osteopenia (hay casos descritos de menor densidad ósea, pero este efecto no está claro). Tratamiento: INR >8 sin hemorragia, vitamina K; si hemorragia: PFC, concentrado de protrombina y factor VIIa recombinante.

7.1.4. Anticoagulantes naturales

- **Antitrombina III (AT III):** inactiva la trombina y el factor Xa.

– Indicaciones: deficiencia congénita de antitrombina III, púrpura fulminante (CID, sepsis grave), enfermedad veno-oclusiva hepática grave.

– Dosis: 1 UI/kg de AT III aumenta la actividad de la AT III un 1,5%.

– Dosis inicial: unidades = peso (kg) x (100-actividad actual de AT III) x 2/3, titulando posteriores dosis en función de actividad AT III: objetivo de actividad AT III inicialmente 100%, y posteriormente en torno al 80%.

– Efectos secundarios: fiebre, reacciones anafilácticas.

- **Proteína C:** interacciona con la trombomodulina, inhibiendo los factores Va y VIIIa.

– **Indicaciones:** deficiencia congénita de proteína C, púrpura fulminante en sepsis.

– **Dosis:** iniciar 60-80 UI/kg en 20 min, cada 4-8 h, titulando según niveles: objetivo

de actividad de proteína C inicialmente del 100%, y posteriormente mantenerse >25%.

7.2. Antiagregantes

- **Aspirina (AAS):** antiagregante, 1-5 mg/kg/día (dosis óptima antiagregante no conocida). Antiinflamatoria enfermedad de Kawasaki 80-100 mg/kg/día. Reversión de sangrado importante: transfundir plaquetas o plasma (estimula la agregación plaquetaria).

- **Dipiridamol:** 2-5 mg/kg/día.

- **Ticlopidina y clopidogrel:** vo, 0,2 mg/kg/día (máx. 75 mg/día).

- **Antagonistas del receptor glicoproteico IIb/IIIa plaquetario;** abciximab, eptifibatida, tirofiban.

7.3. Fibrinolíticos o trombolíticos

- Tipos: urokinasa, alteplasa (activador tisular del plasminógeno), reteplasa (r-TPA: activador tisular del plasminógeno recombinante). De elección, **r-TPA**, por varios motivos: mayor efectividad *in vitro*, mayor especificidad en su unión a la trombina, menor inmunogenicidad.

- Mecanismo de acción: convierte el plasminógeno en plasmina.

- La trombólisis local no tiene ventajas sobre la sistémica, y puede aumentar el riesgo de daño vascular, por lo que la trombólisis local solo estaría indicada en trombosis relacionada con catéter cuando este está todavía colocado.

- Dosis en trombólisis sistémica:
 - **r-TPA: (no recomendado bolo inicial): 0,1-0,6 mg/kg/h durante 6 -48 h;** en trombosis venosa, utilizar dosis menores durante más tiempo: 0,03-0,06 mg/kg/h 12-96 h (mayor eficacia por mayor probabilidad de contacto de r-TPA con el trombo).
 - En **ACV: 0,9 mg/kg en 1 hora (máx. 90 mg) (10% en bolo, y el resto, perfusión en 1 h).**
- Dosis en trombólisis local: para repermeabilización de CVC: **r-TPA: <10 kg: 0,5 mg; >10 kg: 1 mg** + SSF hasta completar el volumen de la luz (cada luz por separado) (*Porta-cath*: 3 ml SSF).
- Antes de usar cualquier agente trombolítico, corregir problemas de hemostasia concurrentes (déficit de vitamina K) y trombopenia. Vigilar, antes y durante el tratamiento, fibrinógeno >100 mg/dl (los fibrinolíticos disminuyen el fibrinógeno endógeno y, por otro lado, el déficit de fibrinógeno disminuye la efectividad) y plaquetas >50 000/μl. Durante su uso, evitar punciones y uso intercurrente de antiagregantes.
- Control: fibrinógeno (el más útil), TTPa a las 4 h, y c/ 6- 8 h. Si el fibrinógeno <100 mg/dl, plasma fresco congelado (PFC) 10- 20 ml/kg/ 8 h; y/o crioprecipitado (1 U/5 kg, o 5- 10 ml/kg).
- PDF y D-dímeros evalúan la presencia de efectos fibrinolíticos.
- Evitar Tª >37,5 °C (metamizol o paracetamol).
- Test de disfagia previo al inicio de ingesta (Unidad de Disfagia). Si a las 24 h no deglute, colocar sonda nasogástrica.
- Protección gástrica: omeprazol/ranitidina oral o intravenosa.
- Valoración neurológica: 1.ª hora cada 15 minutos y cada hora de la 2 a la 24 h. Escala NIHSS al inicio, a las 2 horas de la perfusión del fibrinolítico, y cada 24 horas.

Efectos secundarios:

1. Complicaciones hemorrágicas (hemorragia cerebral 1,5%).

Para el manejo de las complicaciones hemorrágicas, contactar con Hematología:

Antes de iniciar la fibrinólisis contactar con **banco de sangre** para reservar **plasma fresco congelado (PFC 10 ml/kg), y concentrado de hematíes (20 ml/kg).**

Control de la coloración de la piel, palidez, sudoración, temperatura, monitorización no invasiva en UCIP, incluyendo TA horaria.

Sangrado leve en lugar de punción o herida: compresión local (compresas de hielo);

Pasos y precauciones:

- Dieta absoluta las primeras 6 horas.
- Sonda nasogástrica contraindicada en las primeras 24 h.
- Evitar sonda vesical.
- Durante su uso, **evitar** punciones, y **uso intercurrente de antiagregantes.**

Sangrado importante:

- Suspender la infusión de fibrinolítico,
- **Crioprecipitado** (1 U/5 kg, o 5-10 ml/kg) o **plasma fresco congelado** (10 ml/kg).
- Si hay **riesgo vital** por hemorragia incoercible: **concentrado de fibrinógeno** (Haemocomplettan®): 25-50 mg/kg IV (máximo 2 g) si valor desconocido. Si valor conocido utilizaremos la dosis en mg/kg de peso corporal de FBN: (nivel objetivo-nivel medido) × 100/1,7). Se recomienda mantener niveles >1,5-2 g/l (recomendable determinación de Clauss).

Solicitar: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos y fórmula. TTPa, tiempo de protrombina, INR, fibrinógeno.

En hemorragia digestiva, solicitar gastroscopia.

Si existe sospecha de hemorragia cerebral, solicitar TAC de control.

2. Reacción anafiláctica/angioedema (ver protocolo anafilaxia): adrenalina 1:1000: 0,01 mg/kg IM.

8. ANEXOS

Anexo 1. Checklist: factores de riesgo trombosis venosa profunda

Factores de riesgo	Sí	No
Catéter venoso central		
Edad <1 año o >12 años		
Infección-sepsis		
Cirugía ortopédica (rodilla, pelvis, columna)		
Cirugía mayor o cirugía cardiaca (Fontan, Glenn, fistula, prótesis)		
Inmovilización >72 horas		
Patología oncológica (sobre todo LLA)		
Tratamiento hormonal prolongado (estrógenos o corticoides)		
Hipercoagulabilidad: enfermedad inflamatoria reumática, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus-cetoacidosis diabética, síndrome nefrótico, síndrome hemolítico-urémico, anemia de células falciformes, cardiopatía congénita cianógena		
Quemadura >30% SCQ		
Trombofilia congénita o adquirida		
Obesidad		

0-1 factores de riesgo: riesgo de TVP escaso.

2-5 factores de riesgo: riesgo moderado de TVP.

>5 factores de riesgo: riesgo elevado de TVP.

Anexo 2. Clasificación de las anomalías coronarias en niños con enfermedad de Kawasaki

Clasificación	Tamaño de
No daño coronario	Z-score <2 y descenso <0,9 en Z-score durante el seguimiento
Solo dilatación	Z-score 2-2,5, o inicialmente <2 y descenso ≥1 en Z-score durante el seguimiento*
Aneurisma pequeño	Z-score ≥2,5 e <5
Aneurisma mediano	Z-score ≥ 5 y <10 y tamaño absoluto <8 mm
Aneurisma grande o gigante	Z-score ≥ 10 y tamaño absoluto ≥ 8 mm

El tamaño se clasifica según el diámetro interno de la luz, normalizado para superficie corporal Z-score.

*Algunos niños con dimensiones coronarias dentro de la normalidad tienen reducción sustancial del tamaño a lo largo del tiempo, sugiriendo que inicialmente la coronaria estaba dilatada. Estos pacientes se consideran como "solo dilatación" pese a tener tamaño siempre dentro de la normalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albisetti M, Cgam A. Venous thrombosis and thromboembolism in children: treatment, prevention and outcome. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
2. Dasí-Carpio MA. Trastornos trombóticos de la coagulación: trombosis y tratamiento antitrombótico en niños. *An Pediatr Contin.* 2007;5(4):189-196.
3. Fernández Sanmartín M, Trastoy Quintela J, Rodríguez Nuñez A. Anticoagulación, antiagregación y fibrinólisis. En: López-Herce J, Calvo C, Baltodano A, Rey C, Rodríguez A. *Manual de cuidados intensivos pediátricos*. 5.ª edición. Madrid: Publimed; 2019. p. 298-307.
4. Gaasch WH, Konkle AB. Antithrombotic therapy for surgical prosthetic heart valves and surgical valve repair: indications. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
5. Jacob JT, Gaynes R. Intravascular catheter-related infection: prevention. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
6. Johnson J, Connolly HM. Management of complications in patients with Fontan circulation. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
7. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, *et al.* Antithrombotic Therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9.ª edición). *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e7375-8015.
8. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, *et al.* American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood adv.* 2018;2(22):3292-3316.
9. Morgan J. Perioperative venous thrombosis in children: is it time for primary prophylaxis? *Pediatr Anesth.* 2007(17):99-101.
10. Mullen MP, Kulik T. Pulmonary hypertension in children: management and prognosis. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
11. Newburger JW, de Ferranti SD, Fuiton DR. Cardiovascular sequelae of Kawasaki disease: management and prognosis. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
12. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, *et al.* 2017 AHA/ACC focused update of the 2014/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):253-289.
13. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 1998; 113(1):165-171.
14. Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, Dobyens EL. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *Pediatric Crit Care.* 2012;13(4):381-387.
15. Ridsdale S, Martin V, Payne JH. Capillary blood samples for anti-Xa monitoring of heparin in paediatric patients. *Thromb Haemost.* 2017;117:198-200.
16. Singh RK, Singh TP. Heart failure in children: Management. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
17. Van Ommen CH. Antithrombotic treatment in neonates and children. *Minerva Pediatr.* 2018;70(1):67-78.