

Conclusiones

Sesión 1. Tratamiento de la ETEV en edad pediátrica.

1. ¿Está indicada la profilaxis farmacológica de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en la edad pediátrica? ¿Cuál es la mejor estrategia en la prevención de la trombosis asociada a catéter?

No existen ensayos clínicos aleatorizados de profilaxis farmacológica de la ETEV en pediatría. Existen datos procedentes de series cortas de grupos de pacientes (cáncer, leucemia linfoblástica aguda [LLA], cirugía ortopédica).

Se puede considerar la profilaxis en pacientes de alto riesgo (múltiples factores de riesgo) especialmente en edad postpuberal. Otros factores importantes son: ingreso en UCI, obesidad, ser portador de catéter venoso central (CVC), y algunas enfermedades de base (cáncer, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal).

La profilaxis farmacológica se realiza con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). No hay evidencia del uso de aspirina para profilaxis de la ETEV.

Dada la heterogeneidad de la ETEV en pediatría, se recomienda individualizar (balance riesgo/beneficio) y protocolizar la profilaxis por subgrupos de “perfiles de riesgo” (paciente no crítico, paciente crítico, neonato crítico, LLA, cardiopatías, cirugía ortopédica, etc).

Profilaxis en la LLA: La utilidad de la tromboprofilaxis es controvertida. La guía actual SEHOP-PETHEMA aconseja profilaxis primaria con HBPM en pacientes con trombofilia y tratamiento con asparaginasa.

Profilaxis en pacientes COVID-19: Se debe individualizar. Las recomendaciones dependen del valor de dímero-D, de la necesidad de ingreso y de otros factores de riesgo. Probablemente la edad tenga un papel relevante.

En cuanto a la profilaxis de la ETEV asociada a CVC, el uso de HBPM no está justificado como profilaxis primaria en todos los pacientes. Se recomienda individualizar la profilaxis considerando el tipo, tamaño y localización del catéter. Los catéteres centrales de inserción periférica (PICC) presentan mayor riesgo que otros tipos, los no tunelizados, más riesgo que los tunelizados. En posición femoral o subclavia, mayor riesgo que otras localizaciones

2. ¿Hay que tratar todas las trombosis en los niños?

El tratamiento de las trombosis en niños pretende evitar la progresión del trombo, mejorar los síntomas y prevenir embolia pulmonar. A largo plazo, evitar secuelas y prevenir recurrencias.

En general, la ETEV debe tratarse. El beneficio esperado ha de superar el riesgo hemorrágico.

En trombosis senos venosos cerebrales, la presencia de una hemorragia cerebral asociada no es una contraindicación absoluta del tratamiento anticoagulante. Se debe individualizar y monitorizar estrechamente.

La duración se debe establecer en función de si la ETEV es provocada o no, si existen factores de riesgo adquiridos permanentes o no, o si se detectan trombofilias graves. En ETEV espontáneas, sin factores de riesgo, se recomienda entre 6 a 12 meses. En el síndrome antifosfolípido, se recomienda anticoagulación indefinida.

Existen diferencias fisiológicas en la hemostasia en los niños, especialmente en neonatos. La dosificación de los anticoagulantes puede ser distintas a los adultos y hay que adecuarlas.

3. Estudios de trombofilia en niños: ¿qué se debe estudiar y cuándo?

Se desconoce cuál es el papel de la trombofilia en la edad neonatal o pediátrica.

Existen argumentos tanto a favor como en contra de realizar su estudio.

Lo más importante es individualizar. A este respecto, la historia familiar es determinante.

El estudio de trombofilia:

- Se recomienda: En neonatos con sospecha de *purpura fulminans* y en niños o adolescentes con trombosis recurrente.
- Se sugiere: en la trombosis idiopática. En la secundaria, si hay antecedente de trombosis familiar.
- No se recomienda: En trombosis secundaria (especialmente secundaria a CVC), en pacientes sin trombosis previa, sin antecedentes familiares, previamente a cirugías, colocación CVC o ingesta de anticonceptivos orales.
- A discutir con la familia: En trombosis secundaria. Antecedentes familiares, salvo en situaciones concretas (como las recomendaciones actuales del tratamiento de la LLA en España).

El estudio de trombofilia debe incluir: determinaciones de antitrombina, proteínas C y S, mutación factor V Leiden y mutación 20210A del gen de la protrombina.

Es necesario plantear estudios multicéntricos que sean capaces de investigar y definir marcadores de trombofilia adicionales en la población pediátrica.

Si está indicado el estudio de trombofilia, este debe hacerse:

- Tras un evento trombótico cuando la fase aguda o el tratamiento anticoagulantes no puedan interferir en algunos resultados.
- En el neonato los valores pueden ser bajos de manera fisiológica. Una opción es estudiar a los padres.
- En paciente asintomático (estudio familiar): preferiblemente no antes de la adolescencia.

4. ¿En qué situaciones se debe considerar la trombolisis o la trombectomía en el manejo del tromboembolismo venoso agudo en pediatría?

- a) Son técnicas indicadas sólo en trombosis que supongan un riesgo vital o de disfunción orgánica severa, considerando también las posibles contraindicaciones.
- b) Es necesaria la anticoagulación concomitante con heparina para evitar retrombosis.
- c) Siempre deben realizarse en áreas de pacientes críticos, con personal con experiencia.
- d) No hay estudios comparativos entre trombolisis sistémica y endovascular. Su elección dependerá del territorio afectado y de la experiencia de los equipos técnicos.
- e) rt-PA es el fibrinolítico de elección: acción más selectiva sobre fibrina, semivida corta (3-5 min), baja inmunogenicidad. Dosis vía sistémica: 0,1-0,6 mg/kg/h. Dosis local para trombosis de CVC: 0,03-0,06 mg/kg/h
- f) Considerar en neonatos la resistencia relativa al rt-PA por tener menores niveles de plasminógeno (50%) de manera fisiológica. En ese caso, puede plantearse administrar plasma fresco como aporte de plasminógeno (10ml/kg) (evidencia grado 2C) y heparina simultánea en perfusión IV continua a bajas dosis, 10-20 U/Kg/h.
- g) Los tratamientos endovasculares requieren equipos expertos no disponibles en todos los centros. La trombectomía mecánica no se recomienda en niños.

5. ¿Cuál es el estado actual de los anticoagulantes orales de acción directa en pediatría?

Los anticoagulantes orales de acción directa todavía no están autorizados para su uso en pediatría.

Buenos resultados de los ensayos clínicos:

Dabigatran: Igual de eficaz y seguro que el tratamiento estándar en el TEV agudo en la edad pediátrica. Perfil de seguridad aceptable para la prevención del TEV secundario en niños entre > 3 meses y < 18 años de edad con factores de riesgo persistente (incluyendo CVC).

Rivaroxaban: Igual de eficaz y seguro que el tratamiento estándar en el TEV agudo en la edad pediátrica. Baja tasa de recurrencia y riesgo de sangrado en pacientes con trombosis de senos venosos cerebrales y con TEV asociado a CVC.

La *British Society for Haematology* (addendum a las guías, *Biss T et al BJH 2021*) recomienda:

- Ofrecer rivaroxaban o dabigatran para el tratamiento de la trombosis venosa a menores de 18 años (grado 1B).
- Mínimo de 5 días de anticoagulación parenteral (heparinas, fondaparinux) antes de comenzar rivaroxaban o dabigatrán (grado 1B).
- Basado en datos de pacientes adultos, se aconseja cumarínicos en pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo (grado 1B) y se sugiere considerar una alternativa a los anticoagulantes de acción directa en aquellos con síndrome antifosfolípido que no son triple positivo (grado 2B).

Limitaciones actuales:

- Su uso aún no está recogido en las principales guías internacionales.
- No están autorizados los agentes reversores en pediatría y será difícil completar ensayos clínicos.
- En los ensayos clínicos: bajo reclutamiento en edades tempranas (<12 meses). Se excluyeron algunas poblaciones. No cubren toda la heterogeneidad del TEV pediátrico.
- Se asume que la concentración plasmática de anticoagulantes ha de ser similar a los adultos.
- No está estandarizada su monitorización

6. ¿Cuál es el manejo antitrombótico más adecuado en trombosis específicas de pediatría?: trombosis de la vena renal neonatal, trombosis portal, *purpura fulminans* del recién nacido

Son situaciones complejas que requieren un manejo multidisciplinar.

- **Trombosis vena renal:** La más frecuente en neonatos sin ser portadores de catéter. Morbimortalidad considerable con secuelas: HTA, insuficiencia renal, atrofia renal (33% en los tratados y 100% de los no tratados). Hay que anticoagular con HBPM en todos los casos. Valorar trombolisis en trombosis bilaterales que no responden correctamente a tratamiento antitrombótico. El síndrome nefrótico produce disminución de antitrombina por lo que debe tenerse en cuenta en niños con trombosis renales asociadas a síndrome nefrótico.
- **Trombosis portal:** Asociada con frecuencia a cateterismo vena umbilical. Resolución espontánea en muchos casos. Secuelas a largo plazo en un 4,5 % -23% (atrofia lobar, hipertensión portal). Se recomienda anticoagulación si el trombo es oclusivo (más del 40-50% de la luz vascular), post-trasplante o idiopático.
- ***Purpura fulminans neonatal:*** Se debe a déficit homocigoto de proteína C o S. La anticoagulación no es eficaz si no hay aporte de proteína C (PC). Este se puede hacer con concentrado de PC (primera opción) o plasma fresco congelado hasta la resolución de las lesiones. Las recomendaciones de tratamiento a largo plazo incluyen: anticoagulación (AVK, HBPM) y concentrado de PC. El trasplante hepático es curativo.

Formato mixto
**Tratamiento
antitrombótico**

De la evidencia científica a la práctica clínica

En todas ellas es preciso: Monitorización del tratamiento, control evolutivo ECO-doppler/Angio-RM y control de las posibles secuelas /síndrome postflebítico a largo plazo en la consulta de hematología pediátrica.

