

## Recomendaciones y tratamiento de la TVP en niños

1.- Antithrombotic Therapy in children: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Paul Monagle, Anthony Chan, Patti Massicotte. Chest 2004; 126: 645-687. DOI: 10.1378/chest.126.3\_suppl.645S.

2.- Dose finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thromboembolic events. Stefan Kuhle, Patti Massicotte, Maria Dinyari. Thromb Haemost 2005; 94: 1164-71.

Dr. Vicente García Róspide.

A.- **La primera publicación** trata de una revisión de 487 citas bibliográficas en donde se indican recomendaciones y tratamiento, basados en la evidencia, de la TVP en la edad pediátrica.

La gradación de las recomendaciones acerca de los antitrombóticos en la TVP en niños se basan en el trabajo de Gordon Guyatt et al. (CHEST 2004; 126: 179S-187S):

- Grado 1: Recomendación firme y certeza absoluta de que los beneficios superan, o no, a los riesgos.
- Grado 2: Puede haber diferentes opciones ya que el balance entre los beneficios y riesgos es menor.
- Grado A: Ensayos aleatorizados con resultados consistentes.
- Grado B: Ensayos aleatorizados con resultados menos consistentes o con deficiencias metodológicas importantes.
- Grado C: Estudios de observación o aplicación de los resultados de ensayos aleatorizados obtenidos en un determinado grupo de pacientes a otros grupos diferentes.
- Grado C +: La generalización de los ensayos aleatorizados es indudable o los datos de los estudios de observación son abrumadores.

Las recomendaciones de este artículo, basadas en los grados citados (1A, 1B, 1C, 1C+, 2A, 2B, 2C) son las siguientes:

**1.- Neonatos con ETEV:** Tratamiento con HNF o HBPM, o monitorización radiográfica y terapia anticoagulante en caso de extensión de la trombosis (Grado 2C).

**2.- Terapia trombolítica en neonatos:** No debe emplearse a no ser que la trombosis afecte a los grandes vasos que sean responsables de un compromiso crítico en órganos o extremidades (Grado 2C).

**3.- Niños de > 2 meses con TVP:** Comenzar el tratamiento con Heparina IV o HBPM (Grado 1C+). En casos de ETEV idiopática debe continuarse la terapia anticoagulante al menos durante 6 meses usando antagonistas de Vit K (INR entre 2-3) o alternativamente HBPM (Grado 2C). ETEV secundaria: 3 meses AVK o HBPM (Grado 2C). En recurrencias idiopáticas el tratamiento debe ser indefinido con AVK (Grado 1C+), o HBPM (Grado 2C) en caso de problemas con la AVK. La terapia trombolítica no está indicada como opción inicial y rutinaria (Grado 2C).

**4.- Neonatos y niños >2 meses con indicación de cateterización cardiaca por vía arterial:** Profilaxis con Heparina IV (Grado 1A). Se sugiere una dosis inicial de Heparina en bolo de 100-150 U/KI que debe repetirse en casos de procedimientos prolongados (Grado 2B). El AAS no se recomienda (Grado 1B).

**5.- Neonatos y niños >2 meses con catéter venoso periférico:** Se recomienda la administración de Heparina a bajas dosis a través del catéter, preferiblemente en infusión continua (Grado 1A). En caso de EP debida al catéter se recomienda la retirada inmediata del mismo (Grado 2C) .

**6.- Profilaxis de trombosis aórtica secundaria al empleo de catéteres a través de la arteria umbilical en neonatos:** Infusión de heparina a bajas dosis (1-5 U/h) (Grado 2A)

B.- **La segunda publicación** trata de un estudio farmacocinético y las dosis óptimas de HBPM que deben emplearse en los diferentes grupos y edades del periodo pediátrico en casos de ETEV.

Se trata de un estudio en Fase II sobre 35 niños con indicación de anticoagulación para el tratamiento de ETEV y el objetivo del trabajo es determinar la dosificación diaria necesaria para lograr niveles de Anti-Xa entre 0,5-1 UI/ml, y

datos de seguridad preliminares con el uso de HBPM.

Los grupos de edad estudiados son los siguientes: 0-2 meses, 2 meses-1 año, 1-5 años, 5-10 años, 10-16 años. En los resultados se demuestra una relación entre la edad de los niños y las dosis adecuadas, observando que cuanto más temprana es la edad del niño con TVP se necesitan dosis más elevadas de HBPM, el aclaramiento de la misma es más rápido, el pico de anti-Xa se alcanza más rápidamente y tiene un volumen de distribución incrementado. Por lo tanto cuanto menor sea la edad del niño mayor es la probabilidad de encontrarse por debajo del rango terapéutico como se demuestra en este trabajo ya que más del 75% de los niños de menos de 1 año no alcanzan el nivel anti-Xa adecuado en tratamientos con HBPM.

En cuanto a los efectos adversos se relatan 4 recurrencias y 1 hemorragia mayor.

Las conclusiones son las siguientes:

- Hay una relación inversa entre la edad y las dosis necesarias de HBPM en el tratamiento de la ETEV que se explica por el incremento del aclaramiento extravascular en los niños de menor edad.
- La dosis inicial es probablemente más elevada en niños de <10 años comparada con los que tienen más edad.
- En niños de menos de 5 años los picos de actividad anti-Xa se producen entre 2-3 horas, por lo que el control para el ajuste de dosis en este grupo de edad debería de producir en este tiempo en vez de a las 4-6 horas.
- Una significativa proporción de niños se encontraban por debajo del rango terapéutico de actividad anti-Xa al monitorizar una vez al mes, por lo que se recomienda que la monitorización sea 2 veces al mes.
- Es necesario el diseño de ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento de la TVP en niños.

1.- Punzalan RC, Hillery CA, Montgomery RR, et al. Low molecular weight heparin in thrombotic disease in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 137-42.2.- Dix D, Andrew M, Marzimoto V, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 439-45.3.- Kuhle S, Mitchell L, Massicotte P, et al. Hemostatic disorders of newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1145-79.4.- Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998-2005.5.- Massicotte P, Julian JA, Gent M, et al. An open-label randomised controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thromb Res* 2003; 109: 85-92.6.- Stefan Kuhle, Barbara Koloshuk, Velma Marzimoto, et al. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res* 2003; 111: 227-233.7.- Newall F, Savota H, Campbell J, et al. Anticoagulation clinics for children achieve improved warfarin management. *Throm Res* 2004; doi: 10.1016/j.thromres.2004.03.018.

## COMENTARIOS

Dr. Dr. Vicente García Róspide

El manejo y terapéutica correcta de la ETEV en la edad pediátrica es poco conocido y lleno de controversia porque existen pocos trabajos publicados en la literatura médica, siendo este hecho responsable de que el tratamiento adecuado y las dosis empleadas se extrapolan de los pacientes adultos. La importancia del trabajo de Stefan Kuhle et al. viene dada por el estudio de la farmacocinética y dosis adecuadas de HBPM en diferentes edades de la infancia, y en cuanto al trabajo de Paul Monagle et al. es importante por las recomendaciones, en las diferentes formas de presentación, etiología y edades en las que se presenta la TVP en niños, que da la 7th American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy basadas en niveles de evidencia y revisión de 487 artículos bibliográficos.

La importancia del problema de la ETEV en niños viene dada por una incidencia de 5,3/10.000 ingresos hospitalarios.

El 95% es secundaria (cáncer, traumatismo, cirugía, cardiopatías congénitas, LES...). La mayor frecuencia se produce en niños de <1 año y en los de 12-18 años y el factor de riesgo más importante son los catéteres centrales. Los trabajos de referencia muestran que los fármacos empleados son los mismos que en la edad adulta y que se tiene todavía muy poca experiencia en edades pediátricas por lo que son necesarios ensayos clínicos controlados. Las dosis recomendadas son:

Dosis en caso de emplear HNF:- Bolus de inicio de 75-100 UI/Kg- Mantenimiento: niños de <1año 28 UI/Kg/horaniños de >1 año 20 UI/Kg/hora- TTPA: 1,5-2 veces el control

Dosis en caso de emplear HBPM:- 100-200 U<sub>i</sub>/Kg/24horas- Niveles de Anti-Xa: 0,5-1,0 UI/ml.- Niños de <3meses y < 5 kg de peso necesitan dosis por Kg más altas que los adultos.

- Aunque la muestra es pequeña y por consiguiente será necesario contrastarla con otros trabajos, Stefan Kuhle demuestra que las dosis adecuadas de Tinzaparina en diferentes edades para conseguir los niveles de Anti-Xa entre 0,5-1,0 UI/ml. son las siguientes:

o 0-2 meses: 279,5 UI/Kgo 2-12 meses: 245,0 UI/Kgo 1-5 años: 240,5 UI/kg 8-10 años: 201,0 UI/Kgo 11-16 años: 177,0 UI/Kg

Puede observarse que existe una asociación inversa entre la edad del niño y la dosis y estas dosis guardan relación con otros estudios realizados (1-2). Esto es lógico teniendo en cuenta las marcadas diferencias en los sistemas de coagulación en niños respecto a los adultos (3-4) que son las siguientes:

- Descenso de los factores de coagulación dependientes de la Vit K.- Niveles alterados de inhibidores de coagulación (proteína C y S, Antitrombina y a<sub>2</sub>-macroglobulina.- Generación de trombina 25% menor en niños lo que implica una menor intensidad y duración del tratamiento con ACO para lograr el mismo INR que los adultos. Se recomienda una monitorización al 2º, 5º y 7º día y posteriormente cada 15 días de la actividad Anti-Xa para ajustar las dosis y es importante hacer notar que, a diferencia de los adultos que presentan la máxima actividad anti-Xa a las 4-6 horas de la administración de HBPM, los niños lo hacen entre 2-4 horas lo que es importante tener en cuenta este hecho para calcular la dosis adecuada. Las diferencias con los adultos son debidas a un más rápido aclaramiento de la HBPM, al diferente volumen extravascular de distribución y a una disminución fisiológica con la antitrombina en los niños. En cuanto a las complicaciones hemorrágicas por HBPM nos referiremos al único ensayo clínico, controlado y randomizado, el estudio REVIVE (5) que se publicó en el 2003, en el que el porcentaje de hemorragias severas fue de 5,6%. El mismo autor, Stefan Kuhle, refiere en otro estudio sobre 153 niños con TVP (6) que el porcentaje que desarrolló un SPT fue del 63% , aunque el 83% fue considerado leve, el 17% moderado y 0% severo, lo que constituye una importante diferencia comparado con la edad adulta. En cuanto al tratamiento de la TVP con anticoagulantes orales nos referiremos al trabajo de Newall referido a una cohorte prospectiva de 94 niños con TVP (7) cuyos resultados y conclusiones, similares a trabajos anteriores, son los siguientes:

- Hemorragia severa: 0,66/paciente/año- Recurrencia de TVP: 1,2/paciente/año- No se recomienda el tratamiento con ACO en niños de menos de 12 años debido al potencial desarrollo de osteopenia y osteoporosis. - Dificultades en el manejo del ACO en niños. Newall demuestra que el tiempo en rango terapéutico fue del 64%. - Para la determinación de las indicaciones del tratamiento con ACO, duración del mismo y dosis adecuadas se deben de diseñar ensayos clínicos controlados