

Monitoreo del tratamiento anticoagulante con Heparina no Fraccionada en pediatría

Monitoring of anticoagulant treatment with Unfractionated Heparin in pediatrics

Noemí Aguirre^a, Carolina Rivera^b, Gonzalo Muñoz^c, Patricio Valle^a, Olga Panes^d, Pamela Zuñiga^a

^aDepartamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bHospital de la Serena. La Serena, Chile.

^cUnidad de Oncología, Hospital del Talca. Talca, Chile.

^dBioquímico. Laboratorio de Hemostasia, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 14 de febrero de 2022; Aceptado: 9 de mayo de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La heparina no fraccionada es el anticoagulante más usado en pacientes críticos pediátricos. La recomendación del American College of Chest Physicians es que el TTPa utilizado para monitorizar, debe corresponder a un nivel de 0,3-0,7 unidades/mL medido por AntiFXa.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Es importante conocer la correlación entre TTPa y el AntiFXa en nuestra población pediátrica, para poder considerar las limitaciones del TTPa, mayormente disponible para el monitoreo de heparina no fraccionada, en pacientes de mayor riesgo de hemorragia o trombosis.

Resumen

La heparina no fraccionada (HNF) es el anticoagulante de mayor uso en pacientes hospitalizados. El rango terapéutico (RT) se definió en adultos en relación a la prolongación del Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa). Sin embargo, la recomendación es mantener un rango terapéutico con anti factor X activado (antiFXa). Como esta técnica es más compleja de realizar y menos disponible, se recomienda hacer curvas locales de correlación de TTPa con AntiFXa. **Objetivo:** determinar la correlación entre los valores de TTPa y AntiFXa, en pacientes en tratamiento con HNF. **Pacientes y Método:** Se reclutaron 52 pacientes entre 2 días y 14 años de edad hospitalizados en Unidad de Paciente Crítico Pediátrico. Recibieron tratamiento con HNF en infusión continua por al menos 24 horas. Se tomaron muestras de TTPa y AntiFXa de acuerdo al momento de anticoagulación. Para evaluar la concordancia de los niveles de TTPa con los de AntiFXa, se utilizó el coeficiente estadístico Kappa de Landis y Koch. **Resultados:** se obtuvieron 105 muestras de 52 pacientes. La concordancia general fue 0,452 (correlación moderada). En los pacientes < 1 mes (n = 40), se evidenció una correlación considerable (r = 0,617), edades 1 mes a < 6 meses (n = 18), y 6 meses - < 12 meses con TTPa < 120 segundos (n = 11), mostraron igualmente una correlación considerable (r = 0,636 y 0,615 respectivamente), en tanto que en > 12 meses (n = 37) con TTPa < 120 segundos, se evidenció una correlación moderada (r = 0,454). **Conclusión:** En nuestra población existe una correlación moderada entre los valores de TTPa y AntiFXa.

Palabras clave:

Anticoagulación;
Heparina;
Anti Factor X Activado;
Tiempo Parcial de
Tromboplastina;
Hemostasia

Abstract

Unfractionated heparin (UFH) is the most widely used anticoagulant in hospitalized patients. The therapeutic range (TR) was defined in adults according to the prolongation of the activated Partial Thromboplastin Time (aPTT). However, the recommendation is to maintain a therapeutic range with anti-factor Xa assay (antiFXa). As this technique is more complex to perform and less available, it is recommended to make local correlation curves of aPTT with antiFXa. **Objective:** to determine the correlation between the values of aPTT and antiFXa in patients treated with UFH. **Patients and Method:** 52 patients between 2 days to 14 years of age hospitalized in the Pediatric Critical Patient Unit were recruited. They received treatment with UFH in continuous infusion for at least 24 hours. aPTT and antiFXa tests were performed according to the moment of anticoagulation. To evaluate the concordance of the levels of aPTT with those of antiFXa, the Kappa statistical coefficient of Landis and Koch was used. **Results:** 105 samples were collected from 52 patients. The overall concordance was 0.452 (moderate correlation). In patients aged < 1 month (n = 40), a considerable correlation was evident (r = 0.617); in those from 1 month to < 6 months (n = 18) and 6 months - < 12 months with aPTT < 120 seconds (n = 11), also showed a considerable correlation (r = 0.636 and 0.615, respectively), while in those aged > 12 months (n = 37) with aPTT < 120 seconds, a moderate correlation was evident (r = 0.454). **Conclusion:** In our population, there is a moderate correlation between the values of aPTT and antiFXa.

Keywords:

Anticoagulation;
Heparin;
Activated Anti-Factor X;
Partial Thromboplastin Time;
Hemostasis

Introducción

La anticoagulación con Heparina No Fraccionada (HNF), se utiliza ampliamente en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), dado su vida media corta y la posibilidad de revertir su efecto con el uso de Protamina. Esto es especialmente importante en pacientes críticos, post operados o con alto riesgo de sangrado¹. El éxito del tratamiento anticoagulante depende de la exactitud y estabilidad de la dosis indicada, lo que requiere una adecuada monitorización para alcanzar un rango terapéutico (RT) que permita el efecto anticoagulante adecuado, con un bajo riesgo de sangrado. El RT de la HNF se estableció en los años 70 en estudios clínicos, y posteriormente fue reafirmado en estudios animales en la década de los 90, estableciéndose como RT un valor de 1,5 a 2,5 veces el valor del Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa). Estos mismos valores han sido extrapolados para la población pediátrica^{2,3}, sin evidencia de alta calidad para guiar el manejo de la anticoagulación en esta cohorte⁴⁻⁷.

Actualmente existen diversos coagulómetros y más de 300 reactivos diferentes para realizar TTPa, produciendo una gran variabilidad de los resultados^{8,9}. Por otra parte, existen algunas situaciones que interfieren con esta técnica, como la presencia de anticoagulante lúpico o déficit de factores de coagulación congénitos o adquiridos (falla hepática), que determinan que su prolongación no se relacione directamente con la actividad de la heparina circulante (tabla 1)¹⁰.

Actualmente existen dos formas más específicas de

medir la actividad anticoagulante de la HNF, estas son: niveles de heparina medidos en plasma bajo técnica de titulación de Protamina (RT = 0,2 a 0,4 U/ml) y medición de valores de Anti Factor Xa (AntiFXa)^{3,11}.

Estas técnicas constituyen el estándar para evaluar la calidad del tratamiento anticoagulante con HNF. Ambas son técnicamente más engorrosas y de mayor costo, por lo que están menos disponibles en las UCIP de nuestro país.

El ensayo de Anti FXa determina específicamente la actividad anticoagulante de la HNF, midiendo la capacidad de la antitrombina (AT) unida a heparina para inhibir una sola enzima, el factor Xa (FXa). Las variables biológicas que afectan la medición de TTPa, como la enfermedad hepática, el aumento del nivel de reactivantes de fase aguda y la presencia de anticoagulante lúpico no interfieren con las pruebas de Anti-FXa^{5,12}.

Para adultos, la recomendación actual del *American College of Chest Physicians* es hacer curvas de correlación de TTPa con AntiFXa o titulación de Protamina, para ajustar los valores de TTPa terapéuticos locales y poder usar el TTPa como primer examen para monitorear el uso de HNF. En nuestro hospital se efectuó esta correlación y se confirmó un RT con valores de TTPa entre 50 y 80 segundos^{13,14}.

En niños, la recomendación actual del mismo organismo es monitorizar con AntiFXa, ya que la correlación es más errática, con lo que es difícil establecer un RT específico¹⁵.

El objetivo de este trabajo es determinar la correlación entre los valores de TTPa con los de Anti factor Xa, en pacientes pediátricos hospitalizados en la UCIP de la Red UC-Christus, ya que a pesar de tener el exa-

Tabla 1. Variables que influyen en TTPa.

Pre-analíticas	Toma de muestra y procesamiento: • Se debe evitar la activación plaquetaria. (Liberación del factor plaquetario 4) • Hemólisis, hiperlipemia y la hiperbilirrubinemia
Análíticas	Tipo de reactivo e instrumento • Varía el tipo y concentración de fosfolípidos del reactivo. • Método de detección del coagulómetro electromecánico o fotoóptico
Factores biológicos	• Presencia de anticoagulante lúpico • Deficiencias de factores congénitas o adquiridas (precalicreínas, quinínógenos de alto peso molecular, factores XII, XI, IX y/o VIII) • Concentración disminuida de proteínas de la coagulación (coagulopatía por consumo o enfermedad hepática) • Aumento del nivel de reactivos de fase aguda

men de Anti FXa disponible, el TTPa es más rápido y de menor costo. Además, estos resultados podrían extrapolarse a otras UCIP que no cuentan con el Anti FXa.

Pacientes y Método

Se reclutaron pacientes pediátricos entre 2 días y 14 años de edad, hospitalizados en UCIP, que recibieran tratamiento con HNF por al menos 24 horas en infusión continua, entre los meses de agosto de 2016 y noviembre de 2018. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedad hepática conocida, y quienes tenían un TTPa basal fuera de rango.

El examen de TTPa se obtuvo con la técnica de SynthAsil (HemosIL®, Instrumentation Laboratory, USA) (Catálogo 0020006800 y el examen de antiFXa se efectuó con Liquid Anti-Xa (HemosIL®, Instrumentation Laboratory, USA) (Catálogo 0020302600).

Las muestras de sangre para AntiFXa fueron obtenidas por una enfermera de la UCIP junto a las siguientes tomas habituales de TTPa, ya sea a través de vías venosas, arteriales o por punción, según el procedimiento de rutina de cada paciente. No se efectuaron punciones venosas extras. Los exámenes se obtuvieron de acuerdo al momento de anticoagulación, pudiendo obtener más de una muestra de cada paciente, con un máximo de 3.

Las muestras fueron procesadas en el laboratorio de urgencias de nuestro hospital. Se realizó un estudio de concordancia donde se comparó la calidad de anticoagulación con TTPa, en relación al Gold Estándar, el Anti Factor Xa.

Para evaluar la concordancia de los niveles de TTPa con los de AntiFXa, se utilizó el coeficiente estadístico Kappa de Landis y Koch^{16,17}, que indica que para un coeficiente Kappa entre 0,01-0,20 la concordancia es leve, entre 0,21 y 0,40 la concordancia se considera acepta-

ble; entre 0,41 y 0,60 moderada; entre 0,61 y 0,80 la concordancia es considerable; y entre 0,81 y 1,00 es casi perfecta. Para el análisis de datos, se crearon gráficos de regresión lineal y de correlación de Bland-Altman, con el Programa GraphPad Prism 6. Una vez finalizado el análisis general, también se realizó según diferentes grupos etáneos.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Se obtuvo dispensa de Consentimiento Informado dado que sólo se analizaron muestras anónimas. Se adjudicó el concurso de la División de Pediatría de la Pontificia Universidad Católica de Chile para cubrir los exámenes de laboratorio necesarios.

Resultados

Entre agosto de 2015 y noviembre de 2018, se analizaron en total 105 muestras, que corresponden a 52 pacientes. El rango etario fue desde 2 días de vida hasta los 14 años; un 52% de sexo femenino y 48% masculino (tabla 2). Las principales indicaciones de anticoagulación en nuestra serie fueron el uso post quirúrgico de cardiopatía congénita, uso de dispositivo de asistencia ventricular y ECMO (tabla 2).

Al analizar todas las muestras se observó un coeficiente de Kappa de 0,452; lo que se traduce en una correlación moderada (figura 1).

Posteriormente al realizar el análisis de las muestras según grupos etarios, se obtuvo lo siguiente:

- En los pacientes menores de 1 mes (n = 40), se evidencia una correlación considerable (r = 0,617).
- En los pacientes de 1 mes - < 6 meses de edad con TTPa < 120 segundos (n = 18), se evidencia una correlación considerable (r = 0,636) (figura 2).
- En los pacientes de 6 meses - < 12 meses de edad con TTPa < 120 segundos (n = 11), se evidencia una correlación considerable (r = 0,615).

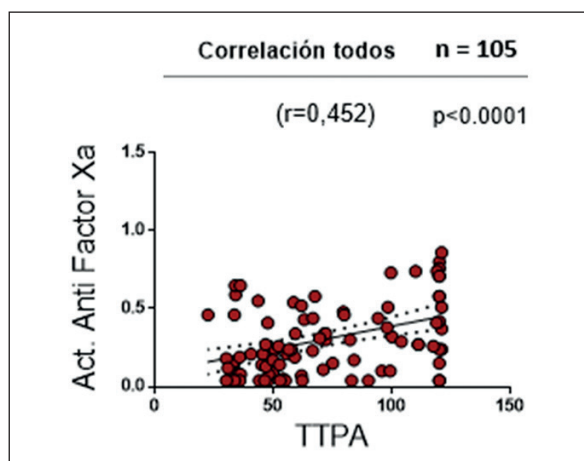


Figura 1. Análisis de la concordancia* entre los valores de TTPa y AntiFXa en todos los pacientes. *Coeficiente de Kappa (Landis y Koch)^{16,17} interpreta la fuerza de la concordancia según los siguientes parámetros: 0,00 pobre, 0,01-0,20 leve, 0,21-0,40 aceptable, 0,41-0,60 moderada, 0,61-0,80 considerable, 0,81-1,00 casi perfecta.

Tabla 2. Características de los pacientes

	n = 52
Edad	(2 días de vida - 14 años)
< 1 mes	14 (27%)
1 mes - 6 meses	13 (25%)
6 meses - < 12 meses	5 (9,6%)
> 12 meses	20 (38,4%)
Sexo	
Femenino	27 (52%)
Masculino	25 (48%)
Indicación de Anticoagulación	
Cardiopatía congénita - cirugía cardíaca	35 (67,3%)
ECMO	9 (17,5%)
Asistencia Ventricular	5 (9,6%)
Hipoplasia pulmonar 2a a hernia diafragmática	2 (3,8%)
Trombosis de arteria renal	1 (1,9%)

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea

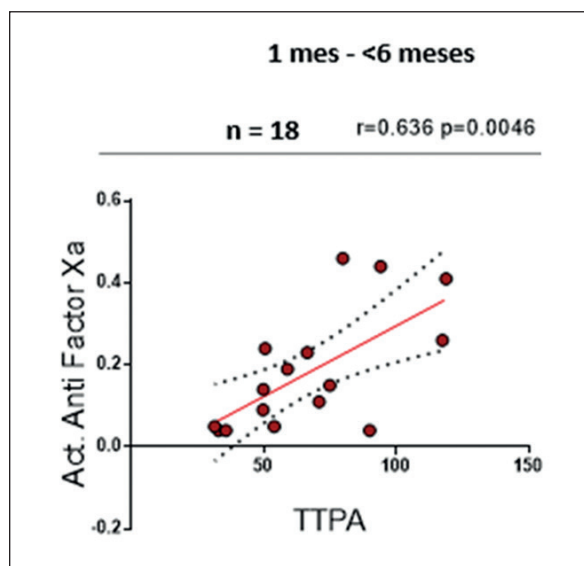


Figura 2. Análisis de la concordancia* en pacientes de 1 mes - < 6 meses de vida. *Coeficiente de Kappa (Landis y Koch)^{16,17} interpreta la fuerza de la concordancia según los siguientes parámetros: 0,00 pobre, 0,01-0,20 leve, 0,21-0,40 aceptable, 0,41-0,60 moderada, 0,61-0,80 considerable, 0,81-1,00 casi perfecta.

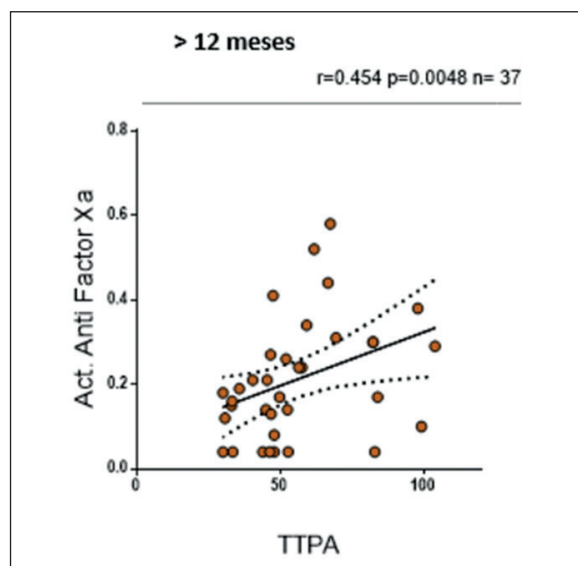


Figura 3. Análisis de la concordancia* en pacientes mayores de 12 meses. *Coeficiente de Kappa (Landis y Koch)^{16,17} interpreta la fuerza de la concordancia según los siguientes parámetros: 0,00 pobre, 0,01-0,20 leve, 0,21-0,40 aceptable, 0,41-0,60 moderada, 0,61-0,80 considerable, 0,81-1,00 casi perfecta.

- En los pacientes mayores de 12 meses de edad (n = 37) con TTPa < 120 segundos, se evidencia una correlación moderada (r = 0,454) (figura 3).

Discusión

El objetivo de la monitorización del efecto de la heparina no fraccionada es maximizar la protección con-

tra la progresión del trombo al tiempo que se minimiza el riesgo de hemorragia⁵.

Nuestros resultados muestran una **correlación moderada** de TTPa con AntiFXa, lo cual es similar a lo publicado por otros autores^{5,15,18-20}. Estos resultados nos parecen razonables, en el contexto de pacientes que requieren anticoagulación ya sea profiláctica o terapéutica, con un riesgo estándar de sangrado y una condición no crítica de trombosis. Hay que considerar,

para la interpretación de estos resultados, que el grupo estudiado incluyó sólo pacientes en un entorno clínico controlado, en que el efecto de la heparina es la única variable conocida que afectaba al TTPa (ver criterios de exclusión).

Llama la atención que, en algunos casos, el rango terapéutico de AntiFXa, resultó ser equivalente a un TTPa de 120 segundos o más. Esto ya fue descrito por Newall y cols.¹⁵, quienes refieren que el uso de ensayos de titulación de anti-Xa o protamina para establecer un rango terapéutico de TTPa, dio como resultado rangos superiores a 200 segundos, concluyendo que los métodos existentes para determinar los rangos terapéuticos para la HNF en poblaciones adultas no producen rangos equivalentes en niños. Visto de esta forma, es posible que al estar tratando pacientes en los rangos de TTPa sugeridos para adultos (50-80 segundos) tengamos a los niños en grados bajos de anticoagulación^{5,19} y en el caso de utilizar anti FXa estemos haciéndolo a un grado mayor.

Estas diferencias podrían explicar en parte, la mayor tasa de complicaciones hemorrágicas graves reportadas en niños, hasta un 24%^{1,21} en comparación con el 1-11% de los adultos²².

En relación a los pacientes de 1 a 6 meses y entre 6 y 12 meses de edad, que muestran una correlación considerable, esto podría ser secundario al bajo número de pacientes que pudimos reclutar a estas edades.

Las limitaciones de este estudio están relacionadas con la dificultad en el reclutamiento de pacientes, la cual es siempre compleja en edad pediátrica, lo que afectó al tamaño muestral.

Por otra parte, a pesar de los criterios de exclusión, los pacientes enrolados presentaban patologías de extrema gravedad, 5 de ellos en asistencia ventricular externa y 9 en ECMO, lo cual podría afectar la correlación, ya que la hemostasia en estos pacientes es compleja y se ve alterada por muchos factores (daño endotelial, inflamación sistémica, falla multiorgánica), sin embargo esto podría ser también una fortaleza ya que la mayoría de los pacientes que se manejan con HNF tienen condiciones complejas.

La amplia disponibilidad, la automatización y el tiempo de respuesta rápido han popularizado el TTPa para monitorear las dosis de heparina dentro de un rango terapéutico estrecho^{8,12,15}. Sin embargo, las prue-

bas de TTPa están influenciadas por variables preanalíticas, analíticas y biológicas que no reflejan la actividad de la heparina *in vitro*^{23,24}.

Finalmente, en ausencia de ensayos clínicos que validen cualquier medida de laboratorio del efecto o concentración de HNF en términos de eficacia clínica y seguridad en niños, posiblemente no se puede recomendar un solo ensayo, y se debe considerar, además, la disponibilidad local.

En conclusión, existe una correlación moderada entre los valores de TTPa y AntiFXa en pacientes pediátricos en tratamiento con HNF en infusión continua, con lo cual el uso de TTPa solo o idealmente, asociado con anti FXa, es una adecuada herramienta para seguimiento de la terapia con HNF en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la superposición de valores en rango de Anti FXa y valores extremadamente altos de TTPa, nos reafirman que las estrategias actuales de seguimiento de la HNF extrapoladas de la práctica de los adultos, son posiblemente, inapropiados para los niños.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B, et al. A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving therapeutic doses of unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2007;92(2):244-7.
- Rosenberg AF, Zumberg M, Taylor L, et al. The use of anti-Xa assay to monitor intravenous unfractionated heparin therapy. *J Pharm Pract*. 2010;23(3):210-6.
- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S. doi:10.1378/chest.11-2308.
- Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res*. 1994 ;35(1):78-83.
- Saini S, Foltz A, Harsh K, et al. Anti-Factor Xa-Based Monitoring of Unfractionated Heparin: Clinical Outcomes in a Pediatric Cohort. *The Journal of pediatrics* 2019;209:212-9.
- Sieg A, Mardis BA, Mardis CR, et al. Developing an Anti-Xa-Based Anticoagulation Protocol for Patients with Percutaneous Ventricular Assist Devices. *ASAIO J*. 2015;61(5):502-8
- Marlar RA, Clement B, Gausman J. Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy: Issues and Recommendations. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):253-60.
- Kitchen S, Preston FE. The therapeutic range for heparin therapy: relationship between six activated partial thromboplastin time reagents and two heparin assays. *Thromb Haemost*. 1996;75(5):734-9.
- Garcia D, Baglin T, Weitz J, et al. Parenteral Anticoagulants. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl): e24S-e43S.
- Rosa CM, Burdet J. Monitoreo de la terapia con heparina no fraccionada: el APTT tradicional versus la heparinemia por anti-Xa. *Hematología* 2017;21(1):86-92.
- Marlar R, Cook J, Johnston M, et al. Clinical an Laboratory Standards Institute (CLSI). One- Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline - Second Edition. *CLSI H47-A2(28)*:20.
- Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG, et al. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):861-8.
- Mariné L, Sánchez G, Vargas JF, et al. Correlación de valores de TTPa con antifactor Xa para establecer rango terapéutico en tratamiento anticoagulante con heparina sódica. *Rev. méd. Chile* 2014;142(11):1392-7.
- Kim S, Kim H, Lee J, et al. Monitoring of Unfractionated Heparin Using Activated Partial Thromboplastin Time: An Assessment of the Current Nomogram and Analysis According to Age. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2014;20(7):723-8.
- Newall F, Ignjatovic V, Johnston L, et al. Clinical use of unfractionated heparin therapy in children: time for change? *Br J Haematol*. 2010;150(6):674-8.
- Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
- Cerda J, Villarroel L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(1):54-8.
- Trucco M, Lehmann U, Mollenkopf N, et al. Retrospective cohort study comparing activated partial thromboplastin time versus anti-factor Xa activity nomograms for therapeutic unfractionated heparin monitoring in pediatrics. *J Thromb Haemost* 2015;13:788-94.
- Ignjatovic V, Summerhayes R, Than J, et al. Therapeutic range for unfractionated heparin therapy: age-related differences in response in children. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006;4:2280-3.
- Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F , et al. Age-related differences in heparin response. *Thromb Res*. 2005;118(6):P741-745.
- Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B, et al. Lack of correlation between heparin dose and standard clinical monitoring tests in treatment with unfractionated heparin in critically ill children. *Haematologica*.2007;92(4):554-7.
- Hull R, Raskob G, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared to 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *New England Journal of Medicine* 1990;322:1260-4.
- Samuel S, Allison TA, Sharaf S, et al. Antifactor Xa levels vs. activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. A pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):499-502.
- McLaughlin K, Rimsans J, Sylvester K, et al. Evaluation of Antifactor-Xa Heparin Assay and Activated Partial Thromboplastin Time Values in Patients on Therapeutic Continuous Infusion Unfractionated Heparin Therapy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2019;25:1-6.