

Guías Prácticas Clínicas

PARA TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PEDIATRÍA

Aprobadas por :

Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que ser guiado sólo por el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible al 2017.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Pediatría - Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

Integrantes:

Dra. Pamela Zuñiga Contreras

Dra. Noemí Aguirre Rioseco

Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile

Dra. Mirta Cavieres Alvarez

Hospital Luis Calvo Mackenna

Dra. Marcela Córdova Aguilera

Dr. José Luis Lamas Castellanos

Hospital Sotero del Río

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas:

TABLA DE CONTENIDOS

- 1.-Introducción**
- 2.-Objetivos**
- 3.-Alcance**
- 4.-Responsables del cumplimiento**
- 5.-Heparina no fraccionada**
- 6.-Heparina de bajo peso molecular**
- 7.-Anticoagulantes orales**
- 8.-Esquema para cambio entre distintos anticoagulantes**
- 3.- Conclusiones**
- 4.- Bibliografía**

Introducción

Los eventos trombóticos han aumentado en forma importante en los niños. Se estima que en los últimos años, prácticamente se ha duplicado la frecuencia a distintas edades. Junto a esto, el uso de agentes anticoagulantes se hace cada vez más frecuente en la práctica clínica. Esta situación representa un desafío, en el sentido de “adaptar” esta terapia que está inicialmente definida y estudiada mayormente en pacientes adultos, a las distintas situaciones que plantean los niños. Actualmente existen trabajos en curso para mejorar la evidencia en este tema para la edad pediátrica.

Consideraciones en pediatría:

- Gran parte de la práctica actual se extrapola a partir de estudios de adultos, siendo un enfoque sub-óptimo, especialmente en los recién nacidos (RN).
- Se debe considerar el importante efecto de la edad en el sistema hemostático, el cual tiene una evolución dinámica en el tiempo.
- Existen diferencias en la distribución, unión y clearance de los medicamentos usados en el tratamiento, según la edad.
- Variaciones en la dieta, enfermedades intercurrentes y medicamentos para estas pueden interferir en la terapia.
- Dificultades de accesos venosos.
- Presentaciones farmacéuticas pediátricas no existen, lo que complica la dosificación, especialmente en RN y lactantes menores o de bajo peso.
- Es importante que el tratamiento anticoagulante sea hecho por un grupo con experiencia en el manejo anticoagulante en pacientes pediátricos.

Objetivo general: Esta guía clínica abordará las distintas alternativas de anticoagulación de uso más frecuente en niños incluyendo la heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y los anticoagulantes orales. Se centra en los aspectos prácticos, basado en protocolos publicados y lineamientos establecidos en nuestros centros.

Alcance: Se aplicará a todo paciente que requiera ser anticoagulado, por cuadro de trombosis en curso o como profilaxis.

Responsables del cumplimiento: Médico tratantes, Pediatras, hematólogos infantiles

Heparina no fraccionada (HNF)

Descripción: Mezcla de glicosaminoglicanos extraída del cerdo o bovino, con un variable número de residuos que les dan cargas negativas. Dentro de las formas comerciales encontramos pesos moleculares entre 5 y 30 kd (media 15 kd).

Mecanismo de acción: Se une a antitrombina III (ATIII) generando un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria (1.000 veces) de esta enzima sobre los factores de coagulación: trombina (FII), Xa y IXa.

Para que la inactivación de trombina sea acelerada debe formarse un complejo terciario de ATIII + heparina + trombina; el factor Xa sólo requiere del cambio conformacional.

Presenta la limitación biológica de ser incapaz de inhibir al factor Xa y a la trombina que ya están unidas al coágulo.

Para poder obtener el efecto anticoagulante deseado con heparina no fraccionada, se requiere niveles adecuados de AT; Esto pudiera ser una limitante, especialmente en pacientes sépticos o con falla hepática, que suelen tener niveles más bajos de AT y en niños pequeños, ya que fisiológicamente los niveles pueden estar disminuidos, presentando mayores requerimientos a menor edad y eventualmente resistencia al efecto de heparina en pacientes depletados de AT.

Farmacocinética: su vida media depende del tamaño de las moléculas y de la dosis administrada (aproximadamente 1,5 hrs).

Una de sus limitaciones es que sus cargas negativas la unen de forma inespecífica a diversas proteínas plasmáticas que muchas veces están aumentadas en situaciones de estrés fisiológico como infecciones (Vitronectina, fibronectina, lipoproteínas, fibrinógeno, factor plaquetario 4 [PAF4]) lo que produce una reducción del número de moléculas de heparina disponibles para combinarse con ATIII y clínicamente una resistencia a la heparina.

La concentración tanto de la AT como de estas últimas proteínas inespecíficas es diferente de persona a persona y también según edad y situación biológica, lo que explica la variabilidad del efecto anticoagulante obtenido a dosis iguales en personas y situaciones distintas.

Estudios de laboratorio basales:

Es importante tener recuento de plaquetas (para evaluar riesgo de sangrado) y una evaluación basal de función hepática con Tiempo de Protrombina (TP), de modo de poder valorar el grado de anticoagulación guiado por Tiempo de Tromboplastina parcial activado (TTPa).

En caso de TTPa basal alterado se debe hacer mezcla con plasma normal para descartar deficiencia de factor o presencia de anticoagulante Lúpico y evaluar el seguimiento de la anticoagulación guiado por Anti Factor X activado (Anti FXa).

Monitorización

Si bien el Gold Standar para anticoagulación con heparina es el Anti FXa, esta técnica no se encuentra en todos los centros de atención. Varios trabajos han demostrado la regular correlación que existe entre niveles de anticoagulación medidos con TTPa, en relación a niveles terapéuticos definidos por Anti FXa, sin embargo, mientras no se pueda implementar en todos los centros, deberemos seguir usándolo, con la precaución y consideración, especialmente en pacientes con mayor riesgo de trombosis o sangrado. Si contamos con este examen es fundamental evaluar la correlación del TTPa con el AntiFXa, paciente a paciente.

El TTPa rango objetivo aceptado en adultos y extrapolado a la población pediátrica es el aumento de 1,5-2,5 veces el valor basal. Esto debiera correlacionarse a un nivel de Anti FXa entre 0.35 y 0.7U/ml.

Dosificación:

Bolos de 75 a 100 U/Kg en 10 minutos obtiene valores terapéuticos en 90% de los casos controlados a las 4 a 6 horas del bolo. Posteriormente se debe mantener con goteo continuo. (Tabla 1)

La dosis para mantener estos valores varía según la edad.

- Neonatos y < 1 año presentan mayores requerimientos en promedio 28U/kg/h.
- Niños >= 1 año 20/U/kg/h.
- Niños mayores 18/U/kg/h
- Dosis profiláctica se ha definido en 10/U/kg/h como infusión continua.

El ajuste de dosis y seguimiento se basa en TTPa o anti-Xa (primera evaluación a las 4 horas post infusión en bolo). TTPa 60-85 s refleja un anti-Xa en 0,3-0,7 U/mL en adultos, lo cual no tiene una buena correlación en niños especialmente menores de un año.

TABLA 1. AJUSTE DE DOSIFICACIÓN

TTPa (seg)	Anti-Xa (U/mL)	Ajuste de dosis	Monitorización
<50	<0,1	Dar 50 U/ kg en bolo y aumentar la velocidad de infusión en un 10 %	4 horas después del cambio de dosis
50-59	0,1-0,29	Aumentar la velocidad de infusión en un 10 %	4 horas después del cambio de dosis
60-85	0,3-0,7	Mantener la misma dosis	Cada 24 horas
86-95	0,71-0,9	Disminuir la velocidad de infusión en un 10 %	4 horas después del cambio de dosis
96-120	0,91-1	Suspender la infusión durante 30 minutos y disminuir la velocidad de infusión en un 10 %	4 horas después del cambio de dosis
>120	>1	Suspender la infusión durante 60 minutos y disminuir la velocidad de infusión en un 15 %	4 horas después del cambio de dosis

Preparación de la solución de la Heparina de mantención:

- En Suero glucosado 5% (SG 5%) o Suero Fisiológico (SF)
 $\text{Peso (kg)} \times 10 \text{ U/ kg h} \times \text{volumen solución (50 cc)} = \text{U de Heparina en solución.}$
- Ej: Niño de 15 kilos: $15 \times 10 \times 50 \text{ cc} = 7.500 \text{ U en } 50 \text{ cc} = 150 \text{ U/ cc}$
 Así $1 \text{ cc / hora} = 10 \text{ U/ kg / hora}$ y $2 \text{ cc / hora} = 20 \text{ U/ kg / hora.}$
- En pacientes con restricción de volumen, pueden recibir soluciones de heparina más concentradas:
 $\text{Peso (Kg)} \times \text{velocidad de infusión (U/kg/ hr) por } 1\text{cc/ hr de infusión} \times \text{volumen de solución (cc)}$
- Ej : Niño de 15 Kilos: $15 \times 20 \times 50 = 15.000 \text{ U en } 50 \text{ cc} = 300 \text{ U/ cc}$
 Así $1 \text{ cc/ hr} = 20 \text{ U/ kg/ hora}$ y $2 \text{ cc / hora es} = 40 \text{ U/kg/hora.}$

Reversión del efecto: Para reversión inmediata se utiliza Protamina, que neutraliza el efecto de la heparina. Se debe administrar a una concentración de 10mg /ml a una velocidad que no exceda los 5mg/min. El cálculo se hace considerando el aporte de las últimas dos horas (Tabla 2)

TABLA 2 ADMINISTRACIÓN DE PROTAMINA

Tiempo desde la última dosis	Dosis de Protamina
< 30 min	1 mg/100 unidades de heparina recibida en las últimas 2 horas
30-60 min	0.5-0.75 mg/100
60-120 min	0.375- 0.5 mg/100
> 120 min	0.25-0.375 mg/100

Complicaciones del uso de Heparina no fraccionada:

- El sangrado es el principal problema de seguridad, especialmente en los RN.
 - Se describe en un 1.5% a 24% según distintos estudios, tipo de pacientes y grado de anticoagulación.
- Dosis en bolo deben utilizarse con precaución o evitar en:
 - Neonatos prematuros, ya que presentan una reducida capacidad para generar trombina.
 - Pacientes con sangrado activo
 - Historia reciente de ACV, cirugía o procedimiento invasivo.
- El uso prolongado de la HNF se asocia con osteoporosis en los adultos, hay informes de casos en niños. Induce reabsorción ósea acelerada (3 meses de uso).
- Trombocitopenia inducida por heparina (HIT): se genera por anticuerpos contra el complejo heparina-PF4 en la superficie de las plaquetas. La incidencia en la población pediátrica es menor que adultos, con un rango de 0 a 2,3% reportado. El grupo de mayor riesgo son los pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar.

Ventajas:

- Muchos años de experiencia clínica
- Rápido clearance: En caso de sangrado o requerir revertir efecto anticoagulante, con sólo suspender la infusión se logra una disminución de la anticoagulación en las próximas dos horas.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

La HBPM se ha transformado rápidamente en el agente anticoagulante de elección en el paciente pediátrico, tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio.

Definición: Se obtiene por depolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada, generando moléculas más pequeñas con pesos moleculares entre 1 y 10 kd.

Mecanismo de acción: Aceleran la inhibición del factor Xa y la trombina por ATIII, con la que forman un complejo. Se diferencian de HNF en que inhiben más al factor Xa que a la trombina (relación de inactivación Xa: trombina de 4:1 a 2:1). Presenta la limitación biológica de ser incapaz de inhibir al factor Xa que ya está unido al coágulo.

Farmacocinética: Al ser más pequeñas se unen menos a células, depurándose más lento. Se absorben mejor por vía subcutánea y su unión a proteínas plasmáticas diferentes a ATIII es menor. Además del efecto antitrombina, estos agentes son capaces de liberar del endotelio el llamado inhibidor de la vía del factor tisular, lo que produce un efecto anticoagulante adicional. Presentan eliminación por vía renal. El efecto anticoagulante de la enoxaparina peak se observa 4-6 horas después de la administración subcutánea, y la vida media es 4.5-7 h.

Ventajas:

- Mínimo requerimiento de monitoreo.
- Ausencia de interferencia con drogas o dieta.
- Riesgo reducido de trombopenia inducida por heparina.
- Riesgo reducido de osteopenia en períodos prolongados de uso.

Estudios de laboratorio basales: PT, TTPa, y hemograma, además función renal, que incluye una creatinina sérica (Cr).

Monitorización: Se recomienda una monitorización rutinaria de HBPM en los niños, diferente a adultos.

- El número de dosis de HBPM administrada antes de comprobar el nivel del primer anti-Xa es variable. La práctica es comprobar después de la segunda dosis.
- El rango terapéutico más aceptado corresponde a un nivel de anti-Xa de 0,5 a 1 unidad / ml se basa en estudios en adultos. Rango profilaxis entre 0,1 a 0,3 U/ml.
- La frecuencia de monitoreo de los niveles de anti-Xa una vez en rango terapéutico también es muy variable. Niños críticamente enfermos, muy pequeños, y aquellos con insuficiencia renal deben ser controlados con más frecuencia.
- Requiere monitorización con anti FXa para ajustar dosis en todas las edades. La Inhibición del factor Xa por las HBPM induce cambios muy discretos en el TTPa, por lo cual, no sirve para el control.
- Recuento diario de plaquetas los primeros días, y después cada 15 días.
- Evitar Acido Acetil Salicílico u otras drogas antiplaquetarias durante el tratamiento con Heparina.
- Evitar inyecciones IM y punciones arteriales.
- Si bien los estudio de controles en niños han sido diseñados con enoxaparina, en muchos centros se usa dalteparina, por lo que ha sido agregada en esta guía.

Presentación:

- Dalteparina (Fragmin ®): ampolla con 2500 U en 0,2cc, de 5000 U en 0,2cc ,7500 UI AntiXa/ 0.3 ml y otras.
- Enoxaparina (clexane®) ampolla de 20 mg en 0,2 cc y de 40 mg en 0,4 cc.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación: (Tabla 3)

No hay estudios de búsqueda de dosis utilizando criterios de valoración clínicamente relevantes de HBPM en los niños.

Aunque enoxaparina una vez al día ha sido aprobado para el tratamiento de la trombosis en los adultos, hay datos limitados y contradictorios en pediatría por lo que el uso recomendado en esta guía, basada en las recomendaciones internacionales, es cada 12 hrs.

Tabla 3: Dosis de HBPM

Edad o peso	< 2 meses	2 meses- 18 años (<de 50kilos)	En niños con peso entre 50 y 125 kilos
<u>Dosis profiláctica</u>			
Enoxaparina	0,75 mg/ kg/dosis c/12 hrs	0,5 mg/kg/dosis c/12 hrs	40 mg día
Dalteparina	75 U/kg/dosis c/12 hrs	50 U/Kg/dosis c/12hrs	4000U día
<u>Dosis tratamiento</u>			
Enoxaparina	1,5 mg/kg/dosis c/12 hrs	1,0 mg/kg/dosis c/12 hrs	1mg/kg/dosis c/12 hrs
Dalteparina	150 U/kg/dosis c/12 hrs	100 U/kg/dosis c/12hrs	100U/kg/dosis c/12 hrs
<u>Dosis máxima</u>			
Enoxaparina	2 mg /kg/dosis	2 mg /kg/dosis c/12 hrs.	150mg cada 12 horas
Dalteparina		200U/kg/dosis c/12 hrs	18000U día

Estudios recientes sugieren dosis superiores de enoxaparina en RNT iniciar con 1,7 mg/kilo /dosis y en RNPT iniciar con 2 mg/kilo/dosis.

Vía de administración : Subcutánea, sin embargo en RN puede usarse por vía endovenosa.

Horario de Administración: Cada 12 horas. De preferencia colocar a las 7 y 19 horas.

Ajustar dosis en caso de insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento creatinina calculado <30ml/min) iniciar clexane de 0,5 mg/kg/dosis cada 12 horas, en caso de Dalteparina 50 U/Kg /dosis cada 12 horas. La

medición de niveles de antifactor Xa y los ajustes de dosis se realizan según la tabla anterior. En estos pacientes los controles con anti factor Xa deben ser más frecuentes.

Dilución de Enoxaparina (para dosis de menores a 20 mgs)

Presentación : Ampollas de 20 mgs en 0.2 cc

Procedimiento.

1- Sacar 0.8 ml de suero fisiológico en una jeringa de 2,5 ml.

2- Inyectar el total de la jeringa de Clexane (0.2ml) directamente en la jeringa con el suero Fisiológico hasta completar 1.0 ml.

3- **Dilución : 20 mgs en 1cc**

4- Aspirar con la jeringa de administración el volumen requerido del fármaco diluido.

5.-Refrigerar. Se puede usar hasta por 30 días.

Control con Antifactor Xa (Tabla 4):

- Debe extraerse sangre de una nueva punción venosa para evitar la contaminación con Heparina standard de la línea intravenosa.
- Los niveles deben controlarse 4 a 6 horas después colocada la dosis de la mañana.
- Muestra venosa debe tomarse entre las 11 - 12 horas en la mañana.
- El primer Antifactor Xa se hace después del 2º día de iniciado el tratamiento o del cambio de dosis.
- Controles posteriores de Antifactor Xa, después de cada cambio de dosis y según evolución clínica.
- Control mensual en tratamientos prolongados.
- Pacientes en profilaxis con HBPM no requieren de control con Anti FXa.
- En pacientes con tratamiento de más de 3 meses con HBPM hacer densitometría ósea basal y luego cada 6 meses.

TABLA 4. MANEJO DE DOSIS DE HBPM SEGÚN NIVEL DE ANTI-Xa

Nivel de Antifactor Xa (U/ml)	Cambio de dosis	Repetir determinación de antifactor Xa
<0,35	Aumentar 25 %	4 horas post 2ª dosis
0,35-0,49	Aumentar 10 %	4 horas post 2ª dosis
0,5-1,0	Mantener	Según características paciente
1,1-1,5	Reducir 25 %	4 horas post 2ª dosis
1,6-2,0	Reducir 30 %	4 horas post 2ª dosis
>2	Suspender*	Cada 12 h hasta anti- Xa < 0,5 U/ml *

*suspender siguiente dosis y reiniciar con control de antifactor Xa, solo si este es igual o menor a 0,5U/ml. Y se reinicia con una dosis de un 40% de la dosis inicial, con control estricto de Antifactor Xa a las 24 horas.

Duración del tratamiento:

Es variable, puede ser de 6 semanas, 3 meses, 6 meses, 12 meses o más, dependiendo del tipo del evento trombótico y factores de riesgo asociados. Consultar en la Unidad de Hematología por indicaciones específicas.

Para trombosis venosa profunda (TVP) asociadas a catéteres recién nacidos, el tratamiento debe ser dado por un mínimo de 6 semanas.

En niños el tratamiento de trombosis extensas debe realizarse por un período de 3 a 6 meses.

En trombosis del SNC, el tratamiento debe ser mínimo 6 meses.

En niños pequeños el tratamiento completo puede hacerse sólo con HBPM.

Reversión del efecto:

- Si se desea discontinuar basta con no dar una dosis.
- Si se desea una acción inmediata, el Sulfato de Protamina puede ser administrado por vía endovenosa, si la HBPM fue administrada en las 8 horas previas.
- La concentración equimolar de Protamina neutraliza bien la acción anti FIIa pero sólo parcialmente la acción anti Fxa, por lo que puede no ser totalmente efectiva.
- La dosis de Protamina a indicar depende de la dosis de HBPM usada.

- La dosis de Sulfato de Protamina es de 1 mg por 1mg de HBPM de la última dosis, EV en 10 minutos (para evitar hipotensión).
- Una segunda dosis de Protamina de 0.5 mgs por 1 mg de HBPM puede administrarse si la hemorragia continua.
- Dosis menores de Protamina deben administrarse si la HBPM se administró hace más de 8 horas.

Suspensión HBPM para procedimientos quirúrgicos:

Procedimiento menores: Suspender 12 horas antes y reiniciar 12 horas después si no hay complicaciones hemorrágicas.

- Biopsia de médula ósea
- Inserción de catéter venoso central
- Biopsias de tumores
- Reparaciones de hernia
- Fracturas óseas
- Extracciones dentarias y endodoncias

Procedimiento mayores: Suspender 24 - 48 horas antes. Reiniciar su uso 24 horas después o más.

- Punción lumbar
- Procedimientos que impliquen abrir cavidades mayores: abdominal, torácica, cráneo.
- Corrección de malformaciones de cara y cráneo.
- Cirugía ortopédica, vascular o plástica.

En los pacientes con insuficiencia renal, puede ser necesario una suspensión mas larga o con control anti-Xa.

Complicaciones:

- El sangrado es el principal problema de seguridad. Se ha descrito desde 0 a 4,8% según distintos estudios.
- HIT y osteoporosis son menos comunes con HBPM que con HNF.
- Inyecciones SC frecuentes son dolorosas y pueden causar hematomas.

- Alternativamente, el uso de un catéter permanente SC puede ser considerado.
 - Estos han sido aprobados para la administración de insulina, y no han sido investigados cuidadosamente con otras drogas.
 - Pueden ser utilizados por un máximo de 7 días y deben evitarse en niños < 5 kg que no tienen suficiente tejido SC.

Anticoagulantes orales

Consideraciones en pediatría:

- En los recién nacidos los niveles de factores vitamina K dependientes están fisiológicamente bajos y las fórmulas de alimentación están suplementadas, en contraste a la lactancia materna.
- Requiere monitorización continua de INR por cambios en recién nacidos de peso, alimentación, medicamentos etc. Según estudios sólo 10 a 20% de los pacientes se maneja con un control mensual.
- No hay mucha información sobre el tratamiento con anticoagulantes orales en niños < 3 meses.
- La dosis promedio requerida por kilo de peso disminuye con la edad

Cumarínicos: Acenocumarol, Warfarina

Mecanismo de acción:

Actúan inhibiendo la acción de la vitamina K, impidiendo que intervenga en el hígado a nivel de la gammacarboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores de coagulación II, VII, IX, X, proteína C y S, sintetizándose proteínas carentes en residuos de ácido carboxiglutámico, y por tanto incapaces de participar en el proceso de la coagulación.

Estos anticoagulantes se caracterizan además por tener un estrecho margen terapéutico y por la variabilidad individual de la dosis-respuesta influenciada por factores genéticos, así como por consumo de alcohol, ciertos alimentos, otros medicamentos o por procesos intercurrentes como infecciones.

Poseen buena solubilidad en lípidos, lo que les permite ser absorbidos rápidamente desde el tubo digestivo.

Aunque poseen características farmacodinámicas similares existen diferencias farmacocinéticas significativas (Tabla 5).

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE ANTICOAGULANTES ORALES

DROGA	ACENOCUMAROL	WARFARINA
Presentación comprimidos	4 mgs	2,5 y 5 mgs
Inicio del Efecto	8 horas	24 horas
Efecto terapéutico	68 horas	84 horas
Duración Efecto	48 horas	4 - 5 días
Unión Albumina	90%	97%

Exclusión:

- No usar en pacientes en hemodiálisis por insuficiencia renal.
- No usar en < 3 meses de edad
- De preferencia no usar en < 12 meses, por el alto consumo de productos lácteos y escasas presentaciones para indicar en niños de peso inferior a los 10 kilos , haciendo difícil obtener INR estables y un control más frecuente.
 - En < 6 meses usar tratamiento con HBPM.
 - Entre 6 meses y un año si el tratamiento es corto de preferencia usar HBPM.
 - Entre 6 meses a un año en tratamientos prolongados intentar tratamiento oral dependiendo del peso del niño, si se dispone de presentaciones orales adecuadas y otros diagnosticos asociados.

Estudio de laboratorio basal: TP, TTPa, pruebas hepáticas, hemograma y prueba de embarazo en adolescentes (teratógeno)

Monitorización: El ensayo de laboratorio estándar utilizado es el INR.

Dosificación:

Los pacientes con trombosis aguda deben ser anticoagulados con HNF, HBPM o fondaparinux antes de comenzar la anticoagulación oral, debido al efecto pro-coagulante transitorio que se produce necesitando un período de superposición antes de detener el agente parenteral.

- Duración del tratamiento con Heparina: 5 a 10 días en TVP, 7 a 14 días en caso de TVP extensa o embolismo pulmonar (EP).
- Empezar el tratamiento con Anticoagulantes orales, 3 a 5 días después del inicio del tratamiento con Heparina y considerar la fecha de suspensión prevista de la Heparina.
- Cuando el INR está entre 2 – 3 en dos controles sucesivos, se puede suspender la heparina.

- Si el paciente está con nutrición parenteral retirar la vitamina K de la solución.

Acenocumarol:

Dosis de carga: Día 1

- En niños < 1 año: 0,2 mg/kg dosis diaria única.
 - En niños > 1 año: 0,1 mg/kg dosis diaria única.
- Dosis máxima de carga: 4 mg.

Nota: En insuficiencia hepática y/o renal 50% menos de la dosis previa

- Es recomendable iniciar el tratamiento anticoagulante oral con una sola dosis administrada en la tarde y mantener este horario. (6 - 8 hrs PM).

Dosis de carga: **Días 2 - 4**

SI LA RESPUESTA ES		
INR	1.1 – 1.3	Repetir dosis de carga
INR	1.4-1.9	Indicar 50% de la dosis de carga
INR	2.0-3.0	Indicar 50% de la dosis de carga
INR	3.0-4.0	Indicar 25% de la dosis de carga
INR	> 4.5	Esperar hasta que INR sea < 4.5 y reiniciar con 50% menos de la dosis previa .

Si el INR no sube de 1.5 en el día 4, el paciente se debe reevaluar y la dosis de carga debe ser aumentada según necesidades clínicas.

Dosis de mantención

SI LA RESPUESTA ES		
INR	1.1 – 1.4	Aumentar 20% de la dosis
INR	1.5 - 1.9	Aumentar 10% de la dosis
INR	2.0 - 3.0	Sin cambios
INR	3.1 - 4.0	Disminuir 10% de la dosis
INR	4.1 – 4.5	Disminuir 20% de la dosis
INR	> 4.5	Esperar, repetir INR diario hasta <4.5 y reiniciar con 20% menos que la dosis previa

Dosis aproximadas de Acenocumarol de mantención en mayores de un año: Entre 0.03 a 0.06 mg/kg/día.

Rangos INR óptimo:

RANGO INR ÓPTIMO	INDICACION
INR 2 – 3	Para tratamiento de la trombosis venosa profunda
INR 2.5 – 3,5	Para tratamiento de deficiencias congénitas graves de Proteína C o S
INR 2.5 – 3.5	Para tratamiento en pacientes con prótesis valvulares cardiacas

Además, el INR se debe controlar con:

- Cualquier cambio en los medicamentos del paciente, o en su dieta (que deje de comer por ejemplo)
- Absorción gastrointestinal (si el paciente tiene síntomas como vómitos o diarrea).
- Antibióticos prolongados
- Función hepática

Control de paciente ambulatorio:

- Cuando el INR es > 2 en dos controles consecutivos, el paciente puede ser dado de alta.
- Monitorizar con INR 3 días después del alta.
- Tomar INR después de 5 a 7 días de una nueva dosis. Usar cuadro para cambios de dosis.
- Una vez que el paciente tiene dos INR entre 2 y 3, con 7 días de diferencia, se puede controlar el paciente en 2 semanas, luego si es estable en 3 semanas y luego cada 4 semanas.
- El INR debe monitorizarse una vez al mes como mínimo.
- Considerar un monitoreo más frecuente en < 2 años.
- La duración del tratamiento depende del cuadro de base.
- Controlar con densitometría ósea a pacientes con tratamiento prolongado por más de un año.

* Se sugiere usar muestras capilares para TP e INR (Coagucheck®) cuando este disponible, estudios demuestran que esta técnica se correlaciona con análisis de INR venoso y permite un mejor control en pacientes con difícil acceso venoso, como los niños, generando menos ansiedad en los padres y el paciente, menos visitas, menos tiempo de espera en el laboratorio, todo esto facilita el cumplimiento de un buen seguimiento.

TABLA 7. RECOMENDACIONES PARA MANEJO DE INR SUPRA-TERAPÉUTICO

ESCENARIO CLINICO	MANEJO
INR por encima del rango terapéutico pero <5, sin evidencia de sangrado.	Disminuir u omitir la siguiente dosis y monitorizar con mayor frecuencia; cuando INR cercano a terapéutico, reanudar administración con dosis más baja
INR ≥ 5 pero <10, sin evidencia de sangrado	Omitir una o dos dosis y monitorizar con mayor frecuencia; cuando INR cercano a terapéutico, reanudar administración con dosis más baja
INR ≥ 10 , sin evidencia de sangrado	Suspender la terapia; Administrar vitamina K 2,5mg vía oral, con la expectativa de que INR se reducirá sustancialmente en 24-48 horas; cuando INR cercano a terapéutico, reanudar administración con dosis más baja
Hemorragia grave con cualquier INR	Suspender la terapia; Administrar vitamina K por infusión lenta ev (1-10 mg) y plasma fresco congelado o concentrado de complejo de protrombina

Tabla 8. Interacciones farmacológicas

POTENCIAN EFECTO		
Acido mefenámico	Acido Acetil Salicilico	AINES: fenilbutazona, piroxicam
Alcohol (ingesta aguda)	Amiodarona	Alopurinol
Antibioticos(CAF,Cotrimoxazol)	Capecitabina	Celexocib
Ciclosporina	Clopidogrel	Cimetidina
Clofibrato	Clorpromacina	Diazóxido,
Esteroides anabólicos	Esomeprazol	Fenilbutazona
Fibratos	Fluconazol	Fluvoxamina
Fenitoína	Isoniazida	Ketoconazol
Lactulosa	Lansoprazol	L-tiroxina
Metilprednisolona	Miconazol	Metildopa
Oximetolona	Pentoxifilina	Sulfamidas
Tamoxifeno	Ticlopidina	Tramadol
Tolbutamida	Venlafaxina	

Tabla 8. Interacciones farmacológicas

INHIBEN EFECTO		
Barbitúricos	Colestiramina	Estrógenos
Rifampicina	Ritonavir	Vitamina K.

Complicaciones:

Dado el rango terapéutico estrecho y fuerte influencia de los medicamentos y la dieta sobre los anticoagulantes orales, los pacientes pueden convertirse fácilmente en supra-terapéutico y en riesgo de sangrado (frecuencia de sangrado menor 20%, grave 2%).

Una de las reacciones adversas más temida es la llamada necrosis cutánea por anticoagulantes orales, ocurre habitualmente luego de 3 a 8 días de uso. Se provoca un estado de hipercoagulabilidad paradójico con trombosis de los vasos pequeños y necrosis cutánea por isquemia.

Complicaciones no hemorrágicas: Calcificación traqueal, pérdida de cabello, reducción de densidad de masa ósea, son poco frecuentes o aún no claros.

Esquema para cambio de tratamiento anticoagulante

TABLA 9. CAMBIO DE UNO A OTRO ANTICOAGULANTE

FÁRMACO EN TRANSICIÓN	SUSPENSIÓN DE FÁRMACO ACTUAL	INICIO DE NUEVO ANTICOAGULANTE
HBPM a tratamiento oral : Cumarínicos o Warfarina.	Suspender HBPM después de un mínimo de 5 días o después de 2 INR consecutivos en rango terapéutico.	Cuando esté clínicamente indicado, y el paciente pueda tolerarlo.
HBPM a Heparina Corriente	Suspender HBPM después de iniciar la Heparina corriente	Iniciar la Heparina corriente 4 horas después de la última dosis de HBPM.
Anticoagulante oral a HBPM o Heparina corriente	Suspender el Anticoagulante oral cuando esté clínicamente indicado, o 2-5 días previos a un procedimiento.	Iniciar la HBPM o HNF, al 2° o 3° día de suspender el tratamiento oral.*
Heparina Corriente a HBPM	Suspender la Heparina corriente, 4 horas después de la 1° dosis de HBPM.	Iniciar la HBPM cuando esté clínicamente indicado
Heparina corriente a tratamiento oral: Cumarinicos o Warfarina	Suspender Heparina corriente después de un mínimo de 5 días o después de 2 INR consecutivos en rango terapéutico	Cuando esté clínicamente indicado, y el paciente pueda tolerarlo

Pacientes con un mayor riesgo de trombosis, deben iniciar la HBPM inmediatamente después de la suspensión del tratamiento oral.

Conclusiones

- La indicación de tratamiento anticoagulante es un desafío para el Pediatra, si es utilizado oportunamente y con precaución puede aportar grandes beneficios al paciente.
- En casos más complejos influirá en la sobrevida del enfermo, y en otros, determinará si su postoperatorio cursa sin incidentes, o se transforma en una larga y tórpida hospitalización.
- La adecuada consideración de los factores individuales que influyen el equilibrio riesgo/beneficio de la terapia, hará que el médico optimice su indicación de tratamiento anticoagulante.
- Continúa la necesidad de más estudios en relación a pacientes pediátricos.

Bibliografía

1. C. Law, L. Raffini. A Guide to the Use of Anticoagulant Drugs in Children. *Pediatr Drugs* (2015) 17:105–114.
2. Protocolo Anticoagulación Hospital Luis Calvo Mackenna.
3. Protocolo Anticoagulación Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.
4. P Zuñiga. Guía de tratamiento anticoagulante en niños y recién nacidos.
5. A. Díaz et al. Guía Clínica de consenso de anticoagulación oral en Castilla y León. España 2014.
6. The Harriet Lane Handbook. The Johns Hopkins Hospital. 9ª Ed , 2012.
7. Management of Low Molecular Weight Heparin Therapy: Cincinatti Children`s Hospital. Agosto 2009.
8. Management of Warfarin Therapy. Cincinatti Children`s Hospital Medical Center, Agosto 2009.
9. Management of Therapeutic Unfractionated Heparin (UFH) Cincinatti Children`s Hospital Medical Center, Agosto 2009.
10. Antithrombotic therapy in neonates and childrens: *Chest* 133 (6 Suppl). 2008.
11. P. Monagle. *Pediatric Thromboembolism and Stroke*.. 3ª Edición, 2006
12. M Bonduel. Oral anticoagulation therapy in children..*Thrombosis Research* (2006) 118,85-94.

13. C Trejo. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. Cuad. Cir. 2004; 18: 83-90
14. M Andrew, P Monagle. Thromboembolic Complications during Infancy and Childhood. 2000.
15. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. Blood. 1999;94(9):3007–14.
16. Guidelines for Thrombosis treatment and prevention with Low molecular weight heparine : St Jude Children`s Research Hospital Formulary.
17. M Bonuel, G Sciucgat. Acenocoumarol therapy in pediatric patients.. Journal of Thrombosis and Haemostasis 1: 1740-1743