

Anticoagulación en cardiopatías congénitas

Jaime Franco Rivera, MD.

La enfermedad congénita cardíaca afecta al 1% de los recién nacidos vivos. Una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes con enfermedad cardíaca congénita, es el tromboembolismo el cual incluye trombosis arterial, venosa, intracardíaca, pulmonar y del sistema nervioso central.

Los mecanismos hemostáticos y fibrinolíticos del recién nacido son inmaduros y no están completamente desarrollados hasta los seis meses de edad (1-3).

En el sistema de coagulación hay reconocidas diferencias cualitativas en algunas proteínas de la coagulación, especialmente en neonatos. En cuanto a fisiología, la concentración plasmática de antitrombina es más baja al nacer y no alcanza los rangos de adulto sino hasta los tres meses de edad.

La capacidad del plasma de los neonatos para generar trombina, está retrasada y disminuida en comparación con la de los adultos. Durante la infancia, la capacidad del plasma para generar trombina se incrementa pero permanece 25% disminuida con respecto al adulto.

Los factores vitamina K dependientes, aumentan de manera gradual hasta alcanzar los valores normales del adulto durante los primeros seis meses. Además, la concentración de antitrombina III, proteína C y proteína S está en la mitad de los niveles del adulto.

También hay diferencias en el mecanismo fibrinolítico del recién nacido. El plasma neonatal tiene sólo el 50% al 70% de los niveles de plasminógeno del adulto, y el plasminógeno puede ser funcionalmente deficiente. Estos bajos niveles de plasminógeno se relacionan con falla en la terapia trombolítica en neonatos (4).

La distribución y depuración de los medicamentos dependen de la edad; es así como algunos estudios demuestran que la heparina no fraccionada tiene depuración más rápida en recién nacidos que en niños mayores. Las heparinas de bajo peso molecular se requieren a mayores dosis por kilogramo de peso debido al mayor volumen de distribución en neonatos y niños.

Hasta hace poco las guías de tratamiento antitrombótico se extrapolaban de los adultos. En los últimos seis años numerosos estudios han permitido un mayor conocimiento de la homeostasis durante la infancia; sin embargo, aún faltan estudios que determinen una mayor seguridad y eficacia de los tratamientos antitrombóticos.

El uso de dispositivos endovasculares y las intervenciones quirúrgicas cardíacas, han incrementado el número de pacientes pediátricos que requieren tratamiento y profilaxis antitrombótica. Todavía faltan estudios clínicos aleatorizados que suministren más información sobre algunos aspectos de la anticoagulación en niños.

Las recomendaciones actuales sobre el uso de terapia antitrombótica en cardiopatías congénitas se puede resumir como se muestra a continuación.

Fístula de Blalock-Taussig

Es una cirugía paliativa cuyo propósito es llevar flujo sanguíneo a la circulación pulmonar desde una arteria sistémica. En la actualidad se prefiere la anastomosis subclavio-pulmonar con interposición de una prótesis. La incidencia de oclusión por trombos está en un rango del 1% al 17%; en estos casos se puede iniciar manejo con dosis terapéuticas de heparina y continuar con bajas dosis de ácido acetil-salicílico de 1 a 10 mg/kg/día (2, 3).

En casos de oclusión trombótica aguda, con marcada hipoxemia y ausencia de cortocircuito o soplo, el desenlace puede ser fatal y el tratamiento quirúrgico no siempre puede ser oportuno o conveniente. Se han reportado pocos casos de tratamiento trombolítico con infusión de estreptokinasa a 10.000 U/kg en 45 minutos, con exitosa lisis del trombo una hora después (4).

Prótesis valvulares biológicas y mecánicas

El riesgo de embolia con una prótesis mecánica o biológica depende de tres variables: 1. La localización, que es mayor en la posición mitral que la aórtica; 2. El tiempo transcurrido después del recambio, el cual es mayor en los primeros tres meses, y 3. Los factores de riesgo asociado: fibrilación auricular, disfunción ventricular izquierda y tromboembolismo previo (5).

Sin terapia anticoagulante el tromboembolismo ocurre en 5,7% anual en pacientes con válvula de St. Jude y en 6,8 a 27,3% anual en pacientes con otro tipo de válvulas (7-9, 11).

Con el solo uso de antigregantes plaquetarios se presentó tromboembolismo en 1,1% a 68% anual. De acuerdo con recientes estudios la tasa de tromboembolismo fue superior al 5% anual.

No hubo diferencia significativa entre el uso de warfarina vs. ácido acetil-salicílico y dipiridamol en la tasa de tromboembolismo (6,10).

Con los anticoagulantes orales la incidencia de tromboembolismo fue uniformemente menor al 5% por año y la tasa de sangrados mayores fue menor a 3,5% anual.

En conclusión, las recomendaciones para las válvulas mecánicas en niños se pueden resumir así:

- Los niños con prótesis valvular mecánica deben recibir anticoagulantes orales para mantener rangos de INR de 2,5 a 3,5 (Grado IC).
- Para niños con prótesis valvular mecánica que han presentado eventos de tromboembolismo sistémico a pesar de la terapia anticoagulante adecuada, se recomienda la adición de ácido acetil-salicílico (6 a 20 mg/kg/día) o dipiridamol (2 a 5 mg/kg/día) a la terapia anticoagulante (Grado IIC).
- Cuando la terapia de anticoagulación a dosis altas está contraindicada, se recomienda la anticoagulación oral suficiente para incrementar el INR de 2 a 3 en combinación con ácido acetil-salicílico (Grado IC) y dipiridamol (Grado IIC).
- En los niños con prótesis valvular biológica se siguen las recomendaciones indicadas para pacientes adultos. Se recomienda tratamiento anticoagulante durante los tres primeros meses con un INR de 2 a 3 (clase I). A partir de los tres meses y sin factores de riesgo asociados se puede seguir con ácido acetil-salicílico (clase I) (6).

En los pacientes pediátricos se ha observado degeneración prematura y calcificación de las prótesis biológicas, lo que ha hecho que la recomendación de válvulas biológicas se reserve para pacientes que requieran

reemplazo valvular tricúspide o pulmonar, en tanto que las válvulas mecánicas sean usadas en el reemplazo mitral y aórtico (6).

Es importante tener un adecuado mecanismo de control de la anticoagulación oral, lo que hace necesaria la implementación de unidades clínicas de control de anticoagulación.

Foramen oval permeable

Algunos autores concluyen, del meta-análisis de varios estudios, que los pacientes con foramen oval permeable o aneurisma septal auricular tienen mayor riesgo de isquemia cerebral; sin embargo, la asociación estadística no establece en forma automática una relación causa y efecto (12).

La indicación para ordenar un ecocardiograma transesofágico varía entre médicos; por ejemplo, un estudio ecocardiográfico podría no realizarse si se ha identificado otra causa como motivo del infarto cerebral. La frecuencia de foramen oval permeable es especialmente alta entre personas sin otra explicación obvia del infarto cerebral. Probablemente, en la evaluación médica del paciente sin causas claras de isquemia, se realizan más ecocardiogramas, incluyendo ecocardiograma transesofágico con contraste (12).

Muchos pacientes con foramen oval permeable son más jóvenes, menores de 55 años, con baja frecuencia de hipertensión, hipercolesterolemia y consumo de nicotina. Esto sugiere la importancia del foramen oval permeable en la patogénesis del infarto cerebral entre adultos jóvenes; no obstante, esta observación puede estar sujeta a la mayor frecuencia de estudios ecocardiográficos en pacientes jóvenes. El foramen oval permeable puede encontrarse en pacientes mayores, pero teniendo en cuenta que presentan alta prevalencia de arteriosclerosis y otras enfermedades cardíacas, entre las que se incluyen fibrilación atrial, que explican los eventos vasculares, probablemente se han realizado menos estudios ecocardiográficos en estos pacientes. Por esta razón, serán necesarios estudios epidemiológicos de la población para establecer la potencial relación entre foramen oval permeable e isquemia cerebral (12).

Los datos sobre el manejo de pacientes con foramen oval permeable y enfermedad cerebro-vascular isquémica son inciertos.

A la fecha no hay pruebas o estudios que evalúen las ventajas y desventajas entre manejo quirúrgico, transcatéter vs. manejo médico (2,12-14).

El embolismo paradójico a través de un foramen oval permeable está documentado por el hallazgo de trombos en el lado arterial de un aneurisma septal, lo cual se ha detectado en autopsias, durante cirugía y mediante ecocardiograma transesofágico (15).

La demostración por ecocardiograma transtorácico de que 10% a 18% de las personas normales presentan un cortocircuito de derecha a izquierda a través de un foramen oval con la tos o maniobras de valsalva, y adicionalmente que el 9,5% de estos pacientes con foramen oval permeable e isquemia cerebral inexplicada, tienen trombosis venosa profunda, demuestra la fuerte relación entre foramen oval permeable e isquemia cerebral, especialmente en pacientes jóvenes en quienes la enfermedad embólica por arteriosclerosis es menor.

También existe asociación entre aneurisma septal e isquemia cerebral, al igual que es alta la incidencia de foramen oval permeable en pacientes con aneurisma septal (70% a 88%).

La indicación de terapia antitrombótica en foramen oval permeable aislado o aneurisma del septum, aún se discute. El aneurisma septal auricular demostrado por ecocardiografía, puede predecir un foramen oval permeable con cortocircuito de derecha a izquierda que predispone a isquemia cerebral. En pacientes con isquemia cerebral inexplicada, la demostración de un cortocircuito de derecha a izquierda y foramen oval permeable, justifica el estudio de una trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, hallazgos que junto con el embolismo sistémico justifican la terapia anticoagulante prolongada, la interrupción venosa o, en algunos casos, el cierre del foramen oval (16-21).

En pacientes asintomáticos con foramen oval permeable o aneurisma septal auricular, el uso de bajas dosis de ácido acetil-salicílico puede ser prudente para reducir la probabilidad de trombosis.

La warfarina, la corrección quirúrgica y el cierre transcáteter pueden reservarse para pacientes en quienes el ácido acetil-salicílico no fue efectivo (2, 12, 13, 19).

En pacientes con embolismo sistémico inexplicado, isquemia cerebral transitoria, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, con foramen oval permeable o aneurisma septal atrial, se debe considerar el tratamiento con warfarina por tiempo prolongado a menos que la interrupción venosa o el cierre del foramen oval se considere como una terapia más adecuada (Grado IC).

En caso de aneurisma atrial puede tenerse en cuenta la posibilidad de embolismo paradójico y embolismo sistémico en la elección de la terapia.

Prolapso de válvula mitral

Varios estudios demuestran una asociación entre prolapso de válvula mitral e isquemia cerebral. El estudio de Gilon y asociados (22) encontró que sólo 1,9% de los pacientes con isquemia cerebral evaluados presentaba prolapso de la válvula mitral.

La regurgitación mitral puede generar una activación plaquetaria debido al flujo turbulento en la aurícula izquierda; esto junto a la superficie epitelial alterada de la válvula mitral puede generar tromboembolismo (5, 23).

Las recomendaciones de terapia antitrombótica en el prolapso de válvula mitral se resumen así (5):

- En pacientes con prolapso de válvula mitral que no han experimentado embolismo sistémico, ataque de isquemia transitoria o fibrilación atrial no se recomienda la terapia antitrombótica.
- En quienes se ha documentado ataque de isquemia transitoria se recomienda terapia antiagregante prolongada con dosis bajas de ácido acetil-salicílico (Grado 2C).
- En pacientes en quienes se ha documentado embolismo sistémico, *flutter* auricular crónico o paroxístico o ataques recurrentes de isquemia transitoria a pesar de la terapia antiagregante, se recomienda el tratamiento con warfarina por largo tiempo para alcanzar un INR de 2 a 3 (Grado 1C).

Operación de Fontan

Es una cirugía paliativa para pacientes con malformación cardíaca compleja, en casos en que no puede lograrse circulación biventricular. Se han reportado numerosos casos de tromboembolismo con una incidencia del 3% al 20%, en un tiempo promedio desde 24 horas hasta 16 años del postoperatorio. La mortalidad intrahospitalaria ha disminuído; complicaciones postoperatorias como arritmias, disfunción del ventrículo sistémico, enteropatía perdedora de proteínas y complicaciones tromboembólicas tienen gran impacto en el pronóstico a largo plazo (2).

A pesar de la frecuencia y el impacto clínico del tromboembolismo, en la literatura no se ha encontrado consenso en cuanto a la profilaxis, el tipo de medicamentos y la duración de la terapia.

La reducción de la morbilidad y la mortalidad en la cirugía de Fontan requiere una estrategia que minimice las complicaciones tromboembólicas.

Varios autores describen alteraciones en la coagulación de pacientes sometidos a Fontan; entre éstas figuran disminución en los niveles de proteína C y proteína S, disminución en los niveles de antitrombina III e incremento en los niveles de factor VIII. Tales alteraciones sugieren la posibilidad de un estado procoagulante. La disminución moderada en los niveles de factor VII podría predisponer a sangrados. Estos hallazgos junto con el hecho de que la proteína C es un anticoagulante natural sintetizado en el hígado como una proteína vitamina K dependiente, sugieren una compleja interacción entre factores procoagulantes y anticoagulantes en el paciente con Fontan (24-26).

La mayor parte de los eventos tromboembólicos son sintomáticos (60%); los trombos asintomáticos también se detectaron por casualidad. El ecocardiograma transesofágico es más sensible que el ecocardiograma transtorácico, aunque es más restringido el estudio transesofágico en pediatría ya que un alto porcentaje de niños requiere anestesia general y se realiza en pacientes muy seleccionados.

El principal factor de riesgo para tromboembolismo en la cirugía de Fontan es el cortocircuito residual de

derecha a izquierda a nivel atrial, con embolismo paradójico o trombos en áreas de flujo lento en conexión con el ventrículo sistémico. Estudios recientes detectaron la formación de trombos en el tronco residual de la arteria pulmonar. Otros factores de riesgo tienen que ver con el material usado para el túnel lateral, fenestración, aumento en el tamaño de la aurícula derecha, disfunción del ventrículo sistémico, taquicardia supraventricular y *flutter* (24).

Los fenómenos tromboembólicos se presentan con más frecuencia en los primeros años del postoperatorio, con caída de la curva después de 3,5 años, para alcanzar un nuevo pico después de los 10 años.

La terapia antitrombótica se recomienda con frecuencia; hay numerosos estudios y reportes de casos en la valoración de profilaxis anticoagulante. Sin embargo, el tromboembolismo sistémico y pulmonar se ha reportado igual durante la terapia con ácido acetil-salicílico y warfarina. Aún no hay consenso en la práctica clínica. Hay un estudio multicéntrico prospectivo en curso que compara ácido acetil-salicílico a dosis de 5 mg/kg/día y heparina como terapia inicial, seguida de warfarina para alcanzar un INR de 2 a 3. Los eventos tromboembólicos han sido más frecuentes en pacientes sin profilaxis y se ha observado una tendencia a favor de la warfarina como el más efectivo régimen de profilaxis en comparación con el ácido acetil-salicílico (2).

Stents endovasculares

Su uso se ha incrementado en el manejo de algunas lesiones cardíacas congénitas como estenosis de la arteria pulmonar, estenosis de la vena pulmonar y coartación de la aorta.

No hay estudios que evalúen que el papel de la anticoagulación o la terapia antiagregante evite la oclusión de stent en niños. La heparina se inicia en el momento en que se introduce el *stents* y luego se continúa con ácido acetil-salicílico, que es el antiagregante plaquetario más usado en pediatría en dosis de 5 mg/kg/día. No hay reportes sobre el uso de ticlopidina y clopidogrel en niños y las dosis recomendadas se desconocen (2).

Se requieren futuros estudios que determinen una terapia anticoagulante óptima.

Bibliografía

1. Monagle P. Anticoagulation in the young. *Heart* 2004; 90: 808-812.
2. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119 (1 suppl): 344-370S.
3. Streif W, Mitchell LG, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Curr Opin Pediatr* 1999 (1): 56-64.
4. Shyam S, Sudhir V, Harbans SW. Thrombolytic therapy in infants and children. *Am Heart J* 1994; 127: 651-7.
5. Heras M, Fernández A, Gómez JA, Iriarte JA, Lidon RM. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 801-820.
6. Salem DN, Daudelin DH, Pauker SG, Levine HJ, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 2001; 119: 207S-219S.
7. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001; 119 (1 suppl): 220S-227S.
8. Jamieson WRE, Burr LH, Munro AI, et al. Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: a 21 -year experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 66 (suppl): S40-S43.
9. Cen YY, Glower DD, Landolfo K, Lowe JE, Davis RD, Wolfe WG, et al. Comparison of survival after mitral valve replacement with biologic and mechanical valves in 1139 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122 (3): 569-77.
10. Hassouna A, Allam H, Awad A, Hassaballah F. Standard versus low-level anticoagulation combined to low-dose dipyridamole after mitral valve replacement. *Cardiovasc Surg* 2000; 8 (6): 491-8.
11. Moinuddeen K, Quin J, Shaw R, et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation* 1998; 98: II-95-II-99.
12. Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (1): 79-88.
13. Adams HP. Patent foramen ovale: paradoxical embolism and paradoxical data. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (1): 15-20.
14. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003; 107: 5-9.
15. Reynolds HR, Tunick PA, Kronzon I. Role of transesophageal echocardiography in the evaluation of patients with stroke. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18 (5): 340-5.
16. Halperin JL, Fuster V. Patent foramen ovale and recurrent stroke: another paradoxical twist (editorial). *Circulation* 2002; 105: 2580-2582.
17. McGaw DJ, Ugoni AM. Patent foramen ovale and cryptogenic the controversy continues. *Circulation* 2003; 107 (7): e51.
18. Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale. *Heart* 2004; 90 (2): 219-24.

19. Khositseth A, Cabalka AK, Sweeney JP, Fortuin FD, Reeder GS, Connolly HM, Hagler DJ. Transcatheter Amplatzer device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale in patients with presumed paradoxical embolism. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (1): 35-4126.
20. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwertmann M, Seiler C, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (4): 750-8.
21. Martin F, Sanchez PL, Doherty E, Colon-Hernandez PJ, Delgado G, Inglessis I, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002; 106 (9): 1121-6.
22. Gilon D, Bnonanno FS, Joffe MM, et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 8-13.
23. Avierinos JF, Brown RD, Foley DA, Nkomo V, Petty GW, Scott C, et al. Cerebral ischemic events alter diagnosis of mitral valve prolapse: a community-based study of incidence predictive factors. *Stroke* 2003; 34 (6): 1339-44.
24. Seipelt RG, Franke A, Vasquez-Jimenez JF, Hanrath P, Von bermuthG, Messmer BJ, et al. Thromboembolic complications after Fontan procedures: comparison of different therapeutic approaches. *Ann Thorac Surg* 2002; 74 (2): 556-62.
25. Jacobs ML, Pourmoghadam KK, Geary EM, Reyes AT, Madan N, McGrath LB, et al. Fontan's operation: is aspirin enough? Is coumadin too much? *Ann Thorac Surg* 2002; 73 (1): 64-8.
26. Balling G, Vogt M, Kaemmerer H, Eicken A, Meisner H, Hess J. Intracardiac thrombus formation after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 745-52.