



Anticoagulación en niños cardiopatas

JUAN P. ALCONADA MAGLIANO, RODOLFO C. KREUTZER

Instituto Cardiovascular Infantil
Cap. Gral. R. Freire 1458 (1426)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Teléfono: 4555-1115
ici@icinet.com.ar

Correspondencia:
jpam63@hotmail.com

Palabras clave

- Trombosis
- Enfermedad cardíaca en niños
- Anticoagulación en niños

Key words

- Thrombosis
- Pediatric cardiac disease
- Anticoagulation in children

Resumen

Las enfermedades tromboembólicas han sido denominadas la nueva epidemia de los hospitales pediátricos del tercer nivel de atención. Son más evidentes en los pacientes cardíacos y cardioquirúrgicos que en ningún otro tipo de enfermos. Los niños tratados por cardiopatía estructural desarrollan trombosis iatrogénicamente, con frecuencia, precipitada por un catéter venoso central. El sistema de la hemostasia no está completamente desarrollado hasta los 6 meses de vida. Hay importantes diferencias fisiológicas en el sistema hemostático de los niños comparado con el de los adultos. Las complicaciones trombóticas en niños son habitualmente eventos secundarios asociados a patologías subyacentes. La incidencia global de eventos tromboembólicos en niños está aumentando, se estima que oscila entre 0,07 y 28,8 casos por cada 10.000 admisiones pediátricas en general.

Este artículo revisa determinados procesos mórbidos pediátricos, los agentes antitrombóticos administrados con más frecuencia a la población pediátrica y la evidencia científica disponible para la prevención ante diferentes situaciones clínicas.

Abstract

Tromboembolic disease has been termed the new epidemic of pediatric tertiary care hospitals. This is more evident in cardiac and cardiac surgical patients than in any other type of patients. Children treated for congenital structural cardiac disease develop iatrogenic thrombosis, most commonly precipitated by central venous access. The hemostatic system is not fully mature by 6 months of age. There are important physiologic differences in the hemostatic system in children compared with adults. Thrombotic complications, when they occur in children, are usually secondary events related to serious underlying disorders. The overall incidence of venous thromboembolism events in children is increasing, with estimates ranging from 0.07 to 28.8 per 10,000 in general pediatric admissions.

This article reviews a number of specific pediatric cardiac conditions, the common antithrombotic agents used in pediatrics, and the current evidence for prevention in different clinical situations.

Introducción

La información sobre el uso de terapia antitrombótica en Pediatría está poco difundida, sobre todo, porque históricamente la necesidad de anticoagulación en los niños ha sido infrecuente. Pero esta realidad ha ido cambiando de la mano de los avances terapéuticos y de la supervivencia de los niños con enfermedades severas o complejas. A tal punto que hoy las complicaciones tromboembólicas constituyen una epidemia en los centros médicos de atención terciaria pediátrica. Se reconocen fundamentalmente cuatro grupos de pacientes afectados, en función de su enfermedad subyacente. Los neonatos críticamente enfermos, los niños con cáncer, los niños con trastornos protrombóticos adquiridos o congénitos (deficiencia de proteína C, proteína S, antitrombina III, anticoagulantes lúpicos, anticardiolipinas) y los niños con determinadas cardiopatías congénitas y adquiridas.¹⁻⁶

Las cardiopatías congénitas constituyen el principal grupo de malformaciones congénitas. La incidencia varía mucho entre las diferentes series reportadas. Clásicamente se describe una incidencia de 5 a 8 casos por cada mil nacidos vivos.⁷ Los datos más actuales señalan una incidencia de aproximadamente 12 a 14 casos por cada mil nacidos vivos.⁸ Uno de cada tres casos de trombosis en Pediatría se produce en niños con cardiopatía congénita.¹⁻⁶ En los niños, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de eventos tromboembólicos venosos es el uso del catéter venoso central.⁹

La curva de incidencia de tromboembolismo en Pediatría depende de la prevalencia de los factores de riesgo en las diferentes edades; tiene un comportamiento bifásico con un pico en los recién nacidos y otro en los adolescentes. Esto último posiblemente refleje la distribución etaria de las enfermedades severas (recién nacido cardiopata y adolescente con cáncer) que requieren el uso de catéter venoso central, el menor calibre de los vasos sanguíneos en los lactantes y la maduración de la coagulación en los adolescentes.²

A diferencia de lo que sucede en los adultos con enfermedad cardíaca, la trombosis en niños cardiopatas se asocia principalmente a la corrección quirúrgica de una malformación cardíaca congénita. En este caso, la trombosis es una complicación de la enfermedad primaria o del tratamiento primario.³

La supervivencia tras la cirugía cardíaca ha mejorado en forma espectacular durante las últimas dos décadas, y la enfermedad tromboembólica (ETE) representa una de las complicaciones más frecuentes de los sobrevivientes. La ETE incluye las trombosis venosa, arterial e intracardíaca; el tromboembolismo pulmonar y las embolias al sistema nervioso central. La mortalidad en los niños cardiopatas con tromboembolismo venoso alcanza el 7% de los casos. La

morbilidad, en su forma de síndrome posflebítico y trombosis venosa recurrente, llega al 23%.³

La mayoría de los niños que reciben anticoagulación profiláctica primaria están en tratamiento por una cardiopatía congénita compleja o adquirida severa.³

Cada cuatro años el American College of Chest Physicians (ACCP) elabora guías de atención sobre anticoagulación y trombosis.⁵ En esta revisión, las recomendaciones pediátricas para las diferentes situaciones aparecen en "negrita".

Con frecuencia, tanto en la literatura como en el lenguaje coloquial, se genera confusión al emplear los términos prevención, dosis de profilaxis y dosis de tratamiento. En el contexto de esta revisión, utilizaremos el término prevención para referirnos al uso de heparina o antiagregantes plaquetarios en aquellos niños con factores de riesgo de ETE, pero que, en el momento de su indicación, no la padecen. Las expresiones "dosis de profilaxis" y "dosis de tratamiento" hacen referencia a dos niveles diferentes de empleo de ambos tipos de heparina en función del riesgo de padecer ETE; por lo tanto, no implica la presencia del evento trombótico o embólico. En esta revisión, no se abordará la terapéutica con agentes trombolíticos. Otros autores se refieren a profilaxis primaria cuando se realiza preventivamente (p. ej., cateterismo cardíaco, válvulas mecánicas, catéter venoso central) y profilaxis secundaria cuando se administra a niños que ya sufren una trombosis (p. ej., trombosis sistémica, accidente cerebrovascular).¹⁰

Maduración de la hemostasia

Contrariamente a lo que se creía, sobre la base de la evidencia actual, se sabe que los rangos de normalidad para la concentración de los componentes de la hemostasia establecidos en adultos no son aplicables a los niños. Muchas proteínas que participan en la coagulación alcanzan los valores del adulto alrededor del sexto mes de vida, y tienen significativas diferencias con los valores del adulto, en cuanto a valores promedio y rangos de normalidad. Algunos informes indican que recién al final de la infancia, se alcanzan valores de concentración de proteínas de la coagulación e inhibidores, semejantes a los del adulto. Estas diferencias, cuando son leves, pueden no influir en la asistencia clínica, pero sí pueden inducir a errores diagnósticos sobre los defectos congénitos o adquiridos de la hemostasia.^{11,12}

Aunque los mecanismos que protegen a los niños de las complicaciones tromboembólicas no están completamente dilucidados, el riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas en niños es significativamente menor que en adultos. Esto se hace evidente si se analizan las complicaciones trombóticas en pacientes

con síndrome nefrótico, y asociadas a la cirugía abdominal y ortopédica de miembros inferiores, cuya incidencia en Pediatría es claramente inferior que en adultos. Los mecanismos fisiológicos que protegen a los niños todavía no están completamente aclarados. Entre las posibles explicaciones se encuentran algunos vinculados a la generación de trombina, otros a las características del sistema fibrinolítico y otros mecanismos tienen que ver con la composición de los vasos sanguíneos y con la función plaquetaria.^{11,12}

La concentración de protrombina está relacionada, en forma directa, con la capacidad de generar trombina, según se ha demostrado en pruebas *in vitro* e *in vivo*. En la infancia, la concentración de protrombina es un 10%-20% menor que en adultos.¹¹ La concentración de factor VII es significativamente menor en niños que en adultos. En estos últimos, se relaciona con eventos isquémicos cardíacos en forma directamente proporcional.¹¹

Para prevenir las complicaciones tromboticas se requiere inhibir adecuadamente la trombina. En adultos, el mayor inhibidor es la antitrombina III, la acción de la α 2-macroglobulina y el cofactor de heparina II revisten menor importancia.¹¹

La concentración de α 2-macroglobulina es más alta en niños que en adultos; la concentración de antitrombina III es fisiológicamente inferior a la de los adultos. La mayor concentración de α 2-macroglobulina brinda protección adicional contra eventos tromboticos en niños sanos.¹³

Otro potencial mecanismo de prevención de las complicaciones tromboembólicas es un sistema fibrinolítico reforzado. Sin embargo, los datos disponibles muestran que, durante la infancia, en situaciones basales, el sistema fibrinolítico está suprimido. La relación activador tisular del plasminógeno e inhibidor del activador del plasminógeno está significativamente disminuida en la infancia comparada con los adultos. La respuesta fibrinolítica se incrementa con la edad.¹¹

Las diferencias en la composición de la pared de los vasos sanguíneos y en la función plaquetaria de los niños respecto a la de los adultos podrían explicar las diferencias en la hemostasia.

Las complicaciones tromboembólicas en niños suelen ser secundarias a enfermedades o procesos mórbidos subyacentes graves.

Los límites inferiores normales de concentración fisiológica de proteína C y proteína S son más bajos en niños que en adultos. Se ha señalado erróneamente que los bajos niveles de proteína C y proteína S son factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas en niños con cirugía de Fontan. Sin embargo, cuando las determinaciones obtenidas en esos pacientes se cotejaron con los valores de referencia para la edad, la mayoría estaba dentro de límites normales.^{11,14}

Nuevos conceptos sobre la hemostasia

Consideramos necesario destacar fundamentalmente dos conceptos. En primer lugar, la aceptación internacional de una nueva cascada de la coagulación^{15,16} y, en segundo lugar, el papel central que desarrolla el endotelio en los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en la alteración de la hemostasia durante la inflamación severa.¹⁷

En la clásica cascada de la coagulación publicada por MacFarlane, en 1964, ambas vías, intrínseca y extrínseca, convergen para activar el factor X y continúan conjuntamente el proceso de transformación de la protrombina en trombina y, a través de la trombina del fibrinógeno, en fibrina. Las nuevas investigaciones aportan dos hechos nuevos a la cascada clásica: 1) las dos vías de la coagulación, intrínseca y extrínseca, van unidas casi desde el inicio del proceso de coagulación; 2) el proceso reconoce tres fases consecutivas: inicial, de amplificación y de propagación, con participación activa de las plaquetas y la trombina en las dos últimas fases.¹⁵

En la década de 1990, se hizo aparente que el principal iniciador de la generación de trombina asociada a la inflamación es el factor tisular y que el sistema de contacto no está involucrado como se consideraba antes. La relación entre inflamación y coagulación es bidireccional, y el endotelio representa la interfase donde ésta se produce. Las células endoteliales participan en el inicio y la regulación de la coagulación, y en la inhibición de la actividad fibrinolítica. Las citoquinas liberadas por los leucocitos actúan sobre las células del endotelio. Pero estas últimas también poseen la capacidad de liberar citoquinas y amplificar la respuesta de coagulación.^{15,17} El *bypass* cardiopulmonar produce múltiples efectos sobre los sistemas de la coagulación y la inflamación. Como consecuencia de ellos, en el posoperatorio de las cardiopatías congénitas, se observa frecuentemente daño miocárdico y respuesta inflamatoria sistémica, lo que se refleja en niveles elevados de troponina cardíaca I, procalcitonina y creatinquinasa (Figura).¹⁸⁻²⁰

Terapia antitrombótica en Pediatría

Aunque la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en la población pediátrica es baja, entre 0,07 y 28,8 por 10.000 admisiones hospitalarias, los costos humanos y económicos asociados con los ETE son muy elevados.²¹ Además, los grupos de riesgo no están debidamente identificados, y no se dispone de datos adecuados para establecer algoritmos de prevención, diagnóstico y tratamiento.²¹

Es necesario mencionar las diferencias en el uso de anticoagulantes en los pacientes pediátricos con respecto a la población adulta. La epidemiología de las

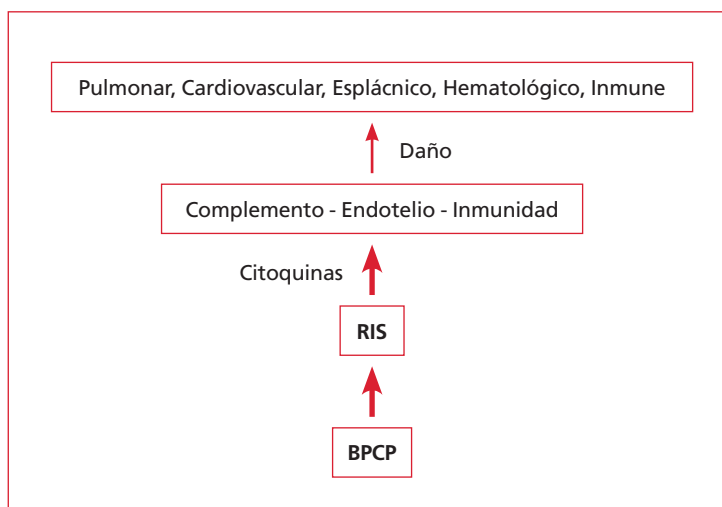


Figura. El *bypass* cardiopulmonar (BPCP) desencadena la respuesta inflamatoria sistémica (RIS), activa la coagulación, y genera un daño multisistémico. Los marcadores humorales reflejan el daño miocárdico y la RIS.

complicaciones trombóticas en niños es muy diferente de la de los adultos. El sistema de la hemostasia se está desarrollando, lo cual modifica la frecuencia y la evolución natural de los eventos tromboembólicos en niños, al igual que su respuesta al tratamiento. La distribución, la unión a las proteínas y el aclaramiento plasmático de los fármacos dependen de la edad. La frecuencia y el tipo de enfermedades intercurrentes, y el uso de medicaciones concomitantes varían en función de la edad. La necesidad de realizar determinados estudios bajo anestesia general y las dificultades para obtener adecuados accesos vasculares en los niños, dificulta el diagnóstico, la monitorización y el tratamiento antitrombótico. Diversos fármacos no se comercializan en presentaciones pediátricas. Las fórmulas lácteas suplementadas con vitamina K, para prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido, interfieren con los anticoagulantes orales (ACO). Por último, la falta de colaboración de los niños pequeños por no comprender, el rechazo emocional de los adolescentes a colaborar con el tratamiento y los conflictos familiares constituyen dificultades para un buen cumplimiento del plan terapéutico.⁵

Finalmente, la falta de adecuados estudios en la población pediátrica, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de los ETE, lleva a la necesidad de extrapolar recomendaciones de la medicina de adultos hasta que se disponga de la evidencia científica adecuada.¹⁻⁶

La heparina no fraccionada (HNF) o heparina común sigue siendo el anticoagulante más utilizado en los pacientes pediátricos. Su mecanismo de acción se basa en la formación de un complejo con la antitrom-

bina III, el cual inhibe la formación de trombina de acción rápida; además, la heparina estimula el inhibidor del factor tisular. La infusión de un bolo de 75 a 100 U/kg genera valores terapéuticos de KPTT a las 4-6 horas, en el 90% de los niños. La dosis de mantenimiento depende de la edad, los pacientes >2 meses (edad gestacional corregida) presentan el mayor requerimiento, un promedio de 28 U/kg/h, y los niños >1 año necesitan menos, un promedio de 20 U/kg/h. En niños grandes, la dosis es la del adulto, 18 U/kg/h. Las dosis en recién nacidos no están establecidas, pero se sabe que la depuración de la HNF es más rápida que en niños más grandes, porque el volumen de distribución es mayor, y la dosis de HNF necesaria para alcanzar un valor de KPTT terapéutico es más alta que la requerida en niños de mayor edad. En forma práctica, la dosis de heparina se debe ajustar para obtener un KPTT deseado de 60-85 segundos. Dicho valor de KPTT refleja un nivel de anti-factor Xa de 0,35 a 0,70 U/ml, pero se sabe que este correlato se modifica significativamente con la edad.²² La dosis de profilaxis no está determinada, pero comúnmente se utilizan 10 U/kg/h en infusión continua.⁵ La monitorización de la anticoagulación de los pacientes cardiopatas que reciben HNF se realiza frecuentemente con el tiempo de coagulación activado; sin embargo, el tiempo de coagulación activado tiende a sobrestimar la anticoagulación en pacientes hemodiluidos e hipotérmicos.⁶ El sangrado y la plaquetopenia inducida por heparina representan las complicaciones más frecuentes; la incidencia de osteoporosis inducida por heparina en niños es muy baja, contrariamente a lo que ocurre en la población adulta.²³

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) presenta varias ventajas con respecto a la HNF, entre ellas, un requerimiento mínimo de monitorización, falta de interferencia con otros fármacos y con la dieta como ocurre con los ACO, riesgo reducido de desarrollar trombosis inducida por heparina y, posiblemente, escaso riesgo de osteoporosis con el uso prolongado.⁵ La experiencia pediátrica con HBPM se basa en el uso de enoxaparina. Los niños, en general, tienen un requerimiento mayor que los adultos para alcanzar el mismo nivel de anticoagulación. Los lactantes <2-3 meses de vida o que pesan <5 kg tienen un requerimiento más alto, posiblemente a causa de un volumen de distribución mayor.⁵ Para que esto suceda también influiría la menor concentración de antitrombina de los niños pequeños. La dosis inicial de profilaxis con enoxaparina para obtener un valor de anti-factor Xa de 0,1 a 0,3 U/ml es de 0,75 mg/kg, cada 12 horas para niños <2 meses y de 0,5 mg/kg para >2 meses.⁵ La dosis inicial de tratamiento con enoxaparina, para obtener un valor de anti-factor Xa de 0,50 a 1,0 U/ml, es de 1,5 mg/kg para niños <2 meses y de 1,0 mg/kg para aquellos >2 meses; esto significa que la dosis inicial de tratamiento es el doble que la dosis inicial de profilaxis. Algunos autores, en función de la disparidad de valores de anti-factor Xa obtenidos a igual dosis ajustada por peso, sugieren la necesidad de monitorizar rutinariamente los niveles de anti-factor Xa en neonatos y niños.⁵ Dix et al comunican una incidencia de complicaciones hemorrágicas >4,8% en un estudio de cohorte (146 esquemas de tratamiento con enoxaparina) llevado a cabo en un Centro Asistencial.²⁴ No se dispone de datos sobre la incidencia de osteoporosis, trombocitopenia inducida por heparina u otra forma de reacción de hipersensibilidad en niños tratados con HBPM.

Los ACO ejercen su acción al reducir la concentración plasmática de los factores dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X). Su utilización en neonatos es complicada, por la menor concentración fisiológica de los factores de la coagulación con respecto a los niños mayores y por la interferencia que genera la vitamina K que suplementa las leches maternizadas. Además, en nuestro país, al igual que en la gran mayoría, los ACO se comercializan en comprimidos. La información disponible para el uso de ACO en Pediatría, con relación a su eficacia y seguridad, se refiere a los niños >3 meses de vida. En niños, la dosis inicial de acenocumarol es de 0,2 mg/kg y se ajusta de manera de lograr una RIN de 2,5 (rango de 2,0 a 3,0).⁵

Las plaquetas de los neonatos, comparadas con las de los adultos, son hiporreactivas a la acción de la trombina, la adenosina bifosfato/epinefrina y al tromboxano A₂. Dicha hiporreactividad es consecuencia de las propiedades intrínsecas de las plaquetas del neonato. Paradójicamente, el tiempo de sangrado es corto en este grupo etario, debido al mayor tamaño

de los glóbulos rojos, al hematócrito alto y a los niveles elevados de las formas multiméricas del factor de von Willebrand. Diferentes estudios evidencian un tiempo de sangrado prolongado durante la infancia.⁵ El proceso de coagulación y el proceso inflamatorio comparten mecanismos moleculares, y las plaquetas tienen aparentemente un papel clave mediando la interacción de las células inflamatorias. Por lo tanto, se considera necesario evaluar los nuevos agentes antiagregantes de plaquetas, en función de su acción, para el manejo tanto de la inflamación, como de las patologías trombóticas. Más aún, algunos procesos fisiopatológicos involucran simultáneamente la cascada de la coagulación y la de la inflamación.²⁵

La aspirina es el agente antiplaquetario más utilizado en Pediatría.⁵ La dosis empírica es de 1-5 mg/kg/día; no se conoce, con certeza, la dosis óptima de inhibición de la agregación plaquetaria. El test PFA-100 se emplea, a menudo, para monitorizar la terapia con aspirina en Pediatría, sin que constituya una práctica convalidada científicamente.⁵ En segundo lugar, el agente antiplaquetario más utilizado en niños es el dipiridamol, a una dosis de 2-5 mg/kg/día.⁵ Sin embargo, el clopidogrel es un fármaco cada vez más administrado, que requiere una monitorización periódica de la función hepática y renal. En un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado, Li et al evaluaron la farmacodinamia del clopidogrel en niños con anastomosis de Blalock-Taussig modificada (ABTM) y otras condiciones cardíacas protrombóticas, y concluyeron en que este agente es bien tolerado en niños y que se puede administrar, en forma segura, asociado a la aspirina. Una dosis de 0,2 mg/kg/día logra un nivel de anticoagulación similar al obtenido en adultos con una dosis estándar de 75 mg/día.²⁶

El uso de abciximab, un antagonista de la glicoproteína IIb-IIIa, en niños con enfermedad de Kawasaki, sumado a la terapéutica convencional, logró una gran regresión en el diámetro de los aneurismas coronarios comparado con lo observado en los pacientes que solo recibieron la terapéutica convencional.²⁷

Indicaciones específicas de antitrombosis en el niño cardiopata

Anastomosis

La ABTM se utiliza como cirugía paliativa para incrementar el flujo sanguíneo en la arteria pulmonar de pacientes con cianosis severa o progresiva secundaria habitualmente a estenosis pulmonar. Consiste en colocar una prótesis (tubo plástico) entre la arteria subclavia y la arteria pulmonar. Dado la corta longitud del tubo y el alto flujo, la trombosis aguda es menos frecuente que con la anastomosis clásica. La incidencia oscila entre el 1% y el 17%; el calibre <4

mm es el principal factor de riesgo para la oclusión de la ABTM.^{1-6,28,29}

Un estudio multicéntrico y prospectivo, realizado en 15 instituciones de los Estados Unidos, Francia y Alemania, sobre una muestra de 1004 pacientes pediátricos sometidos a una anastomosis sistémico-pulmonar, en forma aislada o integrando una cirugía paliativa más compleja por una cardiopatía congénita cianótica, comunicó que la administración de aspirina se asocia a una menor incidencia de trombosis de la anastomosis y a una menor mortalidad.³⁰

La recomendación última del ACCP para pacientes pediátricos que han recibido una ABTM consiste en la administración intraoperatoria de HNF seguida de aspirina (1-5 mg/kg/día) o ninguna otra terapéutica antitrombótica.⁵

Cirugía de Norwood (estadio I)

El procedimiento de Nordwood se practica como primer paso quirúrgico para neonatos con síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas. Las complicaciones tromboticas luego del primer estadio de Nordwood son de poca incidencia y la mortalidad se asocia fundamentalmente a factores quirúrgicos y hemodinámicos.⁵ Sin embargo, la probabilidad de hipertensión pulmonar secundaria a trombosis del lecho vascular pulmonar, que podría limitar la aptitud del paciente para los estadios quirúrgicos posteriores, es un factor de suma importancia.⁵ El esquema de prevención más utilizado en la práctica clínica consiste en administrar heparina durante el posoperatorio inmediato, seguida de aspirina, como en los pacientes con ABTM. Pero no se han demostrado la seguridad y la eficacia de este esquema. Las recomendaciones para pacientes a quienes se ha realizado el primer estadio de Norwood están basadas en generalizaciones provenientes de otras cirugías cardíacas mayores en neonatos y niños.¹⁻⁶

La recomendación última del ACCP para neonatos sometidos a cirugía de Norwood consiste en la administración de HNF inmediatamente después del procedimiento, con seguimiento con antiagregantes plaquetarios o sin él.⁵

Cirugía de Glenn

Luego de la cirugía de Glenn, el flujo sanguíneo proveniente de la vena cava superior se dirige, en forma directa, al lecho pulmonar sin ningún tipo de asistencia ventricular. Por lo tanto, ante la disminución del flujo en la vena cava superior secundaria a una obstrucción trombotica, el flujo pulmonar se reduce dramáticamente. La eventualidad de una embolia pulmonar, en este caso en particular, se asocia con el riesgo de incrementar la resistencia vascular pulmonar, y de que el paciente no esté apto para completar el *bypass* (cirugía de Fontan). La amenaza de no poder completar el procedimiento de Fontan aparece como

una justificación para instaurar una terapia anti-trombótica más agresiva de la que pueda estar indicada de otro modo.^{1-6,29} Sin embargo, las complicaciones tromboticas reportadas luego de la anastomosis de Glenn son infrecuentes.³¹

La práctica clínica varía entre no anticoagular, utilizar HNF seguida de aspirina y HNF seguida de ACO. No se dispone de datos científicos que permitan abonar a favor de alguno de estos esquemas.

La recomendación última del ACCP para niños sometidos a cirugía de Glenn consiste en la administración de HNF en el posoperatorio inicial. Luego se recomienda no realizar nada más o efectuar anticoagulación con ACO a una dosis que permita alcanzar una RIN de 2,5 (rango de 2,0 a 3,0).⁵

Cirugía de Fontan

La formación de un trombo a nivel del sistema entre la cava y la arteria pulmonar puede generar la obstrucción del flujo sanguíneo con sus consecuentes complicaciones hemodinámicas, o extenderse o embolizar hacia las arterias pulmonares. Si se dejó una fenestración, se puede producir la embolización a la circulación sistémica a través de ésta.^{1-6,29}

En el caso de los trombos que se generan en el compartimiento pulmonar venoso (p. ej., lado venoso del tubo extracardíaco), en el ventrículo sistémico o en el muñón de la arteria pulmonar, lo más común es la embolia al sistema nervioso central y a la circulación coronaria o, con menos frecuencia, a la circulación sistémica. Los posibles mecanismos de tromboembolismo en pacientes con cirugía de Fontan son los siguientes: 1) estado de bajo flujo, 2) estasis venosa, 3) cortocircuito de derecha a izquierda, 4) deformaciones con fondo ciego tipo "*cul-de-sacs*", 5) material protésico, 6) arritmias auriculares, 7) estado de hipercoagulación. Con respecto a los factores de riesgo de ETE, la información disponible no es concluyente, como es el caso de la edad avanzada que, en la mayoría de los trabajos, no se asocia con mayor incidencia de ETE; la variedad de cirugía de Fontan practicada, el tipo de material utilizado para el conducto y si este último es valvulado o no, no modifican la incidencia.¹⁴

Konstantinov et al, de la Clínica Mayo, han descrito trombosis del conducto, intracardíaco o extracardíaco, luego de la cirugía de Fontan modificada en pacientes con venas álgicas que continúan la vena cava inferior. Postularon que la mayor incidencia de trombosis se asocia a la presencia de un conducto que solo transporta sangre venosa hepática.³² Chun et al han identificado el cerclaje previo de la arteria pulmonar como un factor de riesgo de accidente cerebrovascular luego de la cirugía de Fontan, invocando un mecanismo parecido al del muñón de la ligadura de la arteria pulmonar.³³

La cirugía de Fontan es la cirugía cardiovascular con mayor incidencia de complicaciones tromboticas,

sin contar el reemplazo valvular. El tromboembolismo contribuye al fallo de la circulación de Fontan.³³ Los factores determinantes que predisponen a la trombosis son complejos factores biológicos con múltiples interacciones entre sí. La curva de incidencia para trombosis, arritmia y enteropatía perdedora de proteínas es similar, lo que permite presumir una interdependencia entre las tres complicaciones. Por lo tanto, es poco probable que un solo agente pueda ser la solución para este problema. Se requiere, además de implementar un régimen de anticoagulación, adoptar otro tipo de medidas, tales como evitar la creación de nidos de trombosis en el sistema venoso, optimizar el volumen minuto cardíaco sin producir elevación significativa de la presión venosa y administrar, en forma seriada, plasma fresco para restablecer los niveles adecuados de proteína C, proteína S y antitrombina III, a fin de evitar un estado protrombótico en aquellos niños con enteropatía perdedora de proteínas.^{1-6,33}

Odegard et al han observado un paulatino incremento de la concentración del factor VIII en una serie de 37 pacientes con diagnóstico de síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas, controlados en forma longitudinal, desde la cirugía de Norwood (estadio I) hasta la cirugía de Fontan. Dicho hallazgo representa un defecto adquirido, cuya etiología aún no ha sido establecida, e indica la necesidad de monitorizar el factor VIII con el objetivo de identificar al subgrupo con mayor riesgo de trombosis.³⁴

La recomendación última del ACCP para niños sometidos a cirugía de Fontan consiste en la administración de aspirina (1-5 mg/kg/día) o HNF en dosis terapéutica seguida de ACO (RIN de 2,5; rango de 2,0 a 3,0).⁵

Stent endovascular

La estenosis de rama pulmonar, la estenosis de la vena pulmonar, la coartación de aorta y las lesiones estenóticas quirúrgicas son las principales indicaciones para la colocación de un *stent* endovascular en niños con cardiopatía congénita. El riesgo de trombosis es mayor en los niños <1 año de vida, dado el pequeño calibre de los vasos. No se dispone de estudios controlados que evalúen la utilidad de la anticoagulación y la antiagregación plaquetaria para evitar la oclusión del dispositivo endovascular en niños. La práctica clínica más difundida consiste en administrar HNF en el momento del procedimiento y, luego, el seguimiento con aspirina.⁵

La recomendación última del ACCP consiste en la administración de HNF alrededor del procedimiento.⁵

Miocardopatía dilatada

En Pediatría, se reconocen dos grupos de pacientes con miocardiopatía dilatada, por un lado las posvirales y las idiopáticas que sobrevienen súbitamente en

niños hasta entonces sanos y, por otro lado, el grupo de las distrofias musculares donde la miocardiopatía se observa en los estadios finales de la enfermedad. El pronóstico de estos niños no es bueno y, con frecuencia, permanecen un largo plazo en lista de espera para trasplante cardíaco. El tromboembolismo pulmonar es una complicación común en estos casos. Según datos del Registro Pediátrico de Miocardiopatías, perteneciente al National Heart, Lung, and Blood Institute, de los EE.UU., el 16% de los niños que sufren insuficiencia cardíaca asociada a miocardiopatía dilatada idiopática reciben tratamiento con warfarina o heparina para prevenir complicaciones tromboembólicas.³⁵

No se dispone de estudios de anticoagulación en niños con miocardiopatía dilatada. Las recomendaciones existentes están extrapoladas de la medicina del adulto.

El ACCP recomienda para niños con miocardiopatía dilatada la administración, en forma preventiva, de ACO, para obtener una RIN de 2,5 dentro de un rango de 2,0 a 3,0, desde el momento en que los pacientes son incorporados en la lista de espera para trasplante cardíaco.⁵

Hipertensión pulmonar primaria

La información disponible sobre el uso de anticoagulantes en niños con hipertensión pulmonar primaria es escasa y las recomendaciones están extrapoladas de los protocolos que se utilizan en adultos, y sobre la base del conocimiento de la etiología multifactorial de la enfermedad: vasoconstricción, proliferación, inflamación y trombosis.³⁶

El último consenso de Expertos sobre Hipertensión Pulmonar (ACCF/AHA) establece que el primer escalón terapéutico, si no hay contraindicaciones, en niños con diagnóstico de hipertensión pulmonar arterial, consiste en indicar digital y diuréticos, ACO y suplemento de oxígeno, si es clínicamente necesario, y evaluar simultáneamente la necesidad de agregar al tratamiento un fármaco vasodilatador.³⁷

Nos estamos refiriendo a la hipertensión pulmonar prolongada, donde la vasoconstricción juega un papel menor y el incremento de las resistencias vasculares pulmonares se debe a una obliteración progresiva y a trombosis del lecho vascular distal. La anticoagulación, como coadyuvante, podría ser útil en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática y en aquellos que sufren hipertensión pulmonar crónica asociada a tromboembolismo. Datos recientes sugieren que el imatinib, un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, podría ser útil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar resistente.³⁸

La recomendación más reciente del ACCP para niños con hipertensión pulmonar primaria consiste en la administración de ACO en forma simultánea con el tratamiento vasodilatador u otra terapéutica médica.⁵

Patología valvular

Habitualmente, en niños con patología de la válvula mitral o aórtica se utilizan válvulas protésicas mecánicas, y las válvulas protésicas biológicas se reservan para aquellos con patología de la válvula tricúspide o pulmonar.¹⁻⁶

Las recomendaciones para la población pediátrica con reemplazo valvular son extrapoladas de las recomendaciones para la población adulta.^{5,39}

Para pacientes con válvula cardíaca mecánica, el ACCP recomienda la administración de ACO. Cuando los niños sufren ETE y reciben tratamiento o presentan contraindicaciones para recibir la dosis completa de ACO se recomienda asociar aspirina a dosis antiagregante. Para pacientes con válvula cardíaca biológica, se recomienda la administración de aspirina solamente; si se asocian otros factores de riesgo se sugiere la terapia antitrombótica con ACO.^{5,39}

En los casos de endocarditis infecciosa, sin otras indicaciones, no se recomienda terapia antitrombótica.^{5,39}

Asistencia ventricular mecánica

La asistencia ventricular mecánica se emplea en niños con insuficiencia cardíaca grave asociada a cardiopatía congénita o adquirida que no responde a la terapéutica habitual, ya sea con el propósito de asistir al paciente hasta la recuperación de la función cardíaca o como un puente para llegar al trasplante cardíaco. No se dispone de estudios controlados y prospectivos en la población pediátrica; por lo tanto, se extrapolan las indicaciones de anticoagulación y antiagregación que se utilizan en adulto, pues las consecuencias derivadas de la oclusión del circuito o de la diseminación de émbolos en estos pacientes son catastróficas.^{4,5}

Las recomendaciones últimas del ACCP consisten en la administración de HNF, si no hay sangrado, con el objetivo de lograr una concentración de antifactor Xa de 0,35 a 0,7 U/ml. Se sugiere iniciar la infusión entre las 8 y las 48 horas posteriores a la implantación del dispositivo. Se recomienda también terapia de antiagregación plaquetaria, aspirina o dipiridamol a las 72 horas del implante. Una vez que el paciente está estabilizado se sugiere rotar de la HNF a la HBPM (antifactor Xa de 0,5 a 1,0 U/ml) o a ACO (RIN de 3; rango 2,5-3,5) hasta el momento del trasplante o del retiro de la asistencia circulatoria mecánica.⁵

Cateterismo cardíaco

La mayoría de los cateterismos cardíacos se llevan a cabo a través de la arteria femoral y la trombosis del sitio de punción o del sistema íleo-femoral constituye una de las complicaciones más serias. La sintomatología puede variar desde la simple disminución del

pulso hasta la potencial pérdida de la extremidad. Las dificultades técnicas y el incremento de la relación entre el tamaño del catéter y el tamaño de la arteria aumentan el riesgo de trombosis arterial. El espasmo de la arteria, al principio, puede simular una trombosis de la arteria, situación que comúnmente se resuelve a las 4-6 horas del cateterismo. La incidencia de trombosis de la arteria femoral luego del cateterismo cardíaco es de aproximadamente el 40% en niños pequeños, y disminuye con el aumento de la edad.⁴⁰ El empleo de balón, la realización de valvulotomía, el estado hemodinámico del paciente, su corta edad, el mayor largo del catéter y el tiempo total de canulación de la arteria, actúan en forma conjunta determinando el riesgo trombotico de la arteria femoral. Freed et al demostraron que la administración de aspirina sola no reduce significativamente la incidencia de trombosis femoral. Sin embargo, la anticoagulación con HNF de 100 a 150 U/kg disminuye la incidencia del 40% al 8%.⁴⁰

La recomendación última del ACCP para niños sometidos a cateterismo cardíaco por vía arterial, consiste en la administración de HNF a razón de 100 a 150 U/kg en bolo. Si el procedimiento es prolongado (más de 60 minutos) se debe repetir la dosis. No se recomienda el uso de aspirina.⁵

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, aguda y autolimitante, de etiología desconocida. Constituye la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en los países desarrollados. Es más frecuente en niños de 6 meses a 5 años, con un pico de incidencia entre los 9 y los 11 meses de vida. El proceso inflamatorio tiene predilección por las arterias coronarias, y genera el desarrollo de aneurismas que pueden estenosarse o trombosarse y, eventualmente, llevar al infarto de miocardio, a la muerte súbita o a la insuficiencia coronaria crónica. La inflamación del miocardio, del endocardio y del pericardio puede aparecer tempranamente en el curso de la enfermedad; la disfunción del endotelio junto con las alteraciones del flujo miocárdico puede requerir tratamiento medicamentoso continuo, cateterismo intervencionista y, en algunos casos, cirugía. Hasta el momento, no hay métodos de diagnóstico específicos; por lo tanto, el diagnóstico es eminentemente clínico. El tratamiento con inmunoglobulinas y ácido acetilsalicílico reduce la incidencia de complicaciones cardíacas del 25% al 4,7%.⁴¹ El compromiso de las arterias coronarias predispone a la trombosis; cuando el aneurisma se expande en forma rápida, el riesgo de trombosis es mayor.⁴¹⁻⁴³

En niños con enfermedad de Kawasaki, el ACCP recomienda ácido acetilsalicílico de 80 a 100 mg/kg/día durante la fase aguda (hasta el

día 14) como agente antiinflamatorio, luego a razón de 1-5 mg/kg/día como agente antiagregante de plaquetas. Dentro de los 10 primeros días desde el comienzo de los síntomas, se recomienda administrar gammaglobulina endovenosa 2 g/kg (dosis única) para prevenir el desarrollo de aneurismas coronarios. En aquellos niños que ya han desarrollado aneurismas coronarios gigantes, se sugiere realizar prevención antitrombótica con baja dosis de aspirina y ACO (RIN de 2,5; rango 2,0-3,0). No se aconseja administrar ibuprofeno durante el tratamiento con aspirina.⁵

Isquemia e infarto de miocardio

El infarto de miocardio es un episodio isquémico de muy baja incidencia en Pediatría, se asocia habitualmente con defectos metabólicos hereditarios (hiperlipidemia) o con una lesión coronaria adquirida (enfermedad de Kawasaki). El diagnóstico suele ser difícil, porque el índice de sospecha es muy bajo en Pediatría. Otras causas de isquemia e infarto en este grupo etario son las anomalías de la arteria coronaria, las cardiopatías congénitas, las miocardiopatías, el abuso de sustancias, los traumatismos y las enfermedades sistémicas que generan hipoperfusión, las lesiones quirúrgicas y la enfermedad coronaria prematura.^{44,45}

La cirugía de *switch* arterial para corregir la transposición de los grandes vasos se realiza habitualmente con muy buenos resultados y baja morbimortalidad. Cuando aparecen abruptamente manifestaciones de shock cardiogénico durante el posoperatorio, aun con un electrocardiograma normal, se debe sospechar un déficit en la perfusión miocárdica secundario a obstrucción coronaria. En la inmensa mayoría de los casos, esta obstrucción se relaciona con la técnica quirúrgica y excepcionalmente con un émbolo coronario. Aunque se han identificado diversos factores de riesgo para la formación de un coágulo, en estos pacientes, no se recomienda el uso rutinario de anticoagulantes.^{46,47}

No se dispone de estudios en la población pediátrica que permitan conocer cuál debería ser el manejo adecuado de niños con isquemia o infarto de miocardio. Sin embargo, parecería razonable administrar antiagregantes plaquetarios, antitrombóticos y anticoagulantes para tratar a niños con isquemia o infarto, extrapolando conceptos del adulto hasta que se cuente con evidencia científica para el manejo pediátrico. La extrapolación es posible, pues se conoce la dosis efectiva de dichos agentes en niños.^{4,44,45}

Conclusiones

El sistema de la coagulación en niños es marcadamente diferente del de los adultos, y esta diferen-

cia debe considerarse fisiológica. Las complicaciones tromboticas tienen una incidencia significativamente menor en la infancia, lo cual podría indicar que el sistema hemostático del niño presenta ventajas con respecto al del adulto.

Conocer la nueva cascada de la coagulación y la relación entre coagulación e inflamación permite entender la fisiopatología de la trombosis en los niños con cirugía cardíaca y adoptar una conducta preventiva.

La terapia antitrombótica en la población pediátrica se basa principalmente en la utilización de protocolos extrapolados de la medicina del adulto, ya que no se dispone todavía de la necesaria evidencia científica para establecer protocolos pediátricos originales.

La aspirina continua siendo el agente antiplaquetario más administrado, aunque se utilizan varios fármacos, sobre todo, el dipiridamol y más recientemente el clopidogrel.

Las recomendaciones referidas en esta revisión seguramente serán modificadas en el futuro, a la luz de la aparición de nuevos conocimientos. Sin embargo, por el momento, permiten guiar razonablemente la terapéutica.

Bibliografía

1. Reller MD. Congenital heart disease: current indications for antithrombotic therapy in pediatric patients. *Curr Cardiol Rep* 2001; 3: 90-95.
2. Monagle P. Anticoagulation in the young. *Heart* 2004; 90: 808-812.
3. Monagle P. Thrombosis in pediatric cardiac patients. *Sem Thromb Hemostas* 2003; 29: 547-556.
4. Boris JR, Harris MA. The use of anticoagulation in pediatric cardiac disease. *Images Paediatr Cardiol* 2003; 16:1-35.
5. Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children. *Chest* 2008; 133: 887S-968S.
6. Manrique AM, Sánchez Galindo A, Muñoz R. Hemostasia, sangrado postoperatorio y anticoagulación. En: Muñoz R, Da Cruz E, Palacio G, Maroto C (eds.). *Cuidados Críticos en Cardiopatías Congénitas o Adquiridas*, Bogotá: Distribuna Editorial; 2007; 107-117.
7. Moss A. *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 5th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1995: vol. 1, Part. A, Chap. 6.
8. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1890-1900.
9. Mitchell L, Male C. Central venous line-related thrombosis in children with congenital heart disease: Diagnosis, prevalence, outcomes and prevention. *Progress in Pediatric Cardiology* 2005; 21(1): 9-16.
10. Massicotte MP, Chair PO. Evidence-based recommendation for anticoagulation in children with congenital heart disease (Primary prophylaxis: cardiac catheterization, mechanical heart valves, cardiac shunts, central lines and secondary prophylaxis: systemic thrombosis and stroke). *Progress in Pediatric Cardiology* 2005; 21(1): 123-127.
11. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998-2005.
12. Kuhle S, Massicotte PM. Maturation of the coagulation system during childhood. *Progress in Pediatric Cardiology* 2005; 21(1): 3-7.

13. Mitchell L, Piovella F, Ofosu F, Andrew M. Alpha-2-Macroglobulin may provide protection from thromboembolic events in antithrombin III deficient children. *Blood* 1991; 78(9): 2299-2304.
14. Jacobs ML, Pourmoghadam KK. Thromboembolism and the role of anticoagulation in the Fontan patient. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 457-462.
15. Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(12): 1217-1219.
16. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al; Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007; 28:880-913.
17. Levi M, ten Cate H, van der Poll T. Endothelium: Interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002; 30(5Suppl.): s220-s224.
18. Yeh T, Karavana MN. **Cardiopulmonary bypass and the coagulation system.** *Progress in Pediatric Cardiology* 2005; 21(1): 87-115.
19. Taggart DP, Hadjinikolas L, Wong K, et al. Vulnerability of paediatric myocardium to cardiac surgery. *Heart* 1996; 76: 214-217.
20. Hammer S, Loeff M, Reichenspurner H. Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 349-354.
21. Coleman N, Slonim AD. Venous thromboembolism in children: Are we targeting a real or imagined risk? *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10(5): 602-604.
22. Ignjatovic V, Summerhayes R, Than J, et al. Therapeutic range for unfractionated heparin therapy: age-related differences in response in children. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2280-2282.
23. Smugge M, Resch L, Huber AR, et al. Heparin-induced thrombocytopenia associated thrombosis in pediatric intensive care patients. *Pediatrics* 2002; 109: e10.
24. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 439-445.
25. Israels SJ, Michelson AD. Antiplatelet therapy in children. *Thromb Res* 2006; 118: 75-83.
26. Li J, Berezny K, Yow E, et al. Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children. Primary results of the PICOLO trial. *Circulation* 2008; 117: 553-559.
27. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, et al. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics* 2002; 109: E4.
28. Wells WJ, Yu Rj, Batra AS, et al. Obstruction in modified Blalock shunts: a quantitative analysis with clinical correlation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2072-2076.
29. Monagle P. Thrombosis in children with BT shunts, Glenns and Fontans. *Progress in Pediatric Cardiology* 2005; 21(1): 17-21.
30. Li JS, Yow E, Berezny KY, et al. Clinical outcomes of palliative surgery including a systemic-pulmonary artery shunt in infants with cyanotic congenital heart disease: does aspirin make a difference? *Circulation*. 2007; 116: 293-297.
31. Kopf G, Laks H, Stancel H, et al. Thirty-year follow-up of superior vena cava-pulmonary artery (Glenn) shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 662-670.
32. Konstantinov IE, Puga FJ, Alexi-Meskishvili VV. Thrombosis of intracardiac or extracardiac conduits after modified Fontan operation in patients with azygous continuation of the inferior vena cava. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1641-1644.
33. Chun DS, Schamberger MS, Flaspohler T, et al. Incidence, outcome, and risk factors for stroke after the Fontan procedure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 11711-9.
34. Odegard KC, Zurakowski D, Di Nardo JA, et al. **Prospective longitudinal study of coagulation profiles in children with hypoplastic left heart syndrome from stage I through Fontan completion.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 934-941.
35. Harmon WG, Sleeper LA, Cuniberti L, et al. Treating children with idiopathic dilated cardiomyopathy (from the Pediatric Cardiomyopathy Registry). *Am J Cardiol* 2009; 104: 281-286.
36. Donti A, Formigari R, Ragni L, et al. Pulmonary arterial hypertension in the pediatric age. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007; 8(1): 72-77. (Abstract)
37. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-1619.
38. Adiata I, Shekerdemian L. The role of calcium channel blockers, steroids, anticoagulation, antiplatelet drugs, and endothelin receptor antagonists. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11(Suppl.): S46-S52.
39. Salem DN, O' Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 593S-629S.
40. Fred MD, Keane JF, Rosenthal A. The use of heparinization to prevent arterial thrombosis after percutaneous cardiac catheterisation in children. *Circulation* 1974; 50: 565-569.
41. Wood LE, Tulloh RMR. Kawasaki disease in children. *Heart* 2009; 95: 787-792.
42. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995; 96: 1057-1061.
43. Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children. *Pediatrics* 2005; 116: 989-995.
44. Reich JD, Campbell R. Myocardial infarction in children. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 296-303.
45. Lane JR, Ben-Shachar G. Myocardial infarction in healthy adolescents. *Pediatrics* 2007; 120: e938-e943.
46. Losay J, Touchot A, Serraf A, et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 2001; 104(suppl I): 121-126.
47. Bacha EA, Quinones J, Kahana MD, et al. Embolic coronary occlusion after the arterial switch procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(5): 1028-1030.