

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD
TROMBÓTICA EN NIÑOS

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
PRESENTA:

Dr. Manuel Iván Rodríguez Aguirre.

Asesor: Dr. Santos Abel Bello González



MÉXICO D.F. A 19 DE SEPTIEMBRE DE 2003.

2003



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.

ÍNDICE

Introducción

I. Marco Teórico

II. Objetivo

III. Justificación

IV. Material y Métodos

V. Resultados

VI.. Discusión

VII. Conclusiones

VIII. Bibliografía

INTRODUCCIÓN.

El presente trabajo se ha realizado con la finalidad de revisar el tratamiento de la enfermedad trombótica en niños, ya que la mayoría de los lineamientos a seguir se han descrito en pacientes adultos y no todos son transpolables a la población pediátrica.

Este trabajo consta de dos partes fundamentales: En la primera de ellas se hace una revisión de los conceptos generales del sistema de coagulación, en el cual se incluyen las vías de hemostasis y posteriormente las vías anticoagulantes, las cuales intervienen directamente, por un balance entre ellas, en la generación de eventos trombóticos. Como definición se ha considerado que la enfermedad trombótica es una patología caracterizada por una hipercoagulabilidad, ya sea por falta de mecanismos anticoagulantes y fibrinolíticos, tanto como una coagulación exagerada secundaria a eventos que la desencadenan, como pueden ser principalmente lesiones de la pared endotelial de venas y arterias, la cual puede estar desencadenada por infecciones, cuerpos extraños (como catéteres, prótesis valvulares, etc), alteraciones metabólicas, alteraciones cardiovasculares, etc. En general la población pediátrica tiene factores de riesgo un tanto diferentes de la población adulta para la generación de eventos trombóticos y tromboembólicos, entre los cuales podemos observar principalmente asociados a enfermedades hereditarias por alteraciones y/o deficiencias de proteínas anticoagulantes, que se han llamado naturales, y que desencadenan una Trombofilia Hereditaria.

En la segunda parte de este trabajo se realiza una revisión de 8 años de la experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del tratamiento de la enfermedad trombótica en niños, los principales tratamientos utilizados, las dosis y tiempo de administración de los mismos, y se realizó un análisis de los tratamientos más utilizados y con mejores resultados para controlar y mejorar los eventos trombóticos.

Aún falta mucho para poder establecer un adecuado tratamiento de este tipo de patologías en la edad pediátrica, pero conforme los recursos de diagnóstico y manejo de los pacientes mejora, se hace evidente la necesidad de tener lineamientos y estudios específicos en este tipo de población en riesgo.

I. MARCO TEÓRICO.

La hemostasis es un complejo sistema que regula las actividades procoagulantes y anticoagulantes en el organismo. Este sistema existe normalmente en un equilibrio dinámico, el cual es regulado por moduladores e inhibidores en cada paso de la vía.

Se han propuesto cuatro sistemas que participan en la hemostasis:

1. Coagulación
2. Anticoagulación
3. Fibrinólisis
4. Antifibrinólisis.

Cada sistema interactúa uno con otro para evitar alteraciones en la regulación de alguno de ellos, lo que generaría defectos en la hemostasis: hemorragias y/o trombosis.

COAGULACIÓN: En un sitio de lesión de la pared de un vaso sanguíneo se forma un coágulo hemostático formado por la interacción de la pared vascular, las plaquetas y los factores de coagulación. Para que se forme este coágulo es necesaria la formación de **Trombina**, generada de la protrombina, lo que iniciará posteriormente la formación de un coágulo de fibrina. Las dos vías procoagulantes que llevan a la formación del coágulo de fibrina son la Vía del factor tisular (antiguamente conocida como vía extrínseca) y la vía de contacto (antiguamente conocida como la vía intrínseca). En ambas vías la Trombina formada juega un papel crucial en la formación de un trombo.

Recientemente se ha prestado importancia al papel que juega la éstasis sanguínea como una condición común que ocurre en la formación del tapón hemostático, ya que a pesar de que muchas circunstancias generan éstasis sanguínea, no todas predisponen a trombosis, y no todas se relacionan con alteraciones de la fluidibilidad sanguínea. A pesar de esto, los mecanismos que interactúan para la formación de un tapón hemostático o un trombo son idénticas:

- ✓ Formación de trombina por la tromboplastina tisular liberada del tejido lesionado, células endoteliales y células mononucleares.
- ✓ Activación plaquetaria por la trombina
- ✓ Transformación del fibrinógeno por la trombina de una proteína soluble a fibrina insoluble.

ANTICOAGULACIÓN: El sistema anticoagulante es un regulador negativo de la formación de un coágulo sanguíneo, que previene la generación de trombina y evitan finalmente la formación de un coágulo de fibrina. Este sistema está compuesto de al menos 3 vías conocidas en la actualidad:

- 1- Vía de la Antitrombina III → Inhibe las enzimas activadas de los factores IIa, Xa, XIa y XIIa.

2- Sistema de la Proteína C→ Actúa en conjunto con la Proteína S y la Trombomodulina. Inhibe los cofactores (proenzimas) activadores de los factores X y II, y a los factores Va y VIIIa.

3. Sistema de la Prostaciclina→ limita los depósitos de plaquetas al coágulo en formación.

FIBRINOLISIS: La función de las enzimas del sistema fibrinolítico son principalmente remover los depósitos de fibrina de los vasos sanguíneos y prevenir así la formación de un coágulo de fibrina en el sistema circulatorio, para mantener la permeabilidad de este. Este sistema está involucrado en la lisis del coágulo, pero no en la producción y/o inactivación de la trombina.

La degradación de la fibrina es la función más importante de este sistema, pero otras funciones reconocidas actualmente incluyen la activación de metaloproteínas, las cuales tienen la capacidad para degradar matrices extracelulares, que es un proceso necesario para la remodelación de tejidos (Vg. Cicatrización). También este sistema es importante en los mecanismos involucrados en la migración celular.

El compuesto central de este sistema es el **plasminógeno**, que es la proenzima de la **plasmina** la cual es responsable de la degradación proteolítica de la fibrina. Los activadores del plasminógeno incluyen al activador tisular del plasminógeno (tPA) y el activador uroquinasa del plasminógeno (uPA). La importancia del uPA se ha observado principalmente a nivel de las glándulas exócrinas, incluyendo los riñones, así como una función proteolítica celular y pericelular. El tPA se ha relacionado con una mayor importancia clínica y fisiológica, ya que se ha encontrado en prácticamente todos los niveles de la economía del organismo, y su función para la activación del plasminógeno, que llevará posteriormente a la degradación de la fibrina es por ello más extensa. Así mismo debido a su extensa actividad, el tPA y sus variantes han sido preferidos como drogas antifibrinolíticas de primera elección.

Otros activadores del plasminógeno, que se han encontrado en organismos diferentes a los humanos, incluyen los producidos por algunas cepas de bacterias, como la estreptoquinasa (EK) producida por estreptococo y *Y. pestis*; y la estafiloquinasa (EsK), con una acción similar a la de la EK, producida por algunas cepas de *Staphylococcus sp.*

ANTIFIBRINOLISIS: El sistema antifibrinolítico está compuesto por enzimas y receptores inhibitorios para la plasmina, el plasminógeno o los activadores del plasminógeno, y cuya acción puede desencadenar eventos de trombosis.

Entre estas enzimas se encuentran:

- 1- α_1 -antiplasmina→ inhibidor selectivo para la plasmina
- 2- El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y 2 (PAI 1 y 2)→ los cuales inhiben la actividad de tPA (principalmente el PAI-1) y uPA (principalmente PAI-2, producido generalmente por tejido placentario).
- 3- Receptor para lipoproteínas similares a las de baja densidad (LRP)→ localizado en superficie celular hepática. Aumenta la eliminación de tPA.

4. Receptor de manosa → en superficie celular hepática. Aumenta eliminación tPA y uPA.

5. Inhibidor fibrinolítico activable por trombina (TAFI) → carboxipeptidasa que remueve residuos de lisina terminales-COOH de las proteínas. Dado que estos residuos de lisina (como los de la fibrina) son activadores del plasminógeno, la eliminación de los mismos evita la activación a plasmina.

Los eventos trombóticos son generados, en resumen, por un estado hipercoagulable, en el cual la generación de un coágulo no puede regularse negativamente por alguna de las vías anticoagulantes.

Un estado hipercoagulable se considera como un factor de riesgo para trombosis, pero no siempre la genera. Es importante mencionar que a pesar de que los estados hipercoagulables aumentan el riesgo de trombosis en comparación con la población general, la incidencia de estos sigue siendo baja.

Los mecanismos por los cuales un estado hipercoagulable aumenta y mantiene la producción de trombina circulante, y que finalmente, y sin la prevención adecuada, evolucionará hacia un evento de trombosis son:

- ✓ Reacciones que producen trombina a partir de protrombina.
- ✓ Pérdida de los mecanismos que afectan el rango de producción de trombina a partir de protrombina.
- ✓ Inactivación de la trombina en circulación.

Los estados hipercoagulables pueden ser asociados con mutaciones genéticas hereditarias y no hereditarias y con desórdenes adquiridos. Estos a su vez tienen diferentes implicaciones en adultos y en niños, y tanto el sistema vascular arterial como venoso pueden ser afectados de distinta manera. A continuación se enumeran los principales factores de riesgo en general:

1. DESÓRDENES GENÉTICOS DEL SISTEMA HEMOSTÁTICO:

- ✓ Mutaciones sin sentido o de falso sentido (heterocigoto u homocigoto) de Antitrombina III (ATIII), proteína C (PC), proteína S (PS). Se puede asociar con bajos niveles de la proteína o disminución de su actividad.
- ✓ Factor V activado que resiste a la degradación proteolítica normal por la PC. (*Factor Va de Leiden*).
- ✓ Variantes regionales hereditarias del fibrinógeno que disminuyen el rango de polimerización de fibrina. La vía fisiológica para la inactivación de trombina es por la unión específica a la fibrina e incorporación dentro del coágulo de fibrina. La fibrina producida por estas variantes del fibrinógeno no incorpora adecuadamente trombina dentro del coágulo.
- ✓ Malformaciones vasculares y enfermedades cardíacas congénitas.

2. → OTROS DESÓRDENES GENÉTICOS FUERA DEL SISTEMA HEMOSTÁTICO.:

- ✓ Diabetes mellitus (DM)
- ✓ Policitemia rubra vera
- ✓ Anemia de células falciformes
- ✓ Talasemias
- ✓ Aumento de lipoproteína α
- ✓ Homocistinemia
- ✓ Hipertrigliceridemia
- ✓ Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
- ✓ Insuficiencia renal crónica (IRC)
- ✓ Enfermedad pulmonar obstructiva

3. → FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS:

- ✓ Factores fisiológicos: periodo neonatal, embarazo, puerperio.
- ✓ Desórdenes adquiridos plaquetarios y de coagulación: Trombocitosis, variantes anormales del fibrinógeno, anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos, coagulación intravascular diseminada.
- ✓ Deficiencias adquiridas de proteína C, S, ATIII: desnutrición, infecciones, enfermedad hepática.
- ✓ Condiciones cardiovasculares: prolapso valvular mitral, falla cardíaca, válvulas protésicas, fibrilación atrial, hipertensión arterial, aumento de angiotensina II, lesiones de pared vascular, insuficiencia valvular, cirugía abdominal aórtica, angioplastia, bypass coronario y cardiopulmonar, catéteres venosos y arteriales, otros accesos intravasculares.
- ✓ Agentes terapéuticos: anticoagulantes orales, andrógenos, prednisona, L-asparginasa, anticonceptivos orales, tratamientos trombolíticos, concentrados de factor VIIa, IX, concentrados de proteína C.
- ✓ Quirúrgicos: resección hepática, cirugías ginecobstétricas, de cadera, rodilla, colecistectomía laparoscópica.
- ✓ Neoplasias: leucemia aguda promielocítica, cáncer pancreático y de próstata, metástasis.
- ✓ Infecciones: sepsis (principalmente por gram negativos), pancreatitis aguda.
- ✓ Renales: síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica.
- ✓ SNC: infartos cerebrales, lesiones de cordón espinal.

En niños los principales factores de riesgo que se han encontrado para el desarrollo de trombosis son:

1. ADQUIRIDOS:

- ✓ Línea venosa central (25-33%)
- ✓ Nutrición parenteral total
- ✓ Tratamiento con L-asparaginasa, prednisona
- ✓ Enfermedad cardíaca acianógena
- ✓ Traumatismos
- ✓ Infecciones
- ✓ *Cirugía e inmovilización prolongada*
- ✓ Uso de anticonceptivos orales (ACO)
- ✓ Obesidad
- ✓ Síndrome antifosfolípido
- ✓ Síndrome nefrótico
- ✓ Lupus eritematoso sistémico (LES)

2. → HEREDITARIOS:

- ✓ Anormalidades cuantitativas o cualitativas de anticoagulantes naturales y factores de coagulación: deficiencia de ATIII, PC o PS, factor V Leiden, variante de la protrombina (G20210A), incremento de factor VIII, I y disminución de factor XII.
- ✓ Lisis del coágulo comprometida: disfibrinogenemias, deficiencias del plasminógeno, deficiencias del activador del plasminógeno tisular e incremento de inhibidor del plasminógeno activado 1 (PAI-1).
- ✓ Defectos metabólicos: hiperhomocistinemia, incremento de lipoproteína a.

La presencia de estos factores de riesgo puede por si misma relacionarse con la presencia de trombosis a nivel arterial, venoso o ambos (Tabla 1), y es por ello que el diagnóstico presuntivo puede servir para prevenir trombosis en sitios venosos o arteriales específicos, y además una trombosis en un sitio arterial o venoso puede así mismo orientar a un diagnóstico específico.

El cuadro clínico de una enfermedad trombotica varia ampliamente dependiendo del sitio afectado. En la población pediátrica los principales sitios afectados son lechos vasculares venosos, y esto generalmente está en relación a los factores de riesgo predisponentes.

Entre las principales manifestaciones clínicas de trombosis en niños se encuentran las trombosis venosas profundas, generalmente del sistema venoso superior en 80% en neonatos y hasta 60% en lactantes y preescolares. Otra

manifestación son los eventos vasculares cerebrales isquémicos, que puede ser de hasta 50% de sistema venoso y 30% arterial en neonatos, y manifestarse con alteraciones neurológicas como cefalea, crisis convulsivas, ataxia, etc.

El síndrome de necrosis cutánea o *purpura fulminans* se ha observado principalmente en pacientes con deficiencias hereditarias (hetero- u homocigotas) para proteína C (incluyendo factor V de Leiden), rara vez S y otras proteínas anticoagulantes.

Como complicaciones de trombosis venosas profundas se han observado tromboembolias pulmonares fatales. Otra manifestación de complicaciones es un síndrome postflebitis, que generalmente es tardío, caracterizado por dolor, edema, hiperpigmentación, ulceraciones, etc.

Entre los estudios indispensables para evaluar una evento trombotico se an recomendado:

- ✓ Ensayos funcionales para la evaluación inicial: Tiempo de trombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, cuantificación plaquetaria, tiempo de sangrado de Ivy modificado, retracción del coágulo.
- ✓ Realizar estudios dependiendo manifestaciones o sospecha clínica: determinación ATIII, PC, PS, Fact. V Leiden, mutación de protrombina, niveles de homocisteína, lipoproteína a, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas, Factor VIII, fibrinógeno (incluido estudios inmunológicos y funcionales, tiempo de trombina).
- ✓ Estudios para causas muy poco frecuentes: resistencia de proteína C activada, factores XI, XII, cofactor 2 de heparina, trombomodulina, inhibidor de la vía del factor tisular, plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y 2, activador del plasminógen o tisular.
- ✓ Estudios de gabinete: ultrasonografía Doppler, ecocardiograma, resonancia magnética nuclear, tomografía computada, radiografías (Tórax), gammagrafía, electroencefalograma.

Una vez realizado estos estudios iniciales la probabilidad de diagnóstico certero se acerca al 90% de los casos, tomando en cuenta además la historia familiar y personal de factores de riesgo.

TABLA 1
ESTADOS PRETROMBÓTICOS & SITIO DE TROMBOSIS

ALTERACIÓN	VENOSO	VENOSO/ARTERIAL	ARTERIAL
Factores de coagulación	-Factor V Leiden -Deficiencia PC -Deficiencia PS -Deficiencia ATIII -Mutación de protrombina		
Lisis del coágulo	-Deficiencia de plasminógeno -Deficiencia de tPA	-Disfibrinogenemias* -Deficiencia PAI-1*	
Metabólicas		-Homocistinemia	
Plaquetarias		-Sx trombocitopenia inducida por heparina -Enfermedades mieloproliferativas -HPN* -Policitemia vera	
Estasis	-Quemaduras -Inmovilización -Cirugía -Fracturas -Falla cardíaca congestiva		
Hiperviscosidad		-Policitemia vera -Macroglobulinemia de Waldenström -A. drepanocítica -Leucemia aguda	
Pared Vascular		-Traumatismo -Vasculitis	-Aterosclerosis -Turbulencia
Otros	-Neoplasias (Sx de Trosseau) -ACO -Estrógenos -Embarazo y puerperio -Cateterismos -Sx nefrótico	-Sx antifosfolípido -Cuerpos extraños -Inhibición de la ciclooxigenasa 2** -Infecciones, sepsis -Cardiopatías -Deshidratación	-Hipertensión arterial -Estrés -Diabetes mellitus -Hijo de madre diabética -Fumadores -Obesidad -Fibrilación atrial -Hiperlipidemia -Inflamación crónica -LES***

*Componente venoso más frecuente que arterial
**Hay disminución sistémica de la prostaciclina denominada prostaglandina antitrombótica (vía de la prostaciclina)
***Se ha sugerido efecto pretrombótico diferente a la presencia de síndrome antifosfolípido.

II: OBJETIVOS

1) Revisar los criterios actuales para el tratamiento de la enfermedad trombótica en niños.

2) Revisar la terapéutica empleada en una serie de 46 pacientes atendidos en un periodo de 8 años comprendido de Julio de 1995 a Julio 2003 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

III. JUSTIFICACIÓN

Revisar la experiencia y los criterios terapéuticos utilizados en niños con Enfermedad Trombótica, los conocimientos farmacológicos su disponibilidad en México y los recursos utilizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, así como los resultados obtenidos con el tratamiento.

IV. MATERIAL & MÉTODOS.

1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Estudio retrospectivo.
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Todos los pacientes reportados al egreso hospitalario con diagnóstico de enfermedad trombotica.
3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Pacientes en los cuales no se corroboró la presencia de enfermedad trombotica.
4. NO. CASOS: Revisión de 90 expedientes con diagnóstico al egreso de enfermedad trombotica en un periodo comprendido de Julio de 1995 a Julio de 2003 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se excluyeron 45 expedientes en los cuales no se corroboró la enfermedad trombotica.
5. RECURSOS TERAPÉUTICOS:
 - ✓ Heparina estándar
 - ✓ Heparinas de bajo peso molecular: enoxaparina y fraxiparina
 - ✓ Trombolíticos: Factor activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA) y estreptoquinasa (EK)
 - ✓ Anticoagulantes orales: acenocumarina
 - ✓ Antiagregantes plaquetarios: ácido acetil salicílico (ASA), dipiridamol, otros (naproxen, ibuprofeno).
 - ✓ Quirúrgico
 - ✓ Plasma fresco congelado (PFC)
 - ✓ Ninguno

V. RESULTADOS.

PACIENTES:

De los 45 expedientes, en los cuales se corroboraron eventos de trombosis, 18 de ellos (40%) corresponde a pacientes masculinos y 27 (60%) a pacientes femeninos. (Gráfica 1).

Se analizaron 52 eventos, de los cuales 20 (38.46%) se presentaron en pacientes masculinos y 32 en pacientes femeninos (61.53%)(Tabla 2).

La edad de presentación fue de 2 hrs de vida extrauterina (VEU) a 16 años 4 meses, siendo el grupo más afectado el de los lactantes (32.7%) (Gráfica 2), (Tabla 2).



Gpos. Edad (días, años)	Sexo (%)		Total (%)
	Femenino	Masculino	
0-28 d	10 (19.2)	1 (1.9)	11 (21.7)
28d-2 a	10 (19.2)	7 (13.5)	17 (32.7)
3 – 5 a	3 (5.8)	2 (3.8)	5 (9.6)
6 – 12 a	5 (9.6)	4 (7.7)	9 (17.3)
13 – 18 a	4 (7.7)	6 (11.5)	10 (19.2)
Total	32 (61.5)	20 (38.4)	52 (99.9)



LOCALIZACIÓN:

El sitio más frecuente de presentación fue en extremidades con 21 de 52 eventos (40.35%) y de estos las extremidades inferiores fueron las más afectadas con 19 eventos (36.5%), seguido de eventos en grandes vasos que incluyen aorta, pulmonar y venas cavas.

Los eventos fueron más frecuentes en sistema venoso (57.7%) que arterial (42.3%) (Tabla 3).

TABLA 3.
SITIO DE TROMBOSIS

LOCALIZACIÓN	ARTERIAL(%)	VENOSO(%)	TOTAL(%)
Cardíaco	8 (15.4)	*****	8 (15.4)
Extremidades	Sup	2 (3.8)	2 (3.8)
	Inf	8 (15.4)	19 (36.5)
SNC	1 (1.9)	6 (11.5)	7 (13.4)
Gdes. Vasos	2 (3.8)	7 (13.4)	9 (17.5)
Mesentérico	*****	6 (11.5)	6 (11.5)
Otros	*****	1 (1.9)	1 (1.9)
Total	22 (42.3)	30 (57.7)	52 (99.8)
Gdes vasos: venas cavas (superior y/o inferior), aorta y vena y/o arteria pulmonar.			
Mesentérico: vena y/o arteria renal, esplénica o renal.			

TRATAMIENTO:

El tratamiento utilizado fue en base a uno o más de los siguientes agentes: heparina estándar, heparina de bajo peso molecular (enoxaparina y fraxiparina), factor activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA), estreptoquinasa (EK), ácido acetil salicílico (ASA), otros antiagregantes plaquetarios (dipiridamol, naproxen, ibuprofeno), anticoagulantes orales (acenocumarina), cirugía y plasma fresco congelado. (Tabla 4).

El uso de pentoxifilina y sesiones en cámara hiperbárica para limitar los sitios de trombosis se utilizaron principalmente en pacientes con eventos a nivel de extremidades o piel.

El uso de plasma fresco congelado se administró en pacientes con sospecha de trombofilia hereditaria y aquellos en los cuales se administró algún tipo de tratamiento trombolítico (rtPA y/o EK).

El uso de heparina (estándar + bajo peso molecular) fue el tratamiento más utilizado (31 pacientes; 59.6%), y el uso de estreptoquinasa el menos utilizado (4 pacientes; 7.7%). (Tabla 4).

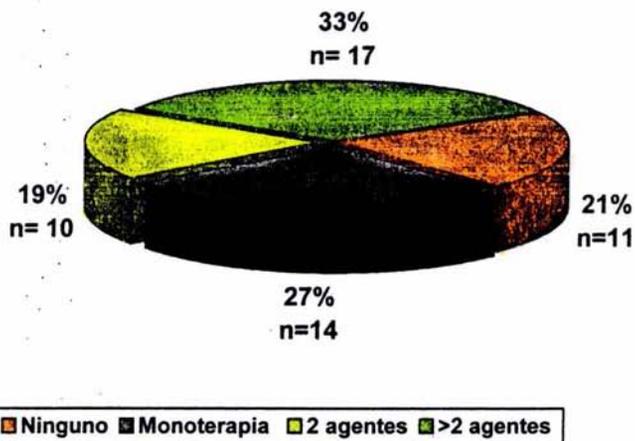
El tratamiento combinado (27 pacientes; 52 %) fue el más utilizado en comparación de la monoterapia (14 pacientes; 27 %) (Tabla 4). Un total de 11 eventos de trombosis no recibieron tratamiento alguno (21 %). (Tabla 4 y 5) (Gráfica 3)

TABLA 4.
TRATAMIENTO UTILIZADO

# Evento	HE	EH	FH	rPA	EK	ASA	AAP	Qx	ACO	PFC	N	Secuelas
1											*	O-NAT
2	*				*	*		*		*		D-AT
3	*											D-NAT
4											*	N
5							*					N
6	*					*						N
7	*											SNC-NAT
8	*					*						SNC-AT
9											*	N
10	*				*					*		SNC-AT
11					*					*		D-NAT
12	*					*						D-NAT
13	*				*					*		D-NAT
14			*						*			SNC-NAT
15			*									SNC-NAT
16											*	D-NAT
17	*											D-NAT
18						*				*		SNC-AT
19											*	D-AT
20											*	SNC-AT
21								*				N
22	*											D-NAT
23								*				N
24	*			*						*		N
25	*					*			*			N
26								*				N
27	*					*		*				N
28											*	N
29	*	*		*				*		*		D-NAT
30						*						SNC-AT
31	*						*					N
32											*	D-NAT
33		*								*		SNC-AT
34	*					*	*					D-NAT
35						*						SNC-AT
36	*					*						O-AT
37	*					*	*					N
38											*	D-AT
39	*					*	*					N
40								*				N
41								*				N
42			*			*						N
43	*		*			*						N
44	*					*			*			N
45	*	*		*					*	*		N
46	*					*			*	*		E-AT
47											*	N
48											*	N
49	*			*					*	*		N
50		*							*	*		E-AT
51	*											D-AT
52	*			*						*		N
Total	26	4	4	5	4	17	5	8	6	13		11

HE: heparina estándar. EP: enoxaparina. FP: fraxiparina. rPA: factor activador plasminogéno tisular recombinante. EK: estreptoquinasa. ASA: ácido acetilsalicílico. AAP: antiagregante plaquetario. Qx: cirugía. ACO: anticoagulantes orales. PX: pentoxifilina. PFC: plasma fresco congelado. N: ninguno.
SECUELAS: AT: asociado trombosis. NAT: no asociado trombosis. O: otras. E: extremidades. SNC: sistema nervioso central. D: defunciones. N: ninguna.

Gráfica 3
TERAPIA UTILIZADA



HEPARINA: El tratamiento con heparina fue el más utilizado en los pacientes con eventos trombóticos, y de estas la heparina estándar (no fraccionada) fue la mayormente administrada.

De los 41 eventos que recibieron algún tipo de tratamiento, la heparina se utilizó en 36 de ellos (87.8%), y en 25 de estos casos combinada con otros agentes terapéuticos (61%). (Tabla 5).

La heparina estándar se administró de dos maneras diferentes: en bolos y/o en infusión continua, vía intravenosa.

Las dosis administradas fueron:

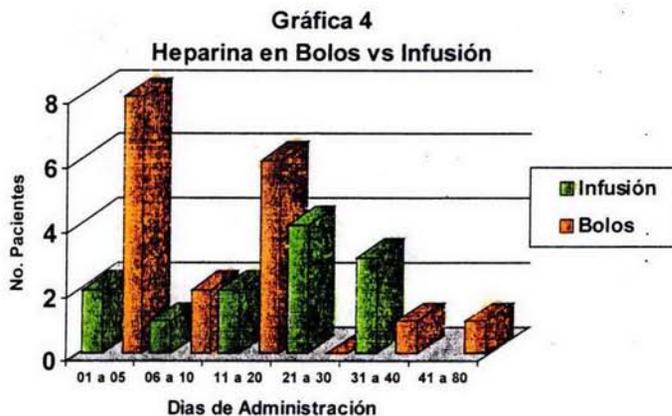
- ✓ Heparina en infusión: desde 10 hasta 40 U/kg/hr, con un promedio de administración de 23 U/kg/hr, por un periodo de 26 días en promedio (rango de 1 a 33d). (Gráfica 4)
- ✓ Heparina en bolos: desde una dosis de 30 hasta 250 U/kg/do en bolo, con una dosis promedio de 120 U/kg/do por un periodo promedio de 16.3 días de administración (rango 1 hasta 84 días). (Gráfica 4)

De las 4 defunciones asociadas a trombosis, 2 de ellas no recibieron ningún tratamiento, y de las otras 2 una recibió tratamiento con monoterapia con heparina y la otra con más de 2 agentes terapéuticos (Paciente No. 2).

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

TERAPIA	NO. PACIENTES (%)
Heparina	6 (11.5)
Cirugía	5 (9.6)
Antiagregantes plaquetarios	3 (5.8)
Heparina + AAP	10 (19.2)
Heparina + AAP + ACO	3 (5.8)
Heparina + TL + PFC	5 (9.6)
Heparina + otro manejo	7 (13.5)
Otros manejos	2 (3.8)
Ninguno	11 (21.1)
Total	52 (99.9)

Heparina: heparina estándar y/o de bajo peso molecular. AAP: antiagregantes plaquetarios (ASA y/o otros AAP). ACO: anticoagulantes orales. TL: trombolíticos (rtPA y/o EK). PFC: plasma fresco congelado. Otro manejo: incluye cirugía y/o TL y/o AAP y/o ACO y/o PFC.



FIBRINOLÍTICOS: el rtPA u EK se utilizó en 9 pacientes, nunca de manera como monoterapia, y siempre asociado a plasma fresco congelado. (Tabla 4). De los 9 pacientes en los que se administró algún tipo de fibrinolítico, se registró una mortalidad de 4 pacientes (44%), pero es importante hacer notar que en aquellos pacientes en los cuales se administro este tipo de terapia, los eventos tromboembólicos principalmente fueron venosos, de grandes vasos, intracardiacos, o de extensión considerable, por lo que se puede suponer que aquellos eventos con grandes trombos, que son extensos o profundos y de gravedad considerable podrían tratarse con este tipo de terapia.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS: El principal antiagregante plaquetario utilizado fue el ácido acetilsalicílico el cual se administró en 17 eventos de trombosis (32.7%), y solamente en 5 ocasiones se administró uno diferente al ASA (9.6%); pero de estos 5 eventos, solamente en 3 no se asoció o cambió por ASA (5.7%). Dichos antiagregantes se utilizaron en combinación con heparina en 13 eventos (26% de los casos), solamente en 3 casos como monoterapia (5.7%), y en un solo caso con alguna otra modalidad de tratamiento (1.9%). (Tabla 5).

En general el uso de AAP se inició en los primeros 3 días en promedio posterior al inicio del tratamiento con heparina. Solamente en 3 casos se inició al egreso del paciente o al suspender el tratamiento con heparina.

ANTICOAGULANTES ORALES: la acenocumarina fue el anticoagulante usado en todos los casos, ya que otros tipos de ACO no existen en nuestro medio. El tratamiento con esta se indicó en 6 casos de trombosis (11.5%), y en 3 de los mismos se asoció al tratamiento con heparina (Tablas 4 y 5), en promedio 3 días previos a la suspensión de la misma. Es importante mencionar que el uso de la acenocumarina se limitó en 5 de los 6 casos a pacientes mayores de 3 años de edad. Solamente se registró un paciente con hemorragia intracraneal asociada al uso de los mismos (16.6%).

MORBIMORTALIDAD:

De los eventos de trombosis registrados, en 34 de ellos (65.4%) no se presentaron secuelas posteriores atribuibles al evento. (Tabla 6) (Gráfica 5).

▪ **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:** En 10 pacientes (19.2%) se presentó alguna secuela a nivel de sistema nervioso central (SNC), incluyendo epilepsia secundaria, hemiparesias corporales, ceguera, etc, pero solamente 7 de ellos pudieron atribuirse al evento trombótico (13.5%). De las secuelas secundarias al evento trombótico, la mayoría fueron secundarias a localización venosa (5 pacientes; 9.6%) en comparación con eventos arteriales (2 pacientes; 3.9%).

♦ **EXTREMIDADES:** Otras secuelas en los pacientes fueron aquellas con afección de extremidades, las cuales en total fueron en 2 pacientes (3.8%), y en ambos incluyeron amputación espontánea y/o quirúrgica de ortijos por necrosis de los mismos. Ambos pacientes tuvieron trombofilia hereditaria (deficiencia de proteína C), y ambos además al ingreso presentaron un síndrome de necrosis cutánea extensa (**púrpura fulminans**) lo cual dejó zonas con cicatrización residual profundas con secuelas físicas.

TABLA 6.
SECUELAS ASOCIADAS A TROMBOSIS

SECUELAS		PACIENTES (%)			TOTAL(%)
SNC	Asociada	Arterial	2 (3.9)	7 (13.5)	10 (19.2)
		Venoso	5 (9.6)		
	No asociada	3 (5.7)			
Otras	Asociada	1 (1.9)			2 (3.8)
	No asociada	1 (1.9)			
Ninguna	Asociada	20 (38.5)			34 (65.4)
	Abandono	4 (7.7)			
	Defunciones	10 (19.2)			
Defunciones	Asociada	4 (7.7)			14 (26.9)
	No asociada	10 (19.2)			
Extremidades		2 (3.8)			2 (3.8)

* Defunciones no asociadas a evento trombotico

◆ **OTRAS:** En dos pacientes (3.8%) se documentó daño hepático secundario, pero solo uno de ellos atribuible al evento trombotico (1.9%).

◆ **ABANDONO:** Cuatro pacientes (7.7%) abandonaron citas de seguimiento posterior al evento de trombosis, sin documentarse secuelas previo al abandono.

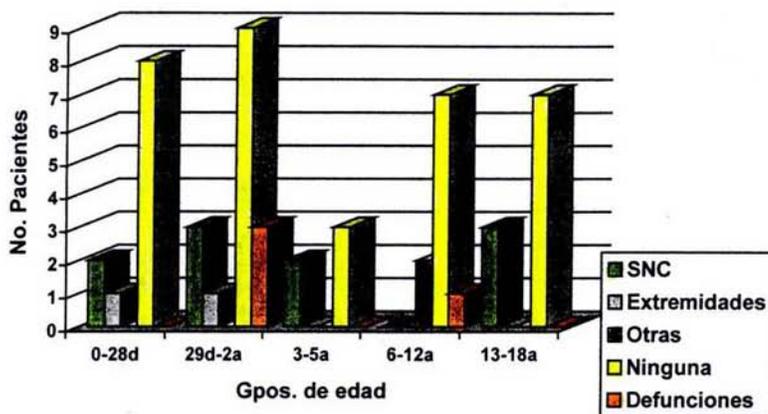
◆ **MORTALIDAD:** La mortalidad global de los pacientes estudiados fue de 14 fallecimientos (26.9%). Las defunciones atribuidas a eventos de trombosis fueron solamente 4 (7.7%), y las 10 restantes (19.2%) atribuidas a patologías de base u otras complicaciones. (Tabla 6).

De las 14 defunciones registradas, 4 de ellas (28.5%) se relacionaron con eventos tromboticos, y las 4 se asociaron con la presencia de trombosis a nivel intracardiaco o de grandes vasos (venas cavas, arteria pulmonar o aorta).

De 11 pacientes a los cuales no se les dio tratamiento para el evento trombotico, 6 fallecieron (54.5%); pero solamente 2 en relación probable al mismo evento (18.1%), y los otros 2 eventos de defunción asociados a trombosis si recibieron tratamiento: en uno de los casos monoterapia con heparina y el otro con multiterapia (heparina +EK + ASA + Qx).

De los pacientes que fallecieron en 4 de ellos se administró un agente antifibrinolitico, generalmente por la localización, extensión y gravedad del evento tromboembolico.

Gráfica 5
DEFUNCIONES ASOCIADAS
A TROMBOSIS



VI. DISCUSION.

A pesar de que la literatura refiere como principal edad de presentación de los eventos trombóticos o tromboembólicos en niños el periodo neonatal y la lactancia y el segundo pico de incidencia en la adolescencia, en la mayoría de nuestra serie se registro solamente en la lactancia.

Los principales factores asociados correlacionan con la literatura en cuanto al uso de accesos vasculares, infecciones y en un pequeño porcentaje el uso de medicamentos, trombofilia hereditaria, etc. (Datos no mostrados).

El tratamiento administrado en los pacientes se han basado en las recomendaciones pediátricas, pero se tienen limitaciones en cuanto a la disponibilidad de algunos recursos terapéuticos, como las heparinas de bajo peso molecular autorizadas por la Food and drug administration (FDA), el rtPA y EK.

Otro punto importante que llama la atención, es que a pesar de que la principal recomendación actual para el uso de heparina estándar es una dosis de impregnación en bolo de 75-100 U/kg/DU, seguido de infusión de 25 U/kg/hr en menores de 1 año y 18 a 20 U/kg/hr en mayores de 1 año para tener

un TTPa entre 65 a 80" (o lo doble del basal), en nuestra serie no se pudo alcanzar el TTPa ideal por lo que las dosis se incrementaron hasta una dosis de infusión de 40 U/kg/hr. Esto puede ser debido en parte a que la actividad de la heparina se ve disminuida si esta no se conserva a una temperatura ambiente fresca (4-8°C o en refrigeración preferentemente, en la charola inferior), fuera del alcance de la luz solar, y al administrarse no se diluye y se recambia como máximo cada 4 hrs, ya que esto pudo contribuir a un poco actividad. Otra variable que no se tomó en cuenta en el estudio al analizar a los pacientes, es que aquellos con desnutrición pueden cursar con deficiencias de antitrombina III, la cual es requerida para una adecuada efectividad de la heparina. Así mismo en el periodo neonatal existe una deficiencia "fisiológica" de ATIII, la cual alcanza valores similares a los del adulto entre los 6 meses de vida extrauterina y los 2 años de vida.

Existen estudios que demuestran claramente la utilidad de bajas dosis de ASA (5-8 mg/kgd) para prevenir eventos de trombosis y en ocasiones contribuir a mejorar los mismos por incremento en la fluidibilidad sanguínea, por lo que es importante tener en cuenta este recurso terapéutico como una alternativa prácticamente indispensable en los pacientes con trombosis, con sus respectivas limitaciones.

Hay pacientes en los cuales se documentaron trombosis que podrían comprometer la vida (como intracardiacos o en grandes vasos), en los cuales se indicó la administración de rtPA, pero por falta del recurso no se administró, y 4 de ellos fallecieron.

En los pacientes en los cuales no se dio un tratamiento para la trombosis se incluyen 2 con Tumor de Wilms y trombosis secundaria, en los cuales solamente se administró quimioterapia, y 4 en los cuales por la inestabilidad del paciente el uso de terapia antitrombótica generaba un riesgo mayor que posiblemente el beneficio (pacientes con coagulación intravascular secundario a infecciones, y con sangrado activo que no cedía con administración de hemoderivados).

El uso de hemoderivados no se asoció en nuestra serie a eventos de trombosis, y en general el tratamiento con plasma fresco congelado se ha utilizado como tratamiento profiláctico y coadyuvante de otras terapias.

El uso de anticoagulantes orales también se encuentra limitado en niños, y la warfarina, la cual está aceptada por la FDA para el tratamiento de trombosis o estados pretrombóticos, no es fácil de adquirir en nuestro medio, además de las limitaciones para su adecuado seguimiento.

Como se puede observar en este panorama presentado, los eventos de trombosis en niños requieren especial atención y consideraciones actuales sobre su tratamiento, para así disminuir la mortalidad y las secuelas. Sería importante poder tener al alcance recursos para el estudio prenatal de trombofilia hereditaria, estudio preciso por gabinete de sitios de trombosis, así

como un panel completo para ensayos de coagulación accesibles a instituciones de concentración.

VII: CONCLUSIÓN.

Es importante continuar la investigación en pacientes pediátricos con eventos de trombosis para poder así generar lineamientos adecuados de tratamiento que puedan ser extrapolados a poblaciones con carencias económicas como en nuestro medio.

Además es importante en nuestra institución realizar una guía del mejor manejo establecido para los pacientes con trombosis, incluyendo factores adquiridos y hereditarios, así como el sitio de trombosis, ya que esto podría contribuir a disminuir la morbimortalidad encontrada, a pesar de que la misma no fue significativa.

Los nuevos agentes anticoagulantes y fibrinolíticos, de los cuales ya existen reportes clínicos, aún están pendientes de mostrar su eficacia en la población pediátrica, por lo cual no los recomendamos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Jörnøycke JM, et al. Desórdenes de coagulación. Ped. Rev, Mar 2001,24(3):
2. Warrior I. Desórdenes Trombóticos en lactancia e infancia. Ped Ann, Sep 2001, 30(9):558
3. Bick RL. Defectos de la Función Plaquetaria asociadas con Hemorragia o Trombosis. Med Clin North Am, May 1994; 78(3): 577
4. He L, et al. Cofactor II de Heparina inhibe trombosis arterial después de daño endotelial. J Clin invest, Ene 2002: 109(2): 213
5. Hoppe C, et al. Trombosis Pediátricas. Ped Clin North Am, Dic 2002; 49(6):
6. Levine JS, et al. El síndrome antifosfolípido. N Engl J Med, Mar 2002; 346(10): 752
7. Toulon P, et al. Escrutinio de factores de riesgo para trombosis utilizando una nueva generación de ensayos desarrollados para evaluar la funcionalidad de la vía anticoagulante de la proteína C. Hem/Oncol Clin North Am, Abr 2000; 14(2): 379.
8. Wilman B. Sistema de enzimas fibrinolíticas: Principios básicos y relación con trombosis arterial y venosa. Hem/Oncol Clin North Am, Abr 2000; 14(2): 325.
9. Avances recientes en anticuerpos antifosfolípidos y síndromes antifosfolípidos en la población pediátrica. Lupus, 2002; 11: 4
10. Whiteman T, et al. Estados Hipercoagulables. Hem/Oncol Clin North Am, Abr 2000; 14(2): 355.
11. Streif W, et al. Terapia antitrombótica en niños. Curr Opin Pediatr, 1999, 11: 56.
12. Hirsh J, et al. Guía de terapia anticoagulante: Heparina. Circulation, Jun 2001; 103: 2994.
13. Forster A, et al. Activador del plasminógeno tisular para el tratamiento de trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. Chest, Feb 2001; 119 (2): 572.

14. Monagle P, et al. Terapia antitrombótica en niños. Chest, Ene 2001; 119 (Supp 1): 344s.
15. Marchetti M, et al. Heparina de bajo peso molecular versus warfarina para profilaxis secundaria de tromboembolismo venoso: un análisis de costo-eficacia. Am J Med, Ags 2001; 111: 130.
16. Massicotte P, et al. Heparina de bajo peso molecular en pacientes pediátricos con enfermedad trombótica: un estudio de dosis ideal. J Pediatr, Mar 1996; 128 (3): 313.
17. Undas A, et al. Coagulación sanguínea en el sitio de lesión microvascular: efectos de bajas dosis de aspirina. Blood, Oct 2001; 98 (8): 2423.
18. Patrono C, et al. Drogas activadoras de plaquetas. La relación de dosis total, eficacia y efectos secundarios. Chest Ene 2001; 119 (Supp 1): 39s.
19. Jeffrey I, et al. Nuevas drogas anticoagulantes. Chest, Ene 2001; 119 (Supp 1): 95s.
20. Radosevich M. Seguridad de medicinas recombinantes y derivados plasmáticos para el tratamiento de coagulopatías. Hem/Oncol Clin North Am, Abr 2000; 14(2): 459.