

Terapia antitrombótica en cardiopatías estructurales

La trombosis es una complicación asociada a las cardiopatías congénitas y adquiridas con alta morbilidad y mortalidad. Las cardiopatías con fisiología de ventrículo único, los reemplazos valvulares mecánicos, las cardiopatías con arritmias auriculares y la enfermedad de Kawasaki son los grupos con mayor riesgo trombotico en pediatría. La presencia de materiales no biológicos, la estasis sanguínea, la disfunción hepática secundaria, las arritmias auriculares y la poliglobulia son algunos de los factores de riesgo asociados que favorecen el desarrollo de las complicaciones tromboembólicas. La evolución de las técnicas quirúrgicas y del cuidado perioperatorio ha mejorado la supervivencia de estos pacientes, llegando al 90% para las cardiopatías congénitas en la actualidad.^{1,2,3}

Cardiopatías congénitas con fisiología de ventrículo único:

El procedimiento de Fontan es la última etapa quirúrgica de estas cardiopatías. Numerosas series han descrito eventos tromboticos asociados a esta cirugía. Las frecuencias reportadas oscilan entre 3 y 20% e incluyen: trombosis del tubo extracardiaco (TEC), trombosis intracardiaca, tromboembolismo de pulmón y accidente cerebrovascular isquémico.

La trombopprofilaxis está recomendada en pacientes con cirugía de Fontan.^{2,4} Sin embargo, la mejor opción terapéutica aún es motivo de debate, ya que no hay evidencia de superioridad entre agentes antiplaquetarios y anticoagulantes. El estudio prospectivo, randomizado, realizado entre 1998 y 2003 por Monagle y col. (2011) comparó la terapia antiplaquetaria con aspirina (AAS) contra la terapia anticoagulante con heparina seguida de warfarina durante los primeros 2 años posteriores al procedimiento Fontan.⁴ No observaron diferencias significativas a favor de uno de dichos esquemas terapéuticos. Sin embargo, destacaron que los pacientes con anticoagulación por debajo de rango terapéutico (definido como RIN <2 en >30% de las determinaciones) tuvieron un riesgo significativamente mayor de trombosis. La trombosis se observó con mayor frecuencia en el TEC y de manera asintomática, durante controles ecocardiográficos de rutina. Si bien aún existe debate sobre la relevancia clínica de la trombosis asintomática en general, se postula que la trombosis del TEC predispondría a microembolias pulmonares, hipertensión pulmonar secundaria y disfunción del circuito Fontan a mediano y largo plazo. En el mismo año, Marrone y col. publicaron una revisión sistemática de 20 artículos comprendiendo 1075 pacientes de los cuales 20.4% recibieron terapia antiplaquetaria y 79.5%, terapia anticoagulante. La tasa de complicaciones tromboembolicas fue de 5.2% (0 a 16.7% en estudios individuales), sin diferencia significativa entre los diferentes esquemas terapéuticos. Por lo tanto, se sugiere una individualización de la trombopprofilaxis en función del perfil de riesgo y tolerabilidad de cada paciente.

A pesar de la tromboprofilaxis, los pacientes con cirugía de Fontan desarrollan complicaciones tromboembólicas asociadas a una mortalidad significativa, 25% en pacientes pediátricos y 38% en adultos. Hasta la actualidad hay poca información en relación al tratamiento de dichas complicaciones. Se ha reportado una resolución completa del 48% de las complicaciones trombóticas con diferentes tratamientos. Las opciones terapéuticas incluyen el incremento del rango terapéutico de los antagonistas de la vitamina K, el agregado de un agente antiagregante, la trombectomía y la trombolisis farmacomecánica. La elección entre las diferentes terapias se basa en la ubicación y extensión de la trombosis y los factores de riesgo asociados. La trombectomía y la trombolisis se reservan para pacientes graves con riesgo de muerte inminente (ej: fallo hemodinámico refractario).

Las guías para el tratamiento de adultos con cardiopatía congénita publicadas en 2018 por la American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) recomiendan:^{5,6}

- Terapia antiplaquetaria o anticoagulante profiláctica para adultos con cirugía de Fontan sin otros factores de riesgo asociados o antecedentes trombóticos (Clase IIb. Nivel B-NR).
- Terapia anticoagulante para pacientes con riesgo trombótico aumentado (arritmia, antecedentes de trombosis) o trombosis conocida. (Clase I. Nivel C-EO).
- No se recomiendan los anticoagulantes orales directos en este escenario.

Otras complicaciones asociadas a la disfunción del circuito Fontan con la enteropatía perdedora de proteínas y la bronquitis plástica, relacionadas con la extravasación de linfa. El desbalance del sistema hemostático producido por la pérdida crónica de proteínas generaría un estado protrombótico, por lo que la anticoagulación profiláctica está sugerida en estas situaciones clínicas.

Reemplazos valvulares:

Es sabido que la fisiopatología que lleva al reemplazo de las válvulas cardíacas nativas (valvulopatías congénitas o adquiridas -fiebre reumática, endocarditis infecciosa-) es diferente en niños y adultos, así como también la fisiología del sistema hemostático. Sin embargo, hasta la fecha, las recomendaciones de profilaxis antitrombótica utilizadas en Pediatría son extrapoladas de las de adultos. Las guías para el manejo de pacientes con enfermedad cardíaca valvular publicadas en 2017 por la AHA/ACC recomiendan terapia anticoagulante con AVK de por vida para las válvulas mecánicas (Clase de recomendación 1 Nivel de evidencia A) con rango terapéutico (RIN) variable de acuerdo a su modelo y ubicación, asociado a terapia antiplaquetaria con AAS (Clase de recomendación 1 Nivel de evidencia A). En cuanto a las válvulas biológicas ubicadas del lado izquierdo se recomienda un periodo inicial de anticoagulación con AVK (3 a 6 meses) (Clase de recomendación IIa Nivel de evidencia B) para luego continuar con terapia antiplaquetaria con AAS (Clase de recomendación IIa Nivel de evidencia B). Los inhibidores orales directos de la

trombina o del FXa no deben utilizarse en pacientes con reemplazo valvular mecánico (Clase de recomendación III daño – Nivel de evidencia B).⁷

Arritmias:

Se describe que más del 50% de los pacientes con cardiopatías congénitas desarrollarán taquiarritmias auriculares antes de los 65 años de vida, aumentando la morbilidad y el riesgo de muerte súbita. La anticoagulación profiláctica es uno de los pilares del tratamiento.

Enfermedad de Kawasaki:

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda de la niñez, de origen desconocido, que ocasiona aneurismas de las arterias coronarias en alrededor del 25% de los casos no tratados. Es la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños de países desarrollados. Si bien puede afectar a toda arteria de mediano calibre, el compromiso de las arterias coronarias determina el pronóstico y el tratamiento a corto y largo plazo. La prevalencia de oclusión trombótica de los aneurismas coronarios con riesgo de infarto de miocardio y/o muerte se correlaciona con el diámetro de los mismos, reportándose una frecuencia de 48% en los casos más severos. La AHA establece esquemas de profilaxis antitrombótica en base al diámetro coronario expresado como score Z.^{8,9}

- Aneurismas pequeños (≥ 2.5 y < 5): Antiagregación simple (AAS)
- Aneurismas medianos (≥ 5 y < 10 , y diámetro < 8 mm): Doble antiagregación (AAS y clopidogrel),
- Aneurismas grandes o gigantes (diámetro ≥ 8 mm SZ ≥ 10): anticoagulación con antiagregación simple (AAS) (Clase IIa, Nivel de evidencia B)
- Aneurismas con diámetro ≥ 8 mm o SZ ≥ 10 y antecedente de trombosis aneurismática: anticoagulación con doble antiagregación (AAS y clopidogrel). (Clase IIb; Nivel de evidencia C).

En cuanto al tratamiento de los eventos trombóticos agudos, se recomienda fibrinólisis con AAS y heparina (Clase I; Nivel de evidencia C), fibrinolíticos a bajas dosis con abciximab (Clase IIb; Nivel de evidencia C) o cateterismo cardíaco (Clase I; Nivel de evidencia C). Cabe destacar que la clínica de IAM en niños es inespecífica, por lo que se requiere un alto índice de sospecha en estos pacientes y utilizar marcadores biológicos para su confirmación (ej: troponina).

Referencias:

1. Young people with congenital heart disease – Transitioning to adult care. Progress in Pediatric Cardiology 48 (2018) 68–74 Karen Uzark, Jo Wray
2. Management of People With a Fontan Circulation: a Cardiac Society of Australia and New Zealand Position Statement. Dominica Zentner, David S. Celermajer, Thomas Gentles, Yves d’Udekem, Julian Ayer, Gillian M. Blue y col. Heart, Lung and Circulation (2020) 29, 5–39
3. Pathophysiology of thrombosis and anticoagulation post Fontan surgery. Chantal Attard, Joanna Huang, Paul Monagle, Vera Ignjatovic. Thromb Res. 2018 Dec;172:204-213.



4. A Multicenter, Randomized Trial Comparing Heparin/Warfarin and Acetylsalicylic Acid as Primary Thromboprophylaxis for 2 Years After the Fontan Procedure in Children. Paul Monagle, Andrew Cochrane, Robin Roberts, Cedric Manlihot, Robert Weintraub, Barbara Szechtman y col. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 2;58(6):645-51.
5. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM y col. *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):e637-e697.
6. Correction to: 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. [No authors listed] *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):e831-e834.
7. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA y col. *Circulation*. 2017 Jun 20;135(25):e1159-e1195
8. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M y col. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999.
9. Correction to: Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. [No authors listed] *Circulation*. 2019 Jul 30;140(5):e181-e184.