

Diagnóstico y tratamiento actual de la trombosis neonatal

Carolina Cervio



Laboratorio de Hemostasia y Trombosis
Servicio de Hematología y Oncología
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"
Buenos Aires, Argentina

Sistema Hemostático

Trombosis

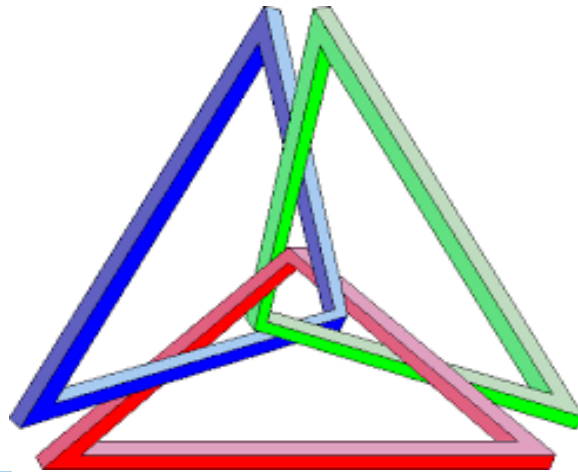


Hemorragia

Fisiopatología de la trombosis

Tríada de Virchow
1856

Lesión endotelial



Hipercoagulabilidad

Estasis venosa

Introducción

- Los neonatos son la población pediátrica con mayor riesgo de trombosis.
- La incidencia de TEV en la población neonatal está en aumento, particularmente en unidades de cuidados intensivos.
- Mortalidad atribuible a trombosis ~2.5%.
- ~90% de los casos → trombosis asociada a catéteres.



Prof. Dra. Maureen Andrew

Developmental haemostasis

Impact for clinical haemostasis laboratories

Paul Monagle^{1,4}, Chris Barnes¹, Vera Ignjatovic^{1,5}, Janine Furmedge¹, Fiona Newall¹, Anthony Chan⁶, Lidia De Rosa¹, Simone Hamilton¹, Philip Ragg², Stephen Robinson², Alex Auld³, Cathy Crock¹, Neil Roy⁷, Shelley Rowlands⁸

¹Department of Haematology, ²Department of Anaesthetics, ³Department of Surgery, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia

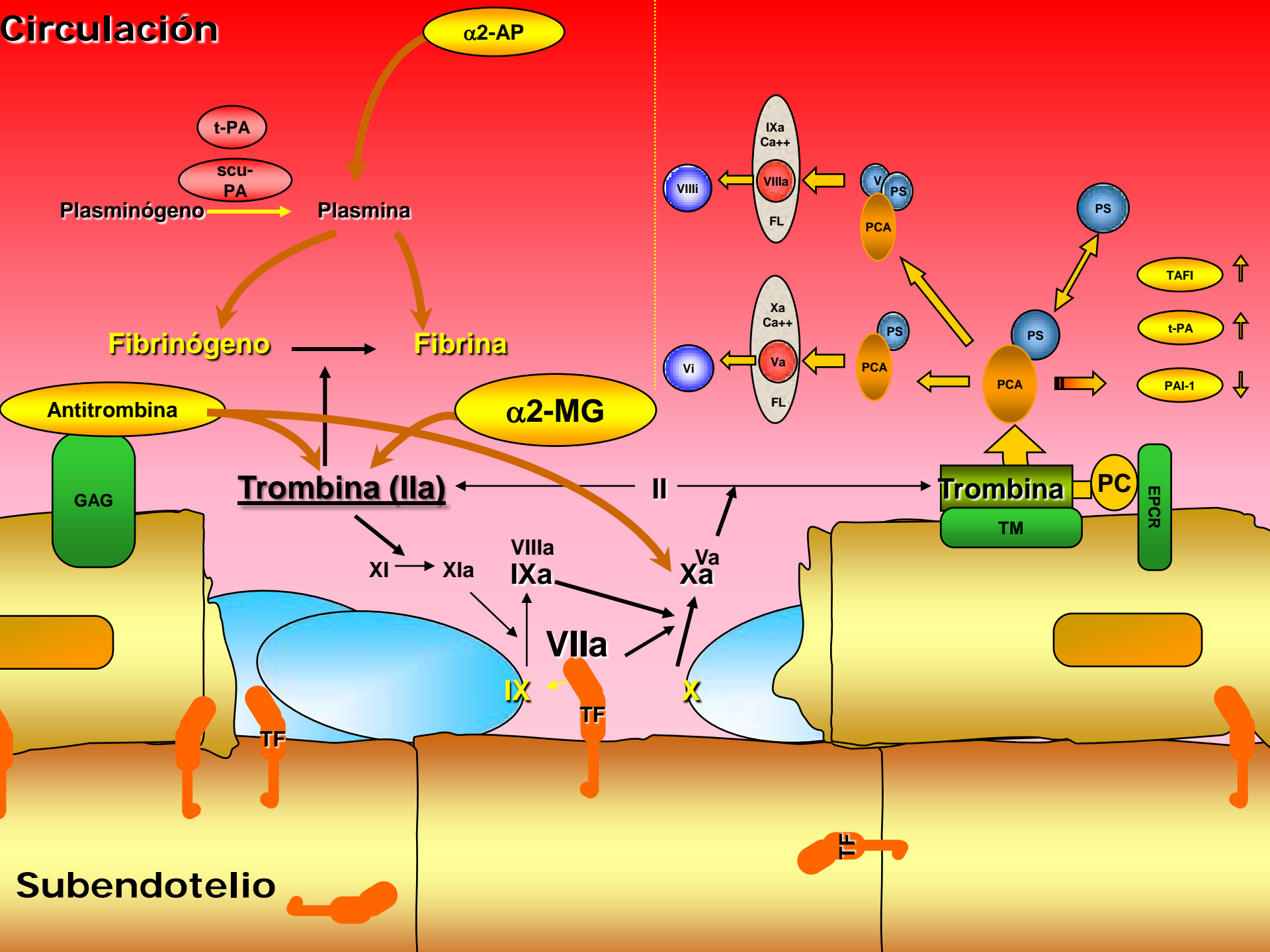
⁴Department of Pathology, University of Melbourne, Australia, ⁵Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia

⁶Department of Paediatrics, McMaster University, Hamilton, Canada, ⁷Department of Neonatology, ⁸Department of Obstetrics, Royal Women's Hospital, Melbourne, Australia

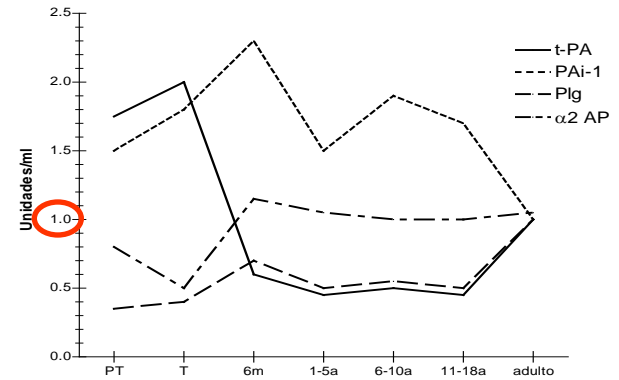
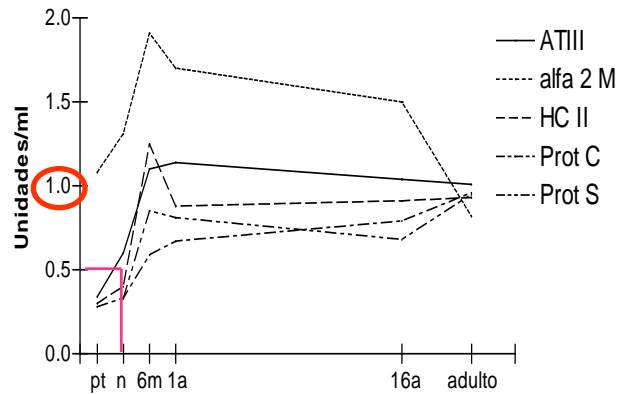
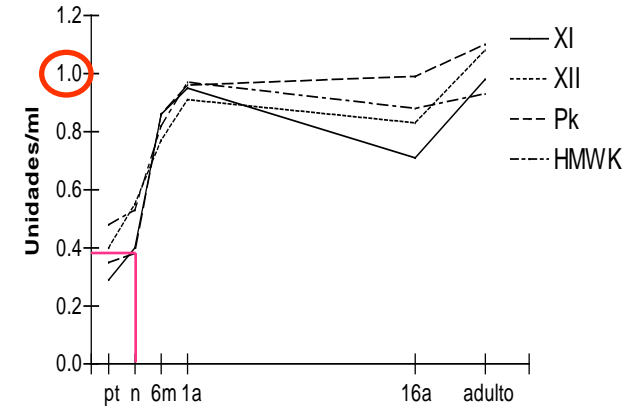
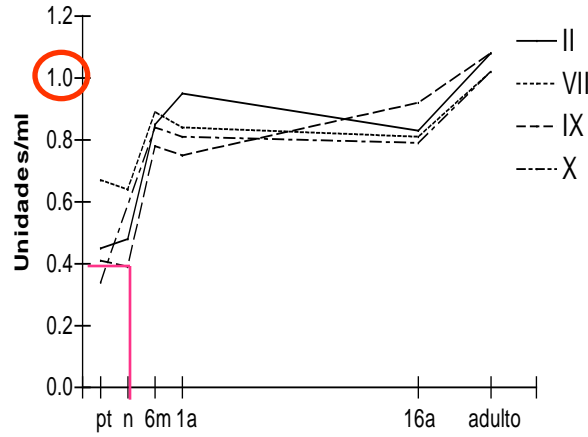
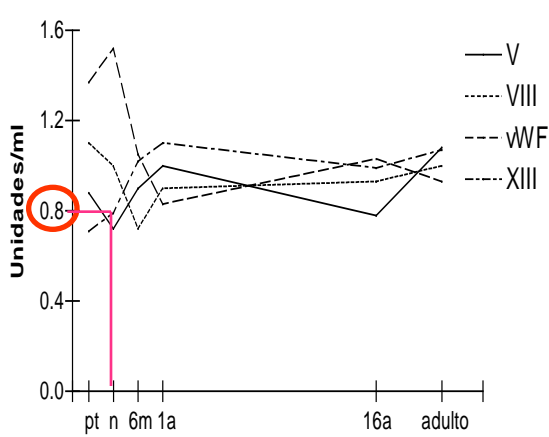
Enfatiza la idea de que la fisiopatología y el tratamiento de un evento tromboembólico en esta población es una situación única, compleja y distinta de los adultos y niños mayores.



Circulación

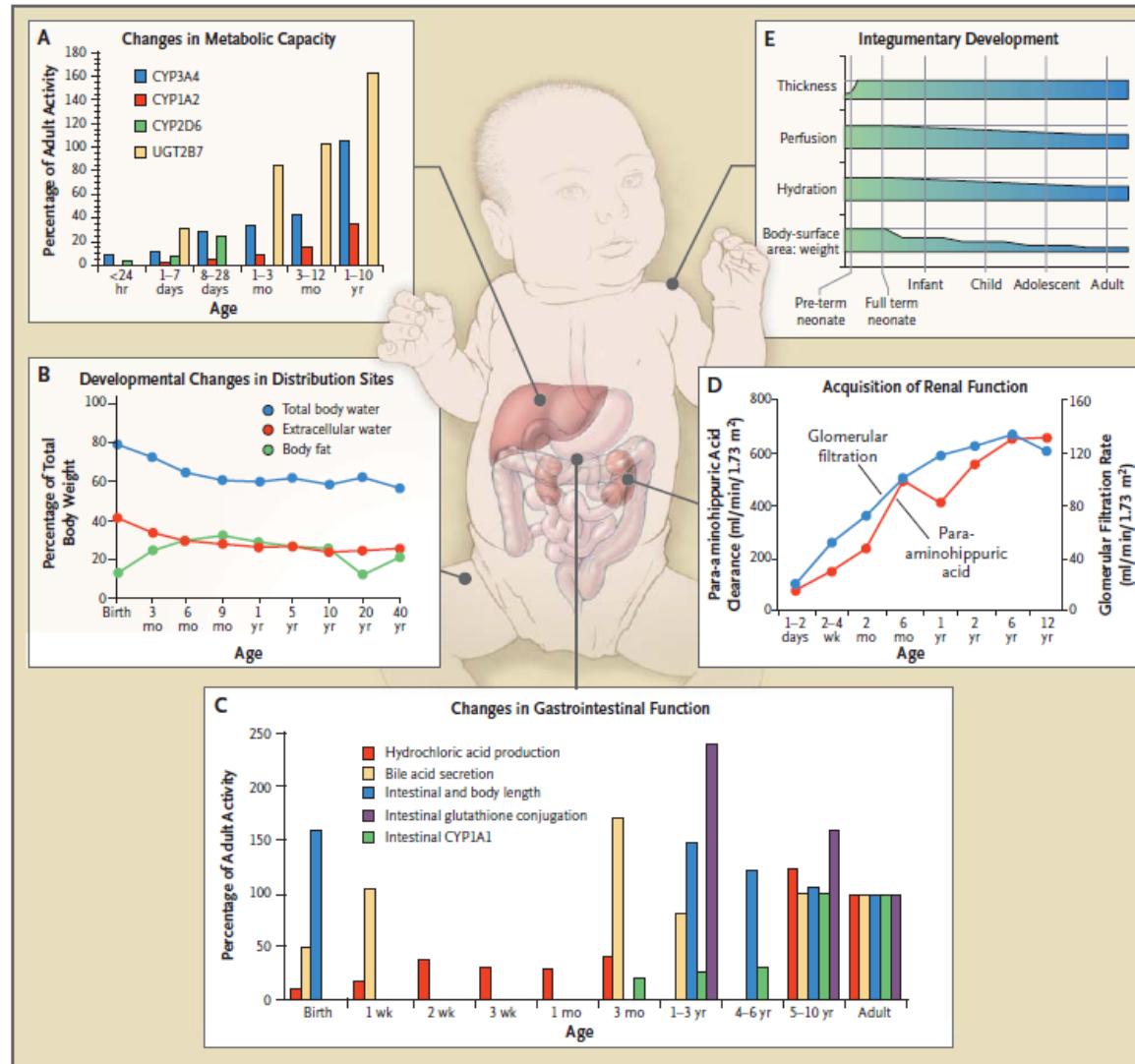


Maduración del sistema hemostático



Andrew, M. Thromb Haemostas 74(1):415-425, 1995

Farmacocinética y farmacodinamia



Valores de referencia para la edad

- Pruebas globales de la coagulación:
 - **TP y TTPA fisiológicamente prolongados respecto del adulto:**
 - Factores K-dependientes disminuidos.
 - Factores de la fase de contacto disminuidos.
 - Disminución de la generación de trombina.
- Establecidos en cada centro por diferencias poblacionales y de equipos de laboratorio.



Localización de la trombosis

- **Venosa o arterial:**
 - Miembros
 - Órganos: sistema nervioso central, renal, intracardiaca, oftálmica, esplácnica (hígado, bazo, tubo digestivo).
- **Microcirculación:** Purpura fulminans

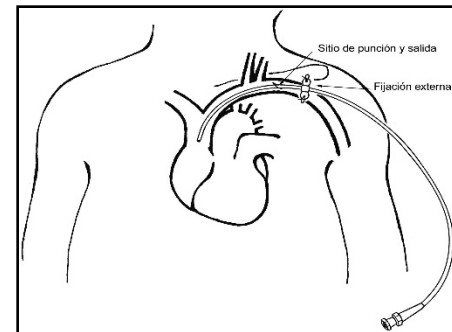
Epidemiología de la trombosis neonatal

- Complicaciones trombóticas
0.7-5.1 / 100,000 RN vivos
2.4-7.5 / 1,000 admisiones UCIN*
- Trombosis venosa de SNC
2.6 / 100,000 RN
- ACV isquémico arterial
1 / 4,000 RN



Factores de riesgo

- **Acceso vascular central** (umbilical, PICC , etc)
- Factores de riesgo transitorios:
 - Asfixia, sepsis, cirugía, infección, NEC, hipovolemia, NPT
- Condiciones crónicas complejas:
 - Cardiopatía congénita, nefropatía, síndrome de intestino corto, metabolopatías.
- Trombofilia



Manifestaciones clínicas

- **Trombosis Venosa**

- Disfunción de catéter
- **Edema de miembro**
- **Quilotórax**
- Convulsiones
- Letargia
- Falla renal
- Masa renal - trombocitopenia
- Esplenomegalia
- Circulación colateral

- **Trombosis Arterial**

- Isquemia periférica
- HTA
- Falla renal
- Convulsiones
- Letargia

- **Trombosis asintomática: Hallazgo de imágenes**

Morbilidad asociada a la trombosis

- Venosa

- TEP. HTPulmonar
- Quilotórax
- Cavernoma de la porta . HTPortal
- Insuficiencia renal
- ACV paradójal por FOP
- Secuela neurológica
- Recurrencia
- Sde. Post-trombótico
- Muerte

- Arterial

- Pérdida de miembro
- Insuficiencia renal
- HTA
- Secuela neurológica
- Recurrencia
- Muerte



Trombosis de las venas renales

0.5 / 1,000 RN en UCIN

Presentación clínica

Fallo renal

Trombocitopenia

Hematuria

Masa abdominal

Deshidratación

Intraútero

20%

MARSH/05
N=43 (%)

KUHLE/04
N=72 (%)

KOSCH/04
n= 59

56

14

27

51

29

49

NR

50

NR

49

41

15

7

50

NR

5

2.5

75

Extensión de la trombosis

Unilateral

Bilateral

Asociada a otros trombos

56

72

72.8

44

28

27.2

74

72

25.4

Factores de riesgo asociados

Prematurez

Vias centrales

Diabetes materna

Asfixia

Infección

Deshidratación, hTA

Acidosis, poliglobulia

NR

17

NR

16.3

13

15.2

7

6

4

12

6

11.8

NR

NR

17

Trombofilia

Trombosis del sistema porta asociada a catéter

Incidencia: 1- 43%

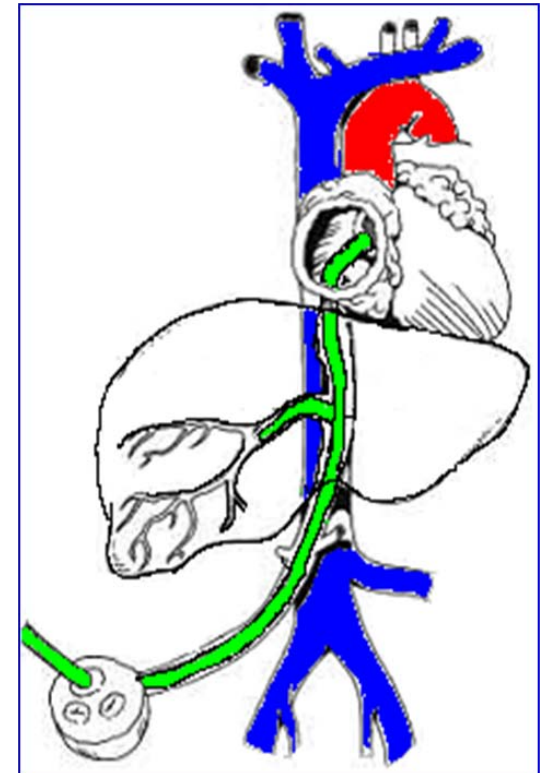
Manifestación clínica silente

***Factores de riesgo
asociados***

catéter
onfalitis/NEC

Complicaciones

lesión hepática
cavernoma
hipertensión portal



Trombosis arterial

- Generalmente, es una complicación de un catéter arterial umbilical, periférico o femoral.
- Incidencia real desconocida: según el método diagnóstico:
 - 1-3% sintomáticas,
 - 14-35% por ecografía
 - 64% por angiografía.
- CAU : menor riesgo a nivel T6-T9 (2B - Cochrane).
x debajo de L5 riesgo de:
isquemia glútea y del nervio ciático

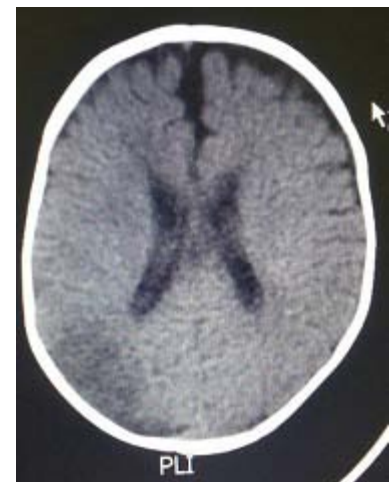
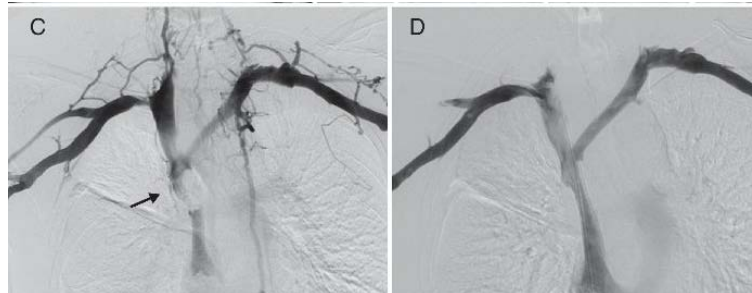
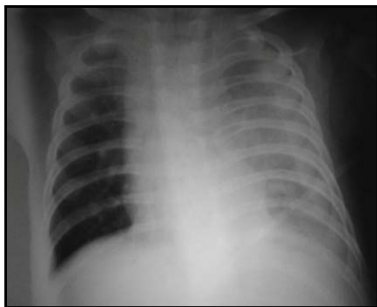


Accidente cerebrovascular

- Presentación clínica: convulsiones (94%) o letargo.
- Signos focales poco frecuentes:
 - Hemiparesia <25% de los ACV isquémico
<10% de las trombosis venosas de SNC
- Supervivencia sin secuelas neurológicas ~ 33-50%.
- 80% son ACV isquémico arterial: mayoría relacionados con eventos placentarios → riesgo de recurrencia <1-2%
- ACV venoso: deshidratación, infección, poliglobulia, etc.

Metodología diagnóstica

- 1º clínica
- Ecodoppler color: miembros inferiores, VCI y yugular
- Venografía: venas subclavias y VCS
- Ecocardiograma: VCS y cavidades cardíacas
- AngioTC/RNM: venas centrales y SNC



Terapia Antitrombótica

CLINICAL GUIDELINES

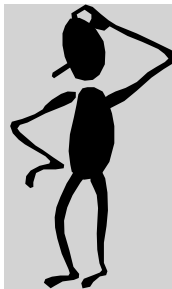
 blood advances

American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism

Paul Monagle,¹ Carlos A. Cuello,^{2,3} Caitlin Augustine,⁴ Mariana Bonduel,⁵ Leonardo R. Brandão,⁶ Tammy Capman,⁷ Anthony K. C. Chan,⁸ Sheila Hanson,⁹ Christoph Male,¹⁰ Joerg Meerpohl,¹¹ Fiona Newall,^{12,13} Sarah H. O'Brien,¹⁴ Leslie Raffini,¹⁵ Heleen van Ommen,¹⁶ John Wiemikowski,¹⁷ Suzan Williams,¹⁸ Meha Bhatt,² John J. Riva,^{2,19} Yetiani Roldan,² Nicole Schwab,² Reem A. Mustafa,^{2,20} and Sara K. Vesely²¹

Terapia Antitrombótica

- La gravedad de la trombosis, la posibilidad de deterioro del órgano o la extremidad, la presencia de comorbilidades y el riesgo de sangrado influyen en la decisión de tratar u observar.
- Carencia de ensayos aleatorios que evalúen tipo y duración del tratamiento neonatal.
- No hay drogas anticoagulantes aprobadas para uso pediátrico.
- Las opciones de tratamiento se basan principalmente en un consenso de expertos basado en la escasa evidencia disponible.



Objetivo de la terapia antitrombótica

- La terapia antitrombótica está dirigida a reducir el riesgo de:
 - Progresión de la trombosis
 - Embolización
 - Recurrencia
 - Síndrome post-trombótico (STP)

Terapia Antitrombótica

- **Antes** de comenzarla:
 - Realizar un estudio de hemostasia basal
 - Realizar ecografía cerebral, especialmente en los RN prematuros
- **Durante** la terapia, mantener:
 - Recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9 / L$
 - Fibrinógeno $> 100 \text{ mg / dl}$

La terapia antitrombótica en pediatría requiere
MONITOREO

Trombosis Venosa Profunda

TVP asintomática:

- Decisión individualizada (riesgos/beneficios).
- Observación y control por imágenes vs. terapia anticoagulante.
- Si el trombo progresa, requiere terapia anticoagulante.
- No se recomienda el screening de TVP.

TVP sintomática:

- Terapia anticoagulante.
- Excepcionalmente, terapia fibrinolítica (TEP con riesgo de vida).
- TVP asociada a catéter funcionante: mantenerlo.
- Catéter innecesario/disfuncionante: si es posible, retirar después de 3-5 días de terapia anticoagulante para disminuir embolia (TEP, ACV).

Trombosis de las venas renales

- Tratamiento *sugerido*
 - Valorar trombocitopenia
 - Mayoría, riñón con evolución a cronicidad y atrofia.
 - Anticoagulación en trombosis renal unilateral.
 - Fibrinolisis en trombosis bilateral; o unilateral con progresión a VCI.

Trombosis portal

- Tratamiento *sugerido*
 - Anticoagulación en trombosis oclusiva de la vena porta (recomendación condicional basada en una certeza muy baja).
 - Observación en trombosis no oclusiva de la vena porta (recomendación condicional basada en una certeza muy baja).

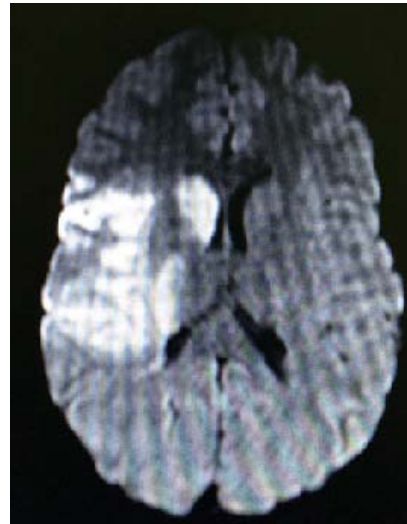
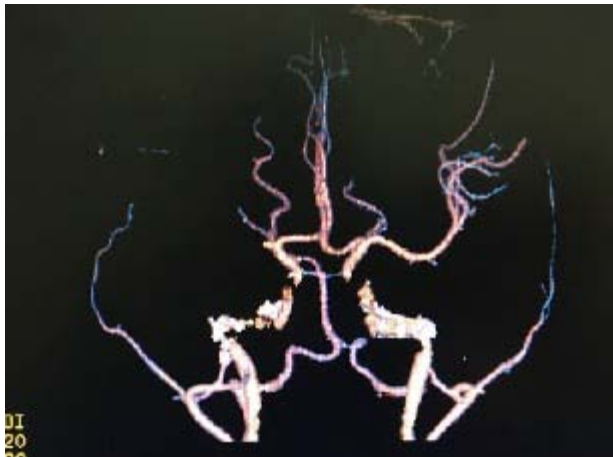
Trombosis arterial

- Retirar el catéter inmediatamente.
- Iniciar terapia anticoagulante.
- Evaluar terapia fibrinolítica si hay riesgo de pérdida de un miembro u órgano.



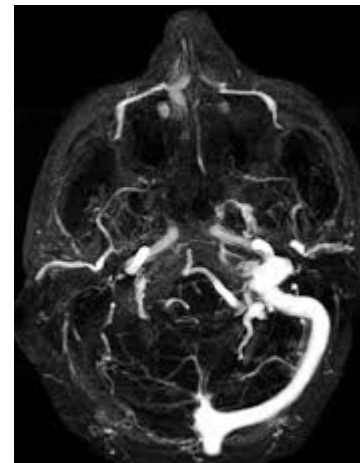
ACV isquémico arterial

- ***No se recomienda*** el tratamiento antitrombótico,
 - Motivo: Recurrencia <1-2%.
- ***Excepto el ACV cardioembólico***, que requiere tratamiento anticoagulante por su riesgo de recurrencia elevado.



ACV venoso

- Se **recomienda** la terapia anticoagulante en trombosis venosa cerebral sin hemorragia.
- Se **sugiere** la terapia anticoagulante en trombosis venosa cerebral con hemorragia. Pero en presencia de áreas isquémicas o hemorrágicas extensas se puede elegir repetir imágenes a la semana e iniciar anticoagulación si hay progresión de la trombosis.
- **No se sugiere** fibrinolisis.



Drogas anticoagulantes - Heparinas

Una revisión reciente de Cochrane sobre heparina (tanto fraccionada como no fraccionada) para el tratamiento de la trombosis en neonatos concluyó que:

No hay ensayos para recomendar o refutar el uso de heparina en el tratamiento de neonatos con trombosis

ya que no encontró publicaciones elegibles para su inclusión en la revisión.

Drogas anticoagulantes - Heparinas

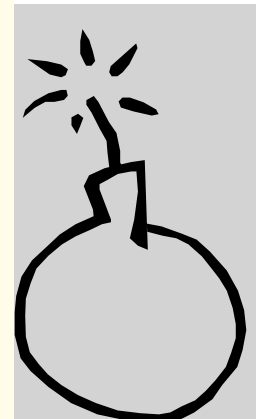
ISMP List of *High-Alert Medications* in Community/Ambulatory Healthcare

2011

High-alert medications are drugs that bear a heightened risk of causing significant patient harm when they are used in error. Although mistakes may or may not be more common with these drugs, the consequences of an error are clearly more devastating to patients. We hope you will use this list to determine which medications require special safeguards to reduce the risk of errors and minimize harm.

This may include strategies like providing mandatory patient education; improving access to information about these drugs; using auxiliary labels and automated alerts; employing automated or independent double checks when necessary; and standardizing the prescribing, storage, dispensing, and administration of these products.

Classes/Categories of Medications	Specific Medications
antiretroviral agents (e.g., efavirenz, lamiVUDine, raltegravir, ritonavir, combination antiretroviral products)	carBAMazepine
chemotherapeutic agents, oral (excluding hormonal agents) (e.g., cyclophosphamide, mercaptopurine, temozolomide)	chloral hydrate liquid, for sedation of children
hypoglycemic agents, oral	heparin, including unfractionated and low molecular weight heparin
immunosuppressant agents (e.g., azaTHIOprine, cycloSPORINE, tacrolimus)	metFORMIN
insulin, all formulations	methotrexate, non-oncologic use
opioids, all formulations	midazolam liquid, for sedation of children
pediatric liquid medications that require measurement	propylthiouracil
pregnancy category X drugs (e.g., bosentan, ISOtretinoin)	warfarin



Drogas anticoagulantes - Heparina no fraccionada

- Requiere:
 - **Protocolo** de utilización.
 - Autorización de prescripción por el **especialista**.
 - Doble **chequeo** desde la **prescripción** hasta la administración.
 - **Monitoreo** de laboratorio.
- Restringir el acceso a viales multidosis en las salas.
- Viales de heparina disponibles sin variaciones de presentación.

Drogas anticoagulantes - Heparina no fraccionada

- Consideraciones
 - Niveles plasmáticos de AT disminuidos.
 - TTPa basal prolongado: no predice correctamente los niveles terapéuticos de heparina.
 - Generación de trombina disminuida.
 - Eliminación acelerada: clearance y volumen de distribución.

Drogas anticoagulantes - Heparina no fraccionada

- Desventajas
 - Administración endovenosa continua
 - Mayor posibilidad de error en la administración.
 - Monitoreo frecuente

TTPa 1,5-2 veces el valor basal

Actividad anti-FXa 0,35-0,7 U/ml

Drogas anticoagulantes - Heparina no fraccionada

Dosis

- **Bolo: 50-100 U/kg** (evaluar riesgo de sangrado)
- **Dosis dependiente de la edad y el peso**

< 12 meses de edad: 28 U/kg/h

Neutralización de la Heparina con Sulfato de Protamina

< 30 min	1.0 mg/100 U de heparina recibida
30 - 60 min	0,5-0,75 mg
60 - 120 min	0,375-0,5 mg/100 U de heparina recibida
> 120 min	0,25-0,375 mg/100 U de heparina recibida
Dosis máx. 50 mg	
Concentración de la infusión: 10mg/mL	
Velocidad de la infusión: 5mg/min	

Drogas anticoagulantes - Heparina fraccionada

- 95 % de biodisponibilidad.
- Monitoreo menos frecuente (actividad anti-FXa 0.5-1 UI/ml).
- Administración subcutánea.
- Menor frecuencia de eventos adversos.
- Eficacia de enoxaparina en 8 estudios neonatales: 59 - 100%.
86/119 (72%) neonatos con eventos tromboembólicos presentaron una resolución completa o parcial.
- Incidencia de hemorragias mayores : 1.2% por año de paciente [o 6% de todos los neonatos (4/62)]. En todos los casos, el nivel de antiXa en plasma era terapéutico (0.5 a 1.0 UI/ml).

Drogas anticoagulantes - Heparina fraccionada

<u>Enoxaparina</u>	<i>Dosis inicial de tratamiento</i> (mg/kg c/12 hs)	<i>Dosis inicial de profilaxis</i>
<2 meses	1.5	0.75
>2 meses	1.0	0.5

Drogas anticoagulantes - Heparina fraccionada

- Recientemente:

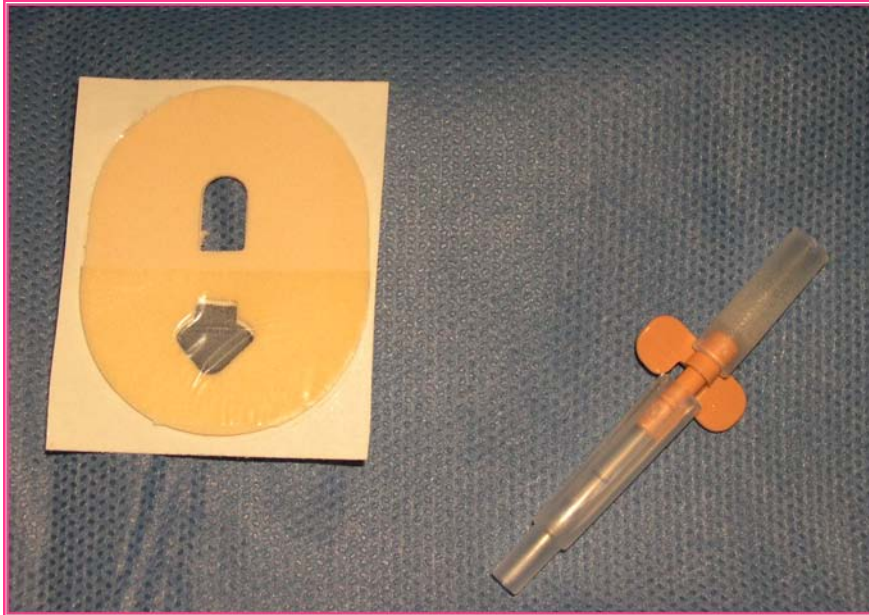
- Dosis terapéuticas mayores: 1.7-2.5 mg/kg

Thrombosis Research (2008) 122, 826–830
Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 19(5) 488-493

- Htal. Garrahan 2010-2014 sobre 29ptes:

- Dosis requerida para alcanzar rango terapéutico: 2.4mg / kg c/12h (1.7-3.6)
- Niveles de anti-Xa en el primer control: 0.44 UI / ml (<0.1-0.74)
- Tiempo hasta alcanzar rango terapéutico: 1 día (1-3)
- **Conclusión:** la mayoría de los neonatos requirieron una dosis inicial más alta que la descripta en los consensos.

Drogas anticoagulantes - Heparina fraccionada



Para neonatos > 3 a 5kg, siempre evaluando el tejido subcutáneo

Terapia Fibrinolítica

Los consensos actuales **recomiendan contra la terapia fibrinolítica**, a menos que la trombosis conlleve riesgo de pérdida de vida, las extremidades u órganos.

- Trombosis arterial con riesgo de pérdida de un órgano/miembro
- Trombosis bilateral de venas renales
- Trombosis con riesgo de vida (ej: TEP masivo)

Terapia Fibrinolítica

- Suplementación previa con PFC para aportar plasminógeno, que se encuentra disminuído en neonatos.
- t-PA 0.1 – 0.5 mg/k/h en infusión continua de 6hs.
- Requiere controles de laboratorio.
- Esquema de bajas dosis durante 96hs con heparina 10U/k/hora en paralelo.

Evaluar ventana terapéutica

Terapia Fibrinolítica

- Control de laboratorio a las 3 hs de iniciada la infusión.
- Mantener fibrinógeno $> 1\text{g/dl}$ (concentrados de I) y recuento de plaquetas $> 100,000/\text{mm}^3$ (concentrado plaquetario)
- Finalizada la infusión continuar con terapia anticoagulante
- Monitoreo clínico y de imágenes para definir duración del tratamiento fibrinolítico

Mortalidad:

~1,2 - 13% .

Efectividad: (resolución completa de la trombosis)

65 - 94%.

Terapia Fibrinolítica

Contraindicaciones

- RN < 32 semanas de gestación (en evaluación)
- Asfixia severa en los 7 días previos
- Trombocitopenia o coagulopatía no corregida
- Hemorragia activa
- Hemorragia grave o cirugía mayor 10 - 30 días antes
- Traumatismo de cráneo o cirugía de SNC 1 a 6 meses previos
- Procedimiento invasivo en los 3 días previos
- Hipertensión arterial no controlada
- Malformaciones arterio-venosas

Terapia Fibrinolítica

Precauciones

- Administrar en unidad de cuidados intensivos.
- Mínima manipulación del paciente: evitar punciones arteriales, inyecciones intramusculares, cateterismo urinario, kinesioterapia, baño, temperatura rectal, etc.
- Tomar muestras de sangre de vías centrales o venas superficiales. Si la toma de muestras es dificultosa, colocar un catéter central antes de iniciar la terapia fibrinolítica.
- No utilizar terapia antiagregante al mismo tiempo.
- **En caso de sangrado, comprimir.**

Si no cede, administrar antifibrinolíticos y/o crioprecipitados. Si no cede, evaluar rFVIIa

Terapia antiagregante

- *Aspirina:* 1-5 mg/kg/día
 - » Vida media: 30min
 - » Efecto irreversible. Por ende, prolongado
 - » Efectos adversos: hemorragia, Sde de Reyé
 - » Antídoto: tranfusión de plaquetas

- *Clopidogrel:* 0,2 mg/kg/día en < 2 años
 - » Vida media: 6hs
 - » Efecto irreversible. Por ende, prolongado
 - » Efectos adversos: hemorragia, microangiopatía
 - » Antídoto: tranfusión de plaquetas

Purpura fulminans

EMERGENCIA HEMATOLÓGICA

- **Formas congénitas:** por deficiencia hereditaria homocigota de proteína C. (1:500,000 – 1,000,000 nacidos vivos)
- Cuadro agudo, fulminante, caracterizado por necrosis hemorrágica de la piel, secundario a trombosis de la circulación de la dermis.
- Se evidencia de manera catastrófica en las primeras horas de vida. Las lesiones cutáneas comienzan como pequeñas equimosis que se extienden gradualmente siguiendo un patrón radial, con un color rojizo / negruzco, que se convierten en ampollas y finalmente se vuelven necróticas y gangrenosas.
- Puede presentar daño cerebral y/o ocular iniciado intraútero.



Purpura fulminans

EMERGENCIA HEMATOLÓGICA

- **Formas adquiridas:** secundarias a infecciones bacterianas.
- Más frecuente en bebés y niños pequeños.
- Coagulación intravascular diseminada (CID) asociada y falla multiorgánica por trombosis de la microcirculación.
- Frecuentemente mortal.



Purpura fulminans

- Durante el cuadro agudo:
 - Anticoagulación
 - Concentrado de proteína C: 60 UI/kg cada 6-8hs, con ajuste de dosis personalizado posterior o PFC 10-20 ml / kg cada 6-8-12 horas.
 - Deficiencia de proteína S: terapia de reemplazo con PFC.
 - Tratamiento hasta que las lesiones se resuelven por completo, generalmente 6-8 semanas.
- Profilaxis a largo plazo:
 - Idealmente reemplazo de proteína C.
 - Puede incluir anticoagulación oral (mantener RIN entre 2.5 y 4.5) o HBPM según los síntomas del paciente.
- La opción para una cura definitiva es el trasplante hepático.

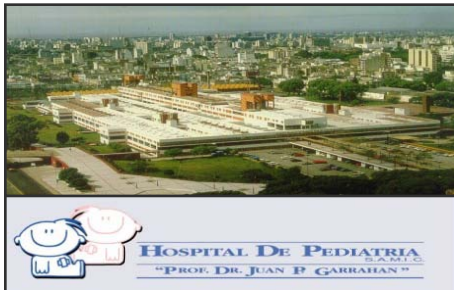
Síndrome Post.trombótico

- TVP
 - Incidencia: 20-50%
 - Presentación precoz o tardía (10 años después)
 - Manejo sintomático
- Trombosis arterial
 - Incidencia desconocida
 - Asimetría de miembros inferiores
 - Claudicación de la marcha
 - Stent - bypass



Diagnóstico y tratamiento actual de la trombosis neonatal

Carolina Cervio



Laboratorio de Hemostasia y Trombosis
Servicio de Hematología y Oncología
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"
Buenos Aires, Argentina