RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Trombosis en niños - ¿quién, cuándo y cómo investigar?

Leonardo Rodrigues Campos[1], Flavio Roberto Sztajnbok[2]

Palabras-clave:
accidente cerebrovascular,
investigación de laboratorio,
niños,
trombofilia.

Resumen

Los eventos tromboembólicos son poco comunes en los niños, pero están siendo reconocidos con más frecuencia, tienen alta morbimortalidad y gran importancia en la práctica clínica. Cuando nos enfrentamos a un paciente con trombosis, una de las principales preguntas es si debe investigar su etiología y que exámenes solicitar. La trombosis en pacientes pediátricos es un cuadro clínico multifactorial que implica factores adquiridos de riesgo, como la presencia de cateteres venosos centrales y las condiciones relacionadas con el huésped. El tratamiento agudo de la trombosis rara vez es afectado por la identificación de una trombofilia hereditaria, excepto en los recién nacidos y niños con sospecha de deficiencia severa de las proteínas C, S o antitrombina III. El objetivo de este trabajo es discutir las indicaciones para la investigación de trombofilia en pacientes pediátricos.

[1] Médico Residente de Reumatología Pediátrica, Universidad Federal de Río de Janeiro Pediatra por la Universidad del Estado de Río de Janeiro. Médico del Hematólogos Asociados - Servicios de Hemoterapia, Río de Janeiro.
[2] Profesor Asistente de Pediatría de la UFRJ. Responsable por el servicio de Reumatología Pediátrica del NESA/UERJ.
Dirección:
Leonardo Rodrigues Campos.
Hematologistas Associados. Rua Conde de Irajá, nº 183. Botafogo. Rio de Janeiro - RJ. Brasil. CEP: 22271-020. Telefone: (21) 2537-7440. E-mail: camposlr@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los eventos tromboembólicos, la trombosis arterial, el accidente vascular encefálico isquémico y la trombosis del seno venoso son eventos poco usuales en niños, pero están siendo reconocidos con mayor frecuencia y determinan alta morbimortalidad, con gran importancia en la práctica clínica. Cuando nos deparamos con un paciente con trombosis, uno de los principales cuestionamientos es si se debe o no investigar su etiología y cuáles exámenes solicitar. Esa duda es muy frecuente y generalmente el asunto no es atractivo para los clínicos y pediatras de modo general, por parecer complejo y de entendimiento distante.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que la incidencia de trombosis en la población pediátrica es baja (0,07 casos cada 100.000 niños), la frecuencia de trombosis venosa en niños hospitalizadas es considerablemente alta (60 cada 10.000 internaciones)[1]. Las mayores incidencias ocurren en niños menores de un año de edad y en adolescentes. A pesar de que sean descritos diversos mecanismos desencadenadores de la trombosis, el concepto más importante para la formación del trombo es el propuesto por Virchow, que involucra la tríade: alteraciones de la pared vascular, estasis sanguínea y alteraciones de la coagulación (hipercoagulabilidad)[1]. La mayoría de los niños que desarrolla trombosis presenta múltiplos factores de riesgo, que se pueden adquirir, hereditarios y/o anatómicos. La presencia de un catéter venoso central es el principal factor de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda en pacientes pediátricos, pudiendo corresponder al 90% de los casos en el período neonatal y el 60% en la infancia. Los catéteres pueden causar lesión endotelial y/o alteración del flujo sanguíneo, contribuyendo a la estasis. Múltiples factores de riesgo adquiridos están asociados a la trombosis, como el trauma, la infección, estados inflamatorios (enfermedades autoinmunes, por ejemplo) y los medicamentos. De las condiciones clínicas, las neoplasias malignas, enfermedades cardíacas congénitas y la prematuridad son las principales (Tabla 1).

Las alteraciones hereditarias son las que poseen mayor importancia en el desarrollo de la trombosis. Las más estudiadas son: la mutación del factor V de Leiden, de la protrombina (G20210A) y la deficiencia de las proteínas C y S y de la antitrombina III. Las deficiencias adquiridas de proteína C, proteína S y antitrombina III. Ya los niveles elevados de factor VIII, lipoproteína a y homocisteína, a pesar de estar asociadas a un mayor riesgo de trombosis, no son necesariamente genéticamente determinados. Otras alteraciones en la coagulación que fueron asociadas al mayor riesgo trombótico, como elevación de los factores IX y XI, deficiencia del cofactor II de la heparina y disfibrinogenemia, no fueron consideradas importantes en la evaluación del paciente con sospecha de trombofilia[2].

ABORDAJE

En 2002, La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomendó que todos pacientes pediátricos con trombosis fuesen evaluados para trombofilias hereditarias. Esa recomendación se basó en el hecho de que es común la combinación de factores de riesgos hereditarios y adquiridos en niños con trombosis. Pero, en la práctica clínica, la mayoría de los pacientes presenta situación clínica distinta y la mayoría de los médicos concuerdan que no hay razón en realizar pruebas de selección si la oportunidad de encontrarse un resultado alterado y de desfecho desfavorable es pequeña[2].

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de la trombosis[1].

Congénitas
Deficiencia de anticoagulantes naturales
Proteína C, proteína S, antitrombina III y plasminógeno
Resistencia al cofactor de proteólisis
Mutación del factor V de Leiden
Aumento de sustancias pro-coagulantes
Mutación de la protrombina (G20210A)
Elevación del factor VIII
Disfibrinogenemias hereditarias
Lesión endotelial
Homocisteinemia
Adquiridos
Obstrucción del flujo
Catéteres
Prótesis vasculares
Gestación
Hiperviscosidad (policitemia, deshidratación)
Inmovilización prolongada
Trauma (incluyendo ejercicio y cirugía)
Inflamación
Enfermedades autoinmunes (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso sistémico, entre otras)
Infección
Vasculitis
Estados de hipercoagulabilidad
Gestación
Neoplasias malignas
Síndrome del anticuerpo antifosfolípidos (SAF)
Síndrome nefrótica
Uso de anticoncepcionales orales
Medicamentos (L- asparraginasa)
Elevación del factor VIII
Otras situaciones menos frecuentes
Hemoglobinuria paroxística nocturna

¿A quién se debe investigar?[3]

Paciente con trombosis no relacionada a catéter venoso central

Se indica la investigación de trombofilias en los pacientes con episodios de trombosis, sin la presencia de catéter venoso central, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo, como: uso de estrógeno, cáncer, trauma o cirugía de gran porte, ya que existe alta prevalencia en ese grupo de pacientes, teniendo impacto en una futura indicación de profilaxis trombótica y en la evaluación familiar. También están incluidos los recién nacidos, con episodios de trombosis venosa o arterial.

Pacientes con trombosis recurrente

La alta prevalencia de trombofilia hereditaria en ese grupo también justifica la investigación, independientemente de estar relacionada a catéter venoso central.

¿Cuándo no investigar?

Los estudios realizados en adultos no recomiendan la investigación de trombofilia en los casos de enfermedades mieloproliferativas, trombocitopenia inducida por heparina, enfermedad inflamatoria intestinal, inmovilización prolongada, cirugía reciente de gran porte, trauma, enfermedad maligna, pre-eclampsia, trombosis de vena de la retina, de miembros superiores y lupus eritematoso sistémico[4]. La justificación es que la incidencia de alteraciones pro-trombóticas hereditarias en esos pacientes es baja, pero no hay consenso en pediatría. Las situaciones bien definidas que contraindican la investigación de trombofilia hereditaria en los pacientes pediátricos, son: anemia falciforme y trombosis relacionada a catéter venoso central (primer episodio).

De forma general, el manejo de los pacientes con trombosis no difiere, excepto en aquellos con múltiples alteraciones hereditarias pro-trombóticas y aquellos con anticuerpos antifosfolípidos. Pacientes con lupus eritematoso sistémico que presentan trombosis, deben ser investigados para anticuerpos[5].

Investigación en niños asintomáticos con historia familiar de trombosis

Se debe evitar la realización de pruebas en niños asintomáticas con historia familiar de trombosis. El miembro de la familia es quien debe ser investigado inicialmente. Si se identifica cualquier trombofilia, los padres del niño deben ser probados antes de la decisión de hacer exámenes en el niño. Es importante recordar que cada situación clínica debe ser individualizada y que el médico que acompaña el paciente debe tener experiencia en el tratamiento del niño con trombosis.

Los potenciales beneficios en la identificación de trombofilia en pacientes asintomáticos con historia familiar están relacionados a la decisión en la realización de la profilaxis trombótica en situaciones de alto riesgo (después de fractura de fémur en un adolescente obeso, por ejemplo) y en la evaluación del riesgo de uso de anticoncepcionales a base de estrógeno (principalmente en mujeres con mutación en el factor V de Leiden). La investigación está justificada ya que el riesgo relativo para el desarrollo de trombosis aumenta 35 veces (1 cada 350 mujeres) y que hay necesidad de modificación de los hábitos que favorezcan el desarrollo de la trombosis, como deshidratación, obesidad y tabaquismo[2].

Investigación en niños asintomáticos sin historia familiar de trombosis en situaciones de alto riesgo

Hasta el momento, no hay evidencias para la recomendación del rastreo de trombofilia en niños asintomáticas sin historia familiar, incluso en situaciones de alto riesgo, como leucemia linfocítica aguda antes de la quimioterapia, inserción de catéter permanente, así como el rastreo en adolescentes antes del inicio de la contracepción oral con píldoras a base de estrógeno. La justificación es que el costo es mayor que el beneficio y que la mayoría de los pacientes probados no presentará trombosis[6,7].

En resumen, no hay indicación absoluta en la investigación de trombofilias en niños asintomáticas con historia familiar aislada (sin otros factores de riesgo) y en niños asintomáticas y sin historia familiar, pero que serán sometidas a situaciones de alto riesgo. En las otras situaciones, se debe individualizar la decisión.

¿Cuáles pruebas de laboratorio se deben realizar en la investigación de trombofilias?

En la sospecha de trombofilia, hay un abordaje racional basado en la frecuencia de las desordenes pro-trombóticos y en la complejidad de las pruebas (Tabla 2). Como etapa inicial, las pruebas a solicitarse forman parte del Nivel 1. La realización de pruebas adicionales de desórdenes más raros (Nivel 2) sólo está indicado en la fuerte sospecha clínica y en las situaciones en que las pruebas de Nivel 1 fueron normales.

Tabla 2. Principales pruebas de laboratorio para investigación de trombofilias[7].

Trombofilia	Técnica laboratorial
Nível 1	
Deficiência de proteína C	Ensayo cromogénico funcional o ensayo antigénico
Deficiência de proteína S	Ensayo antigénico o inmunoenzimático para cuantificación de proteína S libre y total
Deficiência de antitrombina	Ensayo cromogénico funcional o ensayo antigénico
Mutación del factor V de Leiden	PCR o ensayo antigénico
Mutación de la protrombina G20210A	PCR
Hiperhomocisteinemia	Homocisteína sérica
Elevación de lipoproteína a	ELISA
Síndrome del anticuerpo antifosfolípido	Anticoagulante lúpico y pruebas confirmatorios utilizando fosfolípido exógenos ELISA IgM e IgG anticardiolipina y anti-beta-2-glicoproteína 1
Elevación del factor VIII	Ensayo antigénico o cromogénico
Nível 2	
Disfibrinogenemia	Tiempo de trombina, ensayo antigénico o inmunológico
Elevación del factor IX, factor XI	Ensayo antigénico

¿Cuáles es el mejor momento para investigar?

Durante un episodio agudo de trombosis, los niveles de proteína C y S, antitrombina III y antifosfolípidos pueden estar transitoriamente disminuidos y además pueden sufrir interferencia de los anticoagulantes (Tabla 3). Los niveles de factor VIII y lipoproteína pueden estar elevados en condiciones inflamatorias. Así, esas pruebas se deben repetir después de la resolución de la trombosis y cuando el paciente esté sin medicación anticoagulante. En niños con bajos niveles de proteína C, S y antitrombina, los padres deben ser probados antes de afirmarse un diagnóstico hereditario de la deficiencia (Tabla 4). Pruebas que involucran análisis molecular como PCR o mutaciones genéticas se pueden realizar durante el episodio agudo, ya que el resultado es confiable, sin necesidad de repetirlos[6].

Tabla 3. Situaciones que pueden interferir en los resultados de pruebas de laboratorio de trombofilia[¥].

Dosificación/Investigaciones	Factores que interfieren en los resultados		
	Trombosis aguda	En uso de heparina	En uso de varfarina
Antitrombina (deficiencia)	Puede estar disminuida*	Disminuida	No sufre interferencia; raramente aumentada
Anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina y anti-beta2 glicoproteína-1)	Pueden estar consumidos[8]	No sufre interferencia	No sufre interferencia
Factor V de Leiden	No sufre interferencia		
Factor VIII	No se deben probar mientras haya inflamación, ya que es una proteína de fase aguda		
Anticoagulante lúpico	No sufre interferencia	No se puede mensurar	Posibles resultados falso-positivo
Proteína C (deficiencia)	Puede estar disminuida*	No sufre interferencia	No se puede mensurar §
Proteína S (deficiencia)	Puede estar disminuida*	No sufre interferencia	No se puede mensurar §
Mutación del gene de la protrombina	No sufre interferencia		

* Los niveles de antitrombina pueden estar disminuidos en la trombosis aguda, debiendo evitarse la dosificación en esa fase. Caso se realice la dosificación en el momento inicial de la trombosis, el resultado dentro de la banda de la normalidad excluye el diagnóstico de deficiencia; § Si es necesaria la dosificación mientras el paciente esté anticoagulado, se recomienda modificar el anticoagulante para heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF), interrumpiendo el cumarínico por un período de 2 semanas antes de la evaluación de laboratorio.

Tabla 4. Deficiencias adquiridas - situaciones clínicas[9].

Deficiencia adquirida de antitrombina	Período neonatal, gravidez, enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada, síndrome nefrótica, cirugía de gran porte, trombosis aguda, tratamiento con L- asparraginasa, heparina o estrógeno
Deficiencia adquirida de proteína C	Período neonatal, gravidez, enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada, quimioterapia (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoruracil), inflamación, trombosis aguda, tratamiento con varfarina o L- asparraginasa
Deficiencia adquirida de proteína S	Período neonatal, gravidez, enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada, trombosis aguda, tratamiento con varfarina, L- asparraginasa o estrógeno

CONCLUSIÓN

La trombosis en el paciente pediátrico es una condición clínica multifactorial, involucrando factores de riesgo adquiridos, como la presencia de catéteres venosos centrales, y condiciones relacionadas al paciente. El tratamiento agudo de la trombosis raramente es modificado por la identificación de una trombofilia hereditaria, a la excepción de neonatos y niños con sospecha de deficiencia grave (homocigótica aislada o dos alteraciones heterocigóticas) de proteína C, S o antitrombina III, en que la reposición de plasma fresco es crucial para la resolución del cuadro[10]. Es importante saber qué paciente se beneficiará de la investigación de trombofilia y con cuáles pruebas y en qué momento debe realizarse tal investigación, desmitificando el tema y haciéndolo práctico para el pediatra clínico. Así, los pacientes que se encuadran en las indicaciones absolutas de investigación de trombofilia son aquellos con trombosis no relacionada a catéter venoso central y pacientes con trombosis recurrente.

¥ En la fase aguda de la trombosis, los anticuerpos antifosfolípidos pueden ser falsamente negativas para el consumo en los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

REFERENCIAS

1. Kliegman RM. Hereditary Predisposition to Thrombosis. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadephia: Saunders, Elsevier, 2011.
2. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Thromb Haemost 2002;88:155-6.
3. UpToDate. Screening for inherited thrombophilia in children. Acesso em 2014 fev 20. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/screening-for-inherited-thrombophilia-in-children?source=search_result&search=Screening+for+inherited+thrombophilia+in+children&selectedTitle=1~150.
4. Kelaron C, Julian JA, Kovacs MJ et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. Blood 2008; 112(12):4432-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-06-163279
5. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2002; 29(12):2531.
6. Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when and why? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008;228-35. DOI: http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.228
7. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. PMID: 16595080 Health Technol Assess 2006;10:1-110.
8. Kobayashi S, Tanaka M, Tsuda H et al. False negative results of anticardiolipin antibody test. Ann Rheum Dis 1993; 52(2): 167-168. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.52.2.167
9. UpToDate. Evaluation of the patient with established venous thrombosis. Acesso em 2014 fev 20. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-established-venous-thrombosis?topicKey=PULM%2F1363&elapsedTimeMs=8&imageId=76966&source=graphics_search&searchTerm=thrombophilia&view=print&displayedView=full.
10. Yang JYK, Chan AKC. Pediatric thrombophilia. Pediatr Clin N Am 2013;60:1443-62. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2013.09.004