

112406

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA UNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

TITULO

RESULTADO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN NIÑOS CON
TROMBOSIS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL.

ALUMNA

DRA. ALICIA BERNAL VIRGEN
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA

TUTORA

DRA. MARIA DEL CARMEN RODRÍGUEZ ZEPEDA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL DE PEDIATRIA. CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Maria del Carmen Rodríguez Zepeda



COLABORADORES:

DR. ROBERTO BERNÁLDEZ RÍOS
MEDICO JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. JORGE ALFONSO MARTIN TREJO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL DE PEDIATRIA. CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Alicia Benal Virgen

FECHA: 27/sep/04

FIRMA: *Alicia*

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANTECEDENTES

Hasta hace poco las complicaciones tromboembólicas en niños se consideraban un evento poco común. En la década de los 90's, se reconoce su mayor incidencia, constituyéndose grupos de estudio para esta patología que han publicado su experiencia, lo que ha permitido establecer diferencias importantes entre la trombosis del niño y la del adulto, considerándose que la trombosis en pediatría, tiene sus propias características que influyen en el diagnóstico, evolución clínica y tratamiento^{1,2}.

En los centros hospitalarios de tercer nivel, la trombosis se diagnostica cada vez más; probablemente esté relacionada con la complejidad y gravedad de la patología de base que se atiende y a que estos pacientes requieren con frecuencia de procedimientos diagnóstico-terapéuticos agresivos e invasivos; existe también una mayor sobrevida en algunas enfermedades (cardiopatías, neoplasias, etc) que pueden ser factores predisponentes para el desarrollo de trombosis; así mismo, su diagnóstico es cada vez mayor, debido a que se cuenta con estudios de imagen más sensibles y a la mayor acuciosidad de los médicos para sospechar esta patología.³

El resultado del tratamiento a corto y largo plazo, sus complicaciones y riesgo de recurrencia ha sido bien estudiada en adultos, no así en niños.^{1,2}

La incidencia de los eventos tromboembólicos en pacientes pediátricos de 1 mes a 18 años, es aproximadamente de 5.3 por 10,000 admisiones hospitalarias o de 0.07 a 0.14 por cada 10,000 niños, comparado con la población adulta en los que se estima de 2.5% a 5.0%⁴; en México hasta ahora, no existen registros de trombosis en niños. Los menores de un año de edad y los adolescentes tienen mayor riesgo para presentar estos eventos⁵. Una de las razones por las que la trombosis es mucho más frecuente en la población

menor de 1 año, son las características propias de su sistema de hemostasis que difiere del niño mayor y del adulto y que al perderse el equilibrio por alguna patología, la tendencia es mayor a desarrollar trombosis.⁶

Los eventos tromboembólicos idiopáticos en los niños ocurren en menos del 2%⁷, comparado con los adultos en los que se observa aproximadamente en el 40% de los casos.^{4,5,7,8.}

Las trombosis arteriales en la población pediátrica son, en la mayoría de los casos, complicaciones de origen iatrogénico, relacionados con la presencia de catéteres o de líneas arteriales.^{6,7,8}

Otras causas para desarrollar trombosis son defectos genéticos en los factores que regulan la coagulación y la fibrinólisis, como son la mutación de factor V G1691A, la mutación del factor II G20210A, la deficiencia cualitativa y cuantitativa de antitrombina y las proteínas C y S, la resistencia a la proteína C activada asociada a la mutación del factor V de Leiden, la hiperhomocistinemia, entre las más frecuentes. Su incidencia ha sido estimada en un 32.5% de pacientes caucásicos adultos con trombosis venosa confirmada. En niños esta frecuencia varía desde un 10% hasta un 59% y con deficiencias combinadas del 3% al 21%^{7,9}

La trombosis en el sistema venoso superior ocupa el 40% de los eventos tromboembólicos en niños; éste fenómeno se explica por la frecuente instalación de catéteres venosos centrales y periféricos en los niños.^{10,11}

Las manifestaciones clínicas de un evento trombótico dependen del tipo de trombosis (arterial o venosa) y de la localización del trombo^{2,7,10,12,13}. Algunas trombosis venosas pueden cursar sin manifestaciones, y sólo diagnosticarse al presentar complicaciones como el síndrome post-flebítico o por un tromboembolismo pulmonar^{7,10}. El diagnóstico de un evento trombótico es

complicado; esto se debe a los diversos sitios en que se puede localizar el trombo, el tamaño del vaso, la patología de fondo y a la ausencia de estudios para confirmar el diagnóstico validados no invasivos².

Las complicaciones de los eventos trombóticos pueden clasificarse como inmediatos o tardíos.

Las complicaciones inmediatas más severas son la amputación de extremidades en las trombosis arteriales; el déficit y secuelas neurológicas cuando la localización del trombo es en SNC y la muerte por extensión cardíaca y pulmonar del émbolo.

Otra de las complicaciones que se puede presentar es el tromboembolismo recurrente a pesar del tratamiento; en los niños se ha reportado en 19% de los casos comparado con 4 a 7% en el adulto²; puede presentarse a cualquier edad, y su recurrencia puede ser en el mismo sitio del primer evento o en otro diferente. De la experiencia del adulto, se puede especular que el alto número de recurrencias puede ser reflejo de una deficiente terapia de anticoagulación o a la falta de un diagnóstico etiológico específico^{2,14}.

El síndrome post-flebítico como complicación, ocurre en el 20% de los pacientes y es un problema grave a largo plazo, reflejo de una inadecuada recanalización de vasos y desviación de la circulación del sistema venoso profundo a venas superficiales. Los síntomas son edema, dolor, pigmentación, induración de la piel y ulceración. Pueden presentarse de forma temprana y hasta 10 años después del evento. Únicamente se han reportado en 2 estudios y su incidencia es de 21 y 25% y su severidad está relacionada con la extensión y recurrencia de eventos trombóticos, con baja mortalidad reportada aproximadamente en un 2.2%².

El tratamiento óptimo para la trombosis en los niños no ha sido bien determinado y las guías de manejo en niños con trombosis venosa aguda han sido extrapoladas de estudios prospectivos aleatorizados controlados realizados en adultos^{7,12}.

Existen 4 modalidades de tratamiento dirigido a la trombosis venosa: tratamiento de soporte no específico, anticoagulación, trombolisis y cirugía para trombectomía. Los cuidados de soporte no específico procuran limitar la progresión del trombo con mínima intervención, mediante maniobras como elevación de la extremidad en su caso de trombosis en este sitio, medias compresivas y medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos.

La anticoagulación como tratamiento, limita la velocidad en la generación de trombina evitando la propagación del coágulo; los medicamentos utilizados con este propósito son la heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y la warfarina.

En el momento que el flujo sanguíneo se ve interrumpido por un trombo, éste es restaurado por disolución endógena del coágulo (fibrinólisis) y por la formación de vasos colaterales; el objetivo de la terapia trombolítica es incrementar directamente la lisis del coágulo por infusión de un activador de la fibrinólisis; estos agentes pueden ser administrados de manera sistémica o directamente en el sitio de la obstrucción mediante cateterización del vaso trombosado e instilación local de un agente fibrinolítico.

La trombectomía pretende la remoción del coágulo directamente^{1,2,7}.

Cada una de estas modalidades ha sido reportada con resultados exitosos en pacientes adultos^{2,15,16}. La información en la literatura médica es limitada en cuanto al uso de cada una de estas cuatro modalidades de tratamiento en niños^{7,11,15,16,17}.

Son tres los principales agentes anticoagulantes: heparinas, anticoagulantes orales y los inhibidores directos.

La heparina no fraccionada (HNF) se une a las proteínas plasmáticas, plaquetarias y de la matriz, incluyendo a la glucoproteína rica en histidina, el factor plaquetario 4, vitronectina, fibronectina, lipoproteínas y factor Von Willebrand. Estas proteínas, con concentración elevada en procesos inflamatorios, compiten con la antitrombina III por unirse a las moléculas de heparina y así reducen el efecto anticoagulante *in vivo*⁷. Esta unión a proteínas podría explicar la reducida biodisponibilidad de la heparina a bajas concentraciones, la respuesta anticoagulante variable con dosis fijas de heparina y el fenómeno de resistencia a heparina^{7,18}. El efecto terapéutico de la HNP se evalúa con el tiempo de trombina parcial activado (TTPA) y se recomienda mantener un valor entre 1.5 y 2.5 veces mayor al testigo de TTPA^{13,19,20}.

La eficacia del tratamiento con heparina intravenosa depende de que se logre un efecto anticoagulante adecuado (TTPA de 1.5 veces o más del control) dentro de las primeras 24 horas. No hay duda en la necesidad de proporcionar un tratamiento anticoagulante con una dosis que sirva para alcanzar y mantener el rango terapéutico adecuado sin efectos adversos importantes; diferentes estudios indican que la eficacia de la heparina se logra, al utilizar una dosis de impregnación en bolo (75-100U/Kg dosis) seguida de heparina en infusión continua, 20 U/kg/hora, ajustando las dosis según resultados de TTPA, sin embargo son protocolos establecidos para adultos; en niños la experiencia es limitada.^{13,16,20,21}

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) difiere de la heparina en sus características de unión a proteínas. La catálisis de la heparina en fragmentos

de bajo peso molecular disminuye su afinidad por las proteínas plasmáticas y de la matriz vascular, por las células endoteliales, los macrófagos y las plaquetas^{7,22}. La fácil absorción del tejido subcutáneo de las HBPM y su mayor biodisponibilidad condicionan una vida media de 2 a 4 veces mayor a la HNF y permite su administración como única dosis diaria como profilaxis o dos veces al día como tratamiento. Los resultados son una respuesta anticoagulante más predecible con dosis fijas, no requiere de controles mediante análisis de laboratorio frecuentes y ocasiona menor número de efectos secundarios como plaquetopenia^{7,22,23} y una menor incidencia de hemorragias^{24,25}. Las pruebas de laboratorio que están dirigidos a medir la actividad biológica de las HBPM evalúan la capacidad de la heparina para neutralizar la actividad del factor Xa, sin embargo puede ser administrado a dosis establecidas llevando a cabo únicamente vigilancia clínica^{7,23,26}.

Ambas heparinas pueden ocasionar sangrados, pero la frecuencia de hemorragias graves es baja entre 0 a 5.6% y se ha informado únicamente asociada a otros factores de riesgo para hemorragia como sepsis, trombocitopenia y procedimientos invasivos^{7,24,25}.

De las complicaciones asociadas al uso de heparinas son las hemorragias; la incidencia que se ha reportado en algunos estudios como sangrados mayores fue de 0.5% con HBPM y del 5% en los pacientes que recibieron HNF; algunas de las conclusiones de este trabajo fue que la HBPM era al menos tan efectiva como la HNF, más segura y tenía la ventaja de una administración sencilla que no precisaba controles frecuentes de laboratorio ofreciendo la posibilidad de tratar a pacientes con trombosis venosa profunda no complicada en forma extrahospitalaria^{23,27}.

En el tratamiento de trombosis venosas profundas (TVP) se han utilizado diferentes tipos y dosis de HBPM. Varios estudios multicéntricos aleatorizados han comparado dosis de HBPM y de HNF, reportando como complicaciones, re-trombosis con una incidencia del 2.8% en los pacientes tratados con HBPM y de 6.9% en los tratados con HNF.

La trombocitopenia se ha reportado durante la administración de la heparina como complicación; los reportes son del 3 a 5% en los pacientes sometidos a manejo con HNF. El mecanismo por el cual se produce trombocitopenia es secundario a la producción de anticuerpos antiplaquetarios; La trombocitopenia inducida por heparina es uno de los efectos adversos más comunes mediada inmunológicamente y caracterizada por la activación plaquetaria *in vivo* dependiente de heparina y que activa anticuerpos antiplaquetarios tipo IgG. El síndrome usualmente se presenta entre el día 5 a 10, en general se presenta en pacientes que han sido expuestos previamente a heparina y su presentación es abrupta. La trombocitopenia es usualmente leve a moderada en cuanto a severidad con un promedio de cuenta plaquetaria de entre 50,000 a 60,000/mm³ en el nadir de su presentación. La trombocitopenia inducida por heparina es un factor de riesgo independiente para trombosis venosa y arterial, que incluye embolismo pulmonar e infarto hemorrágico adrenal bilateral. El manejo de éste síndrome incluye suspender la heparina e iniciar danaparoides o hirudina.

El Otro efecto colateral que se puede presentar con uso prolongado de HNF es la osteoporosis²⁷.

Los anticoagulantes orales (AO) se utilizan en la enfermedad tromboembólica debido a que su administración oral ofrece una gran ventaja respecto a la heparina para tratamientos prolongados. Las proteínas de la coagulación que

requieren vitamina K para ser activados son II, VII, IX, X, proteínas C y S. Los dicumarínicos son agentes anticoagulantes antagonistas de la vitamina K que interfieren con su regeneración metabólica, lo que lleva a la aparición en el plasma de precursores de los factores de coagulación vitamina-K dependientes; éstos son incapaces de unirse al calcio y son biológicamente inactivos en la coagulación^{7,28}. Los agentes más utilizados son los acenocumarínicos en algunos países de Europa y la warfarina en EUA y Asia^{28,29,30}.

El efecto anticoagulante se desarrolla gradualmente de acuerdo a la disminución de la vida media de los diferentes factores vitamina K dependientes. El factor VII y la proteína C tienen una vida media de 6-8 horas y los factores II, IX, X entre 1 y 3 días. La eficacia antitrombótica se debe fundamentalmente a la depresión del factor II y posiblemente del FX, debido a lo anterior, los anticoagulantes orales no protegen contra la trombosis hasta después del quinto día de tratamiento, por lo tanto, el uso de la heparina en cualquiera de sus presentaciones debe continuarse durante este período. Sus indicaciones incluyen la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso^{14,28,29,30}.

Los anticoagulantes orales prolongan el tiempo de protrombina (TP) y debe ser monitorizado con el "International Normalized Ratio" (INR), utilizando una tromboplastina sensible con un Índice de sensibilidad internacional (ISI) < de 1.5. Un valor de INR entre 2 y 3 es recomendado para asegurar un nivel de anticoagulación adecuado^{7,14,19,28,30}.

La hemorragia es el mayor efecto adverso de los agentes anticoagulantes. La hemorragia intracraneal (HIC) es una de las complicaciones más graves asociadas al tratamiento con warfarina^{31,32,33,34,35}. El riesgo anual de HIC ha

sido reportada de 1.1% por año; la probabilidad de presentar una HIC incrementa dramáticamente cuando el INR es mayor de 4.^{21,36}

La Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica en cuatro grados las complicaciones de sangrado:

Grado I cuando el sangrado es mucocutáneo con epistaxis o gingivorragia, hematomas que no requieren transfusión de concentrado eritrocitario o hemorragia retiniana sin deterioro de la visión.

Grado II incluye la presencia de hematemesis moderada, hematuria macroscópica y/o hemoptisis.

Grado III se agrupan cualquiera de las mencionadas en el grado II y que requiera transfusión de hemoderivados.

Grado IV contempla la hemorragia retiniana fresca que comprometa la visión y/o hemorragia intracraneal^{31,32,35}.

Uno de los efectos adversos importantes producidos por warfarina, es la necrosis de piel; se considera es un síndrome protrombótico no inmune, probablemente por causa de perturbación en el balance procoagulante/anticoagulante; se caracteriza por una necrosis de piel y tejido celular subcutáneo; suele ocurrir entre el día 3 a 6 después de haber iniciado la anticoagulación oral, ya que durante éste intervalo los niveles de anticoagulantes naturales, proteína C se reducen rápidamente, por la diferencia en la vida media de los factores de coagulación. Afecta principalmente vénulas post-capilares y venas pequeñas de la piel^{2,36,37}. Dichos fenómenos se han dividido en dos tipos: los centrales que afectan principalmente tejidos grasos, como mama, glúteos, caderas, cara, piernas y pene y el segundo tipo es periférico que afecta pies, manos, dedos y ortejos²⁰.

La duración de la anticoagulación es muy variable y existen diversas controversias.

La mayoría de los estudios sobre la duración del tratamiento consideran mantener la anticoagulación por un período variable de 3 a 6 meses, dependiendo de la causa de la trombosis, el número de éstas, su localización, recurrencia, y factores de riesgo persistentes o transitorios. En el tromboembolismo pulmonar (TEP) el consenso general es mantenerla durante 6 meses (adultos). Con más de un episodio de TVP o TEP especialmente si se demuestra alteración hereditaria, la anticoagulación será a largo plazo o de por vida si existe más de un evento trombótico.

La anticoagulación a largo plazo deberá valorarse en cada caso teniendo en cuenta el beneficio de la prevención de un nuevo episodio trombótico contra el riesgo de hemorragia^{1,2,10,13,15,21}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento anticoagulante en el niño con trombosis hasta ahora está adaptado de las guías tratamiento de trombosis para adultos y la información en la literatura de seguridad y resultados es poca. Las características de la hemostasis y la fisiopatología de la trombosis en el niño es diferente a la del adulto por lo que la respuesta al tratamiento anticoagulante también podrá ser diferente. El análisis de estos casos nos permitirá evaluar los resultados del manejo de las trombosis en los niños, conocer las complicaciones del tratamiento y de los eventos tromboticos en nuestra población. Por lo anterior mencionado surge la siguiente pregunta:

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el resultado del tratamiento anticoagulante en niños que presentan un evento trombotico y sus complicaciones, atendidos en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS?

JUSTIFICACION

El análisis de los resultados del tratamiento de la trombosis en lo niños nos permite reconocer tanto la respuesta al manejo como las complicaciones inherentes al tratamiento, identificar factores que se han asociado a la falta de respuesta. Ayudará a crear estrategias en el manejo, así como reconocer efectos indeseables de los anticoagulantes, ventajas de ofrecer un tratamiento oportuno con la finalidad evitar complicaciones a corto y largo plazo en estos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Analizar la respuesta al tratamiento anticoagulante que recibieron los niños 1 mes a 17 años de edad con diagnóstico de certeza de trombosis y complicaciones presentadas, del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Objetivos específicos:

- Identificar la respuesta al tratamiento anticoagulante administrado a niños con diagnóstico de certeza de trombosis de 1 mes a 17 años de edad del Hospital de Pediatría, de junio de 1994 a diciembre de 2003.
- Identificar las complicaciones secundarias al tratamiento anticoagulante utilizado en niños de 1 mes a 17 años de edad con trombosis del Hospital de Pediatría de junio de 1994 a diciembre de 2003.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

Propósito del estudio: de tratamiento.

Diseño: serie de casos

Control de maniobra: observacional

Por la presencia de grupo control: no comparativo

Por la ceguedad de la maniobra: estudio abierto

Dirección de análisis: retrospectivo

Captación de datos: retrolectivo

Numero de mediciones: transversal.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

Lugar de realización:

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Sujetos:

Pacientes de ambos sexos sin importar patología de fondo y con diagnóstico de certeza de trombosis, con edades de más de 30 días y menor de 17 años, atendidos en el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 30 días de edad y menores de 17 años con trombosis venosa o arterial.
- Niños con diagnóstico comprobado de trombosis por algún método de imagenología (venografía, ultrasonido doppler, tomografía computada simple y contrastada, resonancia magnética, angiorresonancia,

gamagrama pulmonar perfusorio y tomografía por emisión de positrón único, hospitalizados en el Hospital de Pediatría, CMN SXXI.

- Pacientes que siguieran en tratamiento médico y en vigilancia en el servicio de Hematología por mas de 6 meses de seguimiento posterior al evento trombótico e inicio de anticoagulación

Criterios de exclusión

- Abandono de tratamiento y/o vigilancia en los primeros 6 meses posteriores al evento trombótico
- Registro incompleto de datos en el expediente clínico.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.**Edad**

Definición conceptual.

Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de referencia.

Definición operativa: tiempo transcurrido en meses desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico.

Variable: cuantitativa.

Escala de medición: de intervalo

Unidad de medición: meses

Sexo

Definición conceptual y operativa.

Condición orgánica que distingue al macho de la hembra

Variable: cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: masculino, femenino.

Trombosis

Definición conceptual y operativa

Estado en que el surgimiento de coagulación intravascular reduce y obstruye la luz del vaso con la consecuente detención de la circulación que a su vez favorece isquemia o infarto del territorio u órgano afectado.

Variable cualitativa, nominal dicotómica.

Escala de medición: presente o ausente.

Trombosis hereditaria

Definición conceptual:

Trastorno de las proteínas formadoras de fibrina a causa de una alteración genética específica del sistema hemostático que producen estados protrombóticos o de susceptibilidad hereditaria hacia la trombosis.

Definición operacional:

Aquella que se presenta habitualmente en etapas tempranas de la vida, por lo general con antecedentes familiares de trombosis y en sitios no habituales y en la que se demuestre deficiencia los anticoagulantes naturales como la antitrombina, deficiencia cuantitativa y cualitativa de proteína C, deficiencia cualitativa y cuantitativa de proteína S y resistencia a la proteína C activada asociada a la mutación del factor V de Leiden.

Variable: cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Trombosis adquirida.

Definición conceptual.

Trastorno de las proteínas formadoras de fibrina que pueden adquirirse de manera secundaria a otro padecimiento en forma transitoria durante la vida de la persona.

Definición operacional.

Es aquella trombosis que generalmente se asocia a un factor riesgo demostrado.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Trombosis arterial

Definición conceptual y operacional

Formación de un coagulo sanguíneo en condiciones anormales dentro de un vaso arterial

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Trombosis venosa

Definición conceptual y operacional

Formación de un coagulo sanguíneo dentro de una vena.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Factores de riesgo para trombosis

Definición conceptual

Las condiciones adquiridas presentes en el momento de la trombosis como son la infección, presencia de catéteres enfermedades cardiacas congénitas, neoplasias, traumatismos, cirugías, quimioterapia con l-asparginasa, enfermedades renales, enfermedades reumatológicas, administración de estrógenos.

Definición operacional

Condiciones adquiridas que pueden ser transitorias del paciente, presentes en el momento de la trombosis. Las condiciones adquiridas incluyen infección, presencia de catéteres enfermedades cardiacas congénitas, neoplasias, traumatismos, cirugías, quimioterapia con l-asparginasa, enfermedades renales, enfermedades reumatológicas, administración de estrógenos.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Resolución de la trombosis.

Definición conceptual y operacional.

Es cuando se comprueba la ausencia de trombo donde previamente había sido identificado.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Recurrencia de la trombosis.

Definición conceptual y operacional.

Es aquella trombosis que se presenta después de un evento trombótico previo que se haya demostrado su resolución. Puede ocurrir en el mismo sitio de la trombosis previa o un sitio diferente.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Progresión de la trombosis.

Definición conceptual y operacional

Es aquella trombosis que no se resuelve y que se demuestre que hay mayor tamaño del trombo y afección territorial.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Heparina

Definición conceptual y operacional

Polisacárido que inhibe la coagulación de la sangre al evitar que la trombina escinda al fibrinógeno para formar fibrina y potencia el efecto de la antitrombina III.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Heparina de bajo peso molecular.

Definición conceptual y operacional.

Fracción de la heparina que se produce por su despolarización química o enzimática con peso molecular de 4000 a 6500 daltons, que inhibe la factor Xa.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Warfarina

Definición conceptual y operacional.

Antagonista de la vitamina K que interfiere con su regeneración metabólica lo que lleva a la aparición en el plasma de precursores de los factores de coagulación dependientes de vitamina K y que son incapaces de unirse al calcio y así biológicamente inactivos en la coagulación.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

INR "International Normalized Ratio"

Definición conceptual y operacional.

“Índice normalizado internacional”, método utilizado para informar los resultados del tiempo de protrombina cuando se vigila la terapéutica anticoagulante prolongada con anticoagulantes orales. Variable cualitativa

Escala de medición: de intervalo: 2 - 4, < 2, 4 - 6 y > 6.

Hemorragia

Definición conceptual y operacional

Salida de la sangre de los vasos sanguíneos no circunscrito que se infiltra a los tejidos.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Gravedad de Hemorragia

Definición conceptual y operacional

Grado en que la hemorragia afecta al individuo. La Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica en cuatro grados la severidad de la hemorragia.

Variable cualitativa.

Escala de medición:

Grado I: cuando el sangrado es mucocutáneo con epistaxis o gingivorragia, hematomas que no requieren transfusión de concentrado eritrocitario o hemorragia retiniana sin deterioro de la visión.

Grado II: incluye la presencia de hematemesis moderada, hematuria macroscópica y/o hemoptisis.

Grado III: se agrupan cualquiera de las mencionadas en el grado II y que requiera transfusión de hemoderivados.

Grado IV: contempla la hemorragia retiniana fresca que comprometa la visión y/o hemorragia intracraneal.

Necrosis de piel

Definición conceptual

Muerte de la piel causada por una enfermedad o por una lesión al tejido.

Definición operacional.

Es caracterizada por una necrosis de piel y tejido celular subcutáneo subyacente, afecta principalmente vénulas post-capilares y venas pequeñas de la piel.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Trombocitopenia asociada a heparina.

Definición conceptual.

Es la disminución de la cuenta de plaquetas por debajo de $150,000/\text{mm}^3$ durante el tratamiento con heparina. Es mediada inmunológicamente y caracterizada por activación plaquetaria in vivo dependiente de heparina y que activa anticuerpos antiplaquetarios tipo IgG.

Definición operacional.

Es la disminución de la cuenta de plaquetas por debajo de $150,000/\text{mm}^3$ durante el tratamiento con heparina, en ausencia de otra causa de trombocitopenia.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Tromboembolia pulmonar.

Definición conceptual y operacional.

Obstrucción parcial o completa del flujo arterial pulmonar por un trombo originado en otro sitio del sistema venoso.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente

Amputación

Definición conceptual.

Exéresis de una extremidad o parte de una extremidad, de un órgano o cualquier parte del cuerpo, puede ser espontánea, traumática o quirúrgica.

Definición operacional.

Exéresis quirúrgica de una extremidad o parte de ésta por la presencia de isquemia y necrosis causada por la obstrucción del flujo arterial.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Síndrome flebítico.

Definición conceptual y operacional

Presencia de síntomas y signos que se presentan en algunos pacientes a causa de hipertensión venosa secundaria a éstasis venosa crónica que provoca inundación intersticial y sobrecarga linfática después de un cuadro tromboflebítico profundo, proximal de los miembros pélvicos.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Alergia.

Definición conceptual.

Situación en la que se ve alterada la capacidad reactiva del organismo, respondiendo de forma exagerada a una sustancia o alergeno que habitualmente los demás individuos no reaccionan.

Definición operacional

Situación en la que se ve alterada la capacidad reactiva del organismo, respondiendo de forma exagerada a un medicamento anticoagulante.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Muerte.

Definición conceptual y operacional

Cese de la actividad integrada del organismo que se manifiesta con una serie de signos clínicos.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Muerte asociada a trombosis.

Definición conceptual y operacional

Es aquella en la que se demuestre en que la causa directa de la muerte es el daño provocado por la trombosis.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Muerte asociada a tratamiento anticoagulante.

Definición conceptual y operacional

Es aquella en la que se demuestre que la causa directa de la muerte es por efectos colaterales del tratamiento anticoagulante.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Fibrinolítico.

Definición conceptual

Fármaco que disuelve la fibrina y favorece la disolución de trombos.

Definición operacional

Es el uso de estreptoquinasa, favorece la disolución de trombos.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Trombectomia.

Definición conceptual y operacional.

Extirpación quirúrgica de un trombo alojado en el interior de un vaso.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Catéter

Definición conceptual y operacional

Instrumento tubular flexible por lo general largo de diversos materiales que se introduce en la cavidad u órgano hueco para drenar líquidos, efectuar lavados, introducir fármacos, alimentar o aspirar.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Venoclisis

Definición conceptual y operacional.

Instrumento tubular flexible por lo general corto que se introduce en la vena por lo general, para introducir fármacos, líquidos o alimentar.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Infección.

Definición conceptual y operacional

Conjunto de signos y síntomas asociada generalmente a la presencia de fiebre en la que se sospecha invasión del organismo por gérmenes patógenos que se establecen y multiplican desarrollando enfermedad.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Quimioterapia.

Definición conceptual y operacional.

Tratamiento citotóxico mediante agentes químicos utilizado en determinadas enfermedades por lo general malignas mediante agentes químicos.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Neoplasia.

Definición conceptual y operacional.

Proliferación celular excesiva y desordenada que origina un crecimiento excesivo del tejido.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Cirugía.

Definición conceptual y operacional.

Procedimiento intervencionista que tiene como objeto tratar enfermedades, deformaciones o traumatismos por medio de operaciones manuales e instrumentales.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Nefropatías.

Definición conceptual y operacional.

Enfermedad renal bien por isquemia, toxicidad, infección, depósito de sustancias, inmunológicas y obstrucción urinaria.

Variable cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: presente o ausente.

Cardiopatías

Definición conceptual y operacional

Conjuntos de afecciones cardíacas estructurales o funcionales, pueden ser adquiridas o congénitas.

Variable cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: presente o ausente.

Lupus eritematoso sistémico.

Definición conceptual y operacional.

Enfermedad autoinmune del tejido conectivo que se caracteriza por la producción anómala de anticuerpos frente a un amplio espectro de autoantígenos.

Variable cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: presente o ausente.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Definición conceptual y operacional.

Grupo heterogéneo de inmunoglobulinas en su mayoría IgG pero también IgM y/o IgA que aparecen en múltiples situaciones clínicas.

Variable cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: presente o ausente.

Traumatismo

Definición conceptual y operacional.

Termino general que se emplea para designar todas las lesiones internas o externas provocadas por violencia exterior.

Variable cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: presente o ausente.

Etinilestradiol

Definición conceptual y operacional.

Estrógeno sintético que se usa de forma habitual en la contracepción hormonal y supresión de la menstruación.

Variable cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: presente o ausente.

TAMAÑO DE MUESTRA

No se calculó tamaño de muestra para este estudio. Se incluirán a todos los pacientes de ambos sexos sin importar patología de fondo y con diagnóstico de certeza de trombosis con edad de un mes a 17 años, que recibieron tratamiento y seguimiento en el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría, CMN, Siglo XXI, en el periodo de enero de 1993 a diciembre de 2003.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

El estudio se realizará en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional, Siglo XXI. Se revisarán los registros y captarán los datos del Servicio de Hematología de pacientes de 30 días de edad a 17 años de los pacientes con diagnóstico de certeza de trombosis.

De los pacientes quienes cumplan los criterios de inclusión se obtendrán los datos de los expedientes clínicos y serán registrados en la hoja de recolección de datos (anexo 1)

Se procederá a integrarlos a la base de datos en el programa de SPSS versión 10 para realizar el análisis estadístico descriptivo.

PROPUESTA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados serán analizados mediante el uso de estadística descriptiva con medidas de tendencia central.

FACTIBILIDAD

Es factible ya que el Hospital cuenta con la infraestructura necesaria para poder realizarlo. Con registro completo en expediente así como datos necesarios.

ASPECTOS ETICOS

No es necesario presentarse al Comité de Ética del Hospital de Pediatría, CMN, Siglo XXI. Es un estudio retrospectivo que no requiere maniobras de intervención al paciente.

RECURSOS HUMANOS Y FISICOS

Se cuenta con expedientes clínicos para obtener información necesaria así como personal médico investigador, tutor y colaboradores para realizar el trabajo, además de la infraestructura necesaria para desarrollarlo.

RECURSOS FINANCIEROS

El financiamiento de la investigación será cubierta por los investigadores y no se requiere de financiamiento externo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Noviembre de 2003 a julio de 2004: Realización del protocolo de investigación:

Agosto de 2004: Revisión por el comité de investigación.

Agosto 2004: Recolección de datos

Agosto 2004: Análisis de resultados

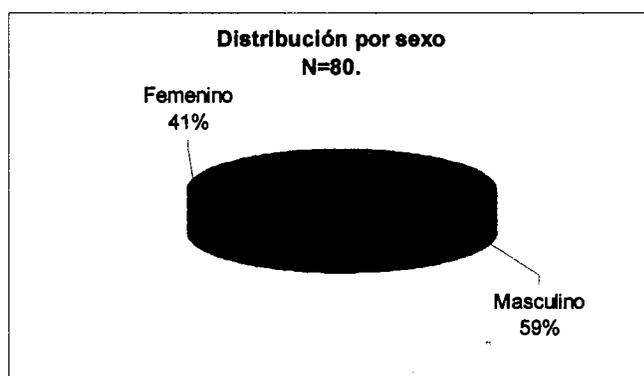
Septiembre 2004: Presentación de Resultados y Elaboración de tesis.

Noviembre de 2004: Envío a Publicación.

RESULTADOS

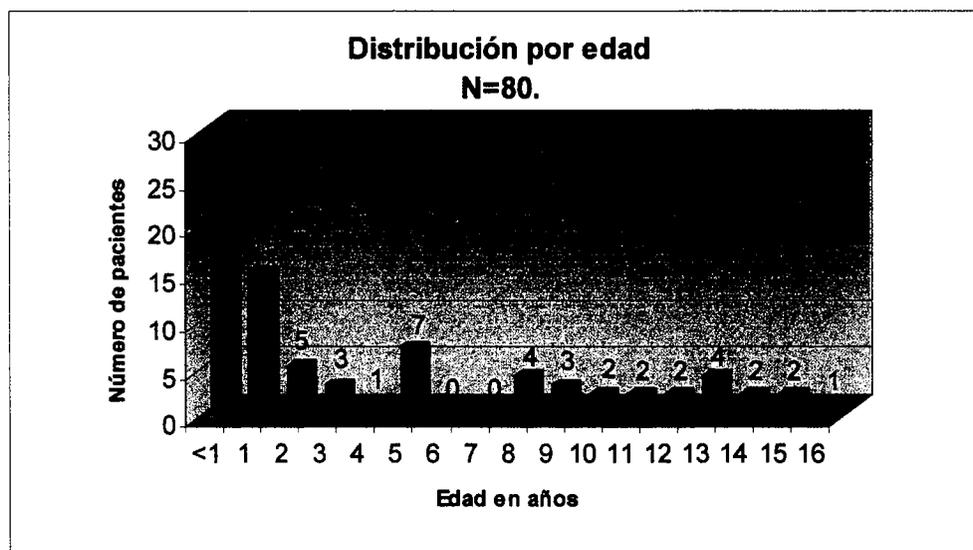
Se identificaron 89 pacientes con diagnóstico de certeza de trombosis diagnosticada de junio de 1994 a diciembre del 2003; sólo 80 de ellos cumplieron los criterios de inclusión. El número de eventos de trombosis en esta población fue de 122, en vasos arteriales, venosos o ambos. En la distribución genérica predominó el sexo masculino con 47 casos (59%) sobre el femenino con 33 casos (41%), con una relación hombre:mujer de 1.42:1(Figura 1).

Figura 1.



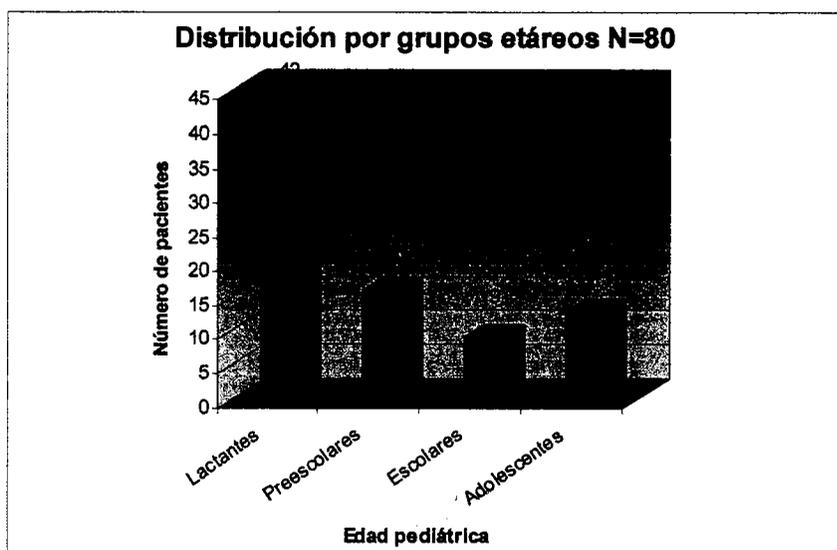
La edad con un rango de un mes a 17 años, con una media de 1 año, moda de < de 12 meses y con promedio de 4.05 años (Figura 2).

Figura 2



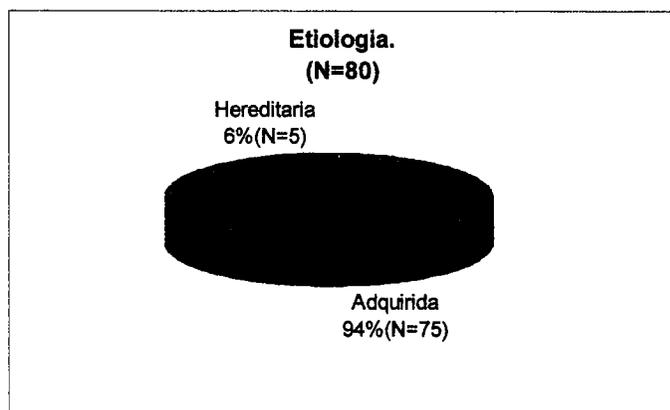
Por grupos de edad la frecuencia de trombosis fue mayor en los pacientes de un mes a 12 meses de edad, con 27 casos (33.8%), y de acuerdo a las edades pediátricas, los lactantes ocuparon el primer lugar con 42 casos (52.5%) después el grupo de escolares con 16 pacientes (20%) en tercer sitio los adolescentes con 13 casos (16.25%) y los escolares con nueve casos (11.25%) (Figura 3).

Figura 3



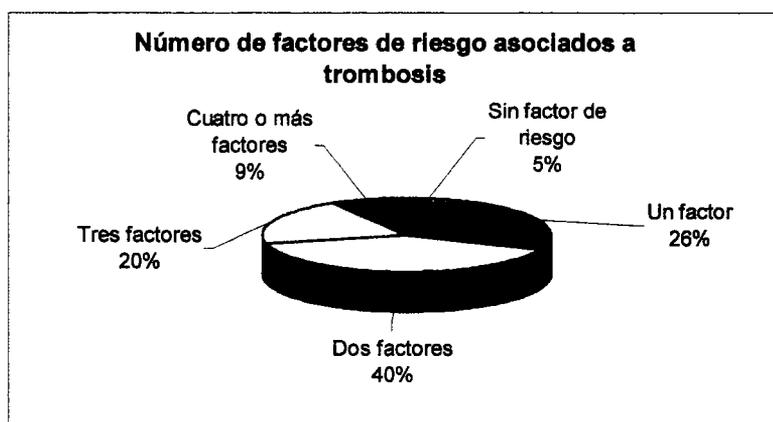
En relación a la etiología el 94% fueron trombosis adquiridas y sólo el 6% se atribuyeron a deficiencias hereditarias de proteínas antitrombóticas (Figura 4)

Figura 4



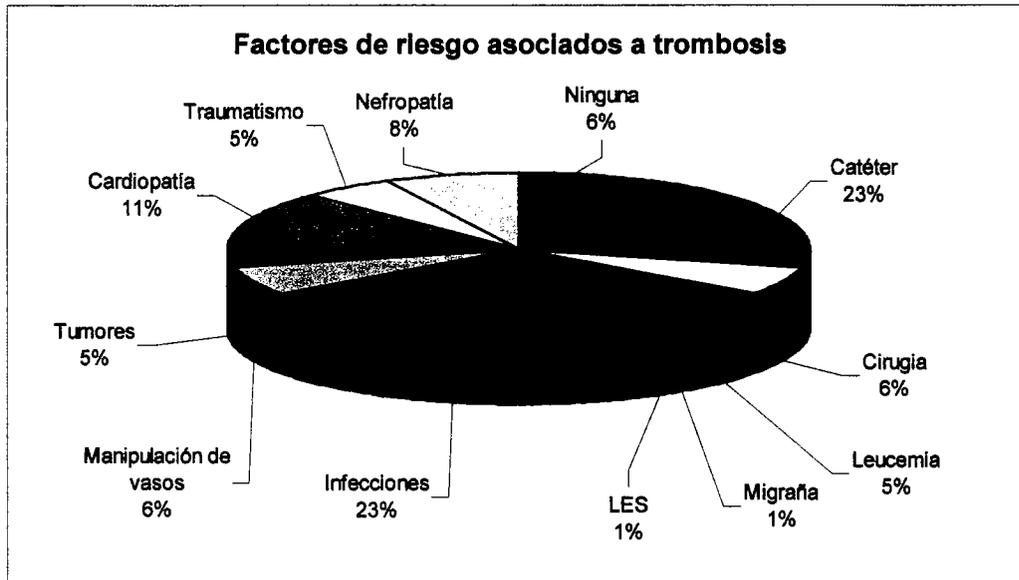
De las trombosis de causa adquirida, se logró identificar por lo menos un factor de riesgo asociado a la trombosis en 21 pacientes (26%), dos factores de riesgo en 32 casos (40%), con tres factores 16 casos (20%) cuatro o más fueron siete pacientes (9%), y sin asociar el evento trombótico con algún factor de riesgo sólo cuatro pacientes (5%)(Figura 5).

Figura 5.



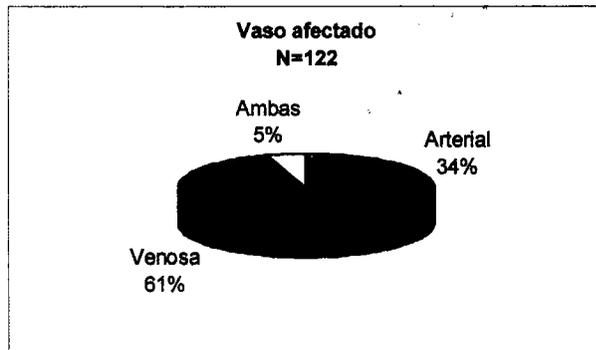
Los factores de riesgo que se identificaron asociados a la trombosis, los más frecuentes fueron la presencia de catéteres en 18 pacientes (23%) y la infección con el mismo número de casos. Las cardiopatías hereditarias o adquiridas ocuparon el 3er lugar con 9 casos (11%). Otras causas con menor número de casos fueron las nefropatías, cirugías, neoplasias y leucemias. En esta revisión sólo se documentó un caso (Figura 6).

Figura 6.



El sistema vascular que se afectó con mayor frecuencia fue el venoso en 61% de los casos, el arterial en un 34% y ambos sistemas vasculares 5%(Figura 7)

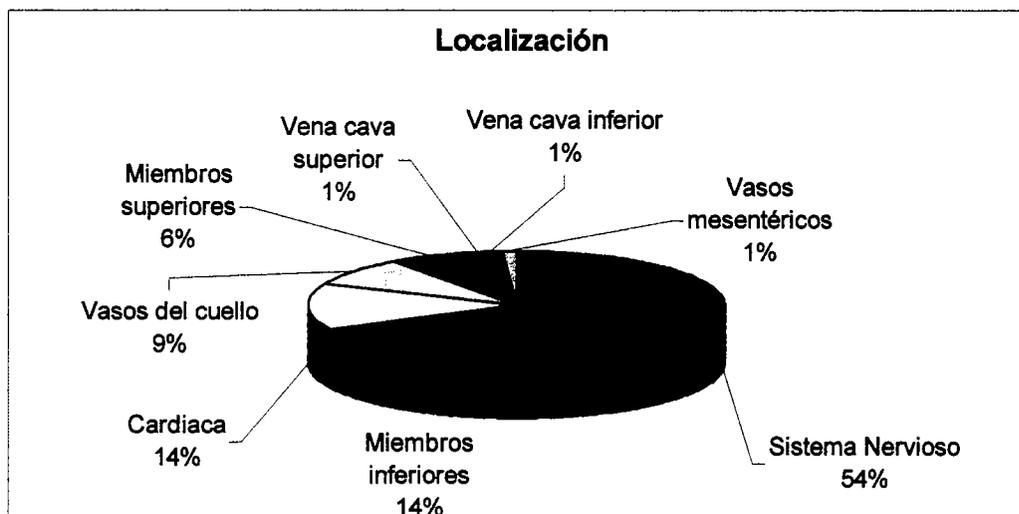
Figura 7.



Los 122 eventos de trombosis que ocurrieron en este grupo tuvieron la siguiente localización: Sistema Nervioso Central (SNC) 54% de los casos, el segundo grupo ocurrió en miembros inferiores y cavidades cardiacas con 14% cada uno y 9% en vasos de cuello, otras localizaciones fueron en miembros superiores, venas cavas y vasos mesentéricos.

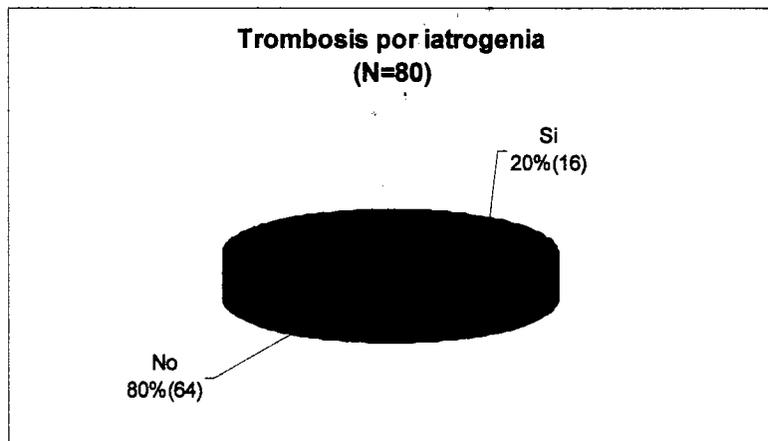
Los eventos que se presentaron en los vasos de cuello todos ellos se relacionaron con la presencia de líneas venosas (Figura 8).

Figura 8.



Un grupo que merece mención especial, son las trombosis que se presentaron como consecuencia de una iatrogenia, 20% del total (16 casos) y fueron asociadas a instalación de líneas vasculares, y lesiones accidentales durante cirugías (Figura 9).

Figura 9.



Para el tratamiento de las trombosis se divide de acuerdo a la evolución, considerándose como agudo, aquel administrado dentro de las tres primeras semanas del diagnóstico. Los pacientes recibieron diferentes modalidades de tratamiento; el más utilizado fue la heparina en infusión continua en 29 pacientes (36.3%); 19 pacientes (23.8%) recibieron heparina de bajo peso

molecular (enoxaparina); sin medicamentos, y sólo con cuidados de soporte se trataron 19 pacientes (23.8%). Otras modalidades de tratamiento en un % menor de pacientes fueron: Heparina no fraccionada y HBPM, sólo dos pacientes recibieron solamente trombolíticos y éstos con alguna de las heparinas en casos. (Tabla 1)

Tabla 1. Tratamiento de trombosis durante el evento agudo.

Tratamiento	Número de pacientes	Porcentaje
Heparina		
- Heparina en infusión	29	36.3
- Heparina en bolos	1	1.3
Heparina/HBPM*	4	5.0
Heparina/Trombectomía	1	1.3
Trombectomía	1	1.3
HBPM	19	23.8
HBPM /Trombectomía	1	1.3
Trombolítico	2	2.5
Trombolítico/Heparina	2	2.5
Trombolítico/HBPM	1	1.3
Cuidados de soporte	19	23.8
Total	80	100

*Heparina de bajo peso molecular.

El promedio de días de tratamiento durante la fase aguda de la trombosis fue de 14.4 días, con un rango de 0 a 140 días.

Durante el tratamiento de seguimiento los medicamentos que se administraron en el mayor de número de casos fueron los anticoagulantes orales, warfarina, en 49 pacientes (64.5%), HBPM en cinco casos (6.6%) y antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico y dipyridamol) en cuatro pacientes (5.3%). El 22.4% de los casos no recibieron tratamiento médico, sólo se mantuvieron en vigilancia. (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento durante el seguimiento.

Tratamiento	Número de pacientes	Porcentaje
Warfarina	49	64.5
Warfarina/Antiagregante	1	1.3
Antiagregante	4	5.3
HBPM*	5	6.6
No recibió	17	22.4
Total	76	100

El tiempo de administración de medicamentos en esta etapa el promedio fue de 138 días con un rango de 0 a 582 días.

De los 122 eventos de trombosis se logró su resolución completa de primera intención en 116 (95%).

Las complicaciones del tratamiento en fase aguda se manifestaron como sangrados en dos pacientes (grado III y IV), y se asociaron a la administración de heparina en infusión en uno y otro con heparina y fibrinolítico (sangrado grado IV).

La muerte asociada a trombosis ocurrió en tres pacientes y en un caso amputación de miembro pélvico. Otro caso falleció en la fase aguda, por su patología de fondo (neumonía por atípicos, leucemia linfoblástica aguda en quimioterapia y presenta trombosis). Ninguno falleció por sangrado asociado al tratamiento, Los sangrados fueron en HIC y. (Tabla 3)

Tabla 3. Complicaciones durante la fase aguda.

Complicaciones	Número de pacientes	Porcentaje
Sangrado		
- Menor (grado I-II)	0	0
- Mayor (grado III-IV)	2	2.5
Muerte asociada a trombosis	3	3.8
Amputación	1	1.3
Sin complicaciones	74	92.5
Total	80	100

Complicaciones en fase de seguimiento fueron: sangrado en 12 pacientes (15.8%), sangrado menor (grado I y II) 9 casos; sangrado mayor (III y IV) en

tres pacientes (3.9%). Recibían como tratamiento warfarina como única droga; durante el momento del sangrado, 58.3% de los casos el INR era el esperado como tratamiento con rangos entre 2 –4. No hubo defunciones por esta causa. En el 25% de los casos, el INR durante el episodio de sangrado fue > de 6, y el 16.7% el INR entre 4-6. (Tabla 4).

Otras complicaciones fueron recurrencia de trombosis en cuatro pacientes, (3 recibían warfarina y uno HBPM). Los que retrombosaron su INR se encontraba en dos pacientes entre 2 a 4 y el restante entre <2. El 4º paciente que retrombosó fue con HBPM. En el paciente con INR<2, se identificó asociación de alimentos a la administración de warfarina. Un paciente con deficiencia de Proteína C hereditaria presentó necrosis de piel asociado a la administración de warfarina (Tabla 5).

Tabla 4. Control de INR en el momento de sangrado.

Valor del INR	Frecuencia	Porcentaje
2 a 4	7	58.3
4 a 6	2	16.7
> 6	3	25.0
Total	12	100

Tabla 5. Complicaciones durante el seguimiento

Complicaciones	Número de pacientes	Porcentaje
Sangrado		
- Menor (grado I-II)	9	11.9
- Mayor (grado III-IV)	3	3.9
Recurrencia de la trombosis	4	5.3
Necrosis de piel	1	1.3
Sin complicaciones	60	77.6
Total	76	100

Mortalidad: En la fase aguda fallecieron cuatro pacientes; tres de ellos relacionados en forma directa a la trombosis y con localización en SNC (una HBPM, 1 con HNF en infusión y el 3º por suspensión de la HNF). El 4º paciente

falleció por su enfermedad de fondo LLA, con QT e infección severa, neumonía por atípica.

En la fase crónica se presentaron tres defunciones causadas por su enfermedad de base, ninguna asociada al evento trombótico y/o al tratamiento. Las enfermedades de fondo fueron: cardiomiopatía secundaria a quimioterapia (antracíclicos), otro por insuficiencia respiratoria como secuelas de tromboembolia pulmonar sin trombosis reciente en ese momento. El último paciente con diagnóstico y muerte de leucemia linfoblástica aguda en recaída.

DISCUSIÓN.

El análisis de los eventos de trombosis de este trabajo son el resultado del primer registro de casos de trombosis que se llevó a cabo en el servicio de hematología de nuestra Institución el cual es parcial , debido a que no existe un sistema de control de todos los casos con diagnóstico de trombosis. Los casos para este análisis no son el total de los registrados, debido a que no se tuvo accesos a varios expedientes ya depurados o extraviados.

La distribución genérica se muestra en la figura 1, y no muestra diferencia significativa para un género.

La distribución por edades mostró que el mayor número de casos de trombosis se presentaron en los pacientes menores de un año, sin considerar el periodo del recién nacido, de acuerdo a los criterios de ingreso; estos resultados son similares a otros reportes de la literatura como los del grupo de Canadá y Holanda⁵ (figura 2). Por grupos etáreos se mostró también la incidencia mayor en lactantes y después en los adolescentes (Figura 3).

En relación a la etiología, las causas adquiridas ocurrieron en el 94% de los casos y sólo 6% de tipo hereditario; estos resultados son diferentes a los reportados por otros grupos de estudio, sobre todo en relación a las causas hereditarias; el grupo Alemán⁶, reporta una incidencia del 20-50% de casos de causa hereditaria; probablemente el bajo porcentaje de casos de origen hereditario en nuestra revisión obedece a que sólo en algunos casos de trombosis se realizaron pruebas de trombofilia hereditaria(Figura 4).

De los casos de causa adquirida, la identificación de uno o más factores de riesgo conocido y asociados a trombosis se identificaron en el 95% de los casos; en la literatura mundial el porcentaje de factores de riesgo detectados en pacientes con trombosis es de 95% para el grupo Argentino de Bonduel y

cols³⁴, de 98% para el grupo de Aytemiz y cols³⁸; en el registro del grupo de Holanda al menos 2 factores de riesgo estuvieron presentes en un 81% de sus casos³⁹ (Figura 5)

En la figura 6 se muestran los factores de riesgo asociados a la trombosis. Los más frecuentes fueron por infección y catéteres situación observada por otros grupos de trabajo.

El sistema venoso fue el más afectado seguido de vasos arteriales; esta situación es la esperada de acuerdo a las causas más frecuentes asociadas durante la trombosis como fueron las infecciones y la presencia de catéteres. (Figura 7)

Los sitios de localización de las trombosis, se muestran en la figura 8, y el SNC ocupó el primer lugar seguido por igual número de casos cavidades cardíacas y miembros inferiores. Andrew y cols. en una serie de 137 pacientes encontraron también como primer lugar afectado el SNC⁴.

Un grupo que consideramos importante mencionar por el número de casos de trombosis fueron los que se presentaron como consecuencia de iatrogenia (figura 9) durante la instalación de líneas vasculares y/o como accidentes quirúrgicos. No encontramos esta asociación reportada en la literatura, sin embargo este hallazgo es importante para poder incidir en sus resultados (Figura 9).

En la tabla 1 se muestra el tratamiento que recibieron todos los pacientes de esta revisión. El tratamiento anticoagulante que se administró con mayor frecuencia fue la heparina no fraccionada en infusión continua; este fue también el tratamiento de elección para otros grupos de trabajo,^{4,12,16,21} el segundo tratamiento con 19 casos (23.8%) fue el que denominamos cuidados de soporte, que consistió sólo en retiro de la línea venosa si ésta se asociaba

a la presencia del trombo, sin administración de medicamentos anticoagulantes trombolíticos o medidas quirúrgicas para retiro del trombo; así mismo se dio tratamiento para el control de la enfermedad subyacente que se asoció con la trombosis. La administración de HBPM, fue igualmente para 19 pacientes; en relación a este medicamento existe aún controversias para su utilización en la fase aguda, y de acuerdo al sitio de la trombosis; varios grupos de estudio, en forma reciente han reportado su utilización y beneficio como tratamiento, con pocos efectos adversos y/o complicaciones^{12,21,22,26,41} (Tabla 1).

El análisis del tratamiento en la fase de seguimiento, mostró que el medicamento más utilizado fue la warfarina con un 64.5% de los casos. Su utilidad no deja duda en la fase crónica de las trombosis, como prevención de nuevos eventos agudos y como un medicamento fácil de administrar en los niños por ser a través de vía oral, sin embargo existen situaciones como se comentará mas adelante que impiden su absorción y lograr niveles farmacológicos útiles^{12,16,28, 29,42}

El 24.4% no recibió ningún medicamento sólo se mantuvieron en vigilancia.

La administración durante la fase crónica de la HBPM ocurrió en el 6.6% de los casos. Se decidió este medicamento para esta etapa de seguimiento en pacientes con diagnóstico de nefropatía con insuficiencia renal secundaria y diálisis como tratamiento de esta; así mismo en un caso de trombofilia hereditaria por deficiencia de PC, y complicado durante la administración de warfarina con necrosis de piel.^{16, 22, 26, 35} (Tabla 2)

Las complicaciones que se encontraron del análisis de los 122 eventos de trombosis durante la fase aguda de la trombosis en primer lugar fueron 3 casos por defunción asociado al evento de trombosis. En 2 casos la complicación fue por sangrado, al administrarse el tratamiento anticoagulante con fibrinolíticos y

heparina no fraccionada en forma simultánea; el otro caso de sangrado fue asociado a la administración de heparina en infusión en un paciente; estos pacientes presentaron varios factores de riesgo asociados los cuales contribuyeron probablemente al sangrado como estado de co-morbilidad, (septicemia) como recientemente han postulado algunos autores, que deberá de descartarse además del medicamento como causa de sangrado.(26)

Sólo en un caso la progresión de la trombosis a pesar del tratamiento anticoagulante, condicionó isquemia severa, con necrosis y amputación de miembro pélvico (pie derecho).

El 94% de los casos durante la fase aguda no presentó complicaciones. (Tabla 3)

Las complicaciones que se observaron en la fase crónica asociada a administración de warfarina fueron los sangrados, 12 casos el 15.8% y; de estos se presentó como sangrado mayor en 3 casos, y sangrado grado I-II ,o sangrado menor en 9 pacientes. El control de laboratorio del efecto anticoagulante para la warfarina se llevó fue con el INR, en el 58.3% era el esperado (INR 2-4), en el 25% el INR fue > de 6 y el 16.7% el INR fue entre 4 y 6. Como se observa en esta tabla casi el 40% de los casos tenían prolongación del TP e INR lo que seguramente fue la causa de los sangrados. (Tabla 4) .

Durante el seguimiento a pesar del tratamiento, 4 pacientes presentaron recurrencia de la trombosis, en 3 casos fue como tromboembolia pulmonar y en un caso en cavidades cardíacas. (5.3%) En los registros del grupo de Canadá, Alemán y Holandés se reporta recurrencia de la trombosis de un 7-18.5%.^{39,43} Los padecimiento de estos pacientes fueron nefropatía con insuficiencia renal y diálisis dos casos, leucemia mieloblástica aguda con cardiomiopatía y otro con

CONCLUSIONES

Independientemente de los factores de riesgo asociados y del tratamiento empleado, la resolución de las trombosis se logró en la mayoría de los casos, observándose pocas complicaciones relacionadas al tratamiento, y sólo en tres casos la muerte fue directamente relacionada a la trombosis. Estos resultados son consistentes con lo informado por otros grupos pediátricos, y serán de utilidad para que en un futuro se realice en nuestra Institución un diagnóstico oportuno y completo, con la finalidad de prescribir un tratamiento adecuado en forma sistemática y ofrecer el máximo beneficio al paciente.

Al conocer que las trombosis representan una enfermedad que afecta a la población pediátrica, es imperativo desarrollar protocolos de investigación que evalúen cada vez mejor los diferentes aspectos de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Andrew M, Michelson A, Bovill E and Leaker M. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998;132:575-88.
2. Andrew M and Montgomery R. Acquired disorders of hemostasis in Nathan D y Orkin S, Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood, 5th edition, Filadelfia. Saunders Company 1998. Pp 1688-1717.
3. Rodriguez MC. Trombofilia en pediatría, en Games J, Introducción a la Pediatría, 2004, aun no publicado.
4. Andrew M, David M, et al. Venous thromboembolic complications (thromboembolic events) in children: First analyses of the Canadian Registry of thromboembolic events. *Blood* 1994;83:1251-61.
5. David M and Andrew M. Venous thromboembolism complications in children: a critical review of the literature. *J Pediatr* 1993;123:337-44.
6. Nowak U, Kosh A and Schlegel N. Neonatal thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:227-33.
7. Gurgey A and Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factor. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:159-64.
8. Nuss R, Hays T and Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatr* 1995;96:291-6.
9. Nowak U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein, Kosch A, Nohe N and Schobess R. Risk of recurrent thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97:858-862).
10. Van Ommen H and Peters M. Venous thromboembolic disease in childhood. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:391-414.

11. Glaser D, Medeiros D, Rollins N and Bachunan G. Catheter-related thrombosis in children with cancer. *J Pediatr* 2001;138:255-9.
12. Revel-Vilk S and Chan A. Anticoagulation therapy in children. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:425-32.
13. Hirsh J, Anand S, Halperin J and Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Heparin. *Circulation* 2001;103:2994-3018.
14. Tait R, Ladusans E, El-Metaal M, Patel R and Will A. Oral anticoagulation in paediatric patients: dose requirements and complications. *Arc Dis Child* 2003;74:228-31.
15. Nowak U, Günther G, Kurnik K, Sträter R and Kirkham F. Arterial Ischemic Stroke in neonates, infants, and children: an overview of underlying conditions, imaging methods and treatment modalities. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:405-14.
16. Monagle P, Michelson AD, Bovill E and Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119:S344–S370.
17. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R and Grabowski E. Low-dose tissue plasminógeno Activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:379-86.
18. Chan AK, Berry LR, Monagle PT and Andrew M. Decreased concentrations of heparinoids are required to inhibit thrombin generation in plasma from newborns and children compared to plasma from adults due to reduced thrombin potential. *Thromb Haemost* 2002;87:606–13.
19. Yasaka M, Sataka T, Minematsu K and Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarina related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2003;108:25-30.

20. Sutor A, Massicotte P, Leaker M and Andrew M. Heparin therapy in pediatric patients. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:303-15.
21. Garcia L. Nuevas perspectivas en tratamiento anticoagulante. *Rev Iberoamer Tromb Hemost* 1997;10:1-26
22. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119:S64–S94.
23. Iorio A, Guercini F and Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003;1:1906-13.
24. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, Bridge S and Monagle P. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: A prospective cohort study. *J Pediatr* 2000;136:439-45.
25. Punzalan R, Hillery C, Montgomery R, Scott P and Gill J. Low-molecular-weight heparin in thrombotic disease in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:137-42.
26. Hoppensteadt D, Walenga J, Fareed J and Bick R. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide. Basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;19:313-341
27. Linkins L and Weitz J. New anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2003;23:619-31.
28. Ladusans T, Metaal E and Will P. Oral anticoagulation in paediatric patients: dose requirements and complications. *Arch Dis Child* 1996;74:228-31.

29. Faix R. Antithrombotic therapy in pediatrics: time for higher levels of evidence. *J Pediatr* 2000;136:425-8
30. Prisco D, Flaciani M, Antonucci E and Gensini GF. Hirudins for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:543-49
31. Tornebohm E and Lockner D. A retrospective analysis of bleeding complications in 438 patients with acute leukaemia during the years 1972-1991. *Eur J Haematol* 1993;50:160-7.
32. Linkins L, Choi P and Douketis J. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2003;139:893-900.
33. Hylek EM and Singer DE. Risk factors for intracranial haemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
34. Casais P, Sánchez A, Meschengieser S, Fondevilla C, Santerelli M and Lazzari M. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol. *Am J Hematol* 2000;63:192-6.
35. Zimelman J, Lefkowitz J et al. Unusual complications of warfarin therapy: Skin necrosis and priapism. *J Pediatr* 2000;137:266-8.
36. Gurgey A and Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:159-64.
37. Bonduel M, Hepner M and Sciuccati G. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:66-71.

38. Aytemiz G and Aislan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;3:159-164.
39. Van Ommen C, Heleen C, Harriet H, Büller H, et al. Veous thromboembolism in childhood: a retrospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-681.
40. Andrew M, Monagle P and Brooker L. Epidemiology of venous thromboembolic events in Thromboembolic complications during infancy and childhood, 1th Edition, Hamilton-London B.C.Décker 2000. pp 111-146.
41. Gilbert K and Rodgers G. Utilization and outcomes of enoxaparina treatment for deep-vein thrombosis in a tertiary-care Hospital. *Am J Hematol* 2000;65:285-288.
42. Pineo G and Hull R. Coumarin therapy in thrombosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:201-216.
43. Vayá A, Mira Y, Ferrando F and Aznar J. Errors in the management of venous thromboembolic disease. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 2001;14:143-146.