

Profilaxia trombembolismului venos la copii și adolescenți

Autor: Blag Cristina Lucia^{1,2}

¹ Compartiment Hematologie și Oncologie Pediatrică, Clinica Pediatrie II, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca

² Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

01.10.2018

Trombembolismul venos (TEV), în special cel corelat cu spitalizarea, este o problemă de sănătate din ce în ce mai importantă. Incidența TEV la copiii și adolescenții internați în spitale terțiare este în continuă creștere conform datelor din literatură: unele studii raportează creșteri de la 34 la 58 cazuri/10.000 pacienți internați într-o perioadă de 7 ani (2001-2007), altele raportând cifre chiar mai mari, de 71 cazuri/10.000 pacienți cu vârste între 0 și 18 ani și 112 cazuri/10.000 pacienți cu vârstă peste 12 ani internați într-o perioadă de 5 ani (2005-2009)¹⁻⁴. Incidența în creștere este atribuită supraviețuirii pentru perioade mai lungi a pacienților cu boli cronice ca și utilizării din ce în ce mai frecvente a dispozitivelor medicale asociate cu apariția TEV, cum ar fi cateterele venoase centrale (CVC)⁵⁻⁷. Toate studiile din literatură remarcă o distribuție de vârstă bimodală a TEV la copii, cu 2 vârfuri de incidență, la nou-născuți și adolescenți. Consecințele TEV sunt importante, incluzând trombembolismul pulmonar (TEP), identificat în unele studii de la 16 până la 20% dintre copii cu TEV, sindromul post-trombotic (SPT), întâlnit la cel puțin 20% dintre copii cu TEV, insuficiența pulmonară cronică, hipertensiunea pulmonară și decesul (9% dintre cazurile pediatrice cu TEP)⁵.

Având în vedere această creștere a incidenței TEV la copiii spitalizați se impune găsirea unor metode cât mai eficiente de definire a pacienților cu risc pentru dezvoltarea TEV, de identificare a celor care necesită profilaxia TEV și de stabilire a regimurilor de terapie profilactică pentru această categorie selectată de pacienți.

Având la bază ghidurile, studiile și recomandările existente la momentul actual în literatură, propunem următorul ghid de profilaxie a TEV la copiii spitalizați cu vârsta peste 10 ani, având în vedere incidența cea mai mare la această categorie de pacienți pediatrici.

Protocol de profilaxie a trombembolismului venos la copii și adolescenți

Criterii de includere:

- pacienți internați în spital cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani (până la împlinirea vârstei de 18 ani)

Criterii de excludere:

- pacienți internați în spital cu vârsta < 10 ani și > 18 ani
- pacienți cu diagnostic de TEV

Factori de risc pentru TEV^{1,2,4,6,9,10,11}

1. CVC (incluzând cele non-tunelizate, tunelizate sau cele cu inserție periferică);
2. Antecedente personale de TEV;
3. Diagnostic anterior de trombofilie al pacientului sau prezența de TEV/AVC/ IM la rude de grad I < 50 ani;
4. Sepsis sau bacteriemie, alte infecții bacteriene grave;
5. Deshidratare severă;
6. Medicație prezentă: asparaginază, contraceptive estrogenice (în cursul ultimelor 2 luni);
7. Obezitate (IMC > percentila 95 pentru vârstă);
8. Boli inflamatorii, în special cele în puseu de activitate: boală inflamatorie intestinală, lupus eritematos sistemic (mai ales asociat cu sindrom antifosfolipidic);
9. Boli maligne;
10. Boli cardiace: cardiomiopatie dilatativă, fibrilație atrială, patologie de ventricul unic, șunturi chirurgicale paleative;
11. Alte boli sau condiții: nutriție parenterală totală cronică, sindrom nefrotic;
12. Traumatisme: fractura unui os lung de la nivelul extremităților, fracturi complexe de pelvis, injurii acute ale măduvei spinării, traumatisme cranio-cerebrale;
13. Intervenții chirurgicale: reconstrucția articulației genunchiului sau șoldului, intervenții chirurgicale majore;
14. Stare critică și internare directă în secțiile de ATI, ventilație mecanică sau terapie cu inotrope;
15. Spitalizare cu durată mai mare de 7 zile.

Categorii de risc pentru TEV^{1,6,8}:

1. Risc mic: - nici un factor de risc prezent + mobilitate păstrată
2. Risc moderat: - ≤ 1 factor de risc prezent + mobilitate alterată* ≥ 48 ore
- ≥ 2 factori de risc prezenți + mobilitate păstrată
3. Risc crescut: - ≥ 2 factori de risc prezenți + mobilitate alterată ≥ 48 ore
- ≥ 3 factori de risc prezenți + mobilitate păstrată

*Mobilitatea alterată se definește ca stare temporară/permanentă în care copilul prezintă limitarea mișcărilor active la nivelul unuia sau mai multor membre.

Recomandări de profilaxie a TEV structurate pe categorii de risc^{1,6,8,10,11,15}:

1. Risc scăzut: - nu necesită profilaxia TEV;
- încurajarea mobilizării precoce, atunci când este posibil;
- hidratare corespunzătoare;
- evitarea factorilor de risc care ar putea favoriza TEV, tratarea promptă a infecțiilor.
2. Risc moderat: - încurajarea mobilizării precoce, atunci când este posibil;
- hidratare corespunzătoare;
- evitarea factorilor de risc care ar putea favoriza TEV, tratarea promptă a infecțiilor;
- eliminarea cât mai rapid posibil, fără a fi amenințată starea de sănătate a pacientului, a dispozitivelor sau medicamentelor care favorizează TEV;
- profilaxie mecanică cu intenție de utilizare de 18 ore/zi: aparate de compresie secvențială sau ciorapi elastici medicinali cu compresie gradată*;
3. Risc crescut: - încurajarea mobilizării precoce, atunci când este posibil;
- hidratare corespunzătoare;
- evitarea factorilor de risc care ar putea favoriza TEV, tratarea promptă a infecțiilor;
- eliminarea atunci cât mai rapid posibil, fără a fi amenințată starea de sănătate a pacientului, a dispozitivelor sau medicamentelor care favorizează TEV;

- profilaxie mecanică cu intenție de utilizare de 18 ore/zi: aparate de compresie secvențială sau ciorapi elastici medicinali cu compresie gradată*;

- profilaxie farmacologică:

- pacienți < 60 kg: enoxaparină 0,5 mg/kg/doză, subcutanat, de 2 ori/zi, la 12 ore interval;
- pacienți > 60 kg: enoxaparină 30 mg/doză, subcutanat, de 2 ori/zi, la 12 ore interval sau enoxaparină 40 mg, subcutanat, o dată/zi**.

Durata administrării terapiei profilactice se face până la dispariția factorilor de risc care au determinat recomandarea acesteia, o importanță deosebită având reluarea mobilității pacientului, și rămâne la decizia medicului curant; dacă se consideră necesar decizia se va lua în colaborare cu un specialist hematolog pediatru.

*Nu există studii care să evalueze eficiența profilaxiei mecanice a TEV la copii și indicațiile utilizării acesteia sunt inspirate de ghidurile existente la adulți. Studiile efectuate la adulți arată o mai bună eficiență a aparatelor de compresie secvențială comparativ cu ciorapi elastici medicinali cu compresie gradată; în plus, selectarea unor ciorapi elastici medicinali cu compresie gradată cu dimensiuni potrivite pentru copii este dificilă iar utilizarea unor ciorapi cu dimensiuni greșite ar putea conduce la leziuni tegumentare și creșterea riscului pentru TEV^{1,8}.

**Multiple studii la adult relevă beneficiul utilizării heparinei în reducerea incidenței TEV, cu un avantaj ușor al heparinelor cu greutate moleculară mică (LMWH) față de heparina nefracționată¹²⁻¹⁴. Majoritatea studiilor și ghidurilor existente la copii indică, de asemenea, utilizarea enoxaparinei pentru profilaxia TEV, neexistând dovezi suficiente pentru recomandarea utilizării aspirinei ca metodă profilactică^{1,4,8,10,14,15}.

Meta-analizele efectuate la adulți relevă că utilizarea în combinație a profilaxiei mecanice și farmacologice scad riscul de TEV comparativ cu utilizarea unică a uneia sau alteia dintre cele două metode^{14,16}.

Efecte adverse ale profilaxiei mecanice și farmacologice

Profilaxia mecanică: în general minore incluzând disconfortul, lipsa de toleranță și leziunile tegumentare¹².

Profilaxia farmacologică: o meta-analiză a studiilor pediatrice privind siguranța utilizării LMHW a evidențiat o rată a "hemoragiilor clinic semnificative" de 2,3% iar un studiu observațional recent cu enoxaparina administrată în scop profilactic la copii a relevat o rată de hemoragii majore de 2,2% (toate apărute la pacienți cu intervenții chirurgicale ortopedice) și de hemoragii minore de 5,6%^{17,18}.

Contraindicațiile profilaxiei mecanice^{1,8}

- tromboză venoasă profundă a membrului la care ar trebui aplicată profilaxia mecanică (confirmată sau suspectată);
- insuficiență arterială periferică a membrului la care ar trebui aplicată profilaxia mecanică;
- fractură recentă la membrul la care ar trebui aplicată profilaxia mecanică;
- cateterizare venoasă periferică al nivelul membrului la care ar trebui aplicată profilaxia mecanică;
- diferite probleme tegumentare la nivelul membrului la care ar trebui aplicată profilaxia mecanică (dermatite, arsuri, etc);
- imposibilitatea găsirii dimensiunilor potrivite pentru membrul pacientului a dispozitivelor de profilaxie mecanică, indiferent care ar fi ele.

Contraindicațiile profilaxiei farmacologice^{1,8}

- deficiente ale coagulării cunoscute sau suspectate, istoric de hemoragii spontane;
- prezența unei hemoragii sau riscul iminent de apariție a unei hemoragii;
- imposibilitatea menținerii unui număr de trombocite $> 50.000/\text{mm}^3$;
- istoric de trombocitopenie heparin-indusă;
- utilizarea alergiei cunoscute la heparină;
- utilizarea aspirinei sau a altor antiagregante plachetare ireversibile în ultimele 7 zile;
- masă intracraniană, malformații arterio-venoase, sindrom Moyamoya;
- puncție lombară sau instalarea/suprimarea unui cateter epidural/spinal în ultimele 12 ore;
- proceduri neurochirurgicale, traumatisme cranio-cerebrale în primele 72 ore (introducerea profilaxiei farmacologice necesită consult chirurgical);
- anestezia/analgezia neuraxială în primele 6 h (pentru schema de administrare a enoxaparinei de o dată/zi) și în primele 24 ore (pentru schema de administrare a enoxaparinei de două ori/zi);
- fractură de pelvis în primele 48 ore (introducerea profilaxiei farmacologice necesită consult chirurgical);
- hipertensiune arterială necontrolată;
- boli hepatice la care nu este cunoscută coagulograma.

Alte recomandări^{1,8,10}

Recomandăm evaluarea pacienților care ar putea îndeplini criteriile de recomandare a profilaxiei TEV la internare și apoi la 48-72 de ore.

În cazul imposibilității asigurării profilaxiei mecanice recomandăm consultul cu un specialist hematolog pediater pentru aprecierea oportunității înlocuirii acesteia cu profilaxie farmacologică chiar și în cazul pacienților cu risc moderat pentru TEV.

Terapia profilactică cu enoxaparină nu necesită nici un tip de monitorizare cu excepția pacienților cu insuficiență renală la care se recomandă determinarea, la 4 ore de la administrarea celei de a doua doze de enoxaparină, a activității antiFXa.

În cazul pacienților cu risc crescut pentru TEV care îndeplinesc criteriile profilaxiei farmacologice dar care ar putea avea indicație pentru intervenții chirurgicale iminente, risc hemoragic major sau instabilitate hemodinamică se poate utiliza heparina nefracționată datorită acțiunii de durată scurtă și existenței agentului reversor (protamina), în doză de 10 U/kg/h, perfuzie continuă¹⁹.

În cazul în care se dorește înlocuirea enoxaparinei cu alt anticoagulant pentru profilaxia TEV se recomandă consultul cu un specialist hematolog pediater.

Bibliografie

1. Mahajerin A, Webber EC, Morris J et al. Development and Implementation Results of a Venous Thromboembolism Prophylaxis Guideline in a Tertiary Care Pediatric Hospital. *Hosp Pediatr*. 2015 Dec;5(12):630-6
2. Ranchford B, Mourani P, Bajaj L, Manco-Johnson M, Wang M, Goldenberg NA. Risk factors for the development of in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica*. 2012;97(4):509-15
3. Takemoto CM, Sohi S, Desai K, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics. *J Pediatr*. 2014;164(2):332-8
4. Raffini L, Huang YS, Witmer C et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1001-8
5. Branchford BR., Mourani P, Bajaj L et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica*. 2012;97(4):509-15
6. Raffini L, Trimarchi T, Beliveau J et al. Thromboprophylaxis in a pediatric hospital: a patient-safety and quality-improvement initiative. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1326-32

7. Takemoto CM, Sohi S, Desai K et al. Hospital-Associated Venous Thromboembolism in Children: Incidence and Clinical Characteristics. *J Pediatr.* 2014 Feb;164(2):332-8
8. Meier KA, Clark E, Tarango C et al. Venous thromboembolism in hospitalized adolescents: an approach to risk assessment and prophylaxis. *Hosp Pediatr.* 2015;5:44-51
9. Sandoval JA, Sheehan MP, Stonerock CE et al. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: An increasing population at risk. *J Vasc Surg.* 2008;47:837-43
10. Branchford BR, Raffini L. Prevention of VTE in children. In: Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ (eds) *Pediatric Thrombotic Disorders*, 1st Edition, Cambridge University Press. 2015:207-18
11. Faustino EVS, Hanson S, Spinella PC et al. A Multinational Study of Thromboprophylaxis Practice in Critically Ill Children. *Crit Care Med.* 2014 May;42(5):1232-40
12. Handoll HGH, Farrar M.J, McBirmie J et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4)
13. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke R.Z et al. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2088-98
14. Barrera LM, Perel P, Ker K et al. Thromboprophylaxis for trauma patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD008303
15. Faustino EVS, Raffini LJ. Prevention of Hospital-Acquired Venous Thromboembolism in Children: A Review of Published Guidelines. *Front. Pediatr.* 2017 Jan;5:9
16. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G et al. Can combined (mechanical and pharmacological) modalities prevent fatal VTE? *Int Angiol.* 2011;30(2):115-22
17. Bidlingmaier C, Kenet G, Kurnik K et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins in children: a systematic review of the literature and meta-analysis of single-arm studies. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(7):814-25
18. Stem J, Christensen A, Davis D et al. Safety of prophylactic anticoagulation at a pediatric hospital. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(7):e287-91
19. Schapkaitz E, Sherman GG, Jacobson BF et al. Paediatric Anticoagulation Guidelines. *S Afr J Med* 2012;171-5

Abrevieri

ATI	anestezie și terapie intensivă
AVC	accident vascular cerebral
CVC	cateter venos central
FXa	factor X al coagulării activat
IM	infarct miocardic
IMC	indice de masă corporeală
LMWH	heparină cu greutate moleculară mică
SPT	sindrom post-trombotic
TEV	trombembolism venos
TEP	trombembolism pulmonar