

BOALA TROMBOEMBOLICĂ LA COPIL (II) – TRATAMENT

Otilia-Elena Frăsinariu, Violeta Ștreangă, Aniela Rugină, Irina Ciomaga,
Nistor Nicolai

Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Tromboza este rezultatul unui dezechilibru între două sisteme complexe: hemostaza și fibrinoliza. Deși incidența tromboembolismului este mai mică la copii decât la adulți, morbiditatea asociată acestei patologii este semnificativă din punct de vedere clinic. Lucrarea își propune o trecere în revistă a principalilor factori de risc importanți în definirea unor strategii eficiente pentru tromboprofilaxia primară la copiii cu risc pentru boala tromboembolică, a criteriilor diagnostice și a conduitei terapeutice optime, care, până în prezent, a fost în mare parte extrapolată din recomandări pentru tromboembolismul venos (TEV) la adulți.

Cuvinte cheie: tromboză, copil, terapie anticoagulantă

Managementul tromboembolismului la copil este complex și uneori dificil, din cauza inexistenței unui protocol specific, unanim acceptat, deciziile terapeutice bazându-se pe experiența din patologia adultului și pe câteva studii pediatrice. Studiile recente continuă să demonstreze diferențele în farmacocinetică, răspunsul dependent de doză și testele de monitorizare pentru tratament anticoagulant la copii, comparativ cu adulții (1).

Principalele obiective ale tratamentului anti-trombotic sunt reprezentate de înlăturarea trombului și reducerea riscului de recurență. Mijloacele terapeutice includ: heparinoterapia, anticoagulanțele orale și tratamentul trombolitic, în funcție de magnitudinea tromboembolismului. Există însă date puține asupra eficacității și siguranței metodelor terapeutice și dozelor utilizate în practica pediatrică (2).

TRATAMENT FARMACOLOGIC

Terapia anticoagulantă

Dacă la adulți tratamentul inițial cu heparine, urmat de terapia cu antivitamine K, este alegerea cea mai frecventă, la copil, alegerea agentului terapeutic depinde de vârstă, complianța și comorbidități (2).

Heparina nefracționată (HNF) este terapia de primă intenție cel mai frecvent utilizată la pacientul pediatric (3,4). HNF se utilizează ca terapie inițială atunci când este necesară o acțiune anticoagulantă rapidă. Acțiunea heparinei se bazează pe potențarea acțiunii antitrombinei III prin legarea de aceasta, inactivând trombina și factorul Xa (fXa) din cascada coagulării (5).

Intervalul terapeutic utilizat pentru tratamentul trombozelor la copil este extrapolat din cel utilizat la adulți. Se recomandă administrarea inițială a unui bolus de heparină, care să nu depășească 75-100 U/kg greutate corporală, urmată de perfuzie continuă, cu doze în funcție de vârstă (Tabel 1) (1). Administrarea continuă a heparinelor este superioară terapeutic administrării intermitente la 4h.

Monitorizarea tratamentului cu HNF se face prin determinarea timpului parțial de tromboplastină activat (aPTT). Testele moderne sunt bazate pe teste cromogene anti-fXa care măsoară direct efectul inhibitor al complexului heparină-antitrombină asupra fXa. Ghidurile clinice recomandă menținerea valorilor aPTT de 1,5-2,5 ori mai mari decât valoarea de control, echivalente unui nivel anti-fXa de 0,35-0,7 U/ml (1,2).

Diaz R. (2015) a sugerat că administrarea de antitrombină poate fi un adjuvant în cadrul tratamen-

Adresa de corespondență:

Dr. Violeta Ștreangă, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași
E-mail: streangavioleta@yahoo.com

TABELUL 1. Heparine: doze și monitorizare la copil

	Heparina nefracționată	HGMM																															
		Enoxaparină (1 mg = 100 U)	Reviparină	Dalteparină	Tinzaparină																												
Doză de încărcare	75 U/kg iv bolus în 10 min Adolescenți: 80 U/kg																																
Doză de întreținere	Inițial: V<1 an: 28 U/kg/h V>1 an: 20 U/kg/h Adolescenți: 18U/kg/h	V<2 luni: 1,5 mg/kg/doză la 12 h sc V>2 luni: 1 mg/kg/doză la 12 h	G<5 kg: 150 U/kg/doză la 12 h sc G>5 kg: 100 U/kg/doză la 12 h sc	129±43 U/kg/doză la 24h	0-2 luni: 275 U/kg; 2-12 luni: 250 U/kg 1-5 ani: 240 U/kg 5-10 ani: 200 U/kg 10-16 ani: 175 U/kg																												
Doză profilactică		0,75 mg/kg/doză la 12 h sc 0,5 mg/kg/doză la 12 h sc	50 U/kg/doză la 12 h 30 U/kg/doză la 12 h	92±52 U/kg/doză la 24h																													
Interval terapeutic-Monitorizare	Menținerea aPTT între 60-85 sec. ! Repetarea aPTT la 4 h după doza de încărcare și la 4 h după fiecare schimbare a ratei de infuzie.	Determinarea nivelului factorului Xa la 4-6 h după administrarea subcutanată Nivel optim de 0,5-1 U/ml anti-fXa																															
Ajustarea dozelor	<table border="1"> <tr> <td>APTT</td> <td>Doză</td> <td>Anti- fXa U/ml</td> <td>Doză</td> </tr> <tr> <td>< 50</td> <td>+ 10 %</td> <td>< 0.35</td> <td>+ 25 %</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>+ 10 %</td> <td>0.35-0.49</td> <td>+ 10 %</td> </tr> <tr> <td>60-85</td> <td>0</td> <td>0.5-1.0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>86-95</td> <td>- 10%</td> <td>1.1-1.5</td> <td>- 20%</td> </tr> <tr> <td>96-120</td> <td>- 10%</td> <td>1.6-2.0</td> <td>Se așteaptă până anti-fXa < 1.0 U/ml, apoi - 30%</td> </tr> <tr> <td>> 120</td> <td>- 15%</td> <td>>2.0</td> <td>Se așteaptă până anti-fXa <0.5 U/mL, apoi - 40%</td> </tr> </table>	APTT	Doză	Anti- fXa U/ml	Doză	< 50	+ 10 %	< 0.35	+ 25 %	50-59	+ 10 %	0.35-0.49	+ 10 %	60-85	0	0.5-1.0	0	86-95	- 10%	1.1-1.5	- 20%	96-120	- 10%	1.6-2.0	Se așteaptă până anti-fXa < 1.0 U/ml, apoi - 30%	> 120	- 15%	>2.0	Se așteaptă până anti-fXa <0.5 U/mL, apoi - 40%				
APTT	Doză	Anti- fXa U/ml	Doză																														
< 50	+ 10 %	< 0.35	+ 25 %																														
50-59	+ 10 %	0.35-0.49	+ 10 %																														
60-85	0	0.5-1.0	0																														
86-95	- 10%	1.1-1.5	- 20%																														
96-120	- 10%	1.6-2.0	Se așteaptă până anti-fXa < 1.0 U/ml, apoi - 30%																														
> 120	- 15%	>2.0	Se așteaptă până anti-fXa <0.5 U/mL, apoi - 40%																														
Durata terapiei	TVP: 5 până la 10 zile; EP: 7-10 zile.	Tratament inițial: 5-10 zile. Tratament de continuare la primul episod: 1. cu factor de risc reversibil: 3-6 luni; 2. idiopatic: 6-12 luni; 3. cu factor de risc clinic cronic: 12 luni- pe viață. Tratament de continuare la episod recurent: 1. cu factor de risc reversibil: 6-12 luni; 2. idiopatic: 12 luni- pe viață; 3. cu factor de risc cronic: pe viață.																															

Adaptat după Guyatt et al., 2012; Dijk et al., 2012; Seth, 2009.

tului cu HNF; s-au înregistrat valori mai ridicate ale anti-fXa în cazul copiilor tratați cu această combinație, spre deosebire de cei cărora li s-a administrat numai HNF. Trialuri mai ample vor stabili în viitor beneficiile certe ale utilizării antitrombinei concomitent cu HNF (6).

Utilizarea HNF are intrări rapide în acțiune din momentul administrării și a timpului de înjumătățire scurt. Dezavantajele constau în necesitatea administrării venoase continue și imposibilitatea stabilirii unei doze optime cu răspuns clinic, datorită legării heparinei de proteinele plasmatice (3). Comparativ cu heparinele fracționate, dezavantajele sunt legate de ruta de administrare (venoasă spre deosebire de cea subcutanată pentru heparinele cu greutate moleculară mică – HGMM), necesitatea monitorizării frecvente și slaba sa biodisponibilitate (2).

Efectele majore de care trebuie ținut cont în terapia cu HNF sunt în primul rând hemoragiile, ra-

portate cu o frecvență de 2 până la 18%, urmate de trombocitopenia indusă de heparină (TIH) (5). TIH apare în ziua 6-12 de tratament, cu revenirea la valori normale a trombocitelor după aproximativ 4 zile de la întreruperea tratamentului; se recomandă oprirea tratamentului cu orice formă de heparină și administrarea unor alte molecule anticoagulante, precum danaparoida, hirudina sau argatrobanul (7). Mecanismul patogenic al trombocitopeniei constă în formarea de anticorpi împotriva complexului heparină-F4 plachetar (sau heparan sulfat-F4 plachetar), rezultând un complex imun care reacționează cu receptorii Fc plachetari. Aceasta produce o distrugere crescută a trombocitelor și o activare a plachetelor (risc de tromboză) (8).

Apariția sângerărilor impune oprirea administrării de HNF, care, datorită timpului său scurt de înjumătățire, dispare repede din circulație. În cazul în care este necesară o intervenție mai promptă pentru oprirea hemoragiei, se recurge la adminis-

trarea de antidot – sulfatul de protamină. Se utilizează o doză proporțională cu doza de HNF administrată: 1 mg de protamin sulfat inactivează aproximativ 100 U heparină (5,9).

Alte efecte secundare ce pot apărea sunt: scăderea marcată a nivelurilor de ATIII, osteoporoza, deficitul de mineralocorticoizi, reacții alergice, alterarea probelor hepatice, necroză cutanată (1).

Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) sunt obținute prin polimerizarea chimică sau enzimatică a heparinei (3). Spre deosebire de heparina nefracționată, activitatea lor este mai specifică pentru inactivarea factorului Xa și mai puțin a trombinei, au un timp de înjumătățire de două ori mai lung, iar biodisponibilitatea subcutanată este de 3-4 ori mai mare (10,11). Avantajele HGMM includ probabilitate mai scăzută de apariție a trombocitopeniei induse de heparină, mod de administrare mai comod (subcutanat), posibilitatea de utilizare ambulatorie, lipsa de interacțiuni cu alte medicamente sau cu dieta pacientului (4,12). În practica curentă, HGMM sunt tot mai des preferate ca terapie de primă intenție în locul HNF și reprezintă anticoagulantele cele mai folosite pentru profilaxia trombozelor la copii (4). La copii cu vârsta sub 1 an este de preferat terapia cu HGMM (2).

Intervalele terapeutice pentru HGMM sunt extrapolate de la adulți. Dozele subcutanate de HGMM la copii au fost evaluate pentru enoxiparină, reviparină, dalteparină și tinzaparină (Tabelul 1). Monitorizarea tratamentului cu HGMM se bazează pe nivelurile de anti-fXa, nivelul țintă fiind de 0,5-1 u/ml anti-factor Xa la 4-6 ore după administrarea subcutanată (1). Nu trebuie utilizat aPTT

pentru monitorizarea tratamentului cu HGMM, datorită faptului că ele nu modifică sau alungesc nesemnificativ aPTT (test dependent de trombină), având predilecție pentru inactivarea factorului Xa. Terapia cu HGMM se întrerupe dacă trombocitele scad sub $100.000/\text{mm}^3$ (11).

Hemoragia este cea mai frecventă complicație a tratamentului cu HGMM, care are însă o rată mai mică de apariție față de cazurile tratate cu HNF (raportată între 0 și 10%, în funcție de studiu) (5). De asemenea, și TIH are o incidență mai mică, iar în cazul utilizării cronice, osteoporoza este un eveniment mai rar întâlnit (5,13).

Stările patologice care contraindică în mod absolut heparinoterapia sunt: hemoragiile active, HTA malignă, tulburări de coagulare cauzate de boli hipocoagulante, alergii la heparine, șocul, ulcerul gastroduodenal activ, tuberculoza activă (9).

Dacă se preconizează anticoagulare de lungă durată, din ziua a 5-a de heparinoterapie se vor asocia antivitamine K, administrate concomitent cu heparina pentru 3-5 zile, până la obținerea unui international normalized ratio (INR) sau a timpului de protrombină (TP) optim (1,2).

ANTICOAGULANTELE ORALE

Cumarinicele sau antivitaminele K (AVK), dintre care cel mai frecvent utilizate sunt **acenocumarolul** și **warfarina**, au rolul de a inhiba producția factorilor coagulării dependenți de vitamina K (factorii II, VII, IX și X), dar și a proteinelor C și S (molecule cu rol anticoagulant), cu un efect procoagulant minor (14).

TABELUL 2. ACO: doze și monitorizare la copil

Antivitamine K	Doză de atac	Doză de întreținere	Monitorizare	Durata terapie
Acenocumarol Warfarina	Z1: 0,1 - 0,2 mg/kg p.o. (maxim 10 mg/zi) Z2-4: INR 1,1-1,3: se repetă doza inițială; INR 1,4-1,9: 50% din doza inițială; INR 2-3: 50% din doza inițială; INR 3,1-3,5: 25% din doza inițială; INR >3,5: întrerupere până la valori INR <3,5, apoi reluare cu 50% din doză. Doza maximă la copii mari: 10-15 mg/zi (warfarina), 4 mg/zi (acenocumarol)	Z5: 0,05 mg/kg/zi ajustată în funcție de INR INR 1,1-1,4: se crește doza cu 20%; INR 1,5-1,9: se crește doza cu 10%; INR 2-3: fără modif cări; INR 3,1-3,5: se scade doza cu 10% INR >3,5: se întrerupe administrarea până la INR < 3,5, apoi se reia cu 20% din ultima doză. Doza maximă la copii mari: 5-7,5 mg/zi (warfarina), 2 mg/zi (acenocumarol)	– INR , TP – Țintă terapeutică: INR între 2 și 3 – Monitorizare INR zilnic în primele 5 zile, apoi de 3 ori pe săptămână 4 săptămâni; – După stabilirea dozei optime – control lunar.	Primul episod 1. cu factor de risc reversibil: 3-6 luni; 2. idiopatic: 6-12 luni; 3. cu factor de risc cronic clinic: 12 luni- pe viață; Episod recurent 1. cu factor de risc reversibil: 6-12 luni; 2. idiopatic: 12 luni- pe viață; 3. cu factor de risc cronic clinic: pe viață.

Adaptat după Guyatt et al., 2012 și Dijk et al., 2012.

Monitorizarea tratamentului se face prin urmărirea valorilor INR sau a TP. Obiectivul acestui tratament este un INR între 2 și 3 și un timp de protrombina 1,5-2 x martor. Dozele se ajustează în funcție de valorile INR (Tabelul 2) (1,2). Bolnavii cu boala hepatică, cu malnutriție sau cei aflați sub antibioterapie, condiții care reduc sinteza endogenă a vitaminei K, trebuie să primească doze mai reduse (sensibilitate crescută la tratament). Monitorizarea terapiei, spre deosebire de adulți, este mai greu de efectuat la copii, întrucât nivelurile de vitamină K la aceștia variază în funcție de aportul din dietă, medicația de fond și patologia preexistentă (spre exemplu, malabsorbția) (3,4). Un alt impediment în administrarea acestor molecule la copii îl reprezintă forma de prezentare ca tablete insolubile dificil de transformat în preparate lichide potrivite vârstei și totodată controlul slab al dozei de substanță activă administrată (15). Oprirea tratamentului (unde este cazul) se va face progresiv, reducând doza pe parcursul a 3-4 săptămâni.

În caz de supradozare de cumarinice și apariția efectelor adverse, se întrerupe anticoagulantul oral și se administrează vitamina K (iv/po), dozele de 30 μg/kg, maximum 5 mg, fiind raportate ca eficiente (16). Se pot asocia transfuzii de sânge, plasmă congelată și/sau concentrat de factor VII, IX, X în caz de sângerări masive.

ANTIAGREGANTELE PLACHETARE

Aspirina, un inhibitor ireversibil al ciclooxigenazei, determină disfuncționalitate plachetară, în timp ce indobufenul, flurbiprofenul, sulfinyprazona și trifusalul produc inhibiția reversibilă a ciclooxigenazei. Aspirina este cel mai folosit agent antiplachetar în populația pediatrică. Dozele recomandate la copii sunt de 1-5 mg/kg/zi în doză unică (1).

Dipiridamolul conduce la o scădere a agregării plachetare prin inhibarea fosfolidesterazei. Dozele uzuale de dipiridamol sunt de 3-6 mg/kg/zi, cu un maximum de 75-100 mg/zi la adolescenți (17).

Ticlopidina și *clopidogrelul* sunt molecule cu acțiune independentă de cea a ciclooxigenazei, împiedicând legarea ADP-ului la suprafața plachetelor (efect adițional aspirinei). Clopidogrelul este utilizat la copil în doze eficiente și sigure de 1 mg/kg/zi. Utilizarea ticlopidinei la copil nu este încă bine documentată; a fost sugerată doza de 10 mg/Kg.corp/zi (17).

Inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa: abciximab, eptifibatide, tirofiban sunt o nouă clasă de antiagregante plachetare care interacționează cu fibrinogenul

pentru ocuparea receptorilor trombocitari având ca rezultat final reducerea funcțiilor trombocitare de tip „trombastenic”. Nu există date despre siguranța acestor compuși la copii (17).

Noi molecule anticoagulante au fost recent aprobate la adulți, reprezentate de inhibitori ai factorului Xa precum *fondaparina*, dar și inhibitori de trombină, *bivalirudina* și *argatrobanul*. Indicațiile actuale sunt reprezentate de TIH, intervenții coronariene percutane. Din experiența patologiei adulțului, studiile au arătat că fondaparina poate fi folosită atât în profilaxia cât și în tratamentul trombozelor. Această substanță are o perioadă de înjumătățire mai mare spre deosebire de HGMM, necesită monitorizare o singură dată pe zi și nu afectează metabolismul osos. Pentru utilizarea la copil mai sunt necesare încă studii care să stabilească eficacitatea și dozele adecvate (15).

TERAPIA TROMBOLITICĂ

Se recomandă a fi rezervată situațiilor care necesită o repermeabilizare rapidă. ACPP recomandă ca terapia trombolitică la copiii cu TEV să fie folosită numai pentru tromboza cu risc vital sau tromboza la nivelul membrelor. Trebuie avută în vedere la pacienții cu tromboembolie pulmonară masivă, cu instabilitate hemodinamică, în cazul în care nu există contraindicații (3). De asemenea, mai poate fi luată în considerare în cazurile de tromboză care implică vena cavă superioară și inferioară sau localizările intracardiace (2). La copiii cu TEV se recomandă tromboliza sistemică sau tromboliza pe cateter în funcție de experiența.

Agenții trombolitici cei mai utilizați sunt *urokinaza*, *streptokinaza* și *activatorul tisular al plasminogenului* (tPA). Aceste molecule acționează prin convertirea plasminogenului endogen la plasmină, cu rol în distrugerea fibrinei (3), oferind astfel o cale mai rapidă de dezobstrucție a vasului trombozat în comparație cu celelalte metode terapeutice; este asociată însă și cu un risc mai mare de hemoragie. La pacienții pediatrici agentul trombolitic de primă intenție este activatorul tisular al plasminogenului (tPA), datorită imunogenicității sale reduse și a rezultatelor studiilor realizate *in vitro*, care au demonstrat o acțiune trombolitică mai eficientă față de celelalte molecule (18). Doza de tPA recomandată pe baza studiilor clinice este de 0,1-0,6 mg/kg/oră timp de 6 ore (19). Urokinaza sistemică se poate administra cu doză de încărcare de 4.400 U/kg, urmată de o doză de întreținere de 4.400 U/kg/h timp de 6-12 ore (12). Streptokinaza nu se utilizează din cauza riscului alergic și dezvoltării de anti-

corpi. *Întrucât nu există studii certe la copil care să ateste eficacitatea și siguranța terapiei, acestea nu sunt indicate pentru a fi folosite de rutină în tratamentul trombozelor.*

TERAPIA CHIRURGICALĂ

Trombectomia chirurgicală este rar folosită la copii, fiind rezervată cazurilor de tromboză de venă cavă inferioară asociată extensiei intravasculare a tumorii Wilms, tromboză intracardiacă severă după chirurgie cardiacă, tromboza pe valve prostetice, tromboza septică, tromboza arterială periferică secundară accesului vascular la nou-născuți (10). Studiile au raportat efectuarea de trombectomii după intervenții cardiace (1). Nu există ghiduri specifice pentru utilizarea trombectomiei la copii.

Ca indicații terapeutice și durată de tratament în funcție de localizarea trombozei și asocierea factorilor de risc, trecem în revistă câteva din principalele recomandări ale ghidurilor internaționale.

Pacienții pediatrici cu trombembolismul idiopatic necesită în general terapie anticoagulantă inițială cu HNF/HGMM, ulterior terapia orală pentru cel puțin 6 luni până la 12 luni cu AVK.

În cazul TE secundare, terapia anticoagulantă cu AVK pentru cel puțin 3 luni, dacă factorii de risc au fost înlăturați.

TE idiopatic recurent necesită terapie pe termen nelimitat cu doze terapeutice sau profilactice de AVK sau HGMM dacă ACO este prea dificilă.

TEV asociat unui cateter venos central (CVC) se recomandă înlăturarea cateterului sau dacă CVC este necesar și funcțional, se păstrează și se administrează terapie AC.

TE asociat cu sindrom antifosfolipidic necesită anticoagulare toată viața.

În tromboza sinovenoasă cerebrală, fără hemoragie intracraniană semnificativă, și în accident vascular cerebral embolic se administrează anticoagulare inițială cu HNF/HGMM, continuându-se

ulterior cu HGMM sau AVK pentru minimum 3 luni; în prezența hemoragiei cerebrale intraventriculare nu se recomandă terapie anticoagulantă (1,2).

TROMBOPROFILAXIA

Ca regulă generală, tromboprofilaxia se realizează până la dispariția factorilor de risc sau până la încadrarea pacientului într-o categorie de risc minim.

Măsurile generale de prevenție includ hidratare, înlăturare precoce a CVC, oprirea terapiei cu contraceptive orale la adolescentele care necesită intervenții chirurgicale. Măsurile fizice de profilaxie, de genul ciorapilor elastici, se recomandă la copii mari și adolescenți cu risc crescut de TEV (2). La copiii, în special adolescenți, cu factori de risc multipli pentru TEV se poate impune tromboprofilaxia cu HGMM (2). În cazul deficitelor congenitale ale factorilor de coagulare cu hiperfuncție procoagulantă, profilaxia se face întreaga viață. Implantul de dispozitive în scop terapeutic sau profilactic impune tratament continuu (ex. valve cardiace, filtre endovenoase, stent-uri) (4).

CONCLUZII

Diferențele de farmacocinetică, răspunsul dependent de doză și particularitatea testelor de monitorizare mențin tratamentul anticoagulant la copil în aria provocărilor. Ghidurile internaționale departajează tratamentul cu anticoagulante ca alegere, doze și durată în funcție de etiopatogenia trombembolismului, măsurile specifice localizării și tromboprofilaxia. deoarece majoritatea recomandărilor terapeutice în boala trombembolică la copil au fost extrapolate din practica adultului, se impun studii clinice întrunind loturi semnificative de copii. Alegerea tratamentului se face în funcție de stabilitatea hemodinamică, comorbidități și balanța risc/beneficiu.