

# Trombosis arteriales y venosas en la infancia (y II): profilaxis y tratamiento

J.A. Iriarte Ezcurdia, A. Delgado Rubio<sup>1</sup>, M. Vacas Rius, Y. Sáez Meabe, J.P. Sáez de Lafuente Chivite<sup>2</sup>, J.D. Sagastagoitia Gorostiza<sup>3</sup>, E. Molinero de Miguel<sup>3</sup>  
*Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares-FIDEC. <sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto. <sup>2</sup>Departamento de Enfermería. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Bilbao. <sup>3</sup>Servicio de Cardiología. Hospital de Basurto*

## Resumen

El tratamiento antitrombótico en los pacientes pediátricos se realiza utilizando guías extrapoladas de adultos, a pesar de su diferente condición hemostática. En el tratamiento con heparinas, la heparina no fraccionada (HNF) se utiliza en perfusión continua en dosis adecuada a la edad y el peso corporal (en niños menores de un año 28 U/kg/h, y en los mayores de dos años 20 U/kg/h). En las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), a veces alternativas a los anticoagulantes orales, la dosis varía en función de la edad, el peso corporal y el tipo de heparina, con el objetivo terapéutico de conseguir un nivel de anti-Xa entre 0,5 y 1 U/mL a las 4 horas de administración. En cuanto al tratamiento anticoagulante oral, su aplicación es problemática debido a las diferentes condiciones hemostáticas de los niños; en un 2% de los casos las complicaciones son las hemorragias graves; la duración es variable según sea una tromboembolia por trombofilia (6 meses) o secundaria a una enfermedad (mínimo 3 meses). En las trombosis venosas agudas se debe iniciar el tratamiento con HNF seguido de tratamiento anticoagulante oral. En el tratamiento antiagregante, utilizado en los procesos tromboembólicos arteriales, el fármaco más utilizado es el ácido acetilsalicílico (1-5 mg/kg/día), seguido del dipiridamol en dosis de 2-5 mg/kg/día. La utilización de trombolíticos requiere una evaluación escrupulosa de los riesgos potenciales debido a la disminución de la capacidad total del sistema fibrinolítico; los dos más utilizados son la urocina-sa y el activador tisular del plasminógeno.

## Palabras clave

Trombosis arterial, trombosis venosas, profilaxis, tratamiento, infancia

## Introducción

El hecho de que la incidencia de los episodios tromboembólicos en la población pediátrica sea baja conlleva una dificultad en la valoración de la eficacia de los tratamientos debido a la

## Abstract

*Title:* Arterial and venous thrombosis in childhood (II): Prophylaxis and treatment

The antithrombotic therapy in paediatric patients is carried out using guides extrapolated from adults, in spite of their different haemostatic condition. In the treatment with heparins, the unfractionated heparin (UH) is used in a continuous infusion in a dose suitable to the patient's age and body weight (in children under the age of one 28 U/kg/h and in children over the age of two 20 U/kg/h). In low-molecular-weight heparins (LMWH), sometimes alternatives to oral anticoagulants, the dose varies according to the age, body weight and type of heparin with the therapeutic objective of achieving an anti-Xa level of between 0.5-1 U/mL 4 hours after administration. As regards the oral anticoagulant therapy, its application is problematic because of the different haemostatic conditions of children, with serious hemorrhagic complications accounting for 2% of the cases; the duration varies depending on whether it is a thromboembolism because of thrombophilia (6 months) or whether it is secondary to a disease (minimum 3 months). In acute venous thrombosis a therapy with UH must be started followed by an OAT. In the antiplatelet therapy, used in the arterial thromboembolic processes, the most commonly used drug is aspirin (1-5 mg/kg/day), followed by dipiridamol in doses of 2-5 mg/kg/day. The use of thrombolytics requires a detailed evaluation of the potential risks due to the decrease of the total capacity of the fibrinolytic system. The two most commonly used thrombolytics are urokinase and the tissue plasminogen activator.

## Keywords

Arterial thrombosis, venous thrombosis, prophylaxis, treatment, childhood

escasez de estudios clínicos realizados hasta el momento. Actualmente, estos pacientes se tratan según las guías extrapoladas de adultos, aunque la respuesta a estas medicaciones pueda llegar a diferir debido a las distintas condiciones hemostáticas.

## Medicaciones utilizadas en el tratamiento: indicaciones, dosis y controles, contraindicaciones y complicaciones

Los medicamentos utilizados para combatir la enfermedad trombótica arterial o venosa en los niños, al igual que en los adultos, son los siguientes:

1. Heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM).
2. Tratamiento anticoagulante oral (TAO) (warfarina o acenocumarol), si bien la mayoría de los estudios se han realizado con warfarina.
3. Medicaciones antiplaquetarias. La más utilizada es el ácido acetilsalicílico (AAS).
4. Trombolíticos: estreptocinasa, urocinasa, activador tisular del plasminógeno (tPA) y su forma recombinante (rtPA).
5. Hemoderivados para el tratamiento sustitutivo de defectos en la proteína C o de la antitrombina III (AT III).

Nos vamos a centrar en los estudios realizados en los tres primeros apartados.

## Tratamiento con HNF y HBPM

La heparina fue descubierta en 1916 por el estudiante de medicina Jay McLean, que trabajaba en el laboratorio de fisiología de la John Hopkins Medical School de Baltimore (Estados Unidos), y cuyo director era V.H. Howell. Al producto descubierto lo denominó heparán fosfátido. Posteriormente, Howell et al. lo denominaron heparina, por tratarse de un producto extraído del hígado (figura 1). Su utilidad clínica se debe a los canadienses Murrat y Best, que la utilizaron en 1938 en inyección intravenosa continua, y a los suecos Crafoord y Jorpes, que la administraron en 1941 en bolo intravenoso cada 6 horas.

La HBPM se desarrolló en clínica en los inicios de los ochenta, y se empleó en la profilaxis y el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP)<sup>1,2</sup>.

### Indicaciones, contraindicaciones y dosificación con HNF

#### Indicaciones

- Tratamiento de TVP y/o EP.
- Profilaxis de trombosis venosa en cirugía.
- Profilaxis de trombosis arterial en los cateterismos cardiacos, en la cateterización de la arteria umbilical, en el *stent* vascular, en la cirugía de Fontan y en los catéteres de las arterias periféricas.

#### Contraindicaciones

- Contraindicaciones absolutas: hipertensión arterial (HTA) no controlable, cirugía cerebral reciente, diátesis hemorrágicas, niños alérgicos al pescado, niños medicados previamente con sulfato de protamina (estos últimos pueden tener riesgo de

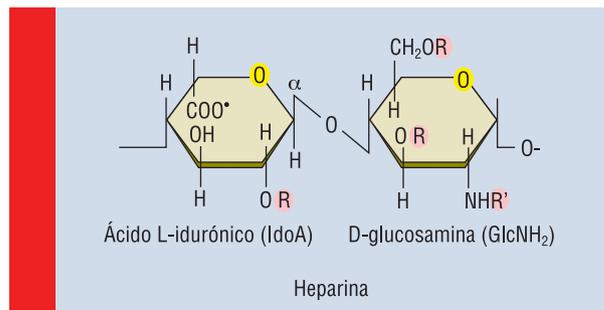


Figura 1. Composición química de la heparina

### TABLA 1 Dosis de heparina no fraccionada (HNF) en función de las *ratio* del TTPA

<i>Ratio</i> TTPA	Ajuste de la dosis
1-1,5	Aumentar la dosis un 20%
1,6-2	Igual dosis
2,1-3	Disminuir la dosis en un 15%
>3	Disminuir la dosis en un 20%

hipersensibilidad) y, finalmente, ante la presencia de hemorragias en el momento de iniciar el tratamiento heparínico.

- Contraindicaciones relativas: hemopatías con alteraciones importantes en la hemostasia, rectocolitis hemorrágica, hepatopatía crónica, HTA no grave, endocarditis o pericarditis bacteriana.

### Dosis y controles

La dosis de choque para la HNF es de 75 UI/kg i.v. durante más de 10 minutos. La dosis de mantenimiento en niños menores de un año es de 28 UI/kg/h, y en los mayores de 2 años de 20 UI/kg/h. En los neonatos y en los niños que requieren cateterismo cardiaco por vía arterial, se recomienda efectuar profilaxis en dosis comprendidas entre 100 y 150 UI/kg y administrarla en forma de bolo, repitiendo la misma dosis, si es requerida, debido a una prolongada intervención. La duración del tratamiento con heparina en las TVP es de un mínimo de 5-9 días, y de 7-10 días cuando hay una TVP extensa o EP<sup>2,3</sup>; a continuación se debe administrar TAO.

### Control del tratamiento anticoagulante con HNF

Se deben realizar controles entre las 4 y las 6 horas, mediante la técnica del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), expresándola bien en función del cociente entre el tiempo que tarda en coagular el enfermo y el tiempo normal de dicha técnica (*ratio*), o bien mediante el TTPA expresado en segundos. En la tabla 1 se presenta la dosificación en función de la *ratio* del TTPA y en la tabla 2 en función del TTPA en segundos<sup>2,3</sup>.

### Complicaciones con HNF

La complicación más frecuente es la hemorragia, si bien es menos frecuente que en los adultos; en ese caso, basta gene-

**TABLA 2****Dosis de HNF en función del TTPA expresado en segundos**

Dosis de choque	75 UI/kg i.v. en 10 minutos
Dosis de mantenimiento	
<1 año	28 UI/kg/h
>1 año	20 UI/kg/h
Ajuste de dosis: TTPA (s)	
<50	+10%: repetir TTPA 4 h
50-59	+10%: repetir TTPA 4 h o
60-85	repetir al día siguiente
86-95	-10%: repetir TTPA 4 h
96-120	-10%: repetir TTPA 4 h
>120	-15%: repetir TTPA 4 h

ralmente con suprimir el tratamiento de heparina. En caso de hemorragia grave, con riesgo de muerte, el tratamiento consiste en neutralizar la HNF con sulfato de protamina. Un miligramo de sulfato de protamina neutraliza cien unidades de heparina; no debe pasarse de 50 mg de dicho medicamento, y en caso de hemorragia grave, se hará una transfusión sanguínea (bolsa de hematíes). El sulfato de protamina, según nuestra experiencia en adultos, actúa a los 5 minutos y el ritmo de infusión no debe de exceder de 5 mg/min; el tiempo total de infusión es superior a los 10 minutos.

Otra complicación es la trombocitopenia, de la cual se han descrito 5 casos en niños de entre 3 meses y 15 años de edad, uno de ellos debido al tratamiento profiláctico con dicho medicamento al pretender que no se obstruyera con un trombo la vena central<sup>4</sup>. Finalmente, se han descrito 5 casos de osteoporosis en niños con edades comprendidas entre 3 meses y 15 años, de los cuales 2 pacientes recibieron al mismo tiempo terapéutica esteroidea, y a un tercer caso se le suministraron altas dosis de heparina i.v. durante un largo periodo<sup>3</sup>.

**Indicaciones, contraindicaciones y dosificación con HBPM****Indicaciones**

No están bien establecidas en niños. Se emplean en procesos trombóticos agudos cuando hay cierto riesgo de sangrado, en cirugía de neonatos (por dificultad en la administración por vía intravenosa) y en profilaxis primaria o secundaria de corta duración en lugar del tratamiento anticoagulante oral.

**Contraindicaciones**

Son iguales que las señaladas para la HNF.

**Dosis y controles**

La dosis terapéutica es de 1 mg/kg de enoxaparina en mayores de 2 meses y 1,5 mg/kg en menores de 2 meses. Con reviparina, la dosis es de 100-150 U/kg, según el peso sea mayor o menor de 5 kg. La administración por vía subcutánea se realiza cada 12 horas. Los controles se efectúan mediante la prueba del anti-Xa, la cual debe mantenerse entre 0,3 y 0,7 UI/mL para algunos autores, mientras otros preconizan que debe man-

**TABLA 3****Ajuste de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la infancia. Dosis profilácticas y de tratamiento**

Fármaco	Dosis inicial de tratamiento	Dosis inicial de profilaxis
Reviparina		
Dosis según el peso (UI/kg/12 h)		
<5 kg	150	50
>5 kg	100	30
Enoxaparina		
Dosis según la edad (mg/kg/12 h)		
<2 meses	1,5	0,75
>2 meses	1	0,5
Dalteparina (UI/kg/día)	129 ± 43	92 ± 52
Tinzaparina		
Dosis según la edad (UI/kg)		
0-2 meses	275	
2-12 meses	250	
1-5 años	240	
5-10 años	200	
10-16 años	275	

tenerse entre 0,5 y 1 UI/mL, realizándose controles a las 4-6 horas de la inyección subcutánea. En cuanto a las dosis profilácticas, generalmente éstas no precisan controles<sup>5</sup>. Algunos autores aconsejan hacer un seguimiento solamente si hay un fallo renal o alguna enfermedad que aumente el riesgo hemorrágico, como la insuficiencia renal y la trombocitopenia, o cuando sucede una reabsorción subcutánea de forma irregular<sup>2</sup>. Los niveles de anti-Xa deben determinarse a las 4 horas de la inyección y cuando se modifican las dosis. En la tabla 3 se muestran las diferentes dosis, profilácticas y de tratamiento, de las HBPM en función del tipo de heparina, peso y edad, y en la tabla 4 se expone la dosificación con HBPM en relación con los resultados obtenidos con el nivel de anti-Xa<sup>2</sup>. Para la profilaxis con enoxaparina, se administra la mitad de la dosis utilizada para el tratamiento. Con la reviparina, las dosis profilácticas administradas son de 30 UI/kg para los niños que pesan más de 5 kg y de 50 UI/kg en los niños que pesan menos.

**Tratamiento anticoagulante oral (warfarina o acenocumarol)**

El TAO se basa en la administración de fármacos llamados cumarínicos, derivados de la 4-hidroxicumarina (figura 2). Fueron descubiertos en 1921, cuando se informó en Alberta (Canadá) de la existencia de una enfermedad hemorrágica del ganado vacuno a la que se denominó «enfermedad del trébol dulce». El calor provocaba la aparición de moho sobre el pasto (trébol) que se daba a comer a los animales, y éstos desarrollaban una enfermedad que cursaba con hemorragia, muchas veces mor-

TABLA 4

## Ajuste de HBPM en niños en función del nivel de anti-Xa

Nivel anti-Xa (UI/mL)	¿Mantener la siguiente dosis?	¿Cambio de dosis?	Repetir nivel anti-Xa
<0,35	No	+ un 25%	4 h después de la siguiente dosis
0,35-0,49	No	+ un 10%	4 h después de la siguiente dosis
0,5-1,0	Sí	No	Siguiente día, una semana después y mensualmente, mientras reciban tratamiento con reviparina
1,1-1,5	No	-20% antes de la dosis siguiente. Si <0,5 U/mL, repetir a las 12 h	(4 h después de la dosis de la mañana)
1,6-2	3 h	-30%	Si se mantiene el anti-Xa en estos últimos niveles, continuar con la misma dosis. Si no se mantiene, modificar la dosis siguiendo las recomendaciones de este cuadro
>2	Hasta que el anti-Xa esté en 0,5 UI/mL	-40%	

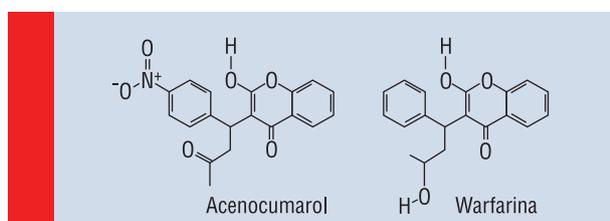


Figura 2. Composición química de los anticoagulantes orales

tal, que se desencadenaba por traumatismos, intervenciones quirúrgicas o castración (F. Schofield). Con posterioridad, L.M. Roderick, de la Universidad de Dakota del Norte (Estados Unidos), describió en 1931 el mismo cuadro en el ganado de ese estado, señalando la existencia de una alteración coagulativa en los animales afectados por dicha alimentación, y demostró que la fracción protrombínica del plasma de animales sanos corregía el defecto de la coagulación del plasma de los animales enfermos. Mas adelante, K.P. Link estudió esta enfermedad en la Universidad de Wisconsin y concluyó con el aislamiento y la síntesis de lo que llamó «dicumarol». En 1939 se aislaron los primeros cristales de material activo, que se identificaron químicamente como 3,3'-metilén-bis (4-hidroxycumarina), y no fue hasta 1944 cuando se introdujo en la clínica como terapia a largo plazo en la prevención del infarto agudo de miocardio (IAM) recurrente (I. Wright, 1946, Estados Unidos), tratando por primera vez al presidente Eisenhower, lo que dio lugar a la «era de los anticoagulantes orales» (ACO)<sup>6,7</sup>.

En España, y en determinados países europeos, la medicación anticoagulante oral más utilizada es el acenocumarol (Sintrom<sup>®</sup>), y en los países anglosajones la warfarina. Ambos medicamentos inhiben los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, FII, FVII, FIX y FX, y las proteínas inhibidoras de la coagulación, como la proteína C y la proteína S.

Conocemos mejor los trabajos realizados en niños con warfarina que los realizados con acenocumarol (Sintrom<sup>®</sup>)<sup>8</sup>. En los neonatos se tiende a alargar el tratamiento con heparina, antes de realizar TAO, debido a la existencia de interferencias entre los acenocumarínicos y otros fármacos, a los cambios de

alimentación en los niños pequeños (sobre todo en los menores de 2 años), y a la dificultad de extracción sanguínea para su control. En ambos fármacos, si se administran durante todo el primer año de vida, es preciso tener en cuenta las patologías interrecurrentes, las cuales requieren la administración de fármacos que pueden modificar el TAO, así como vómitos y diarreas frecuentes, lo que puede también modificar el índice normalizado internacional (INR) con el consiguiente aumento del número de controles. Tras estabilizarse el INR, el control del TAO se puede realizar una vez al mes, dado que se ha comprobado que en un 20% de los niños es suficiente el control mensual.

## Indicaciones

A continuación, de forma sucinta, describimos las indicaciones profilácticas y/o terapéuticas del TAO:

- TVP y/o EP (6 meses, si existe recidiva a largo plazo), tromboembolia arterial, IAM, accidente cerebrovascular (ACV) y arritmias por fibrilación auricular (largo plazo).
- Profilaxis definitiva: catéter arterial central durante la permanencia de éste, prótesis valvulares y afecciones cardíacas congénitas (largo plazo).
- Profilaxis probable: *stent* endovascular (largo plazo), catéter venoso central durante la permanencia de éste e intervención de Fontan. En el síndrome nefrótico, en el tratamiento con asparaginasa o en el lupus anticoagulante, se puede realizar el TAO hasta que el factor de riesgo haya sido resuelto.

En los niños mayores de 2 meses se sugiere continuar el tratamiento anticoagulante en caso de tromboembolia por trombofilia durante 6 meses, manteniendo el INR entre 2 y 3. En caso de tromboembolia secundaria a una enfermedad, la duración del TAO debe de ser un mínimo de 3 meses, manteniendo el INR también entre 2 y 3. Una alternativa al TAO es la HBPM, manteniendo los niveles de anti-Xa entre 0,5 y 1,0 U/mL.

## Contraindicaciones

Hemorragia activa grave (especialmente intracraneal, pero también digestiva aguda gastroduodenal activa por úlcus o neoplasia), aneurisma intracraneal y cirugía reciente sobre el sistema nervioso central (SNC), retinopatía hemorrágica, HTA grave y no controlada, coagulopatía grave congénita (hemofi-

TABLA 5

**Protocolo del TAO para mantener el INR entre 2 y 3. Dosis de inicio y de mantenimiento**

	INR	Dosis
Inicio		
Día 1	1-1,3	Warfarina 0,2 mg/kg
Días 2 a 4	1,1-1,3	Repetir dosis inicial
	1,4-1,9	50% de la dosis inicial
	2-3	Igual dosis
	3,1-3,5	25% de la dosis de choque
	>3,5	No administrar TAO hasta que INR <3,5 Reiniciar con dosis un 20% inferior a la dosis anterior
Mantenimiento		
	1-1,4	Aumentar la dosis un 20%
	1,5-1,9	Aumentar la dosis un 10%
	2-3	Igual dosis
	3,1-3,5	Disminuir la dosis un 10%
	>3,5	No administrar TAO hasta que INR <3,5 Reiniciar con dosis un 20% inferior a la dosis anterior

INR: índice normalizado internacional; TAO: tratamiento anticoagulante oral.

lia, síndrome de von Willebrand grave, etc.) o adquirida (CID), traumatismo craneoencefálico (3-4 semanas), cirugía, úlcus péptico activo y enfermedad inflamatoria intestinal.

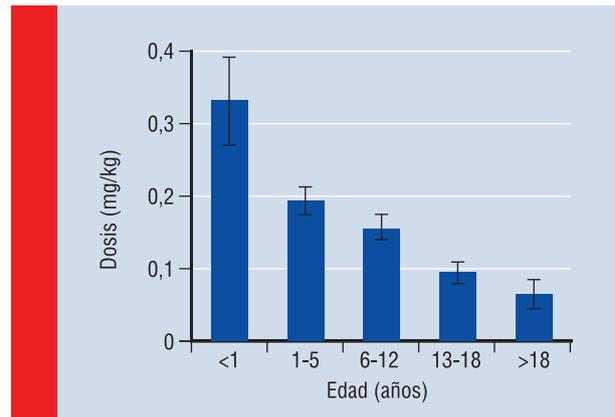
**Dosis y controles**

La dosis de choque (warfarina) debe estar comprendida entre 0,1 y 0,2 mg/kg, con un máximo de 15 mg/kg si el valor basal del INR está comprendido entre 1 y 1,3. La asociación del TAO y la heparina debe durar un mínimo de 2-3 días con acenocumarol y de 5 días con warfarina, hasta lograr el INR terapéutico. Las dosis de choque y mantenimiento con warfarina, en función del INR, se exponen en la tabla 5. En la figura 3 se muestra el efecto de la edad sobre la dosis de warfarina necesaria para mantener el INR entre 2 y 3; son datos de un estudio realizado en 262 niños<sup>3,8-10</sup>, en el que se pudo observar que los más jóvenes requerían más dosis/kg que los mayores (p <0,001).

**Duración del tratamiento con warfarina en la trombofilia congénita. Profilaxis secundaria**

En el primer episodio de trombosis hay que mantener el INR entre 2 y 3 durante 3 meses. En caso de que durante el primer episodio de trombosis exista riesgo vital, con múltiples deficiencias o con continuidad de factores predisponentes al TAO, el tratamiento será a largo plazo.

Se debe iniciar el tratamiento de las trombosis venosas agudas con HNF, seguida de TAO, con reposición de factores si es menester, debido a que se produce una disminución de los inhibidores de la coagulación y del tPA en los niños menores de 2 años.



**Figura 3.** Efecto de la edad sobre la dosis de warfarina. (Tomada de Massicote et al.<sup>27</sup>)

Respecto al tratamiento anticoagulante con acenocumarol (Sintrom®), se dispone de pocos datos, ya que la mayoría de los trabajos publicados con la utilización de ACO se han realizado con warfarina. Pionet et al. efectuaron un trabajo con acenocumarol, durante los años 1998-2001, en niños con edades comprendidas entre 1 mes y 6 años, con los siguientes diagnósticos: anomalías congénitas cardíacas sin valvulopatías e intervención de Fontan (62%), prótesis valvulares cardíacas (20%), trastornos del ritmo (4,6%), trombosis venosa (4%) y otras (9%). Inicialmente fueron tratados con HNF o HBPM, y observaron que había variaciones importantes en función de la edad para lograr el intervalo terapéutico deseado (INR entre 2 y 3). Las dosis de choque que recomiendan son de 0,14 mg/kg/h en menores de 12 meses y de 0,05 mg/kg/h en los niños de 3-6 años<sup>11</sup>. Hoy en día, en la mayoría de los casos descritos, no se rechaza la anticoagulación, sino que algunos autores moderan su intensidad (p. ej., INR entre 1,8 y 2,5), con el consiguiente aumento del número de controles.

**Fármacos que interfieren en el TAO**

Las medicaciones que incrementan o disminuyen el efecto del TAO se presentan en la tabla 6.

**Complicaciones y su tratamiento**

Las complicaciones más frecuentes son las hemorrágicas<sup>12-14</sup>; el porcentaje de complicaciones graves es del orden del 2%, si bien no se han realizado grandes estudios a este respecto. Se ha descrito un 6,2% de complicaciones hemorrágicas en la profilaxis tromboembólica de los niños tratados por prótesis cardíaca mecánica. Las hemorragias menores pueden aparecer en cateterismos, y también presentarse hematomas, epistaxis, pequeñas melenas y hematuria microscópica. Las ileostomías pueden presentar un porcentaje de hemorragias del 20% de los tratados con TAO.

Se debe actuar suspendiendo el TAO y administrando vitamina K, plasma fresco, complejo protrombínico o factor II concentrado. Cuando no hay hemorragias y el INR es inferior a 8, es suficiente la supresión del TAO y realizar controles del INR dia-

TABLA 6

**Medicamentos que incrementan o disminuyen el efecto del TAO**

Fármaco	Efecto en el INR
Amiodarona	Aumenta
AAS	Aumenta o no cambia
Amoxicilina	Aumento ligero
Cefaclor	Aumenta
Cloxacilina	Aumenta
Prednisona	Aumenta
Cotrimoxazol	Aumenta
Ranitidina	Aumenta
Sulfametoxazol	Aumenta
Carbamacepina	Disminuye
Fenitoína	Disminuye
Fenobarbital	Disminuye
Rifampicina	Disminuye

AAS: ácido acetilsalicílico; INR: índice normalizado internacional; TAO: tratamiento anticoagulante oral.

rios hasta lograr que se sitúe en márgenes terapéuticos. En niños se han descrito otras complicaciones no hemorrágicas debidas al TAO en muy raras ocasiones, como calcificación traqueal o pérdida de peso; sin embargo, no aparecen defectos en la densidad de los huesos, puesto que el TAO no parece afectarlos.

#### Control del tratamiento anticoagulante oral mediante monitores portátiles

Entre las ventajas que ofrecen los monitores portátiles en el control del tratamiento anticoagulante oral<sup>15-17</sup>, está la de no ser necesaria la extracción venosa, que en los niños es difícil de realizar, sobre todo en los menores de un año. Para la utilización de estos instrumentos, es preciso contar con personal especializado (médicos y enfermeras) de la unidad de TAO, los cuales disponen de un programa educacional para los niños o sus familiares que incluye el entrenamiento en el uso correcto del monitor: los niños, o sus padres/hermanos mayores, deben demostrar que dominan esta técnica antes de efectuar el control domiciliario, efectuando la prueba delante del médico o la enfermera, cuando menos en dos ocasiones separadas. Los familiares, o el niño mayor, deben anotar los valores del INR en un calendario. Es aconsejable que los usuarios realicen sistemáticamente un control de calidad de la prueba, aunque éste será imprescindible cuando se utilice un nuevo lote de tiras o cartuchos, cuando el INR sea claramente anormal o se sospeche una mala conservación. La enfermera coordinadora debe estar en contacto con la familia, por lo menos semanalmente al inicio del tratamiento.

En cuanto al nivel de seguridad que ofrecen estos aparatos, está descrito que presentan variaciones en el índice de sensibilidad internacional (ISI) de los diferentes lotes de las tromboplastinas que utilizan. Esta variación en el ISI conlleva diferencias en los resultados del INR cuando se comparan con los obtenidos

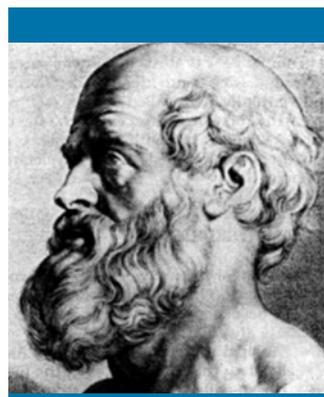


Figura 4. Hipócrates

por los métodos de referencia. Cuando los valores de INR son superiores a 4, se observan diferencias relevantes que implican una diferencia en la dosificación del fármaco, con lo que la evaluación de los monitores en un amplio rango de INR resulta imprescindible para su correcta utilización<sup>18-21</sup>. Creemos necesario intentar estandarizar los procedimientos utilizados en estos monitores, con el fin de conseguir que el ISI que utilizan sea inferior a 1,3, tal como se ha conseguido en la determinación del INR en aparatos no portátiles con punción venosa<sup>22</sup>.

#### Tratamiento mediante antiagregantes plaquetarios

Comparadas con los controles adultos, las plaquetas de los neonatos son hiporreactivas a la trombina, al ADP/epinefrina y al tromboxano A<sub>2</sub>, debido a un defecto intrínseco de las plaquetas neonatales. Los fármacos utilizados en la actualidad en el tratamiento antiagregante son los siguientes: ácido acetilsalicílico (AAS), trifusal, dipiridamol, clopidogrel, ticlopidina (estos dos últimos son tienopiridinas) y abciximab (reopro u otros inhibidores de los receptores GP IIb IIIa). Nos vamos a centrar en el más utilizado durante la infancia: el AAS.

El AAS que se extraía de la corteza del sauce blanco (*Salix alba*) ya se utilizaba como analgésico en la época de Hipócrates (400 a.C.) (figura 4). Se desarrolló en Europa en el año 1806, en la época de las guerras napoleónicas. Kolbe y Von Heyden establecieron su fabricación industrial en 1860<sup>7,23</sup>. El descubrimiento de la síntesis del AAS en 1897 le corresponde a Félix Hoffman, químico de la casa Bayer. Su farmacología se establece de forma somera en 1899, por Dreser, año en el que también se comercializa, convirtiéndose en el medicamento más consumido del mundo (figura 5). El alargamiento del tiempo de hemorragia que produce el AAS fue observado por Beaumont, Caen, Jan Bernard y Frick en 1956.

#### Mecanismo de acción

El AAS inhibe la enzima ciclooxigenasa por acetilación irreversible a pequeñas concentraciones (30 µmol/L producen la saturación), impidiendo la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, que es un potente agregante plaquetario.

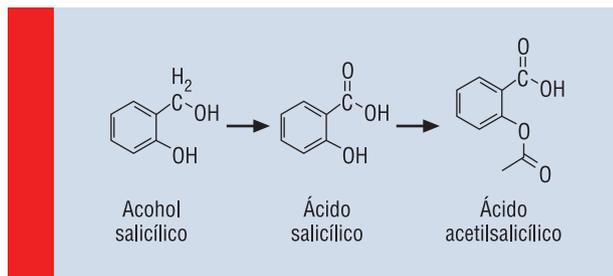


Figura 5. Composición química del ácido acetilsalicílico

### Farmacocinética

Se absorbe rápida y eficazmente en el estómago y el intestino proximal. Lo más frecuente es que los niveles máximos aparezcan a los 10-20 minutos, persistiendo durante 30 minutos y desapareciendo del torrente circulatorio prácticamente a los 90 minutos. La modalidad de la eliminación cinética está en función de la dosis ingerida. En las dosis habituales (100-300 mg/día), el ácido salicílico desaparece del plasma por unidad de tiempo proporcionalmente a su concentración. En cuanto a la duración del efecto plaquetario, en la práctica, es de alrededor de 10 días.

El segundo antiagregante más utilizado en la infancia es el dipiridamol en dosis de 2-5 mg/kg/día<sup>23</sup>. Respecto a las tienopiridinas, no hay datos sobre su utilización. En la tabla 7 se muestran las indicaciones y las dosis de los distintos medicamentos antiagregantes.

### Control de laboratorio

Aunque no se realiza de manera sistemática, tiene como finalidad evaluar la utilidad terapéutica de las dosis de antiagregante suministradas al paciente. Desde hace algunos años se está trabajando con un nuevo sistema de valoración del funcionalismo plaquetario, denominado PFA-100 (Dade), que intenta detectar la respuesta plaquetaria a la estimulación producida por agentes agonistas (epinefrina, colágeno, ADP). El aparato mide el tiempo que tarda en obstruirse (tiempo de oclusión, TO) una pequeña membrana después de añadir un volumen de sangre total (800 µL) a un cartucho que contiene el agente agonista. El mayor número de trabajos se ha realizado en pacientes tratados con AAS para estudiar la respuesta de los sujetos llamados «resistentes» que presentan tiempos de oclusión <180 segundos (tiempo considerado normal), cuando deberían ser superiores a los 300 segundos.

### Complicaciones de la medicación antiagregante

Los niños recién nacidos están muy expuestos a la medicación antiplaquetaria debido a la ingestión de dichos medicamentos por la madre. Es el caso del AAS en el tratamiento de la preeclampsia, y en los niños que padecen *ductus arteriosus* a los que se les administra indometacina. Los pacientes tienen un riesgo de padecer hemorragias, dado que ambos fármacos son difíciles de eliminar en los recién nacidos. En los niños mayo-

## TABLA 7

### Indicaciones y dosis de los distintos medicamentos antiagregantes

Fármaco	Indicaciones	Dosis
AAS	Shunt Blalock-Taussin Stent cardiovascular	1-5 mg/día
AAS	Prótesis aórtica biológica Prótesis valvulares mecánicas	6-20 mg/kg/día
AAS	Enfermedad de Kawasaki <sup>24-26</sup>	80-100 mg/kg/día (14 días) 3-5 mg/kg/día (≥7 semanas)
Dipiridamol (asociado en algunos casos)		2-5 mg/kg/día
Ticlopidina*		250 mg/12 h
Clopidogrel*		75 mg/12 h
Trífusal*		600 mg/día

AAS: ácido acetilsalicílico. \*No hay estudios en niños.

res es difícil que se produzcan complicaciones hemorrágicas con el AAS, salvo que tengan un defecto en la hemostasia, si se les administra TAO o terapia trombolítica, o padecen un ulcus sangrante.

Las complicaciones hemorrágicas graves son raras en los niños. Aparecen más frecuentemente si van acompañadas de coagulopatías, úlceras digestivas y medicaciones antitrombóticas asociadas. Otro tipo de complicaciones, aunque poco frecuentes, pueden ser las molestias digestivas, la intolerancia al AAS y los procesos alérgicos<sup>27</sup>.

### Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

Se utiliza la transfusión de concentrados plaquetarios y/o el uso de productos que favorecen la adhesión plaquetaria, como fármacos plasmáticos que contengan altas concentraciones del factor de Von Willebrand, o puede ser también útil la diaminio-8-D-arginina vasopresina (DDVAP). En caso de complicación hemorrágica grave, se precisa la transfusión sanguínea o bien bolsas de hematíes hasta que se normalice la hemorragia.

### Tratamiento trombolítico en niños

La estreptocinasa fue identificada en 1933 en el grupo C del estreptococo beta hemolítico por Tillet y Garner<sup>28</sup>. Esta bacteria producía un agente fibrinolítico al que denominaron fibrinolisisina. Sherry y su equipo la emplearon por primera vez en el tratamiento de los enfisemas crónicos con hemotórax y para las neumonías mediante infusiones intrapleurales. El mismo autor, en 1958, inyectó por primera vez la estreptocinasa por vía intravenosa en el IAM<sup>29,30</sup>.

TABLA 8

**Fármacos trombolíticos**

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación
Estreptocinasa	tPA	Reteplasa Alteplasa
Urocinasa	APSAC	Tenecteplasa
	Scu-PA	Estafiloquinasa

APSAC: complejo activador de estreptocinasa-plasminógeno;  
Scu-PA: prourocinasa.

La urocinasa fue identificada por primera vez en orina en 1967. Posteriormente, se utilizó por vía intravenosa en la embolia pulmonar, y se publicaron los resultados en 1970<sup>31</sup>. En España se utilizó por vez primera en 1970, a cargo del equipo de la Fundación Vizcaya Pro-Cardiacos<sup>31</sup>, en donde, simultáneamente, se llevaba a cabo una investigación sobre líquidos orgánicos y su actividad fibrinolítica.

Otro producto fibrinolítico es el activador tisular del plasminógeno (tPA), compuesto que fue identificado por primera vez en 1947 por Astrup y Permin, pero que no fue aislado y analizado en cultivos celulares del melanoma humano hasta 1979<sup>32,33</sup>. Más recientemente, y gracias a la clonación del gen de tPA humano, se han podido sintetizar mayores cantidades de tPA con las técnicas de recombinación del ADN. La forma recombinante rtPA se debe a trabajos realizados por Collen et al. en pacientes con IAM<sup>32</sup>. Fue aprobado para su uso en 1987 y para el EP en 1990<sup>7,34,35</sup>. En la tabla 8 se exponen, de forma resumida, los fármacos trombolíticos con arreglo a la fecha de su descubrimiento.

**Propiedades y mecanismo de actuación**

Actúan sobre el plasminógeno transformándolo en plasmina, la cual destruye el fibrinógeno y la fibrina dando lugar a los productos de degradación (PDF). En la tabla 9 se exponen las propiedades de los fibrinolíticos utilizados en la actualidad en los niños.

El agente fibrinolítico ideal sería aquel que reuniese como características principales ser poco antigénico, tener mayor efecto sobre la fibrina que sobre el fibrinógeno, y un menor coste. No hay una evidencia clara a favor de la estreptocinasa o la urocinasa; en Europa se utiliza la estreptocinasa y en Estados Unidos el tPA.

TABLA 9

**Propiedades de los fibrinolíticos utilizados en la actualidad en los niños**

Trombolítico	Peso molecular (D)	Semivida	Propiedades	Especificidad a la fibrina
Estreptocinasa	48.000	16-90	Complejo plasminógeno (PG)	Nula
Urocinasa	32.000-54.000	14	Activador directo del PG	Nula
tPA	-	-	Directo sobre fibrina	Muy alta

**Indicaciones**

Antes de utilizar la medicación trombolítica en el niño, se debe valorar individualmente la relación entre el riesgo y el beneficio del tratamiento. Se utiliza en las siguientes patologías<sup>33,34</sup>:

1. Tromboembolia venosa (TEV). La 7.ª conferencia del American College of Chest Physicians (ACCP) sugiere no utilizar dicho tratamiento en los neonatos, salvo que haya una oclusión en los grandes vasos.
2. TEV sistémica. La ACCP sugiere no utilizarla en los neonatos, a menos que haya una gran oclusión venosa.
3. IAM.
4. ACV isquémico.
5. Oclusiones tromboembólicas arteriales.
6. Cierre de los cateterismos por trombosis.

**Tratamiento trombolítico en la línea venosa central (CVL)**

En las tablas 10 y 11 se exponen las dosis y las vías de administración de dichos fármacos.

Cuando se produce una disminución fisiológica o patológica del plasminógeno, se recomienda administrar un suplemento (plasma fresco congelado) previamente al tratamiento con fibrinolíticos. En la tabla 12 se muestran los medicamentos trombolíticos y las dosis recomendadas, con arreglo a la edad del niño, en caso de oclusión de la arteria femoral, y los resultados obtenidos tras una trombosis producida por cateterismo.

**Contraindicaciones**

De una forma resumida, podemos señalar que las contraindicaciones del tratamiento trombolítico están bien establecidas en los adultos; éstas se pueden aplicar a los niños, pero de forma relativa, es decir, estudiando individualmente el riesgo/beneficio.

Las contraindicaciones absolutas son:

- Ictus hemorrágico previo, para algunos autores con aparición 3 meses antes de iniciar el tratamiento. También se incluyen otros ictus o episodios cerebrovasculares que hayan sucedido en el último año.
- Neoplasias intracraneales.
- Hemorragias internas en actividad (no se incluye la menstruación).
- Sospecha de disección aórtica.
- HTA grave, no controlada al ingreso (presión arterial >180/110 mmHg). Puede ser una contraindicación absoluta en pacientes con IAM de bajo riesgo.

TABLA 10

**Dosis y vías de administración del tPA**

Administración local de tPA	Obstrucción de una luz	Obstrucción de una doble luz	Vía s.c.
<10 kg	0,5 mL/g diluidos CINa 0,9% hasta la línea de volumen	0,5 mL/g diluidos CINa 0,9% hasta la línea de volumen	0,5 mL/g diluidos CINa 0,9% hasta 3 mL
≥10 kg	1 mg en 1 mL CINa 0,9%. Usar la cantidad requerida hasta rellenar la línea máxima 2 mL igual a 2 mg	1 mg en 1 mL CINa 0,9%. Usar la cantidad requerida hasta rellenar la línea máxima 2 mL igual a 2 mg	2 mg en 2 mL CINa 0,9%

TABLA 11

**Trombólisis en la vía sistémica. Dosis y controles de laboratorio**

Medicamentos	Dosis de choque	Dosis de mantenimiento	Controles de laboratorio
Urocinasa	4.400 UI/kg	4.400 UI/kg/h (6-12 h)	Fibrinógeno/TT, TP, TTPA
Estreptocinasa	2.000 UI/kg	2.000 UI/kg/h (6-12 h)	Fibrinógeno/TT, TP, TTPA
tPA	Ninguna	0,1-0,6 mg/kg/h (6 h)	Fibrinógeno/TT, TP, TTPA

TABLA 12

**Medicamentos trombolíticos, dosis recomendadas (con arreglo a la edad del niño) y resultados obtenidos en caso de oclusión de la arteria femoral tras una trombosis producida por cateterismo**

Autores	Año	Medicamento	Edad	N.º de casos	Dosis	Éxitos (%)
Brus et al.	1990	Estreptocinasa	2 días-18 meses	9	1.000-2.000 UI/mL	100
Kathari et al.	1996	Estreptocinasa	1-9 meses	12	1.000 UI/mL	100
Levy et al.	1991	tPA	1-17 años	12	0,1-0,5 mg	58
Henz et al.	1993	tPA	2 días-47 meses	17	0,25-0,5 mg	94
Bries et al.	1994	tPA	14-53 meses	6	0,5 mg	100

Las contraindicaciones relativas son:

- Antecedente de ACV o patología intracerebral no contemplado como contraindicación absoluta.
- Anticoagulación en dosis terapéuticas (INR de 2-3).
- Diátesis hemorrágica.
- Traumatismo reciente (2-4 semanas), incluido el traumatismo craneoencefálico. En estos casos, se debe verificar si hay hemorragia intracraneal o hematoma.
- Punción vascular no compresible, o que no se pueda detener mediante la compresión.

Otras contraindicaciones relativas son las siguientes:

- Para el complejo activador de estreptocinasa-plasminógeno anisolado (anistreplasa, estreptocinasa-APSAC) si se administraron previamente estos fármacos, entre 5 días y 2 años, o el paciente tiene antecedentes de reacción alérgica.
- Historia de hipertensión crónica.
- Úlcera péptica.

**Complicaciones y su tratamiento**

Las complicaciones más frecuentes son las hemorragias, aunque pueden producirse otro tipo de complicaciones, como los

procesos alérgicos, que suceden con frecuencia si los pacientes han sido medicados previamente con estreptocinasa. No hay información clara de si en los casos de complicaciones hemorrágicas se había administrado heparina al mismo tiempo que las medicaciones trombolíticas.

En el momento en que se produzcan, se debe suspender inmediatamente el tratamiento trombolítico y administrar ácido épsilon-amino-caproico (100 mg/kg) o ácido tranexámico (10 mg/kg). Se administrará sangre total en caso de anemia producida por la hemorragia, y fibrinógeno si su cifra en sangre es igual o inferior a 100 mg/L. Las hemorragias mayores, en caso de sangrado local, se deben tratar suprimiendo la medicación trombolítica, comprimiendo el sitio de sangrado y administrando crioprecipitados (una bolsa por cada 5 kg de peso).

**Bibliografía**

1. Bottiger LE. The heparin story: In search of the early history of heparin. Acta Med Scand. 1987; 222(3): 195-200.
2. Jilma B, Kamath S, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy in special circumstances. II-In children, throm-

- bophilia, and miscellaneous conditions. *BMJ*. 2003; 326(7.380): 93-96.
3. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119 Supl 1: 344-370.
  4. Murdoch IA, Beattie RM, Silver DM. Heparin-induced thrombocytopenia in children. *Acta Paediatr*. 1993; 82(5): 495-497.
  5. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, Bridge S, Monagle P, et al. The use of low molecular weight heparin in paediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr*. 2000; 136(4): 439-445.
  6. Iriarte JA. Discurso de la Real Academia de Medicina del País Vasco. Tratamiento anticoagulante oral: ayer, hoy y mañana. Bilbao: Ed. Real Academia de Medicina del País Vasco, 1999.
  7. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development and directions for the future. *Circulation*. 1994; 89(1): 432-449.
  8. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, Adams M, Ginsberg J, Freedom R, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost*. 1994; 71(3): 265-269.
  9. Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest*. 1995; 108 Supl 4: 506-522.
  10. Massicotte P, Brooker LA, Marzinotto V, Andrew M. Oral anticoagulation in children. En: Poller L, Hirsh J, eds. *Oral anticoagulation*. Londres-Sydney-Auckland: Arnold Press, 1999; 216-227.
  11. Piquet P, Losay J, Doubine S. Acenocoumarol (Sintrom) and flunidione (Previscan) in pediatrics after cardiac surgical procedures. *Arch Pediatr*. 2002; 9(11): 1.137-1.144.
  12. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med*. 1991; 324(26): 1.865-1.875.
  13. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, Adams M, Ginsberg J, Freedom R, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost*. 1994; 71(3): 265-269.
  14. Schmidt B, Andrew M. Report of Scientific and Standardization Subcommittee on Neonatal Hemostasis Diagnosis and Treatment of Neonatal Thrombosis. *Thromb Haemost*. 1992; 67(3): 381-382.
  15. Marzinotto V, Monagle P, Chan A, Adams M, Massicotte P, Leaker M, Andrew M. Capillary whole blood monitoring of oral anticoagulants in children in outpatient clinics and the home setting. *Pediatr Cardiol*. 2000; 21(4): 347-352.
  16. Ansell J, Holden A, Knapic N. Patient self-management of oral anticoagulation guided by capillary (fingerstick) whole blood prothrombin times. *Arch Intern Med*. 1989; 149(11): 2.509-2.511.
  17. Hasenkam JM, Kimose HH, Knudsen L, Gronnesby H, Halborg J, Christensen TD, et al. Self-management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997; 11(5): 935-942.
  18. European Concerted Action on Anticoagulation. Multicenter international sensitivity index calibration of two types of point-of-care prothrombin time monitor systems. *Br J Haematol*. 2002; 116: 844-850.
  19. Poller L, Keown M, Chauhan N, Van Den Besselaar AM, Tripodi A, Jespersen J, et al. European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA): multicentre international sensitivity index calibration of two types of point-of-care prothrombin time monitor systems. *Br J Haematol*. 2002; 116(4): 844-850.
  20. Tripodi A, Arbini AA, Chantarangkul V, et al. Are capillary whole blood coagulation monitors suitable for the control of oral anticoagulant treatment by the international normalised ratio? *Thromb Haemost*. 1993; 70: 921-924.
  21. Vacas M, Fernández MA, Martínez-Brotons F, Lafuente PJ, Ripoll F, Álvarez E, et al. Comparative study of a portable prothrombin time monitor employing three different systems in oral anticoagulant units. *Haemostasis*. 2001; 31(1): 18-25.
  22. WHO Expert Committee on Biological Standardisation. Requirements for thromboplastins and plasmas used to control oral anticoagulant therapy. 46th Technical Report Series. 1998; 872: 55-57.
  23. Iriarte JA. Antiagregantes plaquetarios. En: Libro del año de cardiología. Madrid: Saned SA Ediciones, 1992; 424-449.
  24. Schroh AM, Domínguez P, Laghezza LB, Melonari PA, Olguín A, Miatello R. Enfermedad de Kawasaki: afección cardíaca durante la infancia. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59: 387-390.
  25. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa HA. New infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974; 54(3): 271-276.
  26. Delgado A. Enfermedad de Kawasaki. En: *Pediatría clínica*. Vol 7. Bilbao: Ed. UPV, 1996.
  27. Iriarte JA, De Gandarias JM. Hemostasia. Coagulación. Fibrinólisis. Nuevas aportaciones. En: *Fisiología especial aplicada*. Madrid: Ed. Científico-Médica, 1978; 37-49.
  28. Tillett WS, Edwards LB, Garner RL. Fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. The development of resistance to fibrinolysis following acute hemolytic streptococcus infections. *J Clin Invest*. 1934; 13(1): 47-78.
  29. Fletcher AP, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, Sherry S. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians*. 1958; 71: 287-296.
  30. Sherry S. The origin of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14(4): 1.085-1.092.
  31. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973; 47 Supl 2: 1-108.
  32. Van de Werf F, Ludbrook PA, Bergmann SR, Tiefenbrunn AJ, Fox KA, De Geest H, et al. Coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984; 310(10): 609-613.
  33. Chalmers EA, Gibson BE. Thrombolytic therapy in the management of paediatric thromboembolic disease. *Br J Haematol*. 1999; 104(1): 14-21.
  34. Knofler R, Dinger J, Kabus M, Muller D, Lauterbach I, Rupprecht E, et al. Thrombolytic therapy in children: clinical experiences with recombinant tissue-plasminogen activator. *Semin Thromb Haemost*. 2001; 27(2): 169-174.
  35. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126 Supl 3: 483-512.