

## Manejo de anticoagulación en pacientes pediátricos

Management of anticoagulation in pediatric patients

**María Belén Chavarrea Cadena**

ma.be.ch.94@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9563-3123>

Universidad Central del Ecuador

**Pablo César Estrella Camacho**

<https://orcid.org/0009-0005-3770-7709>

Distrito de Salud 04D02, Ecuador

**Silvia Betsabet Pérez Reyes**

<https://orcid.org/0000-0002-5197-9963>

Clínica de la Mujer, Ecuador

**Janeth del Pilar López Sevilla**

<https://orcid.org/0000-0003-2128-8325>

Universidad de las Fuerzas Armadas – ESPE, Ecuador

**Oliver Steeven Vera Barberán**

<https://orcid.org/0009-0006-9418-1229>

Centro de Salud tipo B de Salcedo, Ecuador

**Karen Lizeth Ochoa Vidal**

<https://orcid.org/0009-0004-2371-904X>

Universidad Central del Ecuador

**Rubén Darío Montero Cortez**

<https://orcid.org/0009-0002-2612-8187>

Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Ecuador

### RESUMEN

La anticoagulación en niños presenta consideraciones especiales, como la epidemiología distinta de la trombosis, los cambios en el desarrollo del sistema de coagulación, las variaciones en la farmacocinética de los anticoagulantes según la edad, el riesgo de hemorragias y los desafíos prácticos que conlleva la anticoagulación. Los anticoagulantes convencionales utilizados hasta ahora en niños presentan ciertas limitaciones, lo que demanda una monitorización regular. Dadas las propiedades farmacológicas de los anticoagulantes orales directos (ACODs) y los retos específicos de la anticoagulación en niños, estos se perfilan como opciones atractivas para este grupo. Los ACODs cuentan con programas específicos de desarrollo pediátrico destinados a diversas indicaciones para la prevención y tratamiento de la trombosis. Dos de los cuatro ACODs, específicamente dabigatrán y rivaroxabán, han demostrado en estudios de fase III su eficacia, lo que condujo a su aprobación para su uso en niños. Los resultados positivos de estos estudios fundamentales de fase III respaldan la recomendación de rivaroxabán y dabigatrán para la prevención y tratamiento de eventos tromboticos en niños. Lamentablemente, estos estudios de fase 3 tuvieron una amplia variedad de criterios de exclusión y solo incluyeron a un reducido número de recién nacidos y lactantes a término. Se requieren datos del mundo real adicionales para respaldar recomendaciones basadas en evidencia en estos grupos de edad y en pacientes.

**Palabras clave:** niños, trombosis, anticoagulante, anticoagulantes orales directos, tromboembolismo.

### ABSTRACT

Anticoagulation in pediatric patients presents unique challenges, including different thrombosis epidemiology, developmental changes in the coagulation system, variations in anticoagulant pharmacokinetics by age, risk of bleeding, and the practical complexities of anticoagulation. Traditional anticoagulants used in children have limitations that necessitate regular monitoring. With the distinct pharmacological properties of direct oral anticoagulants (DOACs) and the specific challenges of anticoagulation in children, these are now being considered as appealing options for this population. DOACs have dedicated pediatric development programs targeting various indications for thrombosis prevention and treatment. Two of the four DOACs, namely dabigatran and rivaroxaban, have shown efficacy in phase III studies, leading to their approval for pediatric use. While the positive outcomes of these pivotal phase III studies support the endorsement of rivaroxaban and dabigatran for preventing and treating thrombotic events in children, it is essential to note that these studies had diverse exclusion criteria and included only a small number of newborns and full-term infants. Further real-world data are needed to provide evidence-based recommendations for these age groups and patient populations.

**Keywords:** children, thrombosis, anticoagulant, direct oral anticoagulants, thromboembolism.

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en niños a nivel poblacional es muy baja, ya que se ha informado de 0,07 a 0,14 por cada 10.000 niños. Sin embargo, en los niños hospitalizados, la tasa se multiplica por 100 a 1000, hasta los 58 casos por cada 10.000 ingresos. Por lo tanto, a pesar de algunas excepciones, el TEV debe considerarse una enfermedad de niños enfermos (1). Los grupos de edad más comunes para el TEV son los neonatos y los adolescentes, y esto refleja el patrón de enfermedades subyacentes e intervenciones asociadas. Más del 90% de los pacientes pediátricos con TEV tienen un factor de riesgo, siendo los dispositivos de acceso venoso central (DAVC) el factor de riesgo único más común, que representa el 90% de los TEV neonatales y el 50% de los TEV pediátricos. Aunque es poco frecuente, la trombosis espontánea en niños previamente sanos a menudo puede presentar los dilemas de tratamiento más desafiantes, especialmente en términos de determinar la duración óptima del tratamiento (2).

No hay medicamentos anticoagulantes aprobados para tratamiento en niños y la investigación específica en este grupo es escasa. La evidencia para el tratamiento se basa principalmente en la experiencia con adultos, a pesar de las importantes diferencias entre adultos y niños en lo que respecta a la trombosis, la coagulación y la farmacología de los anticoagulantes (3).

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han demostrado ser al menos tan eficaces y seguros como el estándar de atención actual para la mayoría de las indicaciones en adultos, incluido el tratamiento y la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP), la embolia pulmonar y la fibrilación auricular. Los ACOD han superado claramente las limitaciones del estándar de atención actual en adultos y, por lo tanto, tienen el potencial de ser beneficiosos también para los niños. Actualmente se están llevando a cabo varios ensayos de fase I a III para evaluar la eficacia y seguridad de los ACOD en niños y adolescentes para varias indicaciones (4). Esta revisión resume la información en cuanto a las variaciones en cuanto a la anticoagulación en la población pediátrica, los anticoagulantes disponibles a utilizar en esta población, el uso actual de los anticoagulantes orales directos y finalmente, el uso de anticoagulación en situaciones especiales.

## METODOLOGÍA

Se emplearon diversas fuentes bibliográficas primarias y secundarias obtenidas de motores de búsqueda como Pub-Med®, Scopus® y Google Scholar® para llevar a cabo la revisión bibliográfica actual. Se utilizaron las palabras clave y los términos MeSH: "children", "thrombosis", "anticoagulant", "direct oral anticoagulants", "thromboembolism". Asimismo, se aplicaron filtros adicionales referentes al tipo de artículo ("metaanálisis", "ensayo controlado aleatorio", "ensayo clínico", "revisión", "revisión sistemática") y se limitó la búsqueda a trabajos publicados en los últimos 5 años. Inicialmente, la búsqueda arrojó 3.228 resultados, los cuales fueron evaluados en base a la pertinencia y relevancia del título de los artículos. Como resultado, se excluyeron 3.160 trabajos y se procedió al análisis detallado de 68 artículos. Tras una evaluación de los resúmenes, se descartaron 48 trabajos y se seleccionaron 20 para la presentación de este artículo de revisión. Finalmente, se organizó el análisis en la forma de conclusiones abordando los subtemas de la hemostasia en población pediátrica, las indicaciones de anticoagulación, la utilización de anticoagulantes orales directos y el uso de anticoagulación en situaciones especiales.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### **Hemostasia del desarrollo y riesgo de enfermedad tromboembólica en lactantes y niños**

La epidemiología de la tromboembolia (TE) en pacientes pediátricos muestra marcadas diferencias con respecto a la observada en adultos (5). Existen diversas perspectivas que respaldan la evidencia de que tanto los bebés como los niños cuentan con protección contra la trombosis. Por ejemplo, los pacientes con deficiencias congénitas de AT, proteína C o proteína S, o con resistencia a la proteína C activada, generalmente no experimentan trombosis sino hasta la adolescencia tardía o incluso después. De manera similar, la trombosis secundaria a factores de riesgo adquiridos es mucho menos común en niños que en adultos (5,6). Por ejemplo, el síndrome nefrótico solo provoca trombosis en el 2% de los niños, en contraste con el 20% de los adultos. Los niños sometidos a cirugías ortopédicas abdominales y de miembros inferiores rara vez requieren profilaxis anticoagulante debido a la baja incidencia de trombosis secundaria. Se observa, en cambio, que los adultos sometidos a procedimientos similares presentan un alto riesgo de trombosis y se benefician de la terapia

anticoagulante profiláctica. Por consiguiente, para un mismo factor de riesgo, sea heredado o adquirido, en los niños el riesgo de trombosis se reduce significativamente en comparación con los adultos, lo que sugiere la implicación de mecanismos de protección. En este sentido, las diferencias relacionadas con la edad en el sistema de coagulación surgen como los posibles candidatos para esta protección (5,6).

### Aspectos especiales de la anticoagulación en pacientes pediátricos

Diversos aspectos particulares de los trastornos de coagulación inciden en la terapia anticoagulante en niños. En primera instancia, la epidemiología distinta de estos trastornos en la población pediátrica reduce la viabilidad de basarse en la evidencia destinada a adultos en lo que respecta a la eficacia y seguridad de los anticoagulantes en el contexto infantil (6). En segundo lugar, el sistema de coagulación experimenta cambios durante el desarrollo en la niñez, siendo los cambios más significativos observados durante la etapa fetal y la primera infancia. Los recién nacidos prematuros o a término presentan niveles considerablemente inferiores de diversas proteínas implicadas en la coagulación, en comparación con los adultos, lo que puede desencadenar una respuesta alterada del sistema de coagulación al efecto de los fármacos anticoagulantes (7). En tercer lugar, las variaciones relacionadas con la edad en la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de fármacos tienen un impacto en la farmacocinética de los anticoagulantes. Estas diferencias en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas conllevan a requisitos de dosificación de anticoagulantes adaptados a la edad en diferentes grupos pediátricos (8). Dado que las dosis requeridas no se rigen en proporción al peso como en el caso de los adultos, es necesario realizar estudios específicos para determinar la dosificación en todos los grupos de edad pediátrica. Por último, el riesgo de hemorragia durante la anticoagulación puede variar en niños debido a enfermedades subyacentes, como la trombocitopenia o la enfermedad hepática, además del riesgo de trauma en niños enérgicos (8,9).

### Indicaciones de anticoagulación en paciente pediátricos

Las pautas para la anticoagulación en niños se fundamentan principalmente en estudios realizados en adultos, dado que la evidencia en niños es limitada. En muchos casos, el equilibrio entre los beneficios y riesgos de la anticoagulación en niños, especialmente en aquellos pequeños o con enfermedades pediátricas específicas, no ha sido establecido (9). Algunas indicaciones para la anticoagulación en niños muestran cierta semejanza con las de adultos, como el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa aguda. Sin embargo, los distintos tipos y ubicaciones de los coágulos en niños pueden influir en la respuesta a la anticoagulación. Por otro lado, existen varias indicaciones específicas en niños, como cardiopatías congénitas, el síndrome de Kawasaki con aneurismas coronarios, entre otras. Además, una proporción relativamente mayor de niños que requieren anticoagulación presentan comorbilidades graves, algunas de las cuales son exclusivas de la infancia, como la prematuridad. Estas condiciones subyacentes influyen en la elección del fármaco anticoagulante, los requerimientos de dosis, la eficacia o el riesgo de hemorragia, y el riesgo de interacciones con otros medicamentos (9,10).

El manejo de la TEV asintomática, descubierta incidentalmente o mediante pruebas de imagen, y su necesidad de tratamiento anticoagulante, es actualmente motivo de debate. En la práctica, esta decisión se individualiza en función de la localización, extensión del coágulo y el riesgo esperado de complicaciones, como la obstrucción o embolización en un trombo de ubicación central (10).

Una cuestión relevante es la duración óptima del tratamiento anticoagulante en niños después de una TEV provocada, una vez que se haya resuelto el factor desencadenante, por ejemplo, la eliminación de un catéter venoso central. El reciente ensayo Kids-DOTT comparó 6 semanas versus 12 semanas de anticoagulación en niños después de una TEV provocada y encontró que un tratamiento más corto no era inferior a uno más prolongado (11). Las indicaciones para tratamiento anticoagulante en niños se encuentran en la tabla 1.

**Tabla 1. Indicaciones de prevención o tratamiento anticoagulante en niños**

| Trombosis         | Prevención   | Tratamiento   |
|-------------------|--|---|
| Venosa            | Catéter venoso central<br>Enfermedad crítica<br>Trauma<br>Profilaxis perioperatoria  | Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar<br>Trombosis sinovenosa cerebral |
| Venosa / Arterial | Cateterización cardíaca<br>Shunts, stents<br>Hemodiálisis<br>Oxigenación por membrana extracorpórea<br>Cirugía con bypass cardiopulmonar<br>Dispositivos de asistencia ventricular | Trombosis cardíaca  |
| Arterial          | Catéter arterial central<br>Válvulas cardíacas mecánicas<br>Cardiomiopatía dilatada<br>Síndrome de Kawasaki  | Trombosis arterial<br>Stroke isquémico arterial                                       |

Fuente: obtenido de Male, 2022.

## **Drogas anticoagulantes clásicas**

### **1. Heparina no fraccionada (HNF)**

La heparina, un polisacárido derivado del intestino porcino, se utiliza para prevenir y tratar la trombosis en pacientes adultos, así como en niños gravemente enfermos. Se administra a millones de pacientes al año, con la ventaja de su corta vida media y la posibilidad de revertir su efecto con un antídoto en caso de sobredosis, beneficioso en entornos quirúrgicos y de cuidados intensivos (12).

La heparina presenta diversas limitaciones en niños, incluida la dificultad de monitorización en laboratorio, la variabilidad en la dosificación que puede conducir a problemas de anticoagulación, y el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina. La trombocitopenia inducida por heparina es poco frecuente en niños en comparación con los adultos, con una tasa de incidencia del 1% frente al 3-5%, y la justificación de esto no está clara. En cuarto lugar, el uso de la HNF exige el acceso venoso tanto para la administración como para la monitorización, que es la vía menos preferida en los recién nacidos. Por último, al ser la heparina un compuesto biológico, está sujeta a una posible contaminación, lo que ha provocado graves complicaciones. Un enfoque vital para minimizar este riesgo es garantizar que los niños solo reciban HNF cuando los riesgos sean claramente superados por los beneficios (13).

El principal efecto adverso del uso de heparina en niños es el sangrado, cuya gravedad determina la necesidad de suspender el tratamiento o revertir sus efectos con sulfato de protamina y hemoderivados. Además, se han reportado casos de osteoporosis pediátrica y anafilaxia vinculados al uso de heparina. A pesar de estos factores, la heparina sigue siendo la terapia de primera línea para la prevención de la trombosis en niños, aunque se recomienda evitar su uso prolongado y considerar alternativas en ciertos casos (12,14).

### **2. Heparina de bajo peso molecular (HBPM)**

Las heparinas de bajo peso molecular son el anticoagulante preferido para la prevención y tratamiento del tromboembolismo en pacientes pediátricos. Se destacan por su perfil farmacocinético predecible, vida media prolongada para el uso ambulatorio y menor riesgo de efectos secundarios. Los tipos más comunes son enoxaparina, dalteparina, reviparina y tinzaparina, con enoxaparina siendo la más estudiada en niños. Actúan uniéndose y cambiando la conformación de la antitrombina para acelerar la inhibición de las proteasas de la coagulación, especialmente el factor Xa. Las dosis varían según el agente utilizado y pueden depender de la edad, peso o ser independientes de estos factores (14).

Es necesario ajustar las dosis para alcanzar niveles de actividad anti-Xa de 0,5-1 U/ml entre 4-6 horas o de 0,5-0,8 U/ml entre 2-6 horas después de la inyección. Las HBPM se aplican por vía subcutánea para prevenir y tratar la trombosis, a excepción de la tinzaparina que se utiliza solo para el tratamiento. El uso de HBPM en pediatría parece ser seguro y efectivo, aunque podría causar hemorragias como principal efecto adverso. Se ha observado que el uso de sulfato de protamina puede revertir parcialmente la actividad de las HBPM. Asimismo, se reportaron efectos secundarios como pérdida temporal del cabello con enoxaparina y enzimas hepáticas elevadas con tinzaparina. Se necesitan estudios multicéntricos para evaluar los riesgos de osteoporosis y complicaciones trombocíticas en niños tratados con HBPM (15).

### **3. Fondaparinux**

Fondaparinux actúa como un anticoagulante similar a la HNF y la HBPM pero sin interactuar con las plaquetas o el PF4, evitando así la trombocitopenia inducida por heparina. Aunque no está aprobado oficialmente para este fin, el fondaparinux es muy valorado en el tratamiento de pacientes con TIH; el principal evento adverso informado con el uso del fondaparinux que ha sido reportado es el sangrado (16).

### **4. Antagonistas de la Vitamina K**

Los antagonistas de la vitamina K son anticoagulantes orales usados en el tratamiento o prevención de la trombosis en pediatría, pero presentan limitaciones como la necesidad de monitorización frecuente, presencia de vitamina K en la leche de fórmula, disponibilidad de comprimidos como única forma de dosificación, interacciones farmacológicas y alimentarias (17). Actúan inhibiendo la epóxido reductasa de vitamina K, necesaria para el metabolismo reductor del epóxido de vitamina K inactivo a su forma activa. Los AVK comunes son warfarina, acenocumarol y fenprocumón, con warfarina siendo la más usada en niños. La dosis inicial es de 0,33 mg/kg en lactantes y 0,09 mg/kg en adolescentes para mantener un INR de 2,0-3,0 (2,5-3,5 en casos específicos). La monitorización de los niveles de INR varía según la edad, cambios de dosis, otros fármacos y el cumplimiento del paciente. Los efectos adversos más comunes de los anticoagulantes orales incluyen sangrado, necrosis cutánea y osteoporosis (18). Se utilizan vitamina K, plasma fresco congelado (PFC) y concentrado de complejo de

protrombina (CCP) para revertir el sangrado. Las interacciones medicamentosas son comunes en niños, especialmente con antibióticos y anticonvulsivos. Es necesario ajustar las dosis al iniciar o suspender esos agentes y vigilar de cerca el INR y los signos de sangrado (18).

### **ACODs aprobados para el uso en población pediátrica**

Los ensayos pediátricos de rivaroxabán y dabigatrán, enfocados en el tratamiento anticoagulante de niños con TEV agudo, han sido completados, lo que ha resultado en la obtención de autorización pediátrica (18).

#### **Rivaroxabán**

Una solución oral pediátrica de rivaroxabán ha sido desarrollada en adición a las tabletas para adultos y ya está disponible comercialmente. Se utilizó un modelo fisiológicamente basado en farmacocinética para rivaroxabán, basado en datos de adultos e información fisiológica de niños, con el objetivo de predecir regímenes de dosificación destinados a exposiciones de adultos que luego serían probados en los estudios clínicos pediátricos. Estos regímenes de dosificación fueron validados en estudios de fase 1 y 2, con algunas modificaciones para el estudio de fase 3 (19).

#### **Estudio EINSTEIN-Jr.**

Un estudio de fase 1 evaluó una dosis única de rivaroxabán ajustada al peso corporal (equivalente a 10 mg o 20 mg) en 59 niños de 6 meses a 18 años. Este estudio reportó perfiles PK/PD predecibles en todos los grupos de edad, además de no presentar episodios hemorrágicos. La fase 2 de EINSTEIN-Jr abarcó varios estudios en diferentes grupos de edad analizando la seguridad, eficacia y PK/PD de rivaroxabán ajustado al peso corporal en 93 niños con TEV. Durante estos estudios no se observaron eventos hemorrágicos importantes ni TEV recurrentes sintomáticos (19,20).

El estudio EINSTEIN-Jr fase 3 comparó rivaroxabán con anticoagulación estándar en 500 niños con TEV confirmado. El tratamiento principal duró 3 meses (o 1 mes para niños <2 años con TEV relacionado con CVC), con la posibilidad de extender hasta 12 meses. Los resultados mostraron una menor recurrencia de TEV con rivaroxabán, con tasas de hemorragia similares a la anticoagulación estándar. Los resultados en niños fueron consistentes con estudios previos en adultos, y los niveles plasmáticos de rivaroxabán en niños fueron equivalentes a los de adultos recibiendo 20 mg/día. Los regímenes de dosis pediátricos autorizados están ajustados al peso y varían de una a tres veces al día según el peso del niño (20).

#### **Dabigatrán**

Las formulaciones pediátricas de dabigatrán incluyen gránulos recubiertos para niños menores de 12 años y una suspensión oral para bebés menores de 12 meses, además de las cápsulas para adultos. Para conocer los regímenes de dosis pediátricos aprobados basados en la edad y el peso, se remite a los lectores a la información del producto. Las dosis pediátricas de dabigatrán se estimaron a partir de un modelo farmacocinético de población adulta utilizando la función renal como covariable principal. Los regímenes de dosis previstos se evaluaron en una serie de estudios de fase 2a que evaluaron PK/PD en todos los grupos de edad. No se informaron muertes, eventos hemorrágicos ni eventos adversos graves relacionados con el medicamento y las relaciones PK/PD para dabigatrán fueron consistentes con las observadas en pacientes adultos con TEV (21).

El ensayo pivotal 2b/3 (DIVERSITY) fue un estudio comparativo de dabigatrán versus el tratamiento estándar en 267 niños con TEV agudo, mostrando no inferioridad en el resultado primario. Además, se demostró la similitud en la relación PK/PD del dabigatrán en niños y adultos. Un estudio adicional evaluó dabigatrán para prevención secundaria del TEV en 199 niños, con una baja tasa de eventos recurrentes y hemorrágicos (22).

### **Consideraciones en grupos especiales**

#### **1. *Anticoagulación en pacientes neonatos***

Durante la etapa neonatal, es común que se presenten complicaciones tromboticas en la infancia. Se pueden observar afectaciones tales como trombosis venosa asociada al acceso venoso central, trombosis de la vena renal, trombosis arterial relacionada con el acceso vascular, trombosis vinculada a la arteria umbilical y al catéter de la vena umbilical, así como trombosis asociadas a cirugías cardíacas, como derivaciones de Blalock Taussig y eventos del sistema nervioso central

como la trombosis sinovenosa y el accidente cerebrovascular isquémico arterial. Estas situaciones son frecuentes en esta etapa de la vida (23).

Una de las principales dificultades en el uso de terapia anticoagulante en recién nacidos es la carencia de evidencia específica sobre su seguridad y eficacia en esta población. Esto es particularmente cierto en el caso de recién nacidos prematuros, con escasos datos sobre el riesgo-beneficio. Se necesitan urgentemente más datos sobre los efectos de la trombosis tratada y no tratada en recién nacidos (23,24).

Otra preocupación significativa en la población neonatal es la carencia de anticoagulantes preparados de manera adecuada. Los anticoagulantes orales actualmente están disponibles únicamente en forma de tabletas, y no existen evidencias publicadas que respalden la posibilidad de triturar y disolver estas tabletas para administrarlas a recién nacidos. Consecuentemente, resulta complicado lograr una dosificación precisa ajustada al peso del bebé (24).

Cabe señalar que la HBPM se presenta en jeringas prellenadas en dosis para adultos, lo cual no resulta conveniente para la dosificación en neonatos, y existe escasa información sobre la esterilidad y estabilidad de las dosis preparadas en hospitales para su uso en el hogar. Teóricamente, el uso a largo plazo de HBPM puede conllevar osteoporosis, aunque no se conoce con exactitud cuándo este efecto se vuelve problemático en recién nacidos. Aún persisten preocupaciones importantes a nivel teórico sobre la exposición de los recién nacidos a terapias anticoagulantes (23).

En resumen, existen problemas fundamentales relacionados con la terapia anticoagulante en recién nacidos dada nuestra falta de conocimiento de la historia natural, los resultados a largo plazo, así como las dificultades pragmáticas para proporcionar terapia anticoagulante utilizando estrategias de dosificación confiables y reproducibles. Finalmente, las tasas reales de eventos adversos, tanto inmediatos como tardíos, del tratamiento anticoagulante aún no están claras. Podría decirse que la terapia de anticoagulación neonatal es el área que más necesita investigación urgente para mejorar el estándar de atención de las complicaciones trombóticas (24).

## 2. **Anticoagulación en pacientes pediátricos con cáncer**

Se presentan con frecuencia desafíos específicos al anticoagular a niños con cáncer. La disminución recurrente de plaquetas debido a la quimioterapia puede requerir ajustes temporales en la terapia anticoagulante para evitar un aumento en el riesgo de hemorragias. Aunque no existen estudios directos al respecto, una práctica común es reducir a la mitad la dosis de anticoagulante si el recuento de plaquetas es de  $50 \times 10^9$  y suspender la anticoagulación si desciende por debajo de  $30 \times 10^9$ . Es importante señalar que esta práctica carece de respaldo científico. Además, en los niños con leucemia, se requieren a menudo punciones frecuentes para la quimioterapia intratecal. El riesgo de hemorragia en la médula espinal y hematoma espinal con consecuencias a largo plazo es significativo. Actualmente, se recomienda omitir dos dosis de HBPM antes de la punción lumbar; sin embargo, esta recomendación se basa en un pequeño estudio que analizó la actividad residual de la HBPM (25).

## 3. **Anticoagulación en pacientes adolescentes**

Posiblemente, los adolescentes sean considerados en gran medida como "pequeños adultos", pero esta percepción no podría estar más alejada de la realidad. La etapa de la adolescencia se relaciona con una mayor autonomía y una menor dependencia de la relación entre padres e hijos. Esto puede generar conflictos y frustraciones en muchas familias, ya que el desarrollo físico, emocional e intelectual de los jóvenes no siempre avanza de manera uniforme. Sumado a esto, la presencia de enfermedades crónicas en los adolescentes puede generar más tensiones en relaciones ya complicadas (25,26). La entrega de una terapia anticoagulante eficaz a los jóvenes plantea desafíos en cuanto a la adherencia, la educación, la autonomía y la transición a los servicios para adultos. La adolescencia se caracteriza por una mayor sociabilización y la consiguiente reducción del tiempo dedicado al hogar, lo cual dificulta el recordar tomar un medicamento de manera regular y tenerlo disponible. Se ha demostrado que la educación para el paciente es una estrategia eficaz para fomentar la adherencia a los regímenes de medicación en la población adolescente. La integración de la tecnología en la promoción de la adherencia puede ser una herramienta valiosa, por ejemplo, alentar a los adolescentes a programar alarmas en sus teléfonos móviles para recordarles tomar sus medicamentos. Es preferible brindar educación sobre la terapia anticoagulante al adolescente sin la participación de los padres (26).

## CONCLUSIONES

Debido a la escasez de investigaciones farmacológicas en pacientes pediátricos, la decisión clínica para determinar el

mejor anticoagulante se maneja más eficazmente en un servicio especializado de anticoagulación pediátrica. Los supuestos fundamentales sobre anticoagulantes en poblaciones adultas pueden no aplicarse a niños. A pesar de la preocupación existente en cuanto al uso de anticoagulantes tradicionales en niños, no hay indicios de que los agentes más recientes sean menos problemáticos, y la experiencia clínica con dichos medicamentos en niños aún no está completamente establecida. Por consiguiente, la investigación adicional sobre el agente anticoagulante ideal apunta a ofrecer un régimen de tratamiento simplificado con una eficacia al menos equivalente a la de los fármacos más antiguos. Asimismo, una menor incidencia de sangrado, un inicio de acción rápido, un perfil farmacocinético previsible, la ausencia de necesidad de seguimiento y mínimas interacciones con alimentos o medicamentos contribuirán a mejorar la calidad de vida de los niños. Las principales limitaciones teóricas y metodológicas radican en la escasez de metaanálisis y ensayos clínicos controlados en cuanto al uso de anticoagulantes en población pediátrica dado que la mayoría de estudios fueron realizados en base a población adulta. Se sugiere la realización de métodos comparativos en cuanto al uso de los anticoagulantes orales directos comparándolos con los anticoagulantes clásicos (Warfarina, heparinas, fondaparinux) en base a objetivos medibles, como son: resolución de la enfermedad, número necesario a tratar y tiempo de anticoagulación. Dicha propuesta se la detalla en el siguiente cuadro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO J*. 2022 Mar 1;68(3):303-310. doi: 10.1097/MAT.0000000000001652.
2. Male C. Anticoagulation in Pediatric Patients. *Hamostaseologie*. 2022 Feb;42(1):46-53. doi: 10.1055/a-1703-0821. Epub 2022 Jan 18.
3. Newall F, Branchford B, Male C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. *J Thromb Haemost*. 2018 Feb;16(2):196-208. doi: 10.1111/jth.13913.
4. Young G. Anticoagulation Therapies in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Dec;64(6):1257-1269. doi: 10.1016/j.pcl.2017.08.004. Epub 2017 Oct 4.
5. Young G. Anticoagulants in children and adolescents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:111-6. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.111.
6. Ignjatovic V, Mertyn E, Monagle P. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Oct;37(7):723-9. doi: 10.1055/s-0031-1297162.
7. Law C, Raffini L. A guide to the use of anticoagulant drugs in children. *Paediatr Drugs*. 2015 Apr;17(2):105-14. doi: 10.1007/s40272-015-0120-x.
8. van Ommen CH, Luijnenburg SE. Anticoagulation of pediatric patients with venous thromboembolism in 2023. *Thromb Res*. 2024 Mar;235:186-193. doi: 10.1016/j.thromres.2023.12.019.
9. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3292-3316. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024786.
10. Todd K, Luchtman-Jones L, Blackmore A, Hennessey C, McGrady ME. Barriers to medication adherence in children, adolescents, and young adults prescribed anticoagulation. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Feb;70(2):e30076. doi: 10.1002/pbc.30076.
11. Goldenberg NA, Abshire T, Blatchford PJ, Fenton LZ, Halperin JL, et al; Kids-DOTT Trial Investigators. Multicenter randomized controlled trial on Duration of Therapy for Thrombosis in Children and Young Adults (the Kids-DOTT trial): pilot/feasibility phase findings. *J Thromb Haemost*. 2015 Sep;13(9):1597-605. doi: 10.1111/jth.13038. E
12. Young G, Male C, van Ommen CH. Anticoagulation in children: Making the most of little patients and little evidence. *Blood Cells Mol Dis*. 2017 Sep;67:48-53. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.05.003.
13. Halimeh S, Male C, Nowak-Goettl U. New Anticoagulants in Neonates, Children, and Adolescents. *Hamostaseologie*. 2022 Apr;42(2):123-130. doi: 10.1055/a-1740-7080.
14. Bosch A, Albisetti M. Management of Venous Thromboembolism in Children: Current Recommendations and Therapeutic Options. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Jul 28;16:673-679. doi: 10.2147/TCRM.S218622.
15. Dabbous MK, Sakr FR, Malaeb DN. Anticoagulant therapy in pediatrics. *J Basic Clin Pharm*. 2014 Mar;5(2):27-33. doi: 10.4103/0976-0105.134947.
16. Altwayjjiri A, AlDarwish A, Alshuraim R. An Evaluation of the Appropriateness of Initial Enoxaparin Dosing Among Pediatric Patients. *Cureus*. 2023 Nov 15;15(11):e48830. doi: 10.7759/cureus.48830.
17. Hanslik A, Kitzmüller E, Tran US, Thom K, Karapetian H, Prutsch N, Voitl J, Michel-Behnke I, Newall F, Male C. Monitoring unfractionated heparin in children: a parallel-cohort randomized controlled trial comparing 2 dose protocols. *Blood*. 2015 Oct 29;126(18):2091-7. doi: 10.1182/blood-2015-06-651661.
18. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):399-404. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.399.

19. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al; EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020;7(01):e18–e27
20. Young G, Lensing AWA, Monagle P, et al; EINSTEIN-Jr. Phase 3 Investigators. Rivaroxaban for treatment of pediatric venous thromboembolism. An Einstein-Jr phase 3 dose-exposure-response evaluation. *J Thromb Haemost* 2020;18(07):1672–1685
21. Daei M, Abbasi G, Khalili H, Heidari Z. Direct oral anticoagulants toxicity in children: an overview and practical guide. *Expert Opin Drug Saf.* 2022 Sep;21(9):1183–1192. doi: 10.1080/14740338.2022.2110236
22. Halton J, Brandão LR, Luciani M, et al; DIVERSITY Trial Investigators. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2021;8(01):e22–e33
23. Bhatt MD, Chan AK. Venous thrombosis in neonates. *Fac Rev.* 2021 Feb 25;10:20. doi: 10.12703/r/10-20.
24. Bhat R, Monagle P. Anticoagulation in preterm and term neonates: Why are they special? *Thromb Res.* 2020 Mar;187:113–121. doi: 10.1016/j.thromres.2019.12.019.
25. Palumbo JS, Lensing A, Brandão LR, Hooimeijer HL, Kenet G, van Ommen H, et al. Anticoagulation in pediatric cancer-associated venous thromboembolism: a subgroup analysis of EINSTEIN-Jr. *Blood Adv.* 2022 Nov 22;6(22):5821–5828. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008160.
26. Sharathkumar AA. Changing landscape of anticoagulation therapy in children. *Lancet Haematol.* 2019 Oct;6(10):e490–e491. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30151-6.