

Trombosis arteriales y venosas en la infancia (I): incidencia, etiopatogenia y diagnóstico

J.A. Iriarte Ezcurdia, A. Delgado Rubio¹, M. Vacas Rius, Y. Sáez Meabe, J.P. Sáez de Lafuente Chivite², J.D. Sagastagoitia Gorostiza³, E. Molinero de Miguel³, A. Velasco Lerones⁴

Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares (FIDEC).

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto. ²Departamento de Enfermería. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. ³Servicio de Cardiología. ⁴Servicio de Angiología y Cirugía Vascolar. Hospital de Basurto. Bilbao

Resumen

La incidencia de las trombosis en la población infantil es de 0,07/10.000; en el 5,3/10.000 de los casos, durante el ingreso hospitalario, y en el 2,4% de los casos durante la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos. En el primer año de vida, la prevalencia de tromboembolia venosa es 40 veces superior a la de otras edades de la infancia. La trombosis espontánea, sin causa etiológica que la justifique, precisa uno o más factores de riesgo protrombóticos para su aparición. Existen factores de riesgo congénitos, debidos a alteraciones de la hemostasia, que suponen un riesgo mayor si se asocian a otros factores genéticos. El correcto diagnóstico mediante el estudio de los signos clínicos y de las técnicas de diagnóstico no invasivas e invasivas, así como de la pruebas de laboratorio, en las que el dímero-D ha demostrado una alta sensibilidad, son imprescindibles antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento antitrombótico.

Palabras clave

Trombosis arteriales, trombosis venosas, infancia

Abstract

Title: Arterial and venous thromboses in childhood (I): incidence, etiopathogeny and diagnosis

The incidence of thromboses among the childhood population is 0.07/10,000, in 5.3/10,000 of the cases during the stay in hospital and in 2.4% of the cases of admissions to the Intensive Care Unit. During the first year of life, the prevalence of venous thromboembolism is 40 times higher than at other childhood ages. Spontaneous thrombosis, without a justifying etiological cause, requires one or more prothrombotic risk factors for its onset. There are certain congenital risk factors, due to alterations of the haemostasis, that imply a greater risk if they are associated with other genetic factors. The correct diagnosis through a study of the clinical signs and of the non-invasive and invasive diagnostic techniques, as well as the laboratory tests, in which the D-dimer has proven to be highly sensitive, are indispensable before starting any type of antithrombotic treatment.

Keywords

Arterial thrombosis, venous thrombosis, childhood

Importancia por su incidencia

Los episodios trombóticos suceden en el 0,07/10.000 de la población infantil¹; en el 5,3/10.000 durante el ingreso hospitalario y en el 2,4% de los casos durante la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En un estudio realizado en Alemania en 1966, se describió que el número de trombosis venosas profundas (TVP) y embolias pulmonares (EP) era del 5,1/10.000 de los niños que nacieron vivos. Esta cifra resultó ser muy inferior a la de los niños de mayor edad, dado que la mayor incidencia sucede en la primera infancia (neonata y lactante) y después durante la pubertad, hecho probablemente atribuible a los cambios hormonales en este periodo de la vida¹⁻³. Durante el primer año de vida, la prevalencia es 40 veces superior a la de otras edades de la infancia,

principalmente en neonatos enfermos que precisan el uso de catéteres, en los que padecen infecciones o presentan hipoxia. Más del 20% de los cateterizados (catéter venoso central canalizado en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos [UCIP]) presentan TVP entre el primer y cuarto día de la implantación del catéter⁴.

Las enfermedades trombóticas arteriales más frecuentes se producen en los cateterismos que se realizan en cuidados intensivos pediátricos (bien sea en las arterias periféricas o centrales), así como en las malformaciones congénitas cardiovasculares. En Euskadi, el número de niños recién nacidos con malformaciones congénitas cardíacas que pueden conducir a oclusiones graves tromboembólicas es de aproximadamente 1.974 al año. La incidencia de ictus en los niños, según los trabajos realizados por Strater et al., oscila entre el 1 y el 3/10.000⁵.

Etiopatogenia y factores de riesgo

La trombosis espontánea sin causa etiológica que la justifique es rara en los niños, ya que menos del 1% de las trombosis en el neonato son idiopáticas. Para que se produzca, es necesario que tengan uno o más factores de riesgo protrombóticos. En la mayoría de los casos, suele ser secundaria a enfermedades graves u otras circunstancias, como son la prematuridad, el cáncer (leucemia), los traumatismos, la cirugía cardiaca, la cardiopatía congénita, el lupus eritematoso, el síndrome antifosfolípido, las anticardiolipinas, la septicemia, la hipoxia neonatal, la insuficiencia renal, las enfermedades vasculares (vasculitis), la inmovilización, el fallo hepático, la hiperviscosidad, el uso de catéter venoso central o periférico, el *shock* hipovolémico por deshidratación, la cirugía en general, la obesidad, la dislipemia, la nutrición parenteral total, el síndrome nefrótico, el síndrome mieloproliferativo, el síndrome hemolítico urémico, la enfermedad inflamatoria intestinal y la hiperhomocisteinemia (polimorfismo de la metiltetrahidrofolato reductasa [MTHFR]).

La incidencia de trombosis es alta en caso de realización de cateterismo vascular central o periférico, ya que, según diferentes estudios, la frecuencia de padecer trombosis en estos casos oscila entre el 20 y el 40%; cuando se realiza cateterismo cardiaco o perfusiones en la arteria umbilical, las trombosis arteriales son las más frecuentes⁶.

En los últimos años, han aumentado los informes que evidencian la aparición de una proporción significativa de trombosis debidas a la presencia del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF). Este síndrome se caracteriza por la asociación de trombosis arterial o venosa, trombocitopenia (hemorragias), pérdida fetal recurrente y por la presencia de anticuerpos dirigidos contra el fosfolípido, en particular anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico. Hasta el momento, se desconoce su incidencia y prevalencia, ya que las series de estudio han sido pequeñas. Ravelli y Martín⁷ revisaron 50 casos que cumplían con el diagnóstico de SAAF primario en menores de 16 años; todos ellos tuvieron uno o más episodios de trombosis vascular (venosa en 35 pacientes, arterial en 22 y arterial y venosa en 7). Los episodios trombóticos venosos más frecuentes afectan a las venas profundas de los miembros inferiores. Con menor frecuencia, han sido descritos episodios de tromboembolia pulmonar, hipertensión pulmonar, trombosis de la vena cava inferior, superior y venas hepáticas⁸⁻¹⁰. En la trombosis arterial, la isquemia cerebral es el síndrome neurológico más común asociado a anticuerpos antifosfolípidos^{7,11}. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), la prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas y de anticoagulante lúpico oscila entre el 30-87% y el 10-42%, respectivamente, y la frecuencia de SAAF en niños con LES es del 50%⁷.

Existen también factores de riesgo congénitos debidos a alteraciones de la hemostasia, como por ejemplo la hipoplasminogenemia, el aumento del PAI-1, la deficiencia del factor II de la heparina, el déficit de AT III, la proteína C y S, el factor V de Leiden (resistencia a la proteína C), la mutación del gen de la

protrombina (*G20210A*), las trombocitosis y otros factores de riesgo congénitos, como son el aumento del factor VIII, las anomalías de la trombomodulina y la deficiencia del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)^{5,10}. Estos defectos congénitos por sí solos tienen poca importancia, pero son de riesgo mayor si se asocian a otros factores genéticos, como la predisposición racial (los factores genéticos que poseen los caucásicos), o bien a otro factor de riesgo adquirido^{1,3,12,13}.

En un reciente estudio canadiense², las TVP o EP tenían dos o más factores de riesgo en el 75% de los casos estudiados. Otra circunstancia que hay que tener en cuenta es la producción de trombosis espontáneas, verificando si existe historia familiar de TVP y EP, en cuyo caso es preciso realizar en el niño un estudio trombofílico. En términos generales, se puede afirmar que hay pocos estudios realizados sobre factores de riesgo en los niños.

Diagnóstico

Antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento antitrombótico, debe verificarse individualmente la relación riesgo/beneficio mediante un correcto diagnóstico de la presencia o ausencia de tromboembolia.

Diagnóstico clínico

Los signos clínicos de la TVP son los signos inflamatorios de Celso: dolor, tumor (edema), calor (aumento de la temperatura local) y rubor, aunque no se presentan siempre. En caso de existir una obstrucción en la vena cava, la sintomatología es de ascitis o quilotórax. Si hay oclusión de la vena renal, los síntomas son hematuria, oliguria, anemia y trombocitopenia.

Con respecto al diagnóstico clínico de EP, éste es difícil de concretar, pudiendo cursar únicamente con disnea permanente o transitoria, o bien con tos, febrícula, dolor torácico y hemoptisis; además, en la auscultación pueden detectarse sibilancias y arritmia, y en la radiografía de tórax pueden observarse infiltrados pulmonares, e incluso, en los casos graves de embolia pulmonar masiva, ésta puede dar lugar al colapso cardiovascular con hipotensión y coma. Desgraciadamente, en la mitad de los casos no se llega al diagnóstico de estas trombosis, y se descubren en autopsias procedentes de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica^{6,12,13}. Cuando existe una recurrencia de EP no suele diagnosticarse hasta que sobreviene hipotensión o fallo cardiaco, o cuando se observa un deterioro cardiopulmonar crítico en el niño¹³.

En los niños con patología arterial, al igual que en los adultos, la sintomatología incluye frialdad, palidez y parestesia, y en la exploración física se detecta disminución de los latidos arteriales o, en casos más graves, ausencia de pulso¹³.

El cateterismo umbilical tiene como riesgo la producción de trombosis aórtica, cursando con clínica de isquemia de los miembros inferiores, afectación de la arteria renal, ya sea con o sin fallo renal, e hipertensión. En niños con foramen oval

abierto puede producirse una embolia cerebral. Asimismo, puede existir también trombosis o infarto en el sistema nervioso central, que cursa con defecto focal, con o sin convulsiones, letargo o coma.

Cuando hay defectos muy intensos en la proteína C ($\leq 1\%$) y en la proteína S, se produce púrpura fulminante, lo que da lugar a fallos en la microcirculación (ya sea a nivel de la piel, de los riñones o del cerebro) y produce en algunos casos trombosis capilares que conducen a un sangrado intestinal. Puede aparecer púrpura por todo el cuerpo, llegando a ocasionar necrosis cutánea. La sintomatología clínica se acompaña de anemia y microangiopatía, y llega a producirse, incluso, coagulación intravascular diseminada (CID). El tratamiento consiste en la administración de plasma fresco, de complejo protrombínico o concentrado de proteína C, si bien esta patología puede reaparecer entre las 24 y 36 horas de la administración de dichos fármacos^{14,15}.

Diagnóstico mediante pruebas no invasivas e invasivas

El paso previo al inicio de cualquier tipo de tratamiento antitrombótico en niños consiste en evaluar la relación riesgo/beneficio de manera individual, a través de un correcto diagnóstico de la presencia o ausencia de tromboembolia venosa o arterial. Las principales técnicas diagnósticas son las siguientes:

- **Eco-Doppler.** Combina una exploración morfológica y funcional, incruenta, con una alta rentabilidad diagnóstica, bajo coste y fácilmente repetible. Para explorar las extremidades superiores debe iniciarse el examen en la vena subclavia, haciendo un barrido hacia la axilar, la humeral, la cefálica y la basilíca, llegando como mínimo hasta el codo. En las extremidades inferiores, debe iniciarse el examen en la vena femoral común, e ir barriendo el sistema venoso profundo hasta llegar a los troncos distales, explorando ambas extremidades y comparando los datos obtenidos en cada sector.

La trombosis venosa se diagnostica cuando la vena no se puede comprimir completamente, y se sospecha cuando existe materia ecogénica dentro de la luz, relleno incompleto de la luz en la eco-Doppler color, o ausencia de colapso venoso al hacer maniobras de Valsalva. Por otro lado, al hacer el estudio hemodinámico, se observa una falta de modulación con la respiración. El trombo es ecoluciente cuando es agudo, y se hace ecogénico con el tiempo. La morfología de la vena cambiará a medida que el trombo evolucione: en un primer momento, puede dilatarse y distender dicha vena y, cuando el trombo se retrae, el tamaño disminuye y aumenta el grosor de la pared venosa.

La eco-Doppler diagnostica, en más del 90% de los casos, a los pacientes que padecen TVP en extremidades inferiores, mientras que sólo consigue el diagnóstico en un 30% de los casos cuando afecta a las extremidades superiores, puesto que a este nivel existen zonas ciegas distales. En estas circunstancias, para un diagnóstico correcto es necesaria la flebografía.

- **Ecocardiografía.** Sirve para el diagnóstico de trombosis intracardíacas, sobre todo si se efectúa con ecografía transesofágica. También sirve para el diagnóstico de las trombosis de los grandes vasos. En las trombosis ocasionadas por la introducción del catéter, puede inyectarse a través del mismo el material de contraste para su diagnóstico. La tomografía computarizada y la resonancia magnética son útiles en el diagnóstico de las TVP de extremidades y, sobre todo, en los accidentes cerebrovasculares.

- **Escáner helicoidal.** Puede utilizarse para el diagnóstico de la EP, y tiene una especificidad del 95% y una aceptable sensibilidad del 72%. La ventilación/perfusión, que puede ser una alternativa al escáner helicoidal, sirve para el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar, aunque es de difícil realización en niños muy pequeños.

- **Angiografía.** Entre las pruebas de diagnóstico invasivo, es la técnica más específica y sensible, pero no siempre puede realizarse en niños pequeños, ni en enfermos en estado crítico en el momento de la realización de la prueba. La angiografía sólo debe efectuarse cuando las anteriores pruebas no invasivas sean negativas y siempre que exista sospecha clínica de padecer estas enfermedades¹⁶.

Diagnóstico de laboratorio

El cribado y detección de la trombosis venosa o embolia pulmonar se efectúa en el laboratorio mediante la prueba del dímero-D. Es una técnica de alta sensibilidad y poca especificidad. Cuando sus valores son superiores a 500 ng/mL, se considera positiva; sin embargo, pueden existir falsos positivos cuando se padecen procesos inflamatorios o tras cirugía^{14,17}. Cuando obtenemos valores inferiores a 500 ng/mL, esta prueba puede servir para descartar, al igual que en los adultos, la presencia de trombosis, aproximadamente en el 95% de los casos.

Juntamente con este parámetro, se han venido desarrollando un gran número de técnicas inmunológicas capaces de detectar una iniciación del proceso trombótico en fases previas a la formación de la fibrina a través de moléculas como el fragmento 1+2 de la protrombina (F1+2), o el fibrinopéptido A (FpA), liberado este último del fibrinógeno. Sin embargo, aunque todos ellos presentan una elevación en los procesos trombóticos y alguno de ellos cierto valor pronóstico, no está justificada su determinación clínica, ya que no aportan información demasiado relevante.

En el momento del diagnóstico, debemos siempre tener en cuenta los antecedentes familiares predisponentes: debe estudiarse la trombofilia cuando hay trombosis espontáneas o de severidad desproporcionada con respecto al factor presuntamente desencadenante, en caso de recurrencia, si existe historia familiar de tromboembolia y, finalmente, en localizaciones poco usuales, como son las cerebrales, los vasos mesentéricos, los renales, la vena subclavia, las venas axilares, la vena cava o los senos venosos cerebrales. ■

Bibliografía

1. Andrew M, David M, Adams M, Anderson R, Barnard D, Berstein M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994; 83(5): 1.251-1.257.
2. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics*. 1995; 96(5): 939-943.
3. Nowak-Gottl U, Von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1997; 76(3): 163-167.
4. Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost*. 2001; 86(1): 464-474.
5. Gunther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Heller C, et al. Childhood Stroke Study Group. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke*. 2000; 31(10): 2.437-2.441.
6. Beck C, Dubois J, Grignon A, Lacroix J, David M. Incidence and risk factors of catheter-related deep vein thrombosis in a paediatric intensive care unit: a prospective study. *J Pediatr*. 1998; 133(2): 237-241.
7. Ravelli A, Martín A. Antiphospholipid antibody syndrome in paediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997; 23: 657-676.
8. Pelkonen P, Simell O, Rasi V. Venous thrombosis associated with lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Acta Paediatr Scand*. 1998; 77: 676.
9. Asherson RA, Cervera R. Review antiphospholipid antibodies and the lung. *J Reumatol*. 1995; 22: 62.
10. David M, Andrew M. Venous thromboembolic complications in children. *J Pediatr*. 1993; 123(3): 337-346.
11. Angelini L, Raveli A, Coporali R. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Paediatrics*. 1994; 94: 500-503.
12. Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Gunther G, Kreuz W, Nowak-Gottl U. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors-a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol*. 2000; 111(2): 534-539.
13. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Paediatrics*. 1995; 96(1): 291-294.
14. Dasí-Carpio MA. Trombosis y tratamiento antitrombico en la infancia. *Haematológica*. 2002; 87 (Supl 1): 6-11.
15. Estellés A, García-Plaza I, Dasi A, Aznar J, Duart M, Sanz G, et al. Severe inherited «homozygous» protein C deficiency in a newborn infant. *Thromb Haemost*. 1984; 52(1): 53-56.
16. Male C, Chait P, Ginsberg JS, Hanna K, Andrew M, Halton J, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. *Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with All treated with Asparaginase*. *Thromb Haemost*. 2002; 87(4): 593-598.
17. Tripodi A, Mannucci PM. Markers of activated coagulation and their usefulness in the clinical laboratory. *Clin Chem*. 1996; 42(5): 664-649.