

## ACTUALIZACION

### TROMBOSIS EN EL RECIÉN NACIDO

Daniel Alejandro Correa Barria<sup>1</sup>; Martín Antonio Díaz Olivares<sup>2</sup>; Sebastián Eliseo Lara López<sup>1</sup>; Marco Andrés Valenzuela Aguilera<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interno de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>2</sup> Estudiante de 5° año de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>3</sup> Cirujano Pediátrico, Profesor Asistente, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

#### Resumen

La trombosis en recién nacidos (RN) es una patología infrecuente que se asocia principalmente a catéter venoso central. Su presentación clínica puede ser la de un RN asintomático o con sintomatología variable, según la ubicación y tamaño de la trombosis. El diagnóstico generalmente se realiza con ecografía doppler y exámenes específicos según sea la presentación clínica. Con respecto al manejo, actualmente no existe mucha evidencia en RN, pero se suele utilizar trombolíticos/fibrinolíticos extrapolando las investigaciones de adultos.

En esta revisión se detalla sobre epidemiología, fisiopatología, factores de riesgo, presentaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Existe falta de estudios sobre epidemiología nacional y tratamiento en RN, se plantea la necesidad de estos.

**Palabras clave:** Trombosis; Recién nacido; Trombosis venosa; Anticoagulantes.

#### Abstract

Thrombosis in newborns is an infrequent pathology which is mainly associated with a central venous catheter. Its clinical presentation may be that of an asymptomatic newborn or with variable symptoms, depending on the location and size of the thrombosis. The diagnosis is generally made with Doppler ultrasound and specific examinations depending on the clinical presentation. Regarding management, currently there is not much evidence in newborns, but thrombolytics / fibrinolytics are usually used extrapolating from adult investigations. This review details epidemiology, pathophysiology, risk factors, clinical presentations, diagnosis and treatment. There is a lack of studies on national epidemiology and treatment in newborns, the need for these arises.

**Key-words:** Thrombosis; Newborn; Venous thrombosis; Anticoagulants

#### Introducción

La trombosis pediátrica es una patología infrecuente con mayor incidencia en recién nacidos (RN), debido a la convergencia de diversos factores presentes en esta etapa. Es importante su reconocimiento pues se asocia a consecuencias graves tanto vitales como del desarrollo en el RN.

En esta revisión se busca dar una actualización en los temas referentes a epidemiología, fisiopatología, factores de riesgo, presentaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento para poder ser aplicados como un acercamiento al enfrentamiento de un neonato con patología trombótica.

#### Epidemiología

La incidencia de trombosis en la población infantil es infrecuente, informándose valores de 0,07 por cada 10.000 niños (1). Sin embargo, en niños hospitalizados, la tasa aumenta a más de 58 por cada 10.000 ingresos, por lo que debe considerarse en la mayoría de las veces una enfermedad de niños con patología previa (2).

Se describe una distribución bimodal de la enfermedad, con un primer *peak* en el periodo neonatal y un segundo *peak* en la adolescencia (2). No obstante, la trombosis neonatal o del RN es significativamente mayor en comparación con otras edades, con una incidencia de trombosis sintomática de 0,24 por cada 10.000 casos admitidos a Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) (3). Durante el primer mes de vida, la incidencia de eventos trombóticos es 40 veces superior a la de cualquier otra edad durante la infancia (4). En Chile no se han publicado cifras epidemiológicas y la literatura es más bien escasa.

#### Fisiopatología

La fisiopatología de la trombosis pediátrica varía según su amplia gama de presentación dada por su localización anatómica. Es por ello, que la relación riesgo/beneficio de la anticoagulación

varía según el sitio y tipo de tromboembolismo (5). Sin embargo, la construcción fisiopatológica más importante para pensar en trombosis en niños es la presencia de al menos un componente de la triada de Virchow: estasia sanguínea, lesión endotelial e hipercoagulabilidad (6). Por consiguiente, no es extraño que la principal causa de trombosis sea secundario a catéteres venosos centrales (CVC) los cuales lesionan las paredes de los vasos sanguíneos, interrumpen el flujo, infunden sustancias que dañan las células endoteliales y se componen de materiales trombogénicos (7). En neonatos los factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos difieren de los adultos, destacando disminución de factores de coagulación y factores de contacto (entre 50-70% de niveles en adultos), factores V, VIII, XIII, factor de Von Willebrand y fibrinógeno (menos del 70% de niveles en adultos), inhibidores de la coagulación (aproximadamente 50% de niveles en adultos) y tasa de generación de trombina en plasma (30-50% de niveles en adultos) (8).

### Factores de riesgo

Los pacientes pediátricos con tromboembolismo venoso (TEV) más del 90% posee 1 o más factores de riesgo, siendo el CVC el factor de riesgo único más común, representando más del 90% de TEV neonatal y más del 50% de TEV pediátrico (1)(9).

**Catéter Venoso Central:** Utilizados en el tratamiento a largo y corto plazo de pacientes pediátricos en la nutrición parenteral total, manejo intensivo de líquidos, administración de productos sanguíneos, antibióticos y quimioterapia (10).

En un metaanálisis en el que se incluyeron 8 estudios que cubría un total de 4.405 CVC, se concluyó que no hubo diferencias significativas de complicaciones mecánicas, infección relacionada con el catéter o flebitis entre accesos en miembro superior o miembro inferior, pero sí se detectó una mayor prevalencia de episodios de TEV en aquellos pacientes en el cual el acceso venoso se localizaba en las extremidades inferiores (11).

**Trombofilia hereditaria (TH):** En los niños con TEV idiopático o trombosis asociadas con enfermedades médicas, la TH se presenta como

un factor de riesgo protrombótico adicional (12, 13). Los estudios sobre el riesgo de aparición y recurrencia de TEV asociados con TH han sido contradictorios o no concluyentes, principalmente debido a la falta de poder estadístico (14). Además, aún se desconoce si la recurrencia del tromboembolismo y otros resultados trombóticos en niños se ven afectados por la TH, por lo tanto, sigue siendo controversial si los niños con trombosis o descendientes de familias propensas a la trombosis se benefician de la detección de TH (14). Las TH más establecidas y estudiadas son las siguientes (10): Mutación del factor V Leiden, Mutación de protrombina G20210A, Deficiencia de antitrombina, Deficiencia de proteína C, Deficiencia de proteína S.

**Edad:** La incidencia de TEV pediátrico según la edad muestra dos *peak*, uno en la infancia y el segundo en la adolescencia. El primer *peak* refleja el mayor riesgo de TEV en los RN prematuros, en gran parte debido a la presencia de catéteres invasivos (10) y variaciones propias de la fisiología del neonato (8).

**Otros factores de riesgo incluyen:** infección, cardiopatía congénita, enfermedades inflamatorias intestinales, malformaciones vasculares y anomalías anatómicas (Síndrome de May-Thurner, síndrome de Paget-Schroetter, etc.), entre otros (10).

### Presentaciones clínicas

La presentación clínica es variable y depende de la localización del trombo, siendo más frecuentes las trombosis del territorio venoso que las arteriales (15).

**Trombosis asociada a catéter venoso central:** Usualmente es de presentación asintomática o de sintomatología crónica, que puede incluir pérdida repetida de permeabilidad del catéter, sepsis asociada a catéter o circulación colateral (16).

**Trombosis Venosa:** Presentación asintomática o detectada incidentalmente (17). En caso de presentar síntomas va a depender de la zona comprometida, es así como la trombosis de vena cava superior suele presentarse con edema de brazo, cuello y cabeza, circulación colateral y una posible insuficiencia cardíaca. Mientras que la trombosis de vena cava inferior típicamente se presenta como edema de

miembros inferiores, pudiendo acompañarse de cambios de coloración (15).

**Trombosis de aurícula derecha:** Se asocia a CVC, presentando signos de insuficiencia cardíaca derecha, nuevo soplo, sepsis persistente o con mal funcionamiento del catéter (15).

**Trombosis renal:** Corresponde al 10% de las trombosis venosas, siendo la segunda causa más frecuente después del cateterismo. Generalmente es unilateral y presenta hematuria, trombocitopenia y/o masa palpable. Solo alrededor del 13% presenta masa palpable, hematuria y falla renal como triada clásica (15).

**Trombosis arterial:** Generalmente se asocian a cateterización arterial, principalmente de la arterias umbilical, arterias periféricas y arteria femoral (16). La sintomatología dependerá del lugar de obstrucción, por lo que puede variar desde la presentación asintomática hasta la isquemia masiva o embolia cerebral (15).

**Púrpura fulminans:** Corresponde a una emergencia médica, caracterizada por la coagulación intravascular diseminada y la necrosis hemorrágica de la piel. El RN puede presentar daño cerebral y/o oftálmico debido a la trombosis intrauterina. Durante los primeros días de vida presenta equimosis, trombosis arterial y/o venosa extensa y hallazgos de laboratorio compatibles con coagulación intravascular diseminada (15)(16).

### Diagnóstico

El diagnóstico se confirma mediante imágenes, siendo la Ecografía doppler el examen de elección debido a su fácil acceso, bajo costo y por no ser invasivo. Este método tiene una sensibilidad y especificidad aceptable, sin embargo, es altamente operador dependiente, por lo que se sugiere que sea realizado por un médico especialista (16) (18).

Hay otros métodos diagnósticos que son infrecuentemente utilizados como la venografía por contraste, venografía por resonancia magnética con contraste, venografía por tomografía computarizada, entre otros, siendo el angioTC de pulmón la única con un rol primario en la sospecha de tromboembolismo pulmonar. La realización de pruebas de trombofilia dependerá de la sospecha y presentación clínica, las cuales generalmente no están justificadas en pacientes que presentan un primer episodio de TEV asociado a CVC (10).

### Tratamiento

El tratamiento antitrombótico en RN con TEV no es fácil, debido a la fisiología alterada, metabolismo afectado de anticoagulantes e insuficientes estudios aleatorizados y controlados sobre anticoagulación en pediatría (15). Por ello, los esquemas terapéuticos se basan en estudios de pocos casos y guías de adultos adaptadas a población pediátrica. Por consiguiente, la anticoagulación será una decisión dinámica, priorizando la relación riesgo/beneficio de la intervención (7).

La *American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism* sugiere el uso en niños de tres anticoagulantes principales, para los cuales hay datos de seguridad publicados. Estos son: Heparina no fraccionada (HNF), Heparina de Bajo peso Molecular (HBPM) y Antagonistas orales de la vitamina K (AVK), siendo la HBPM de elección en la mayoría de los pacientes (19)(5).

El objetivo del tratamiento será evitar la extensión del coágulo, pues los factores de riesgos son transitorios, siendo poco probable una recurrencia (20).

En general, en RN asintomáticos se sugiere terapia de soporte, monitorización continua del tamaño del trombo, de ser posible retirar el CVC y en caso de progresión la anticoagulación es una opción (17). Por el contrario, en casos de presentación sintomática se sugiere el uso de anticoagulantes y/o fibrinolíticos, junto con el retiro dentro de los primeros cinco días del CVC o catéter umbilical. En caso de catéter arterial periférico este debe ser retirado inmediatamente.

La duración de la anticoagulación es incierta, pero se recomienda de seis semanas a tres meses, según situación clínica (20).

### Conclusión

La frecuencia de TEV en pediatría es baja. Actualmente la evidencia internacional de trombosis en RN es escasa. Se ha descrito una fuerte asociación a CVC que según su presentación clínica puede tener graves consecuencias, aumentando la morbimortalidad para esta etapa.

El manejo frecuentemente requerirá uso de anticoagulación, la cual deberá ser manejada

activamente y en forma multidisciplinaria, priorizando siempre la relación riesgo/beneficio. Debido a la baja frecuencia y a que en general se ha extrapolado el tratamiento de adultos, surge la necesidad de realizar investigaciones nacionales en RN, con el fin de conocer la realidad local y orientar el enfoque diagnóstico y terapéutico, para brindar una terapia más adecuada.

## Referencias

1. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. Mar 1994; 1;83(5):1251-1257.
2. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. Oct 2009; 124(4):1001-1008.
3. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics*. Nov 1995;96 (5 Pt 1):939-43.
4. Schmidt B. The etiology, diagnosis and treatment of thrombotic disorders in newborn infants: a call for international and multi-institutional studies. *Seminars in Perinatology*. Feb 1997, vol 21:86-89.
5. Paul Monagle, Fiona Newall; Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; Nov 2018 (1): 399–404.
6. Witmer CM, Takemoto CM. Pediatric Hospital Acquired Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. Sep 2017;19;5:198.
7. Greenway A, Massicotte M, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Reviews*. Jun 2004;18(2):75–84.
8. KC Chan A., Bhatt D M. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of thrombosis in the newborn. UpToDate. Donald H Mahoney, Jr, MD (ed). Oct 2019. Disponible en internet: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-thrombosis-in-the-newborn>
9. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, et al. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr*. Dec 1998;133(6):770-6.
10. Albisetti M., KC Chan A., et al. Venous thrombosis and thromboembolism in children: Risk factors, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. Donald H Mahoney, Jr, MD (ed). Oct 2019. Disponible en internet: <https://www.uptodate.com/contents/venous-thrombosis-and-thromboembolism-in-children-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>
11. Chen H, Zhang X, Wang H, Hu X. Complications of upper extremity versus lower extremity placed peripherally inserted central catheters in neonatal intensive care units: A meta-analysis. *Intensive Crit Care Nurs*. Feb 2020;56:102753.
12. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics*. Aug 1995;96(2 Pt 1):291-4.
13. Ozyurek E, Balta G, Degerliyurt A, Parlak H, Aysun S, Gürsey A. Significance of factor V, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 genotypes in childhood cerebral thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. Apr 2007; 13(2): 154-60.
14. Guy Young, Albisetti M., Bonduel M., et al. Impact of Inherited Thrombophilia on Venous Thromboembolism in Children. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circulation*. 2008; Sep 2008. Vol 118: 13.
15. Bacciedoni V, Attiec M, Donatod H. Trombosis en el recién nacido. *Arch. argent. pediatr*. Abr 2016. 114(2): 159-166.
16. Tanke RB, van Megen R, Daniëls O. Thrombus detection on central venous catheters in the neonatal intensive care unit. *Angiology*. Jun 1994; 45(6):477-480.
17. Roy M, Turner-Gomes S, Gill G, et al. Accuracy of Doppler echocardiography for the diagnosis of thrombosis associated with umbilical venous

18. catheters. J Pediatr Jan 2002; 140(1):131.
19. Li S, Silva CT, Brudnicki AR, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for catheter-related thrombosis in children. Pediatric Radiology. Feb 2016; 46(2):219-228.
20. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv. Nov 2018. 27;2(22):3292-3316.
21. Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. Hematology Am Soc Hematol Educ Program Jan 2001; vol 1: 358-374.