

IX Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis

Grupo CAHT

SIMPOSIO PEDIATRÍA

LABORATORIO DE HEMOSTASIA EN PEDIATRÍA

“LOS NIÑOS NO SON ADULTOS PEQUEÑOS”



Laboratorio de Hemostasia y Trombosis
Hospital de Pediatría
“Prof. Dr. Juan P. Garrahan”
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Mirta Hepner
mhepner@garrahan.gov.ar

Revelación de conflictos de interés

Mirta Hepner

Laboratorio de Hemostasia en Pediatría:

“Los niños no son adultos pequeños”

Relaciones financieras: No hay conflictos de intereses que declarar

Uso off-label o no aprobado: No hay conflictos de intereses que declarar



“LOS NIÑOS NO SON ADULTOS PEQUEÑOS”



Prof. Dra. Maureen Andrew

“Developmental Hemostasis”

“Desarrollo de la Hemostasia”

“Hemostasia evolutiva”

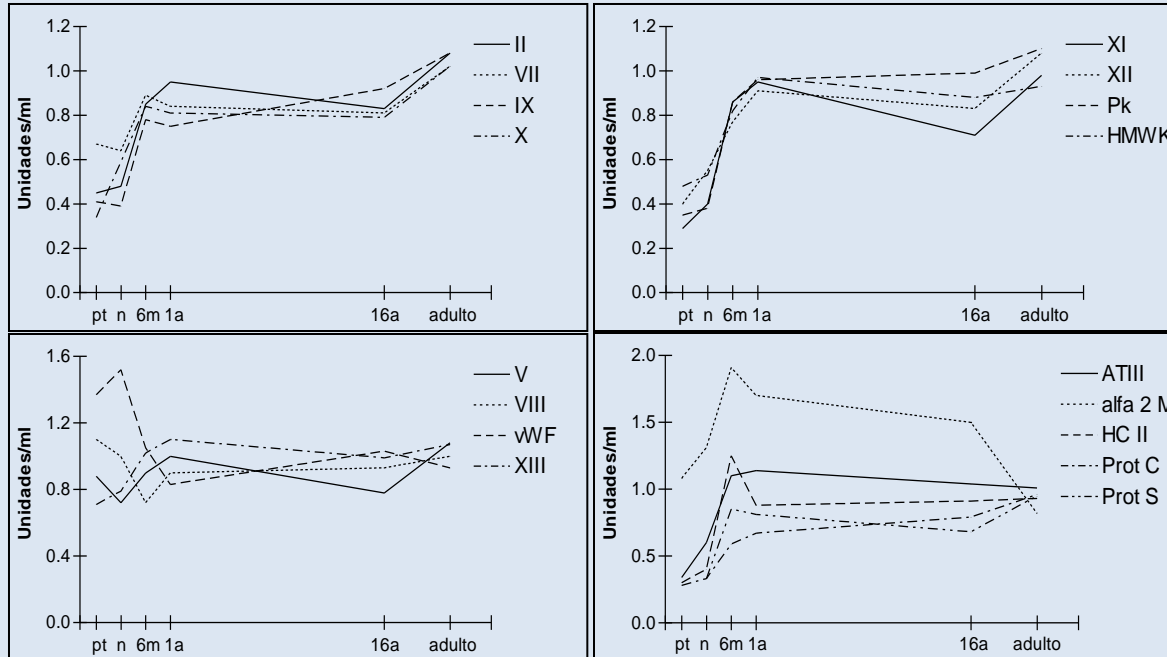
“Los cambios más pronunciados en el sistema hemostático se producen en el feto y durante la infancia y la adolescencia. Por lo tanto, adquieren mayor relevancia clínica en éstas etapas.

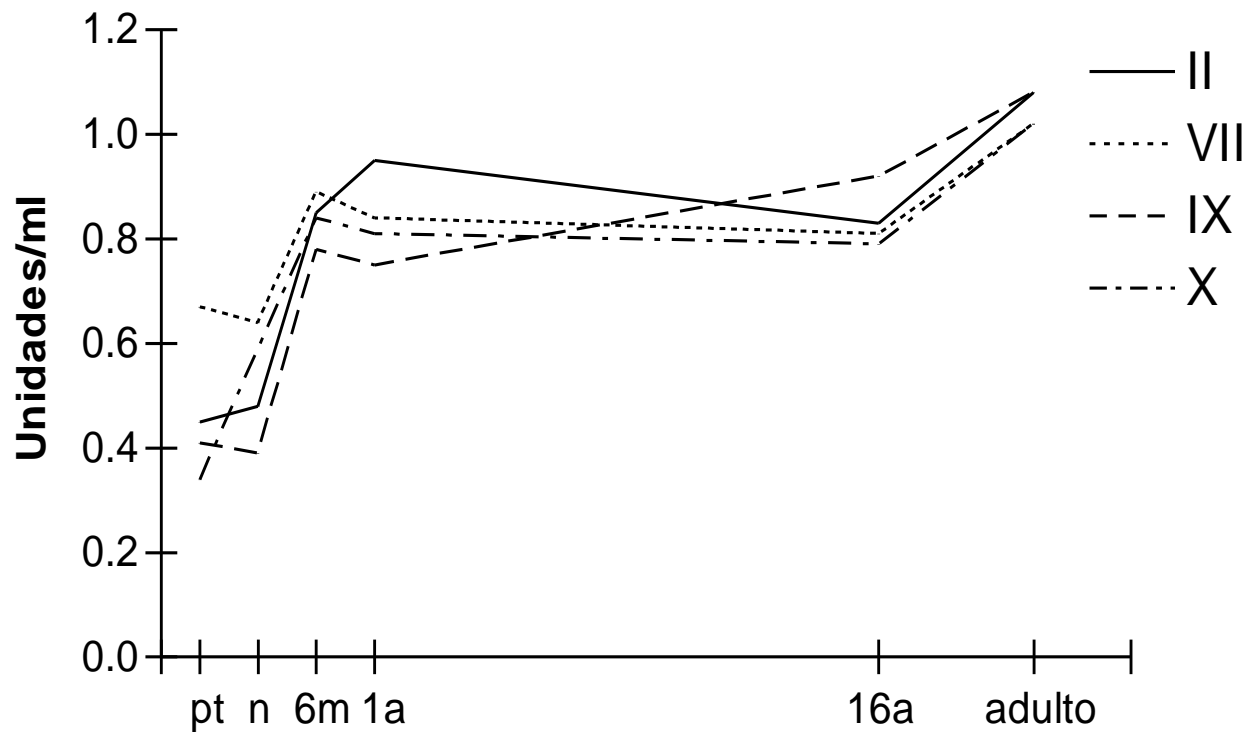
Estas variaciones son fisiológicas y deberían considerarse cuando se analiza la fisiopatología de los diversos trastornos de la hemostasia y cuando se evalúa la acción de las drogas utilizadas en niños y adolescentes”.

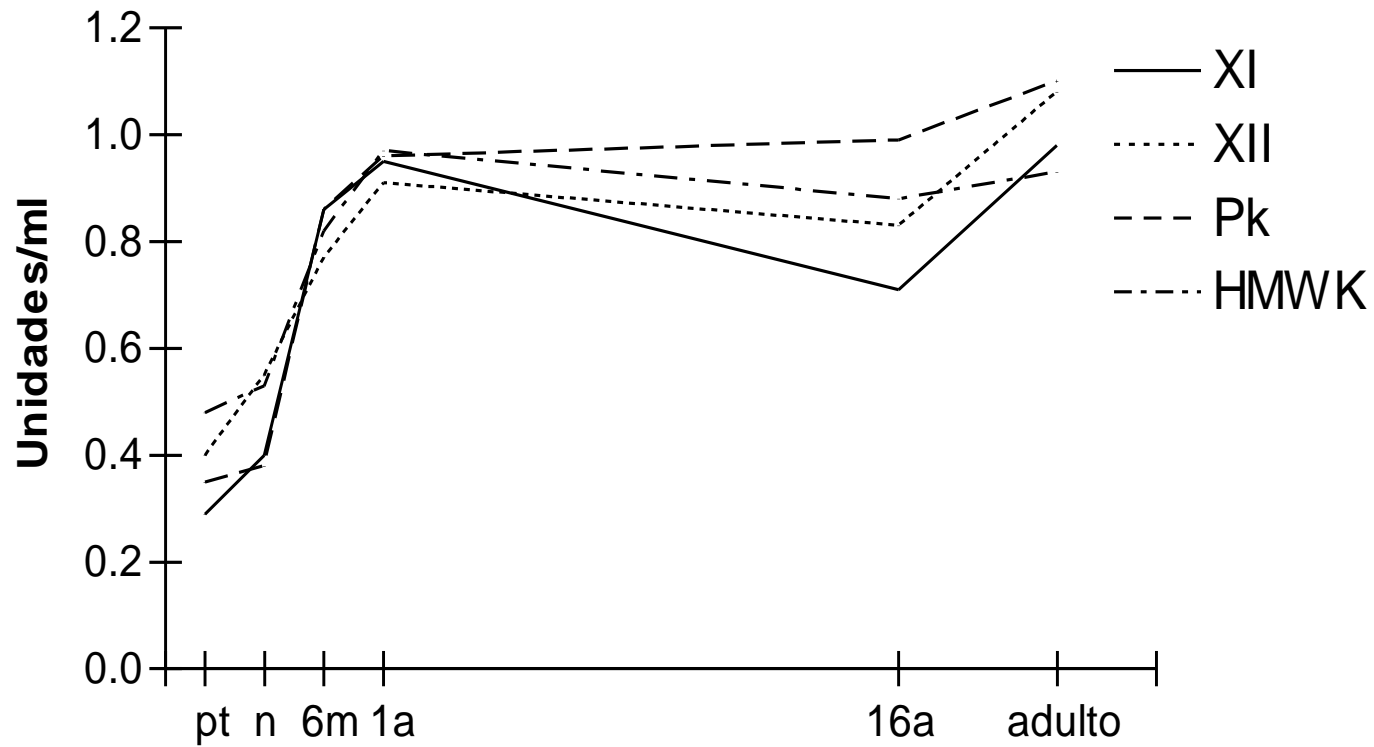
Andrew M y col. *Blood* 1987; 70: 165-72

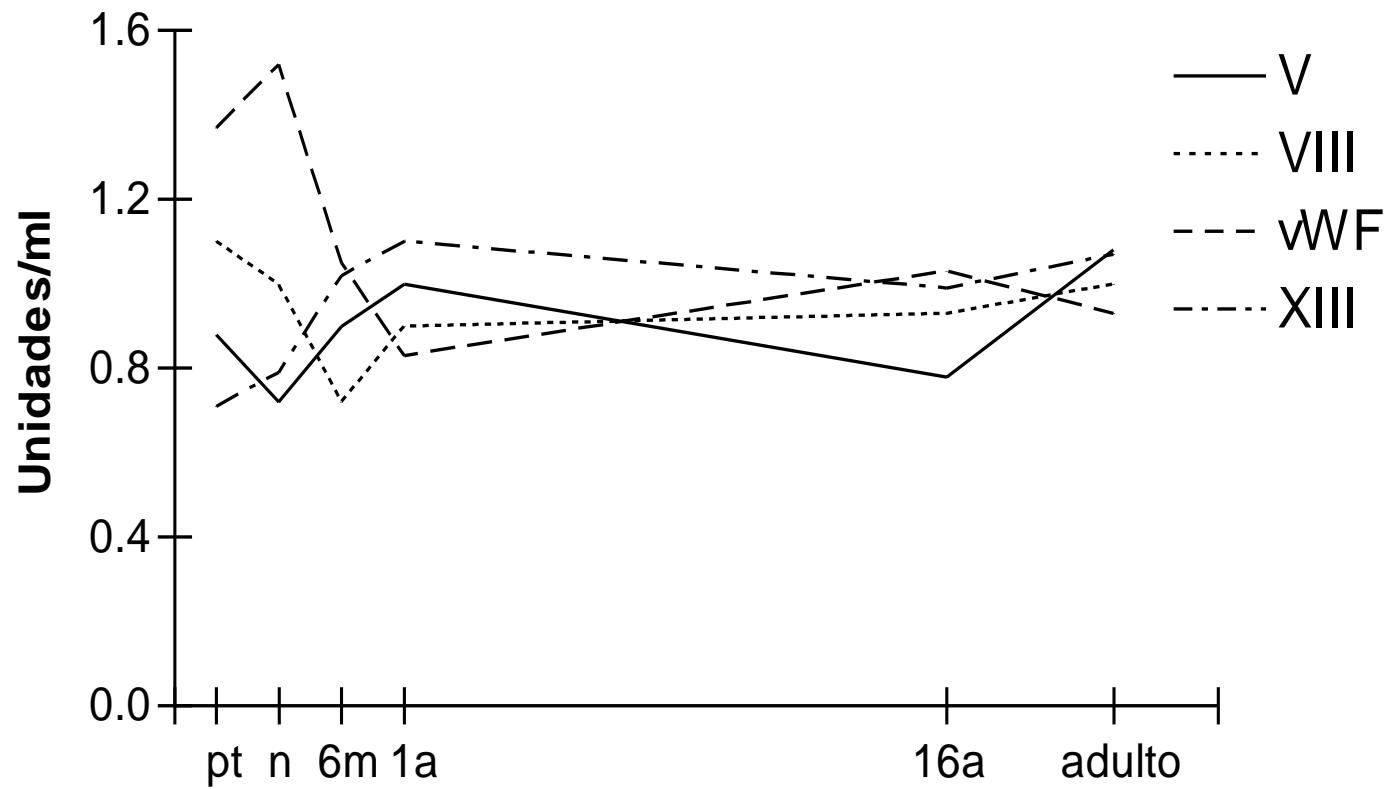
Andrew M y col. *Blood* 1988; 72: 1651-7

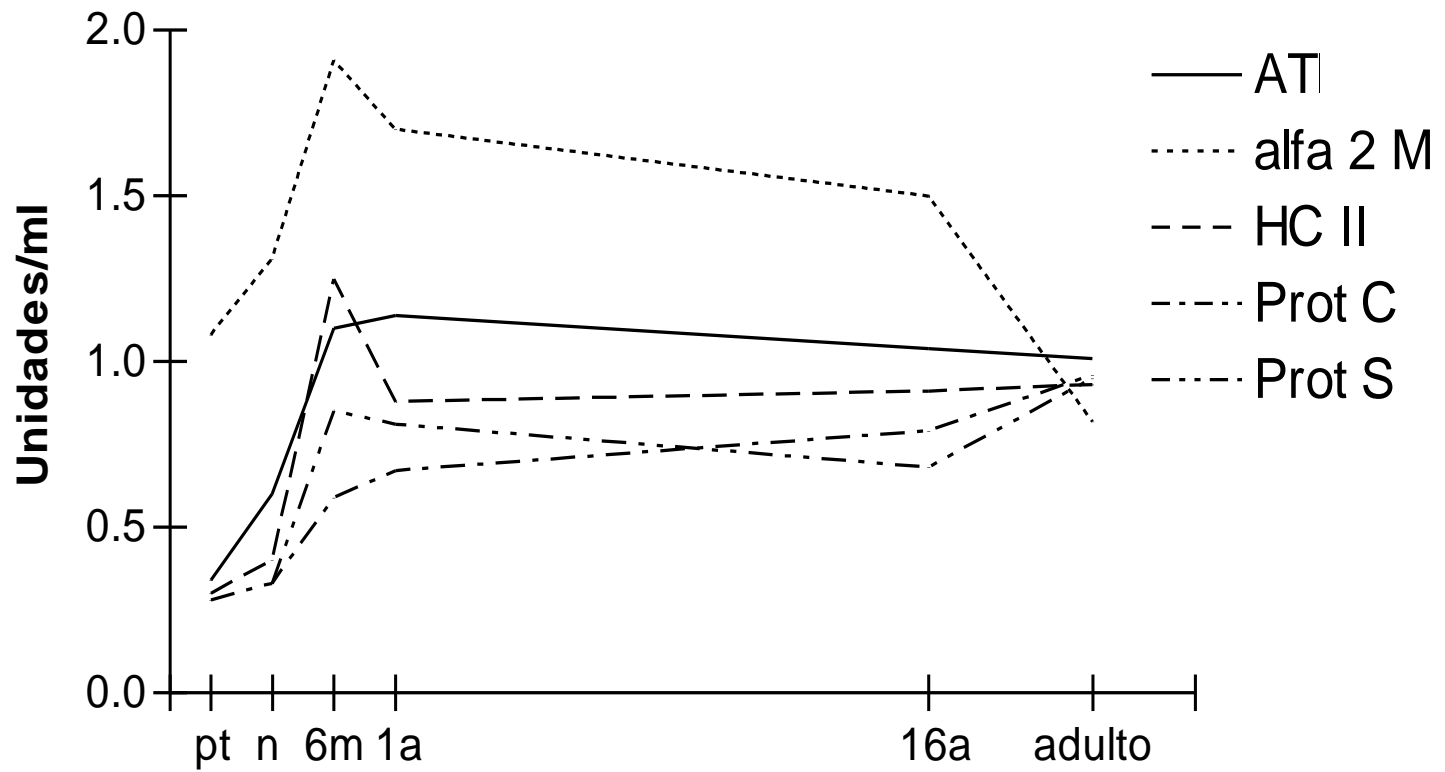
Andrew M y col. *Blood* 1992; 80: 1998-2005

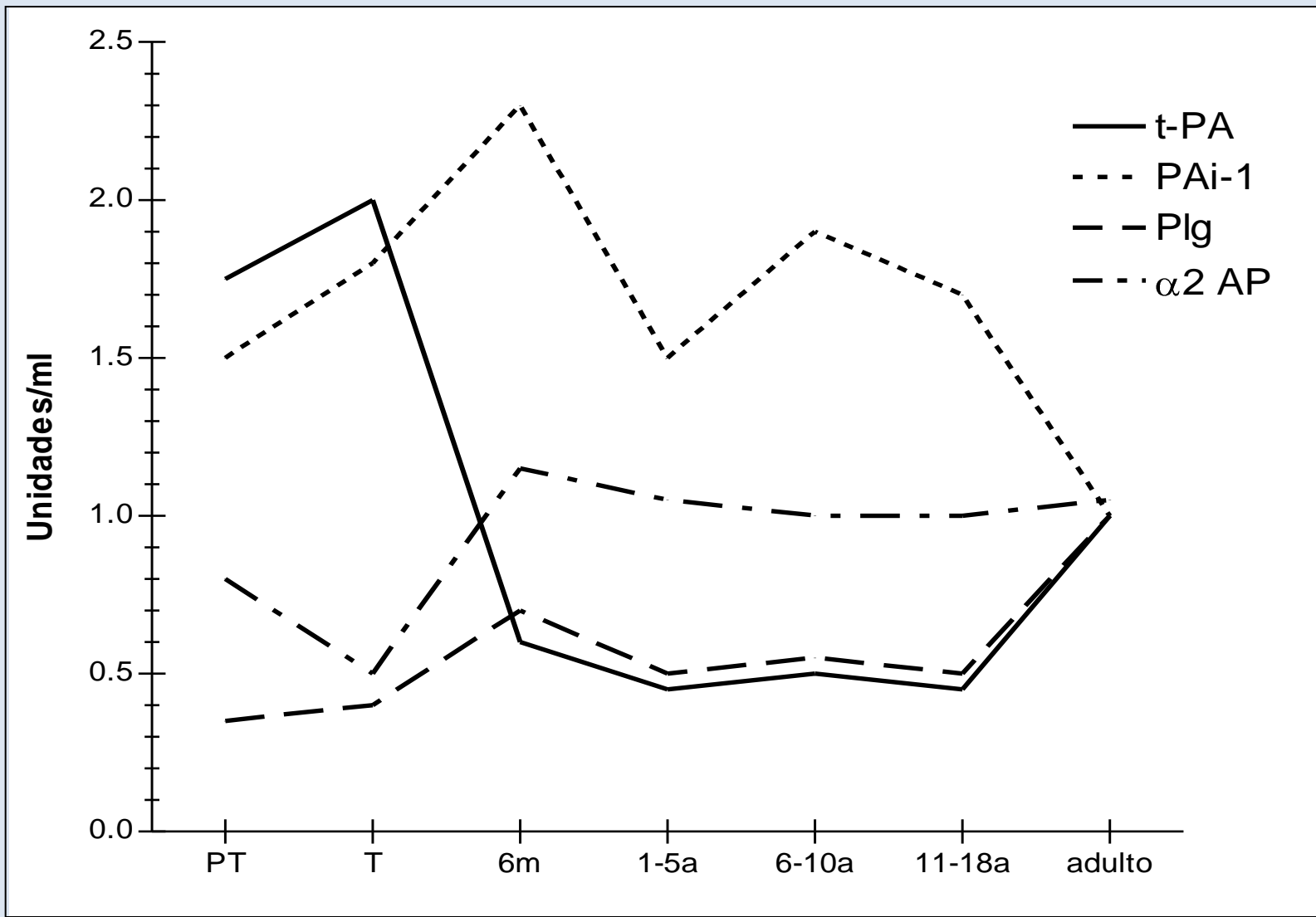












Publicaciones de ensayos de coagulación reportando diferencias relacionadas a la edad

Autor	año	Referencia	Población	Tamaño muestral por grupo etario
Andrew, M.	1987	<i>Blood</i> 70:165	Neonatos, día 5,30,90,180 y adultos	28 a 75
Andrew, M.	1988	<i>Blood</i> 72:1651	Prematuros, día 1,5,30,90,180	23 a 67
Andrew, M.	1992	<i>Blood</i> 80:1998	1 a 5 , 6 a 10, 11 a 16 años y adultos	20 a 50
Reverdiau-Moalic, P.	1996	<i>Blood</i> 88:900	19-38 sem gestación, neontos y adultos	20 a 60
Salonvaara, M.	2003	<i>Arch Dis Child Fetal N</i> 88:19	24-36 sem de vida	21 a 45
Flanders, M.	2004	<i>Thromb Haemost</i> 92:430	7–17 años y adultos	124
Monagle, P.	2006	<i>Thromb Haemost</i> 95:362	Días 1 y 3, 1-16 años, adultos	20 a 59
Sosothikul, D.	2007	<i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 29:19	1-18 años y adultos	19 a 26
Mitsiakos, G.	2009	<i>Thromb Res</i> 124:288	recién nacidos	90 a 98

Pruebas globales

- **Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA)**
- **Tiempo de protrombina (TP)**

- **Tromboelastografía (TEG):** baja sensibilidad a los cambios relacionados con la edad

- **Potencial Endógeno de Trombina (ETP):** ningún método comercial disponible, como son los ensayos fluorogénicos automatizados, asume la posible contribución de la α -2 macroglobulina en la niñez y adolescencia

Para confirmar el VALOR PREDICTIVO de los
NUEVOS ENSAYOS en Neonatología y Pediatría deben realizarse
ESTUDIOS ESPECÍFICOS en niños, o por lo menos basarse en los
CAMBIOS del sistema hemostático

TVP Neonatal

5.1 por 100.000 nacimientos vivos

2,4 - 5,1/1000 admisiones UCIN*

TVP Pediátrica

0.07 a 0.14 por 10.000 niños

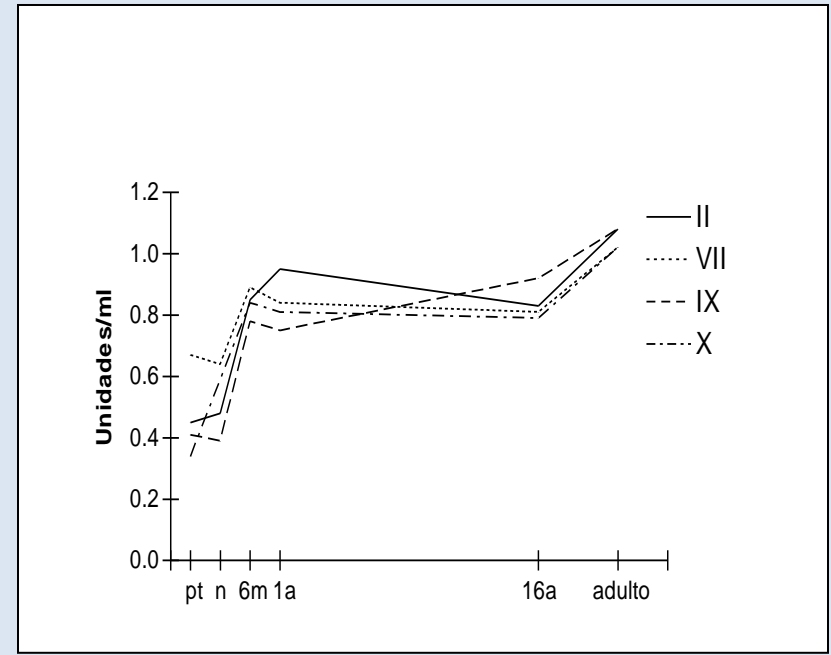
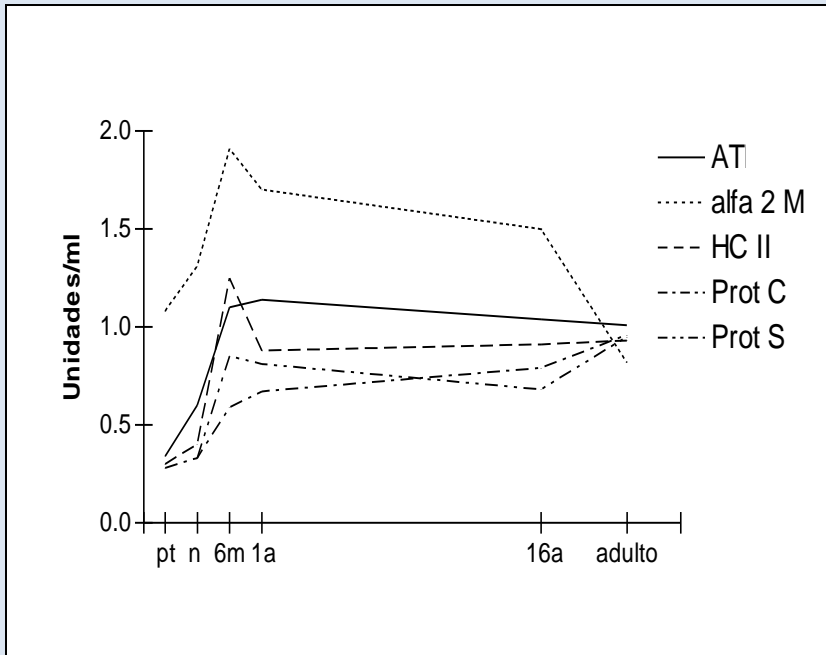
5.3 por 10.000 niños internados en hospitales

ACV isquémico arterial

3-6 por 100.000 niños y adolescentes por año

Trombosis cerebral venosa

0.67 por 100.000 niños



Andrew M y col. *Blood* 1992; 80: 1998-2005

Los NIVELES de las proteínas hemostáticas, medidos en los NIÑOS SANOS con los ensayos funcionales disponibles, NO SON FACTOR DE RIESGO para determinar un fenotipo clínico.

Interpretación de las pruebas de Hemostasia en Neonatología y Pediatría

Variables pre-analíticas

- ✓ Para los lactantes ayuno entre 2 a 3 horas
- ✓ Disponer de tubos con volumen pequeño
- ✓ Ajustar la cantidad de citrato de sodio al hematocrito del paciente para alcanzar una verdadera relación 9:1 sangre-citrato (3.13 % 0.11M)
- ✓ Si la extracción se realiza de vías centrales, evitar la contaminación con heparina
- ✓ Si hay otros estudios para realizar debe ser la primera muestra a recolectar
- ✓ Sugerimos que los padres ó acompañantes estén presentes durante la extracción de la muestra

Interpretación de las pruebas de Hemostasia en Neonatología y Pediatría

Rangos de referencia

“CADA LABORATORIO DEBE REALIZAR SUS PROPIOS RANGOS DE REFERENCIA”

✓ Costo

✓ Dificultades éticas para extraer sangre a niños sanos

Muchos laboratorios comparan sus resultados pediátricos con los rangos de referencia locales de adultos o con los rangos de referencia pediátricos que han sido publicados

Interpretación de las pruebas de Hemostasia en Neonatología y Pediatría

Rangos de referencia

“CADA LABORATORIO DEBE REALIZAR SUS PROPIOS RANGOS DE REFERENCIA”

✓ Costo

✓ Dificultades éticas para extraer sangre a niños sanos

~~Muchos laboratorios comparan sus resultados pediátricos con los rangos de referencia locales de adultos o con los rangos de referencia pediátricos que han sido publicados~~

Los niños pueden quedar clasificados como NORMALES o ANORMALES erróneamente con el consiguiente impacto en la CALIDAD DE VIDA del paciente y su familia

Interpretación de las pruebas de Hemostasia en Neonatología y Pediatría

Relevancia clínica

Nivel en el que los resultados definan RIESGO o ENFERMEDAD

Interpretación de las pruebas de Hemostasia en Neonatología y Pediatría

Relevancia clínica

Nivel en el que los resultados definan RIESGO o ENFERMEDAD

Hasta ahora no se han realizado estudios con un diseño específico para evaluar RIESGO en Pediatría

?

Interpretación de las pruebas de Hemostasia en Neonatología y Pediatría

Relevancia clínica

Nivel en el que los resultados definan ENFERMEDAD

Para realizar un DIAGNÓSTICO tanto en adultos como en niños el análisis incluye:

✓ Antecedentes personales

✓ Antecedentes familiares

✓ Resultados de laboratorio “anormal” reproducibles

En niños el fenotipo clínico es mucho más difícil de definir

Además de la edad, variables ambientales y étnicas influyen en los valores límites

El desarrollo de la Hemostasia IMPACTA

✓ VALOR PREDICTIVO DE LOS NUEVOS ENSAYOS

✓ RANGOS DE REFERENCIA

✓ RIESGO

✓ DIAGNÓSTICO

✓ MONITOREO DE DROGAS

Tratamiento Anticoagulante Oral

I-	Día 1: dosis de ataque de warfarina: 0.2mg/kg	
I-	Día 1: dosis de ataque de acenocumarol:	
	< 1 año: 0,2 mg/kg	
	>1-< 5 años: 0,09 mg/kg	
	>5- <10 años: 0,07 mg/kg	
	>10 años: 0,06 mg/kg	
II-	2º-4º día de carga	
	RIN	Acción
	1.1 - 1.3	Repetir la dosis de carga
	1.4 - 1.9	50% de la dosis de carga
	2,0 - 3,0	50% de la dosis de carga
	3,0 - 3,5	25% de la dosis de carga
	>3.5	Suspender hasta que el RIN sea <3.5 luego reiniciar con 50% menos de la dosis previa
III-	MANTENIMIENTO	
	RIN	Acción
	1,1 - 1,4	Aumentar la dosis 20%
	1,5 - 1,9	Aumentar la dosis 10%
	2.0 - 3.0	No modificar
	3,1 - 3,5	Disminuir la dosis un 10%
	>3,5	Suspender hasta que el RIN sea <3.5 luego reiniciar con 20% menos de la dosis previa

El desarrollo de la Hemostasia IMPACTA

✓ VALOR PREDICTIVO DE LOS NUEVOS ENSAYOS

✓ RANGOS DE REFERENCIA

✓ RIESGO

✓ DIAGNÓSTICO

✓ MONITOREO DE DROGAS

Hasta el momento no hay estudios que determinen los rangos terapéuticos a los que apunta cualquier droga anticoagulante en los niños y adolescentes.



**Basado en el rol del DESARROLLO DE LA HEMOSTASIA NORMAL
y la evidencia de que las ESTRATEGIAS clínicas en niños se han
EXTRAPOLADO de adultos**

**Subcomité Perinatal y Pediátrico de la
Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH)**

Dos objetivos principales para estos próximos dos años (2010-2011)

- ✓ Proveer una guía para la interpretación de los ensayos de laboratorio en neonatos, niños y adolescentes.**
- ✓ Desarrollar protocolos estándares que permitan realizar enfoques uniformes de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados para evaluar eficacia y seguridad de las drogas anticoagulantes en pacientes menores de 18 años.**

Proveer una guía para la interpretación de los ensayos de laboratorio en neonatos, niños y adolescentes.

Subcomité Perinatal y Pediátrico de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) 2010

- ✓ Definición de “niños normales”**
- ✓ Procesamiento de muestras pediátricas**
- ✓ Categorizar los rangos de referencia**
- ✓ Controles de calidad para ser comparados entre laboratorios con manejo de pacientes pediátricos**
- ✓ Algoritmos de pruebas de laboratorio para la adecuada evaluación de los pacientes con manifestaciones de sangrado y/o trombosis**
- ✓ Rol de las pruebas de trombofilia en niños**

Desarrollar protocolos estándares que permitan enfoques uniformes de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados para evaluar eficacia y seguridad de las drogas anticoagulantes en pacientes menores de 18 años

Subcomité Perinatal y Pediátrico de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) 2010

- ✓ Seleccionar las pruebas de laboratorio adecuadas para el monitoreo**
- ✓ Rangos terapéuticos (Intensidad del tratamiento)**
- ✓ Frecuencia del monitoreo**
- ✓ Evaluación de “outcomes” relacionados con el seguimiento de los pacientes con eventos tromboembólicos. (Ej. Síndrome postrombótico)**

Pautas éticas

- ✓ Selección de “niños normales”,
- ✓ Diagnóstico clínico de los pacientes
- ✓ ECCA de investigación

Calidad de vida

- ✓ Es una medida de resultados obligatoria en los ensayos de investigación (ECCA)

Subcomité Perinatal y Pediátrico de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) 2010

Hemostasia y Trombosis

Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Mariana Bonduel

Gabriela Sciuccati

Aurora Feliú Torres

Lilian Díaz

Andrea Candas

Vanesa Avalos Gomez

Mirta Hepner

Graciela Pieroni

Juan Pablo Frontroth

Eliana Annetta

María Mercedes Castañón

