

**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

**Actualizado 2013**

## **TROMBOSIS VENOSA Y ARTERIAL: DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**

Madurga Revilla P, García Íñiguez JP. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

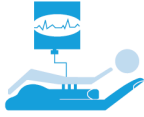
Actualización: Marzo 2013

### **1. INTRODUCCIÓN**

Los fenómenos tromboembólicos son poco frecuentes en pediatría, fundamentalmente por diferente fisiología del sistema hemostático. Los avances en el manejo y supervivencia de la patología pediátrica grave han supuesto un incremento en los fenómenos tromboembólicos, dada la frecuente necesidad de catéteres venosos centrales y la presencia de otros factores que pueden alterar la hemostasia. Es importante además, la mejoría en las técnicas diagnósticas. Su baja incidencia dificulta los estudios aleatorizados, por lo que las guías y recomendaciones de tratamiento están ampliamente extrapoladas de la evidencia en adultos. La diferencia en la fisiología hemostática, así como en la farmacocinética y farmacodinámica de los antitrombóticos en niños, y el impacto que tiene en esta edad la monitorización requerida, suponen una repercusión importante en la eficacia y seguridad de este tratamiento en la infancia.

### **2. FISIOPATOLOGÍA**

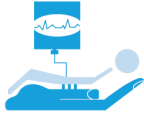
El sistema de coagulación en la infancia tiene peculiaridades que lo protegen de los fenómenos tromboembólicos. Hay una disminución fisiológica de los



factores vitamina K dependientes (II, VII, IX y X) y de contacto (XI y XII) que no alcanzan los valores del adulto hasta los 6 meses de edad. La antitrombina, las proteínas C y S, y el plasminógeno están disminuidos, mientras que el factor von Willebrand y la  $\alpha_2$ -macroglobulina están aumentados. El efecto neto es una disminución de la generación de la trombina, que unido al aumento del efecto antitrombina de la  $\alpha_2$ -macroglobulina y la integridad del endotelio vascular explican la baja incidencia de trombosis infantil. Además, el bajo nivel de plasminógeno al nacimiento (50 % del adulto) supone menor generación de plasmina, y por tanto menor efecto del tratamiento trombolítico.

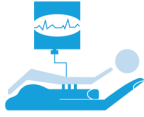
**Factores de riesgo:** el 95 % de las trombosis venosas profundas en niños son secundarias a un factor de riesgo identificable (en el 75 % de los casos presentan 2 o más factores de riesgo), siendo el más frecuente la presencia de catéter venoso central.

- Hereditarios: Mutación factor V Leiden, disfunción antitrombina, deficiencia de proteínas C o S, resistencia a la proteína C, aumento lipoproteína a, disfibrinogenemia, hiperhomocisteinemia, hipoplasminogenemia, drepanocitosis.
- Adquiridos:
  - Catéter venoso central (CVC): (en el 90 % de los procesos neonatales, y el 35- 50 % de otras edades) No está clara la relación con la localización (mayor en femoral y subclavia que en yugular), tipo, tamaño de catéter, y la duración.
  - Edad de riesgo: menores de 1 año y mayores de 12.



- Infección- sepsis: Anticuerpos antifosfolípido transitorios, aumento de factores inflamatorios (factor VIII, PCR, D- dímeros)
- Cirugía (ortopédica, cardiovascular: Fontan, fístulas, prótesis).
- Inmovilización.
- Traumatismo.
- Cardiopatías congénitas cianógenas
- Cáncer (mayor riesgo en leucemia linfoblástica aguda)
- Quimioterapia (asparraginas)
- Tratamiento hormonal prolongado: corticoides
- Enfermedades inflamatorias reumáticas: lupus eritematoso sistémico (LES), artritis idiopática juvenil (AIJ), síndrome antifosfolípido
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
- Diabetes mellitus
- Anemia de células falciformes
- Patología renal: síndrome nefrótico (descenso proteínas reguladoras de la coagulación)
- Enfermedad vascular: vasculitis, displasias
- Trasplante (médula ósea, cardiaco, renal, hepático)

### **3. CLÍNICA**



Depende del tipo y localización del vaso, la edad, y la rapidez de instauración:

- trombosis venosa profunda (TVP) de extremidades: dolor, calor, tumefacción, cambio de color e ingurgitación venosa, (dolor inguinal o abdominal)
- trombosis de cava inferior: circulación colateral y disfunción hepática o renal.
- trombosis de cava superior: cianosis y edema de cara, cuello y parte superior de tórax, y finalmente insuficiencia cardiaca congestiva.
- trombosis de vena renal: hematuria, trombopenia, nefromegalia y oliguria.
- trombosis portal: puede ser asintomática o provocar hipertensión portal.
- embolia pulmonar: disnea, dolor torácico, hemoptisis, sibilantes, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca.
- trombosis arterial en extremidades: mala perfusión, disminución de pulsos; en el caso de la arteria renal aparece hipertensión arterial con o sin insuficiencia renal; enterocolitis necrotizante en el caso de la arteria mesentérica.

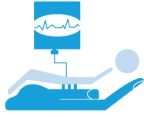
#### **4. DIAGNÓSTICO**

Es fundamental la sospecha clínica, valorando los factores de riesgo.

Ninguna prueba analítica confirma o descarta un fenómeno tromboembólico (D-dímeros > 500 mg/ml: muy sensible pero poco específico)

La prueba de primera elección es la ecografía con doppler: la incapacidad para comprimir completamente la luz venosa es diagnóstica de TVP. Se empleará también para control y seguimiento.

La angiografía es la técnica más sensible y específica; se reserva para persistencia clínica y estudio ecográfico negativo.



La tomografía con contraste o la angiorresonancia son útiles para el estudio de trombosis de localización diferente a las extremidades.

El estudio de trombofilia se indica cuando la trombosis es espontánea, de gravedad desproporcionada, recurrente, de localización inusual, o cuando existe historia familiar.

## **5. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO**

### VER DOSIS DE FÁRMACOS EN APARTADO 7

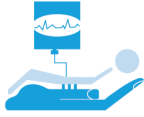
#### **5.1. Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP). Catéter venoso central:**

La mayoría de los niños que sufren TVP presentan dos o más factores de riesgo, siendo el más frecuente la presencia de CVC. La edad es un importante factor de riesgo, siendo los menores de 1 año y los mayores de 12 los más predispuestos. Las trombosis venosas asintomáticas secundarias a CVC son frecuentes en niños. Este hecho es importante debido fundamentalmente a que pueden ser el origen de cuadros sépticos, además de la posible pérdida del acceso venoso (que puede ser imprescindible para el tratamiento del niño), y la posibilidad de embolismo paradójico por la persistencia de shunt intracardiacos.

El empleo de perfusiones con heparina 1 UI/ml a través de los catéteres venosos centrales disminuye el riesgo de TVP y sobre todo, el riesgo de bacteriemia secundaria, sin mayor riesgo de efectos secundarios (hemorragia).

#### Propuesta de profilaxis:

- mantenimiento de CVC: profilaxis de rutina, para evitar la trombosis del CVC y sobre todo la infección- sepsis secundaria, e intentar mayor duración del CVC: HNF en perfusión continua, a bajas dosis (1 UI/ml), en las soluciones que pasen



por el CVC. En recién nacidos se recomienda el mantenimiento de catéteres venosos centrales con perfusiones con HNF 0,5 U/kg/h. En los CVC de larga duración se recomienda perfusión continua con HNF (1UI/ml) o urokinasa de forma intermitente.

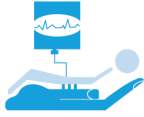
- profilaxis antitrombótica: valoración individualizada de los factores de riesgo:

- Riesgo moderado: movilización precoz + compresión elástica intermitente con calcetines hasta la rodilla;
- Riesgo alto: profilaxis anticoagulante: HNF o HBPM a dosis profiláctica, en aquellos que presenten  $\geq 2$  factores de riesgo. Importante en  $>12$  años + inmovilización. Vigilar lesiones con riesgo de hemorragia (valorar esperar 12 horas tras cirugía, TCE severo)

Se puede emplear el check list del anexo 1 para valorar el riesgo individual y decidir la profilaxis a emplear

## **5.2. Tratamiento de trombosis venosa profunda en neonatos:**

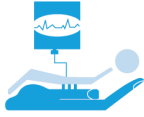
- Iniciar tratamiento anticoagulante; o seguimiento radiológico, e iniciar anticoagulación si en el control se objetiva crecimiento del trombo.
- Tratamiento anticoagulante: HBPM o HNF durante 5 días seguido de HBPM 6 semanas- 3 meses. Si existe causa clara y se ha eliminado, el tratamiento puede suspenderse tras comprobar la repermeabilización.
- Retirar el catéter asociado, si es posible tras 3- 5 días de anticoagulación.



- Si el catéter se mantiene una vez terminado el tratamiento anticoagulante, emplear HBPM/ ACOs a dosis profiláctica hasta que se retire.
- No indicado tratamiento trombolítico, salvo compromiso crítico vital o de un miembro. Si se requiere, emplear activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA).

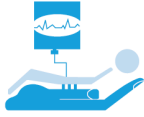
### **5.3. Tratamiento de trombosis venosa profunda en niños:**

- Tratamiento inicial anticoagulante con HNF o HBPM durante al menos 5-10 días; seguido de HBPM/ anticoagulantes orales (ACOs: antagonistas de vitamina K) durante al menos 3 meses.
- Si posteriormente se pautarán ACOs, empezar el ACO el primer día, y suspender la HNF/ HBPM el 6º día, o más tarde si INR < 2. Si los niveles terapéuticos son difíciles de mantener con ACOs, mantener HBPM.
- En tromboembolismo idiopático, mantener tratamiento anticoagulante con ACOs (para INR 2,5: 2- 3) o HBPM 6- 12 meses (dado el relativo bajo riesgo de recurrencia, no es necesario de por vida)
- En trombosis secundaria, si el factor de riesgo se resuelve, mantener el anticoagulante al menos 3 meses. Si el factor de riesgo persiste, mantener el tratamiento anticoagulante (dosis terapéutica o profiláctica) hasta que se resuelva el factor de riesgo.
- En trombosis recurrente, mantener el tratamiento de por vida, con ACOs. Si la recurrencia es secundaria a un factor de riesgo, mantener el tratamiento hasta que éste desaparezca (mínimo 3 meses)



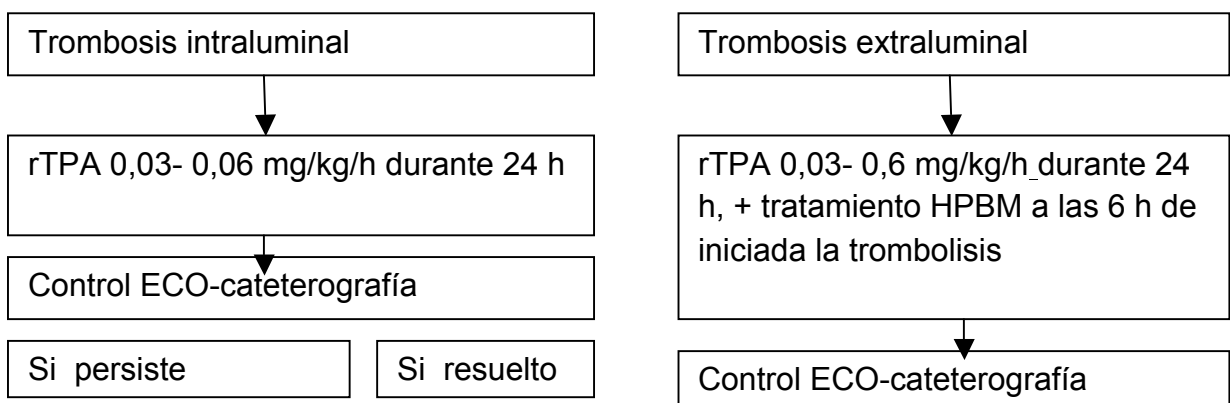
- Si la trombosis es secundaria a un CVC:
  - si el CVC no es funcionante o no se requiere durante más tiempo, se retirará, tras 3-5 días de tratamiento anticoagulante;
  - si el CVC se requiere durante más tiempo y es funcionante, mantenerlo e iniciar tratamiento anticoagulante (HNF/HBPM/ACOs): 3 meses de tratamiento anticoagulante, seguido de dosis profiláctica de ACOs (INR 1,7 (1,5- 1,9) o HBPM (anti-Xa 0,1- 0,3 U/ml) hasta que se retire el CVC. Ante primer episodio de trombosis secundario a CVC, el tratamiento será igual que en otros casos de TVP secundaria.
- No se empleará trombolisis de forma rutinaria, sólo si compromiso vital o del miembro. En este caso, se empleará trombolisis sistémica o dirigida por catéter (según experiencia del centro) Emplear rTPA; y en caso de bajos niveles de plasminógeno, se suplementará previamente con plasminógeno. Si existe riesgo vital, emplear trombectomía, seguido de tratamiento anticoagulante.
- En niños > 10 kg con trombosis en extremidad inferior, y contraindicación para tratamiento anticoagulante, se recomienda un filtro temporal en vena cava inferior (retirarlo tan pronto como sea posible si el trombo no se recoge en el filtro). Iniciar tratamiento anticoagulante en cuanto se resuelva el factor que lo contraindicaba.

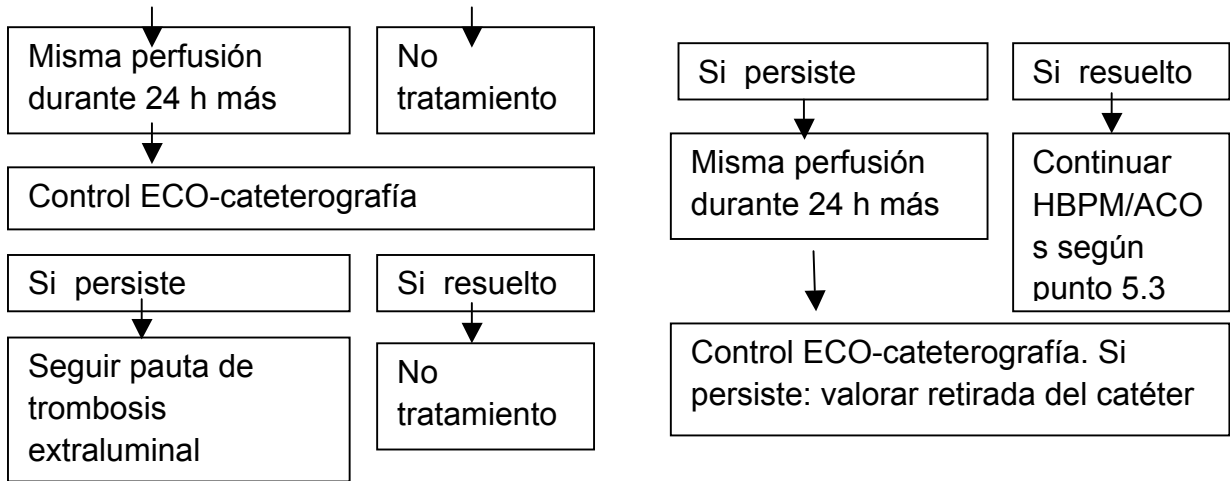
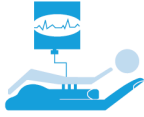




- En niños con patología oncológica, seguir las pautas generales. Considerar el cáncer, la quimioterapia y la posible necesidad de cirugía como factores individuales.
- En niños con anticuerpos antifosfolípido, seguir las pautas generales.
- En niños con trombosis de aurícula dcha relacionados con CVC, se retirará el CVC asociando o no tratamiento anticoagulante en función de diferentes factores:
  - Si el trombo es grande (> 2cm) o móvil: iniciar anticoagulación previo a la retirada. Valorar cirugía o trombolisis (individualizar)
  - Si es pequeño (< 2cm), no móvil ni pediculado, retirar el catéter con o sin anticoagulación.

**5.4.- Tratamiento de obstrucción del CVC:** trombolisis local con rTPA (si < 10 kg: 0,5 mg; si > 10 kg: 1 mg) o urokinasa (10.000 UI: 2 ml), más suero fisiológico hasta completar el volumen de la luz del catéter. Si en 30 min no es permeable, se recomienda una 2ª dosis de tratamiento trombolítico local. Se completará el estudio para descartar trombosis relacionada con catéter: ECO-doppler ± cateterografía. Ante trombosis secundaria a catéter, si éste es temporal, actuar según punto 5.3; si es permanente- tunelizado que no permite infusión, se intentará recanalizar:





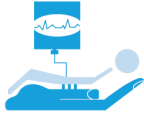
**5.5.** En niños con **nutrición parenteral total prolongada**, se recomienda anticoagular con ACOs (INR 2,5: 2- 3)

**5.6. Tratamiento de niños y neonatos con trombosis unilateral de la vena renal**, sin extensión a vena cava, ni afectación renal: monitorizar la extensión del trombo, o tratamiento anticoagulante con HNF o HBPM. Si se extiende a vena cava, iniciar tratamiento con HNF/ HBPM. El tratamiento se mantendrá durante 6 semanas- 3 meses. Cuando la trombosis es bilateral con diferente grado de insuficiencia renal, se recomienda anticoagular con HNF o HBPM, o y trombolisis con rtPA seguido de anticoagulación con HNF/HBPM.

**5.7.- Técnicas de depuración extrarrenal continua (Hemodiálisis):** al iniciar la técnica administrar un bolo de HNF (40- 50 UI/kg), y posteriormente perfusión (5- 10 UI/kg/h), intentando mantener TTPA 1,5- 2 veces el control.

**5.8.- Profilaxis antitrombótica tras cirugía cardiaca:**

**5.8.1.- Fístula sistémico- pulmonar tipo Blalock- Taussig (o modificada):** dosis de HNF intra-perioperatoria (disminuye el riesgo de

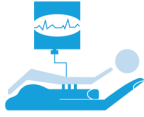


trombosis de la fístula). Después: valorar HNF inmediatamente tras la cirugía (10 UI/kg/h), seguido de: ningún tratamiento o AAS (la anticoagulación prolongada con ACOs o HBPM no disminuye el riesgo de trombosis) Si la fístula se obstruye, está indicada reintervención para reemplazarla, angioplastia percutánea o fibrinólisis.

**5.8.2.- Cirugía tipo Norwood:** HNF inmediatamente después de la cirugía, seguido o no de AAS. En caso de iniciar AAS, tampoco está clara la duración de este tratamiento.

**5.8.3.- Shunt bidireccional cavo-pulmonar o cirugía tipo Glenn:** HNF inmediatamente tras la cirugía (10 UI/kg/h), seguido de: ningún tratamiento, AAS, o ACOs (INR 2,5: 2- 3) Las complicaciones trombóticas tras la técnica de Glenn son infrecuentes. Se propone mantener trombopprofilaxis hasta la realización del shunt cavo-pulmonar completo (Fontan), dado que disminuye el riesgo de trombosis de los vasos pulmonares, y aumenta la posibilidad de éxito de ésta segunda cirugía.

**5.8.4.- Cirugía tipo Fontan:** Los fenómenos tromboembólicos suponen una causa importante de morbi-mortalidad tras esta cirugía (trombosis venosa 3- 16 %; ACV 3- 19 %); por lo que está indicado iniciar tratamiento antitrombótico tras la cirugía: HNF inmediatamente tras la cirugía (10 UI/kg/h), seguido de: ningún tratamiento, AAS, o ACOs (INR 2,5: 2- 3) Existe controversia en cuanto a usar anticoagulación o antiagregación. La mayoría de centros recomiendan AAS para la mayoría de los casos, reservando la anticoagulación (ACOs (INR 2,5: 2- 3)) para aquellos de



mayor riesgo (conexión directa aurícula dcha- arteria pulmonar, conducto artificial, bajo gasto cardiaco) La duración óptima del tratamiento es desconocida. Cuando el Fontan es fenestrado puede requerirse mayor duración del tratamiento, recomendando mantenerse hasta su cierre.

**5.8.5.- Colocación de stents:** heparina perioperatoria.

**5.8.6.- Prótesis valvulares:**

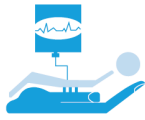
- biológicas:

- válvulas aórticas: aspirina (3- 5 mg/kg/día) durante 3 meses;
- válvulas mitral o tricúspide: si mantiene ritmo sinusal, ACOs 3 meses (INR 2,5: 2- 3), y AAS indefinidamente. Si presenta fibrilación auricular, iniciar ACOs en las primeras 24 h del postoperatorio y mantener indefinidamente.

- mecánicas: HBPM a las 48 h del postoperatorio, ACOs de forma indefinida (INR 3: 2,5- 3,5), y añadir antiagregante (aspirina o dipyridamol) si existe alto riesgo (episodios tromboembólicos previos, fibrilación auricular, aurícula izquierda dilatada, trombos auriculares izquierdos, válvulas de bola o válvulas mitrales)

**5.9.- Miocardiopatía dilatada:** anticoagulación con ACOs (INR 2,5: 2- 3)

**5.10.- Cierre de CIA por cateterismo** (dispositivo): AAS 6 meses



**5.11.- Hipertensión pulmonar primaria:** anticoagular con ACOs (INR 2,5: 2- 3) o HBPM cuando se inicien otros tratamientos (ha demostrado aumentar la supervivencia en adultos, pero no en niños)

**5.12. Endocarditis:** la tromboboprofilaxis (an anticoagulación/ antiagregación) debe ser considerada individualmente; no existen pautas claras.

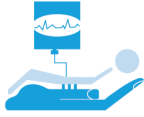
**5.13.- Circulación extracorpórea:** Bolo heparina de 300 UI/kg; y después 1500/3000 UI por cada 500 ml de sangre introducida en el circuito (al finalizar, revertir con protamina)

**Asistencia ventricular:** iniciar HNF (anti-factor Xa 0,35- 0,7) 8- 48 h tras la implantación de la asistencia. Tratamiento antiagregante (AAS o dipiridamol + AAS) en las primeras 72 h. Cuando esté clínicamente estable, sustituir HNF por HBPM o ACOs, y mantenerlo hasta el trasplante o la retirada de la asistencia ventricular.

**5.14. Cateterismo cardiaco vía arterial:**

**5.14.1.- Profilaxis:** HNF: bolo de 100 U/Kg (repetir dosis si se prolonga más de 1 ½ h) durante el cateterismo; al terminar, compresión manual para evitar sangrado pero no excesiva (que no altere la perfusión de la pierna) Pierna recta, en decúbito supino. Aflojar vendaje compresivo a las 4- 6 h del cateterismo (vigilar sangrado) No usar aspirina profiláctica.

**5.14.2.- Tratamiento oclusión arterial aguda postcateterismo cardiaco:** el riesgo de oclusión es mayor a menor edad y peso del paciente, cuando se usan catéteres de mayor calibre, en procedimientos prolongados, en intervencionismo



(valvuloplastia, anuloplastia), en pacientes con Cardiopatías Congénitas cianógenas (alto hematocrito: hiperviscosidad sanguínea), y con cateterismos previos. Tener en cuenta tras el cateterismo:

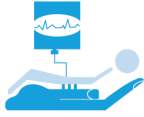
- Heparinización profiláctica, y en caso de haberla realizado, el tiempo transcurrido desde la misma
- Vendajes compresivos (la compresión excesiva favorece la trombosis)
- Color, T<sup>a</sup> y pulsos del miembro ¡Comparar con miembro contralateral!

Ante sospecha clínica de oclusión arterial: iniciar perfusión de HNF durante 4 h (70 % de las trombosis se resuelven con heparina):

- Si no recibió HNF durante el cateterismo, administrar bolo HNF 100 UI/kg previo a la perfusión; si han pasado > 2 h desde la heparinización, administrar bolo HNF 50 UI/kg previo a la perfusión.
- Si el pulso es palpable tras 4 h de perfusión HNF, mantenerla 24 h.
- Si la pérdida de pulso persiste tras 4 h de la HNF (asumiendo que debería haberse resuelto si era debida a un espasmo, y que la trombolisis es más eficaz cuando se instaura precozmente), iniciar trombolisis (previo control ecográfico con doppler): rTPA perfusión durante 2 h (o Urokinasa 6- 12 h).

Después, continuar heparina durante 4 h más y valorar:

- si pulso pedio palpable → HNF 6 h más y suspender.
- si no es claramente palpable → 2º ciclo de trombolisis (rTPA o Urokinasa (sin bolo inicial)) y continuar perfusión HNF 6 h más



- Tras la resolución, mantener tratamiento con HBPM durante 5- 7 días.
- Si no hay respuesta: angioplastia percutánea o trombectomía quirúrgica.

**5.15.- Trombosis arteria femoral:** HNF/HBPM 5- 7 días. Trombolisis cuando el tratamiento con heparina fracasa, y hay riesgo de la extremidad o vital; cirugía si en estos casos estuviera contraindicada la fibrinólisis.

**5.16.- Trombosis aórtica:** valorar HNF/ HBPM/ trombolisis o trombectomía (no hay evidencia para recomendar una u otra opción)

**5.17.- Catéter en arteria (periférica, central, umbilical):**

**5.17.1. Profilaxis:** HNF en perfusión 0,5- 1 U/ml a 1 ml/h por el catéter.

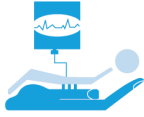
La localización del catéter umbilical tiene importancia: la posición alta (T6- T9: encima del tronco celiaco y las arterias mesentérica y renales) implica menor riesgo de episodios isquémicos, respecto a la baja (L3- L4)

**5.17.2. Tratamiento:**

- **trombosis relacionada con catéter arterial periférico:** retirada inmediata del catéter, tratamiento con HNF ± trombolisis o trombectomía y reparación microvascular seguido de tratamiento con HNF/HBPM.

- **trombosis relacionada con catéter arterial umbilical:** HNF o HBPM durante al menos 10 días, y retirar catéter. Si riesgo vital o de un miembro, trombolisis con rTPA; si está contraindicado, valorar trombectomía.

**5.18. Enfermedad de Kawasaki:**



5.16.1. Aspirina (AAS) a dosis anti-inflamatoria (4 dosis) en la fase aguda (duración controvertida: hasta que el niño esté afebril 48- 72 h; o completar 14 días + 48- 72 h afebril), y posteriormente dosis antiagregante hasta que el paciente no muestre lesión coronaria (6- 8 semanas). Asociar Gammaglobulina IV (2 g/kg dosis única) en los 10 primeros días de los síntomas (preferiblemente en los 7 primeros días) (si han pasado más de 10 días, también está indicado). (No usar ibuprofeno u otros AINEs, porque antagonizan el efecto del AAS).

#### **5.18.2. Prevención de trombosis en pacientes con daño coronario:**

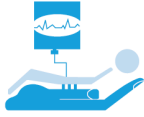
- Asintomático con daño coronario leve y estable: AAS antiagregante.
- Aneurisma moderado o gigante: AAS + ACOs para INR 2,0- 2,5 (puede sustituirse ACOs por HBPM a dosis terapéutica)

**5.18.3. Tratamiento de la trombosis coronaria:** trombolisis con rtPA o cirugía.  
Asociado a AAS y HBPM/ HNF.

\*El uso de inhibidores del receptor glicoproteico plaquetario IIb/IIIa (Abciximab) junto con AAS y heparina, con o sin trombolisis, en adultos con síndrome coronario agudo, ha mostrado mejorar el pronóstico. Bajas dosis de trombolítico junto con inhibidores IIb/IIIa es tan efectivo como la dosis trombolítica completa en la resolución del flujo, pero se asocia con menor tasa de reoclusión y reinfarto.

Valoración individual de angioplastia (quirúrgica/ radiológica)





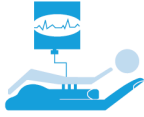
**5.19.- Déficit de proteína C o S: púrpura fulminante:** síndrome agudo que cursa con púrpura y necrosis rápidamente progresiva de áreas extensas de la piel, asociada a coagulación intravascular diseminada. Aparece en 3 situaciones:

- recién nacidos con déficit congénito de proteína C o S: púrpura fulminante neonatal,
- en contexto de infección aguda grave (meningococemia, pero también en sepsis estafilocócica, streptocócica, neumocócica, por haemophilus o gram negativos; por déficit de proteína C por consumo). Lesiones predominantemente distales, con progresión proximal.
- en ausencia de infección aguda, asociada a déficit transitorio autoinmune de proteína S: púrpura fulminante idiopática, generalmente postinfecciosa. Lesiones de distribución similar a la púrpura de Schönlein- Henoch.

Tratamiento de reposición con concentrado de proteína C (20- 60 U/kg) o, en caso de déficit de proteína S, transfusiones de plasma fresco congelado 10- 20 ml/kg, pautadas cada 8- 12 horas (dado que no existe concentrado de proteína S); asociado a tratamiento anticoagulante (HNF, HBPM, ACOs). Mantendremos tratamiento de reposición intensivo hasta la resolución de las lesiones (6-8 semanas), espaciándolo posteriormente (control mediante niveles de D-dímeros, de la efectividad del tratamiento de reposición)

## **6. ACCIDENTE CEREBRAL VASCULAR (ACV):**

**6. 1. Accidente cerebral vascular (ACV) en niños:** La aparición brusca de síntomas neurológicos deficitarios motores, sensitivos o visuales, es la



manifestación más frecuente de ACV fuera del período perinatal. El resto de formas de presentación son signos y síntomas más inespecíficos (cefalea, vértigo, nistagmo, ataxia, alteraciones del habla, convulsiones o alteración del estado de conciencia)

Todo nuevo síntoma neurológico en niños con enfermedad de células falciformes, debe ser evaluado como posible infarto.

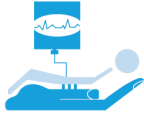
Se consideran tres tipos de ACV en la infancia:

- ACV isquémico (ACVI): déficit neurológico focal con evidencia de infarto en neuroimagen, secundario a oclusión arterial o venosa, de más de 24 horas de duración. Si la duración del déficit es menor de 24 horas y no hay alteraciones neurorradiológicas se denomina accidente isquémico transitorio (AIT). Predominio del territorio de la arteria cerebral media.
- ACV hemorrágico: síntomas neurológicos focales de comienzo brusco y en cuya neuroimagen se aprecia hemorragia intracraneal no asociada a infarto isquémico ni a traumatismo.
- Trombosis de senos venosos (TSV): sintomatología sistémica o neurológica focal de aparición brusca o progresiva, apareciendo en la neuroimagen ocupación de senos venosos.

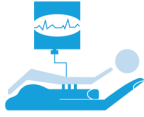
#### Etiología del accidente cerebrovascular

##### 1.- ACV ISQUÉMICO.

- Cardiopatías



- Congénitas cianóticas: causa más frecuente de ACV en la infancia: tetralogía de Fallot, trasposición completa de grandes vasos. Más frecuentes en los 2 primeros años de vida.
- Adquiridas
- Importante valorar embolismo paradójico: trombo venoso que pasa a la circulación arterial a través de defectos cardíacos. Posible embolia gaseosa paradójica (colocación y manipulación de CVC)
- Cateterismos cardíacos
- Vasculopatías
  - Anomalías vasculares: displasia fibromuscular, malformaciones arterio-venosas, malformación de la vena de galeno, vasos hipoplásicos congénitos, síndromes neurocutáneos (neurofibromatosis 1, Sturge-Weber, von Hippel-lindau, Klippel-Trenaunay, esclerosis tuberosa)
  - Enfermedad de moya-moya: arteriopatía bilateral intracraneal progresiva, con estenosis severas con vasos colaterales
  - Vasculitis: aislada o sistémica (lupus eritematoso sistémico)
- Anemia drepanocítica
- Coagulopatías: déficit de proteínas C o S, déficit de antitrombina III, mutación del factor V de leiden, anticuerpos antifosfolípido, síndrome hemolítico-urémico (SHU), púrpura trombótica trombocitopénica (PTI), hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico.
- Infecciones: meningitis, encefalitis, varicela (angiopatía postvaricela), abscesos, VIH, parvovirus b19, influenza A, sepsis.



- TCE: disección de arterias craneocervicales.
- Procesos oncológicos: linfomas, leucemias, neuroblastoma metastático; tratamiento antineoplásico (asparraginas, metotrexate)
- Enfermedades metabólicas: homocistinuria, enfermedad de Fabry, enfermedades mitocondriales (síndrome MELAS), defectos congénitos de la glicosilación, deficiencia de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), dislipoproteinemias, enfermedad de Menkes, deficiencia de fofoglicerato quinasa, acidurias orgánicas metilmalónica y propiónica, y trastornos del ciclo de la urea.
- Tóxicos: cocaína, pegamento inhalado.

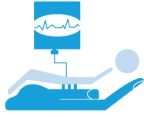
2. ACV HEMORRÁGICO: *Malformaciones vasculares intracraneales, discrasias sanguíneas, TCE y/o trauma espinal, o tumores intracraneales.*

### 3. TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS.

- Sépticas: infecciones locales de cabeza y cuello, o sistémicas.
- Asépticas: traumatismo craneoencefálico, deshidratación hipernatrémica, alteraciones de la coagulación, síndromes de hiperviscosidad, cardiopatías congénitas cianósicas, síndrome nefrótico.

#### Diagnóstico:

- Anamnesis detallada, y exploración física.
- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: importante diagnóstico causal e iniciar tratamiento precoz y adecuado para evitar complicaciones y secuelas. Seleccionar las pruebas complementarias en función de la patología previa (en anemia drepanocítica solicitar niveles de hemoglobina S (Hb S))



1) Neuroimagen: TC URGENTE:

- las lesiones isquémicas pueden ser silentes en las primeras 12 – 24 h
- útil en detección precoz de hemorragia intracraneal (hiperdensidad)
- en TSV: *signo de delta vacío*, no siempre presente ni fácil de identificar (por tanto necesidad de RM).

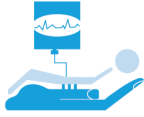
2) RM y angioRM: lo antes posible. De urgencia si sospecha trombosis venosa. Si clara sospecha ACV isquémico y TAC normal, hacer RM en primeras 24 - 48 horas; dado que el tratamiento con AAS mejora el pronóstico si se inicia en este período.

3) Analítica de sangre y orina: hemograma, hemostasia, VSG, hematuria y proteinuria. Pruebas específicas de las posibles etiologías.

4) Otras pruebas:

- a. ECG y ecocardiografía- doppler.
- b. Ecografía-doppler carotídea y vasos supraaórticos; y doppler transcraneal.
- c. Estudio oftalmológico
- d. Punción lumbar. Ante duda de ACV secundario a encefalitis o encefalomiелitis aguda diseminada, especialmente si hay alteración del nivel de conciencia. Hacerla si se decide tratar con aciclovir.
- e. Según resultados de angioRM, puede precisarse angiografía

**Pronóstico:** Mortalidad 5 %. Secuelas permanentes 30- 80%. Riesgo de recurrencia 10- 35 % (mayor en las primeras semanas- meses)



**Tratamiento:** (ver algoritmos) Ante sospecha ACV, valorar ingreso en UCIP. Todo ACV confirmado debe ingresar inicialmente en UCIP. Prioritario un control clínico estrecho, y evitar la progresión del daño cerebral estableciendo lo antes posible el tratamiento etiológico siempre que sea posible.

1.- Medidas generales: importante control de fluidoterapia IV (suero isotónico), monitorización hemodinámica, tratamiento edema cerebral (vigilar PIC), tratamiento de convulsiones (evitar el status convulsivo, que empeoraría la isquemia cerebral)

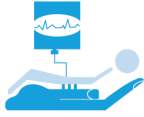
2.- Tratamiento hematológico (antiagregante- anticoagulante- fibrinolítico): siempre bajo control hematológico. Objetivos:

- En primer lugar: evitar la extensión de la trombosis y la recidiva precoz
- Y posteriormente: evitar la recidiva a largo plazo

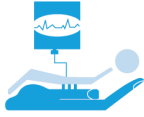
**ACV isquémico:** tras la confirmación radiológica, el tratamiento inicial puede ser anticoagulante (si es embólico) o antiagregante, excepto en pacientes con evidencia o riesgo de hemorragia intracraneal o aquellos con enfermedad de células falciformes.

*\*Estudios en niños no muestran diferencias entre el uso de anticoagulante o antiagregante estudiando en general a todos los niños con infartos cerebrales*

- Tratamiento con AAS 5 mg/kg/ día (oral o SNG), hasta que se descarte origen cardioembólico o disección. Iniciallo en las primeras 24 – 48 horas para disminuir el riesgo de recurrencia, manteniéndolo un mínimo de 2 años (Grado 1B).



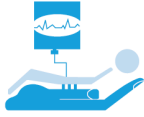
- Una vez descartada la hemorragia en la imagen cerebral, el tratamiento ANTICOAGULANTE durante al menos 6 semanas debe iniciarse en:
  - Infarto de origen cardioembólico: asociar al AAS, ACOs o HBPM. Si empleamos ACOs, mantendremos AAS hasta conseguir INR adecuado (a los 3-4 días del inicio de la anticoagulación), (Grado 2C). Si existe shunt intracardiaco, cerrarlo (cateterismo o cirugía)
  - Diseccción arterial extracraneal y displasia fibromuscular: confirmadas y asociadas con el infarto isquémico, valorar ACOs o HBPM (Grado 2C). Contactar con neuro-radiología intervencionista
- Cuando la isquemia es secundaria a vasculopatía: AAS o anticoagulación con HNF/HBPM durante 3 meses. La continuación del tratamiento se puede guiar en base a controles de neuroimagen vascular. En las vasculitis cerebrales, puede valorarse tratamiento inmunosupresor.
- NOTAS:
  - El momento de inicio del tratamiento anticoagulante es controvertido: balancear el riesgo de que el infarto isquémico se convierta en hemorrágico (difícil de establecer: el tamaño del infarto es un factor a tener en cuenta, pero su valor no es claro).
  - En el tratamiento anticoagulante pueden emplearse HNF, HBPM o ACOs. Dado que los ACOs consiguen el efecto anticoagulante completo en 3 – 4 días (a diferencia del efecto precoz de la HNF y HBPM), su elección como tratamiento anticoagulante podría



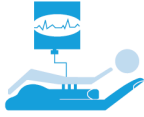
disminuir este riesgo hemorrágico en los primeros días de anticoagulación posteriores al ACV.

- En pacientes con fibrilación/flutter auricular + ACV isquémico, se recomienda anticoagulación con ACOs (INR 2,5: 2- 3), puesto que han demostrado un importante descenso del riesgo de recidiva de infarto en estos pacientes.
- Consultar con neurocirugía si se produce deterioro del nivel de conciencia o clínica compatible con aumento de presión intracraneal (PIC).
- TROMBOLISIS EN NIÑOS: (ver ANEXO 2): La trombolisis no está indicada de rutina en niños; de hecho, no está autorizado oficialmente su uso en Europa; ahora bien, la Guía Clínica para el Tratamiento del Ictus en adultos de la *European Stroke Organization* (ESO) recomienda la administración de activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) también en pacientes seleccionados de menos de 18 años y más de 80 años. Dado que la recomendación de su uso en < 18 años de la ESO tiene un grado de evidencia 3C, su indicación se plantea como uso compasivo en las 3 primeras horas en la población pediátrica. La ESO no especifica límite bajo de edad para fibrinólisis, pero todos los casos publicados en la literatura son  $\geq 10$  años. Cuando se plantee su uso, se contactará con Neurología.
- Si presentan recurrencia del infarto (o AIT) mientras están tomando aspirina, valorar cambiar a clopidogrel o ACOs (Grado 2C).
- Niños con anemia de células falciformes: hidratación i.v. y exanguinotransfusión urgente para reducir HbS < 30% y aumentar la Hb a 10- 12,5 g/dl; posteriormente programa de transfusiones (mientras presenten velocidad de doppler transcraneal > 200 cm/seg). Si tiene un

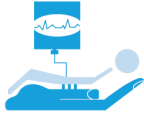




- evento neurológico en el contexto de anemia severa (crisis aplásica o secuestro esplénico), o si la exanguinotransfusión se va a retrasar > 4 h, debería realizarse transfusión (Grado 1B).
- Niños con enfermedad de moya- moya: antiagregación con AAS como tratamiento inicial. Considerar revascularización en centro de referencia (Grado 1C).
  - **Prevención primaria:** Sólo en niños de muy alto riesgo: enfermedad de células falciformes y algunas cardiopatías congénitas:
    - Fibrilación/flutter auricular  $\geq$  48 h de duración o duración desconocida, tras cirugía cardiaca: ACOs, si el riesgo de hemorragia es aceptable.
    - Fibrilación/flutter auricular  $\geq$ 48 h de duración o duración desconocida, en los que está programada cardioversión eléctrica o farmacológica: ACOs 3 semanas previa a la cardioversión, mantener 4 semanas tras recuperar el ritmo sinusal.
    - Fibrilación/ flutter auricular < 48 h de duración: se puede cardiovertir sin anticoagulante previo, pero iniciarlo lo antes posible.
    - Cardioversión urgente (hemodinámicamente inestables): anticoagulación con HNF/ HBPM cuanto antes; y mantener anticoagulación 4 semanas tras recuperar el ritmo sinusal.
  - **Prevención secundaria:** riesgo de recurrencia: 6- 20 % (60% en enfermedad de células falciformes). El riesgo aumenta cuando hay múltiples factores de riesgo, en déficit de proteína C, aumento de lipoproteína a y enfermedad vascular.



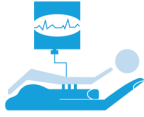
- Profilaxis antiagregante con AAS durante al menos 2 años: en aquellos ACV cuyo origen no sea caridoembólico, disección arterial, síndrome de Moyamoya o niños con enfermedad de células falciformes (Grado 1B).
  
- Anticoagulación con ACOs debe ser considerada en:
  - Disección arterial: hasta evidencia de repermeabilización (máximo 6 meses) (Grado 2C).
  
  - Si recurrencia de ACV a pesar de profilaxis con AAS (Grado 2C).
  
  - Origen cardioembólico: durante 6 semanas (comentar con cardiología y neurología) (Grado 2C). Si la anticoagulación está contraindicada, usar AAS (menor descenso del riesgo de recidiva)
  
  - NOTA: la profilaxis anticoagulante podría realizarse también con HBPM. Sólo en los casos de fibrilación/flutter auricular, los ACOs han demostrado un importante descenso del riesgo de recidiva de infarto.
  
- En enfermedad de células falciformes:
  - Transfusiones pautadas cada 3- 6 meses para mantener HbS < 30% y aumentar la Hb a 10- 12,5 g/dl (Grado 1B).
  
  - Las transfusiones pueden detenerse después de 2 años en aquellos que sufrieron el infarto en contexto de enfermedad precipitante (crisis aplásica) e imagen vascular normal en ese momento (Grado 1B).



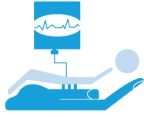
- Después de 3 años, es suficiente un régimen menos intensivo para mantener HbS < 50% (Grado 1B).
- En aquellos que no pueden recibir transfusiones seriadas (alo-inmunizados, formación de ac autoinmunes...), considerar tratamiento con hidroxiurea (Grado 1C).
- En niños con enfermedad de Moyamoya (incluidos aquellos con enfermedad de células falciformes), considerar revascularización quirúrgica.

### **Trombosis de senos venosos:**

- Sin hemorragia cerebral significativa: anticoagulación inicial con HNF o HBPM 5-10 días, y posteriormente ACOs o HBPM durante al menos 3 meses (Grado 1B). Si tras 3 meses de tratamiento, no hay recanalización completa o persisten los síntomas, prolongar el tratamiento 3 meses más (Grado 2C).
- Con hemorragia significativa: anticoagulación como en el caso anterior, o monitorización radiológica a los 5- 7 días, y anticoagulación si el trombo crece (Grado 2C).
- En pacientes en los que se va a pautar tratamiento con ACOs, se recomienda empezar el tratamiento con ACOs el primer día, y suspender el tratamiento con HNF/HBPM el 6º día o más tarde si el INR < 2. Si los niveles terapéuticos son difíciles de mantener con ACOs, se recomienda mantener HBPM.

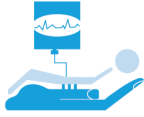


- En niños con trombosis secundaria, en los que el factor de riesgo se ha resuelto, se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante durante al menos 3 meses (a dosis de tratamiento o profiláctica). Si el factor de riesgo se mantiene, se mantendrá el tratamiento anticoagulante hasta que se resuelva. En el contexto de factores de riesgo potencialmente recurrentes continuar con profilaxis anticoagulante mientras continúen presentes dichos factores (Grado 2C).
- En niños con trombosis recurrente, se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante de por vida. Si la recurrencia es secundaria a un factor de riesgo, se mantendrá el tratamiento anticoagulante hasta que desaparezca el factor de riesgo, pero un mínimo de 3 meses.
- En los niños con patología oncológica, seguiremos las pautas generales. Considerar el cáncer, la quimioterapia y la posible necesidad de cirugía como factores individuales.
- En los niños con anticuerpos antifosfolípido, se seguirán las pautas generales.
- En los casos de TSV masiva o grave ponerse en contacto con Neurocirugía o Radiología Intervencionista para valorar trombolisis local o descompresión quirúrgica. Trombolisis, trombectomía o descompresión quirúrgica sólo en casos severos en los que no hay mejoría con la terapia inicial anticoagulante. En las trombosis venosas en niños, NO se empleará la trombolisis de forma rutinaria. Si se emplea, se suplementará con plasminógeno. Si existe riesgo vital por la trombosis venosa, se indicará trombectomía; y tratamiento anticoagulante posteriormente.



## 6.2. Accidente cerebral vascular en recién nacidos:

- Clínica: convulsiones, letargia. Raros síntomas focales (inmadurez cerebral).
- Incidencia: 1/ 4000 RN vivos. Muchos pasan desapercibidos inicialmente, manifestándose a los 4- 12 meses: *presumible ACV isquémico perinatal*.
- Factores de riesgo: cardiopatía congénita, meningitis, policitemia en exposición intraútero a cocaína, cateterización. Frecuentemente aparecen en embarazos normales (probable embolización desde la placenta, a través del foramen oval/ alteraciones protrombóticas). Factores asociados: primiparidad, preeclampsia, RCIU, infertilidad, coriamnionitis.
- Diagnóstico: en la ECO transfontanelar pueden pasar desapercibidos. La técnica de elección es la RM cerebral.
- Pronóstico: déficit neurológico o convulsiones en 50- 75 %. Recurrencia muy rara; por lo que no se recomienda tratamiento anticoagulante.
- Tratamiento hematológico:
  - **ACV Isquémico:**
    - primer episodio, sin fuente cardioembólica documentada, no se recomienda tratamiento.
    - Primer episodio con origen cardioembólico documentado, se recomienda anticoagulación con HNF/HBPM.

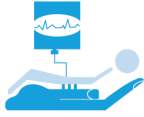


**SECIP**

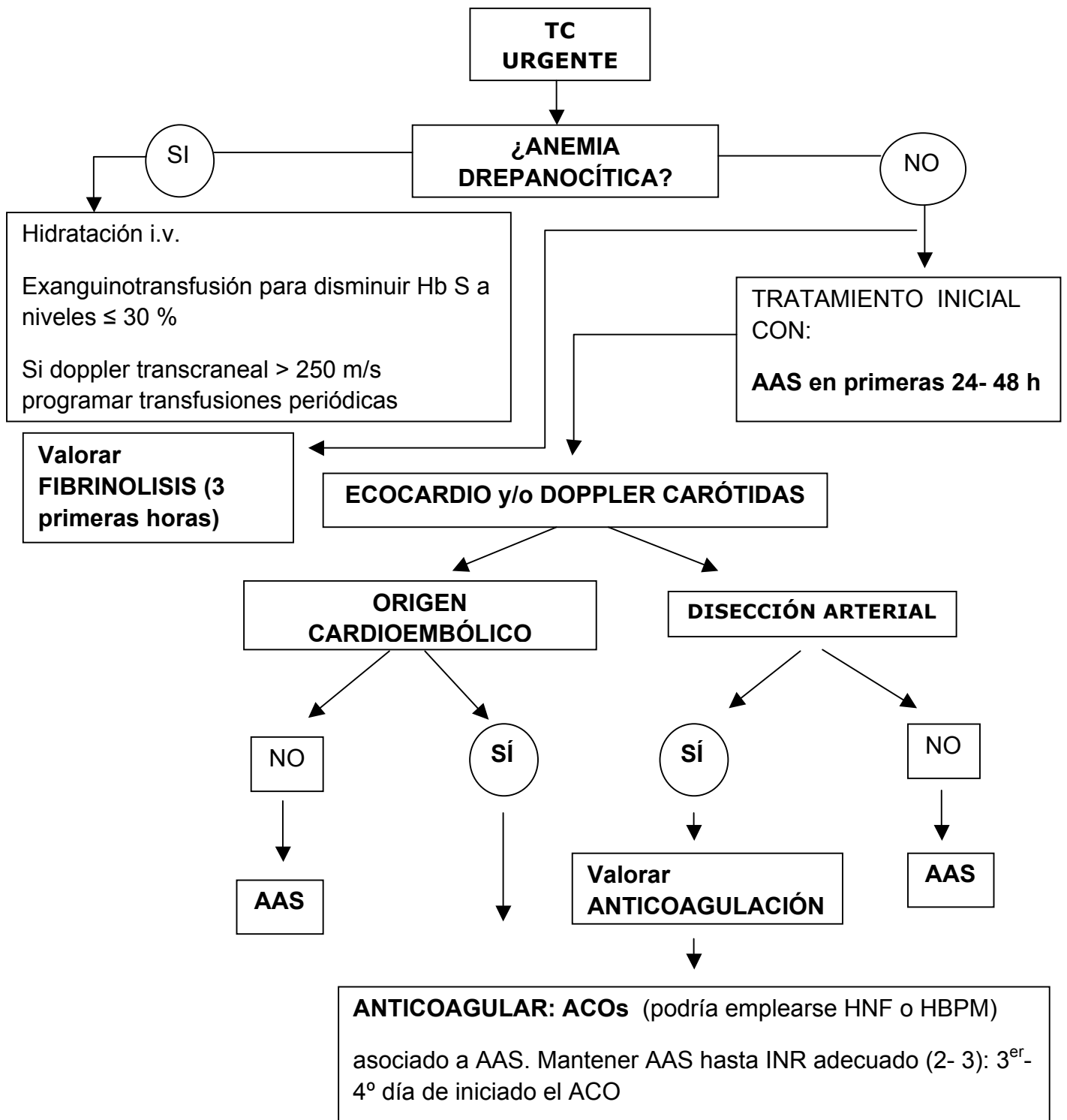
SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

**Actualizado 2013**

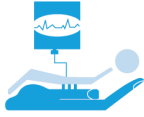
- Episodios recurrentes: anticoagulante o aspirina.
  
- **Trombosis seno venoso cerebral:**
  - sin hemorragia cerebral significativa: HNF o HBPM, y posteriormente HBPM durante 6 semanas- 3 meses.
  - con hemorragia significativa: iniciar anticoagulación (HNF/HBPM) o monitorización radiológica a los 5- 7 días, y anticoagulación si el trombo crece.



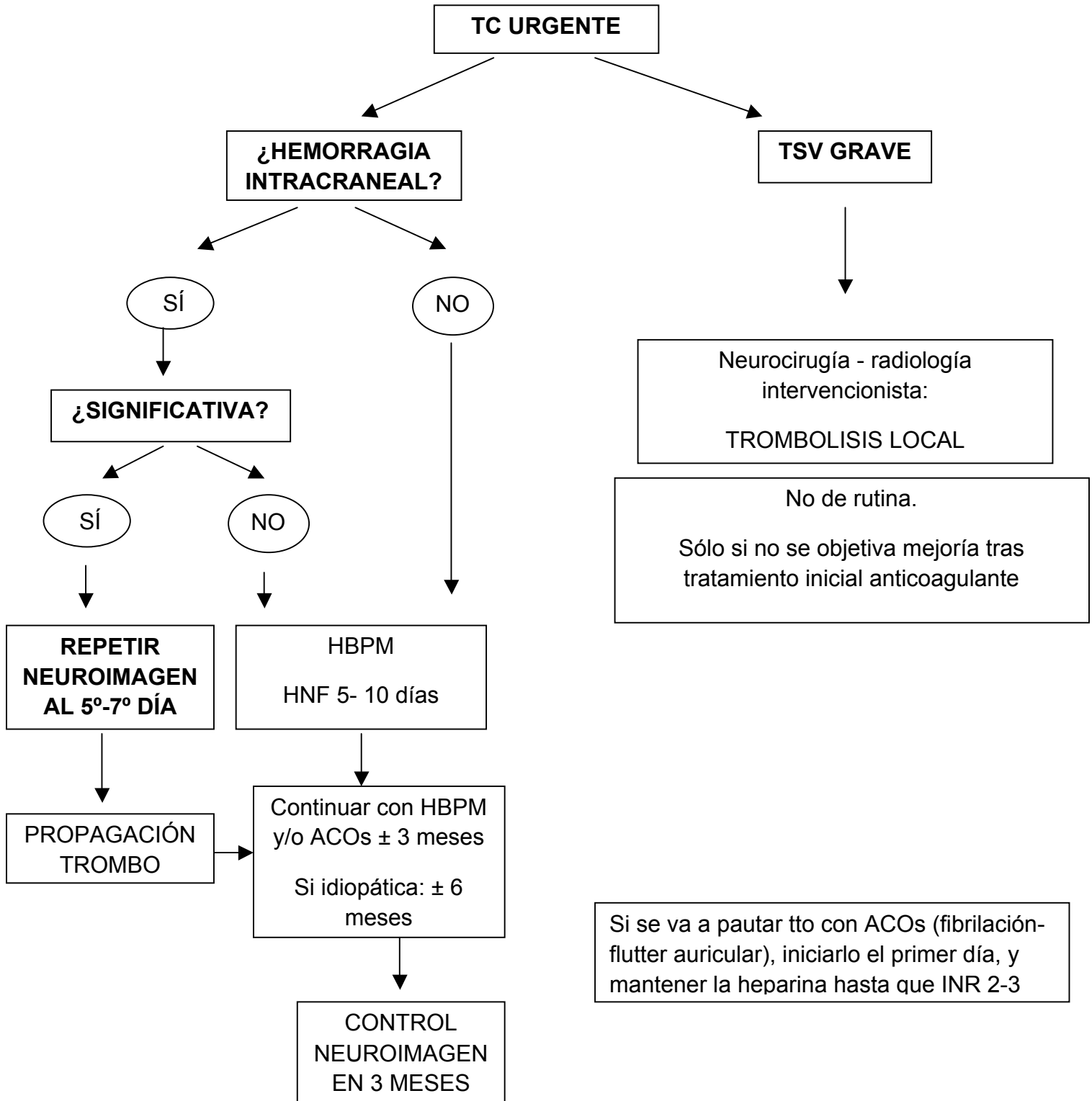
**ALGORITMO DIAGNÓSTICO – TERAPÉUTICO ACV ISQUÉMICO**



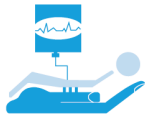
Si evidencia o riesgo de hemorragia intracraneal, iniciar antiagregación-anticoagulación + tarde; salvo en TSV en que se iniciará igualmente de entrada



**ALGORITMO DIAGNÓSTICO – TERAPÉUTICO TSV**







## 7. FÁRMACOS ANTIAGREGANTES, ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLÍTICOS

### 7.1. Anticoagulantes:

**7.1.1. Heparina sódica o no fraccionada:** catabolismo de la trombina y el factor Xa, mediante la unión a antibrombina III. La capacidad de los niños para sintetizar trombina está disminuida y retrasada, los niveles de antitrombina son menores, la actividad anti-Xa y la unión de heparina a proteínas plasmáticas son diferentes a la edad adulta. Por ello, hay mayor sensibilidad y a la vez resistencia a la actividad de la heparina.

Tabla 1. Dosis de heparina no fraccionada (HNF)

Edad	PROFILAXIS	TRATAMIENTO (previa carga 75 UI/kg en 10 min)
< 1 año	10UI/kg/h	28 UI/kg/h
>1 año		20 UI/kg/h
Niño mayor		18 UI/kg/h

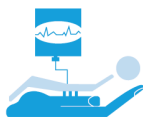
- Ajustes: control a las 4 h de la dosis de carga, y 4 h tras cualquier modificación. Al conseguir el rango adecuado, control diario. La monitorización con TTPA en niños puede ser insatisfactoria (falsamente alargado), recomendándose monitorizar con anti-factor Xa: 0,35- 0,7 U/mL (nivel más bajo que en control de HBPM, porque la HNF tiene acción antitrombina y anti-Xa)

\*TTPA puede ser orientativo: mantener TTPA 60- 85 seg:

< 50 “: bolo 50 UI/kg + ↑ 10 % infusión,

50- 59” : ↑ 10 % infusión,

60- 85 “: seguir igual, control en 24 h,



86- 95 “: ↓ 10 % infusión,

96- 120 “: suspender la infusión 30 min y ↓ 10 % infusión,

> 120 “: suspender la infusión 60 min y ↓ 15 % infusión,

- Efectos secundarios: hemorragia (1,5 %; verdadera incidencia desconocida); osteoporosis (dudoso riesgo en niños); trombopenia (mayor riesgo en niños de UCI; probablemente por otros factores)

NO se recomienda su uso de forma prolongada.

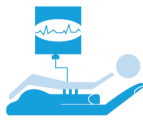
- Tratamiento de hemorragia 2<sup>a</sup> a HNF: generalmente cede al suspender el tratamiento dado su rápido aclaramiento. Si se requiere efecto inmediato: sulfato de protamina: en función de la cantidad de heparina administrada y el tiempo transcurrido desde la última dosis:

Tabla 2. Reversión de heparinización con sulfato de protamina

Minutos desde la última dosis de heparina	Dosis de protamina (mg) / 100 UI HNF recibida (en las 2 últimas horas)
< 30	1
30- 60	0,5- 0,75
60- 120	0,375- 0,5
>120	0,25- 0,375

Máximo 50 mg. Ritmo: 5 mg/min

**7.1.2. Heparina de bajo peso molecular (HBPM):** de elección por la monitorización mínima, falta de interferencia con otros fármacos, escaso riesgo de trombopenia y osteoporosis. No es preciso control analítico frecuente; sin embargo,



su efecto anticoagulante es menos predecible que en el adulto, probablemente por la alteración de la unión a proteínas.

Tabla 3. Dosis de HBPM subcutánea: ENOXAPARINA (CLEXANE®)

Edad	Profilaxis	Tratamiento
< 2 meses	0,75 mg/kg/12h	1,5 mg/kg/12h
>2 meses	0,5 mg/kg/12h, (Max 40 mg/12 h)	1 mg/kg/12h

\*Se ha empleado enoxaparina intravenosa en recién nacidos: 1 mg/kg/8 horas

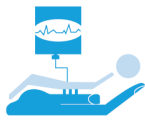
Tabla 4. Ajuste de dosis de heparina según anti-factor Xa (control 4 h tras la administración de HBPM)

Control mediante anti-Xa a la 4- 6 h de la administración SC:

Tratamiento: anti-Xs 0,5- 1 U/ml

Profilaxis: anti-Xa 0,1- 0,3 U/ml

Nivel anti-Xa (UI/ml)	Actitud siguiente dosis	Nuevo control
< 0,35	↑ 25 %	4 h tras la sig. dosis
0,35- 0,49	↑ 10 %	
0,5- 1	=	24 h, a la semana y al mes
1- 1,5	↓ 20 %	Antes de la sig. dosis
1,6- 2	Retrasar 3 h y ↓ 30 %	Antes de sig dosis y a las 4h
>2	Suspender hasta anti-Xa 0,5, y ↓ 40 %	Antes de la sig dosis, y si > 0,5, repetir cada 12 h



Efectos secundarios: hemorragia (5%), no hay datos de trombopenia y osteoporosis.

Si la última dosis se ha administrado en 3- 4 horas, se puede revertir con sulfato de protamina: 1 mg de protamina/ mg de enoxaparina empleado.

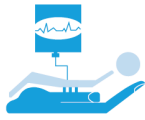
**7.1.3. Anticoagulantes orales (ACOs):** reducen la concentración plasmática de factores dependientes de vitamina K (I, VII, IX y X). La capacidad de los niños en tratamiento con ACOs de generar trombina está disminuida y retrasada respecto a los adultos con similar INR; lo que hace pensar que el INR terapéutico en niños sería menor que en adultos; pero dado que no está establecido, de momento se emplean los mismos valores:

Nivel INR terapéutico: 2,5 (2- 3)

Nivel INR profiláctico: 1,7 (1,5- 1,9)

Tabla 5. Dosis y ajuste de anticoagulantes orales: Acenocumarol (SINTROM®)

Acenocumarol	Dosis
Día 1: INR basal 1'0 – 1'3	0'04 mg/kg vía oral
Días 2-4:	
INR 1'1 – 1'3	Repetir dosis inicio
INR 1'4 – 3'0	50 % dosis inicio
INR 3'1 – 3'5	25 % dosis inicio

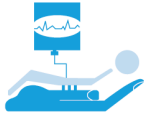


INR > 3'5	Suspender hasta que INR < 3'5, después, 50% dosis previa
Mantenimiento	
INR 1'1 – 1'4	Incrementar 20 % dosis previa
INR 1'5 – 1'9	Incrementar 10 % dosis previa
INR 2'0 – 3'0	No cambios
INR 3'1 – 3'5	Descender 10 % dosis previa
INR > 3'5	Suspender hasta que INR < 3'5, después, 20% dosis previa

- Inconvenientes: frecuentes ajustes de dosis, difícil dosificación. Intentar evitarlo en menores de 3 meses (riesgo de sangrado por déficit relativo de vitamina K), y en menores de 12 meses, excepto en niños con prótesis valvulares mecánicas. Mayor sensibilidad en alimentados con leche materna.
- Efectos secundarios: hemorragia (12%); osteopenia (hay casos descritos de menor densidad ósea, pero este efecto no está claro). Tratamiento: INR > 8 sin hemorragia: vitamina K; si hemorragia: plasma fresco, concentrado de protrombina y factor VIIa recombinante.

#### **7.1.4. Anticoagulantes naturales:**

- **Antitrombina III:** inactiva la trombina y el factor Xa



Indicaciones: deficiencia congénita de antitrombina III o proteína C, púrpura fulminante (CID, sepsis grave), enfermedad veno-oclusiva hepática grave.

Dosis: en púrpura fulminante: bolo 100 UI/kg en 30 min, después perfusión 100 UI/kg/día durante 4 días. En el resto de casos: 20- 50 UI/kg/día durante 1-2 días.

- **Proteína C:** interacciona con la trombomodulina, inhibiendo los factores Va y VIIIa.

Indicaciones: deficiencia congénita de proteína C, púrpura fulminante en sepsis.

Dosis: 100 UI/kg en 20 min, cada 4- 8 h; o bolo de 100 UI/kg y a continuación perfusión 10 UI/kg/h, titulando según niveles.

## 7.2. Antiagregantes:

- **Aspirina (AAS):** Antiagregante: 1- 5 mg/kg/día (dosis óptima antiagregante no conocida) Antiinflamatoria enfermedad de Kawasaki) 80-100 mg/kg/día

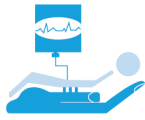
Su aclaramiento en recién nacidos es más lento, suponiendo en ellos, mayor riesgo de hemorragia. En niños, raramente provoca sangrado importante, salvo patología hemostática u otro tratamiento anticoagulante o trombolítico asociado.

Reversión de sangrado importante: transfundir plaquetas o plasma (estimula la agregación plaquetaria)

- **Dipiridamol:** 2- 5 mg/kg/día

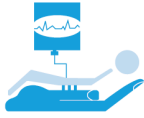
- **Clopidogrel:** vo: 1 mg/kg/día (máx 75 mg/día)

- **Antagonistas del receptor glicoproteico IIb/IIIa plaquetario;** Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban



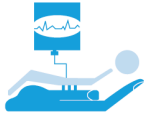
### 7.3. Fibrinolíticos o trombolíticos:

- Tipos: Urokinasa, alteplasa, reteplasa (tPA: activador tisular del plasminógeno recombinante) De **elección tPA**, por varios motivos: mayor efectividad in vitro, mayor especificidad en su unión a la trombina, menor inmunogenicidad
- Mecanismo de acción: convierte el plasminógeno en plasmina. Al nacimiento, la concentración de plasminógeno es 50 % menor que en el adulto, lo que disminuye la generación de plasmina y el efecto trombolítico de urokinasa, tPA y estreptoquinasa. El empleo de suplemento con plasminógeno aumenta el efecto trombolítico de los 3 fármacos.
- La trombolisis local no tiene ventajas sobre la sistémica, y puede aumentar el riesgo de daño vascular, por lo que la trombolisis local sólo estaría indicada en trombosis relacionada con catéter cuando éste está todavía colocado.
- Dosis en trombolisis sistémica:
  - tPA: (no recomendado bolo inicial):
    - 0,1- 0,6 mg/kg/h durante 6 - 48 h;
    - en ACV: 0,9 mg/kg en 1 hora (máx 90 mg) (10 % en bolo, y el resto, perfusión en 1 h);
    - en trombosis venosa, utilizar dosis menores durante más tiempo: 0,03- 0,06 mg/kg/h 12- 96 h (mayor eficacia por mayor probabilidad de contacto de rtPA con el trombo)
  - Urokinasa: bolo 4400 UI/kg, mantenimiento 4400 UI/kg/h 6- 12h,



- Dosis en trombolisis local: para repermeabilización de CVC: tPA: < 10 kg: 0,5 mg; > 10 kg: 1 mg; (urokinasa 10.000 UI; + SSF hasta completar el volumen de la luz (cada luz por separado) (Port-a-cath: 3 ml SSF))
- Antes de usar cualquier agente trombolítico, corregir problemas de hemostasia concurrentes (déficit de vitamina K) y trombopenia. Vigilar, antes y durante el tratamiento, fibrinógeno > 100 mg/dl y plaquetas > 50.000/ $\mu$ l. Durante su uso, evitar punciones, y uso intercurrente de antiagregantes.
- Se recomienda heparinizar, comenzando durante o justo después de la trombolisis, sin necesidad de dosis de carga.
- Control: débil correlación entre los resultados analíticos de hemostasia y la eficacia y seguridad. (TTPa puede no ser útil por el uso conjunto de heparina)
  - Fibrinógeno: el parámetro más útil: (Control a las 4 h de inicio, y después cada 6- 8 h): si fibrinógeno < 100 mg/dl → Plasma fresco congelado (PFC) 10- 20 ml/kg/8h; y/o crioprecipitado (1 U/ 5kg, o 5- 10 ml/kg) Incluso profiláctico tras rTPA.
  - PDF y D-dímeros evalúan la presencia del efecto fibrinolítico.
- Efectos secundarios: hemorragia (40- 50 % de los pacientes) (hemorragia cerebral 1,5%) (necesidad de transfusión 20 %)
- Contraindicaciones: sangrado activo o riesgo, cirugía general 7- 10 días previos, neurocirugía 3 semanas antes, procedimientos invasivos 3 días antes, hipertensión arterial, o convulsiones 48 h antes. Especial cuidado en menores de 6 meses.





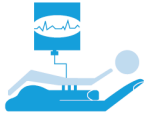
**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

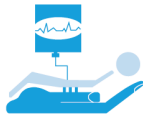
**Actualizado 2013**

- Reversión:

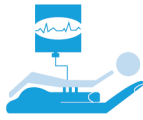
- Sangrado leve en lugar de punción o herida: compresión local;
- Sangrado importante: suspender la infusión de fibrinolítico y heparina; asociar fibrinógeno o crioprecipitado (1 U/ 5kg, o 5- 10 ml/kg) o PFC (10 ml/kg)
- Riesgo vital: detener la infusión, ácido épsilon-amino-caproico 100 mg/kg (máx 5 g) en bolo y después 30 mg/kg/h hasta que ceda el sangrado (máx 18 mg/m<sup>2</sup>/día o 30 g/día), y crioprecipitado (1 U/ 5kg, o 5- 10 ml/kg).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic Therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e737S-801S.
2. Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, et al. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *Pediatric Crit Care* 2012; 13 (4): 381- 7.
3. Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic Therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133;887-968.
4. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians evidence-basaed clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest* 2008; 133: 630-69.
5. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998; 113: 165- 71).
6. Dasí- Carpio MA. Trastornos trombóticos de la coagulación: trombosis y tratamiento antitrombótico en niños. *An Pediatr Contin* 2007; 5 (4): 189- 96.
7. Welton M. Gersony WM. Fontan Operation After 3 Decades: What We Have Learned. *Circulation* 2008;117;13-15.
8. Martínón- Torres F, Dosil Gallardo S, Rodríguez Núñez A, Martínón- Sánchez JM. Anticoagulación y fibrinólisis. En: López- Herce J, Calvo C, Baltodano A,



- Rey C, Rodríguez A, Lorente MJ. Manual de cuidados intensivos pediátricos, 3ª ed. Madrid, 2009: 388- 408.
9. Goldenberg NA, Bernard TJ, Fullerton HJ, et al. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1120-1127.
  10. Amlie-Lefond C, deVeber G, Chan AK, et al. Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 530- 536.
  11. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki Disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114: 1708- 33.
  12. Paediatric Stroke Working Group. Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation, 2004. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke> [2.2.2009]
  13. Manco-Johnson MJ, et al. How I treat venous thrombosis in children. *Blood journal* 2006; 107: 21- 29.
  14. Parasuraman S, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in children. *Circulation. Journal of the American Heart Association* 2006; 113: e12- e16.
  15. Morgan J. Perioperative venous thrombosis in children: is it time for primary prophylaxis? *Pediatric Anesthesia* 2007 (17): 99- 101)

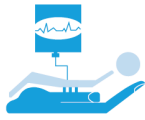


**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

**Actualizado 2013**

16. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: A scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008; 39: 2644-91.
17. deVeber, G, Chan, A. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for ischemic stroke in children: An unanswered question. *Stroke* 2002; 33:1947.
18. Bernard TJ, Mull BR, Handler MH, et al. Treatment of childhood arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008; 63: 679- 696.
19. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008; 133: 546-592.

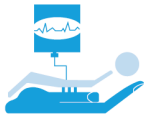
**ANEXO 1. CHECK LIST: FACTORES DE RIESGO TROMBOBOSIS VENOSA PROFUNDA**

FACTORES DE RIESGO	SÍ	NO
CATÉTER VENOSO CENTRAL		
EDAD < 1 AÑO O > 12 AÑOS		
INFECCIÓN- SEPSIS		
CIRUGÍA ORTOPÉDICA (RODILLA, PELVIS, COLUMNA)		
CIRUGÍA MAYOR O CIRUGÍA CARDIACA (Fontan, Glenn, Fístula, prótesis)*		
INMOVILIZACIÓN > 72 HORAS		
PATOLOGÍA ONCOLÓGICA (sobretudo LLA)		
TRATAMIENTO HORMONAL PROLONGADO (estrógenos o corticoides)		
HIPERCOAGULABILIDAD: ENFERMEDAD INFLAMATORIA REUMÁTICA, ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, DIABETES MELLITUS- CETOACIDOSIS DIABÉTICA, SÍNDROME NEFRÓTICO, SÍNDROME HEMOLÍTICO- URÉMICO, ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES, CARDIOPATÍA CONGÉNITA CIANÓGENA		
QUEMADURA > 30 % SCQ		
TROMBOFILIA CONGÉNITA O ADQUIRIDA		
OBESIDAD		

0- 1 FACTORES DE RIESGO: RIESGO DE TVP ESCASO

2-5 FACTORES DE RIESGO: RIESGO MODERADO DE TVP

>5 FACTORES DE RIESGO: RIESGO ELEVADO DE TVP



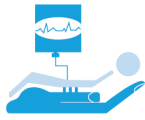
## **ANEXO 2. FIBRINOLISIS EN ACV CEREBRAL ISQUÉMICO PEDIÁTRICO:**

- El empleo de fibrinólisis en menores de 18 años no está aprobada en Europa.
- La *European Stroke Organization* (ESO) recomienda r-tPA en pacientes seleccionados <18 o >80, (aunque se actúa fuera de la indicación aprobada en Europa) y la evidencia de su uso es Grado 3 C)
- Por lo que su indicación en menores de 18 años, se plantea como uso compasivo.
- Se recomienda, en la población adulta, r-tPA dentro de las 4 ½ primeras horas desde el inicio de un ictus isquémico (Grado 1A), aunque hasta la actualidad el tratamiento entre 3 y 4 ½ h no está incluido en las indicaciones Europeas". (Ampliación de ESO-2008)

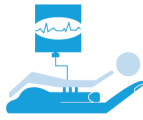
Criterios SITS MOST <3h .....	(Grado 1 A)
"      "      "      >3 y <4:30h.....	(Grado 1 A)
"      "      "      <3h y < 18 años o > 80.....	<b>(Grado 3C)</b>

Es aconsejable la auditoría continua de la utilización sistemática de tratamiento trombolítico: incluir al paciente en el registro SITS-MOST (Agencia Europea del Medicamento). Criterios de exclusión (SITS-MOST).

1. Evidencia de hemorragia intracraneal (ICH) en la TAC.
2. Síntomas iniciados > 3 h antes del comienzo de la administración de rTPA, o casos en los que se desconoce la hora de comienzo de los síntomas.
3. Déficit neurológico escaso, o síntomas que mejoran rápidamente.
4. ACV grave según la valoración clínica (NIHSS>25) y/o las técnicas de imagen apropiadas (SEN: infarto > al 33% del territorio de la arteria cerebral media, borramiento de surcos, efecto masa, edema)



5. Convulsiones al inicio del ACV.
6. Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea, incluso si TAC normal.
7. Administración de heparina dentro de las 48 h previas y TTPa que supere el límite superior de la normalidad para el laboratorio.
8. Paciente con historia de ACV previo y diabetes concomitante.
9. ACV dentro de los tres meses previos.
10. Plaquetas < a 100.000/mm<sup>3</sup>.
11. Presión arterial sistólica >185 mmHg o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de un manejo agresivo (i.v) para reducir la PA.
12. Glucemia sanguínea < de 50 ó > 400 mg/dl.
13. Diátesis hemorrágica conocida.
14. Pacientes con tratamiento oral anticoagulante.
15. Hemorragia grave o peligrosa manifiesta o reciente.
16. Sospecha o historia conocida de hemorragia intracraneal.
17. Sospecha de hemorragia subaracnoidea o alteración después de haber sufrido una hemorragia subaracnoidea provocada por un aneurisma.
18. Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal).
19. Retinopatía hemorrágica, p.ej., en la diabetes.
20. Masaje cardíaco externo traumático o parto reciente (10 días previos), punción reciente de un vaso no compresible (vena subclavia o yugular).
21. Endocarditis bacteriana, pericarditis.
22. Pancreatitis aguda.
23. Enfermedad gastrointestinal ulcerativa documentada en los últimos 3 meses



**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

**Actualizado 2013**

24. Aneurisma arterial, malformación arterio-venosa.
25. Neoplasia con riesgo hemorrágico elevado.
26. Hepatopatía grave, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, varices esofágicas y hepatitis activa.
27. Cirugía mayor o traumatismo importante dentro de los últimos tres meses.